

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Sotorasibe para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior. (UAT 150)

No dia 18 de fevereiro de 2025, na 37ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Sotorasibe para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da UNIÃO NACIONAL DAS INSTITUIÇÕES DE AUTOGESTÃO EM SAÚDE (UNIDAS). Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE): O estudo pivotal que embasa a submissão apresenta certeza de evidência baixa ou muito baixa para todos os desfechos analisados (SG,SLP,EA,QUALIDADE DE VIDA) . Quanto ao estudo econômico, AIO não considerou comparador na CMED de laboratório distinto, custo 28% inferior, comprometendo as estimativas apresentadas. Nenhuma agência internacional incorporou a medicação nas condições propostas para o Brasil. Manifestamos nossa recomendação DESFAVORÁVEL a incorporação neste momento.
- Associação Médica Brasileira (AMB) e Associação Brasileira de Asmáticos (ABRA) endossam a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC e são favoráveis à incorporação da UAT150 – Sotorasibe com o devido acompanhamento e monitoramento da incorporação.
- O Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do RJ (NUDECON/RJ) e o Conselho Nacional de Saúde (CNS) são favoráveis à incorporação.
- União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) não concorda com a incorporação da tecnologia em questão. Não foram feitos estudos comparativos entre

o sotorasibe e demais alternativas. Ao se comparar o sotorasibe com o docetaxel não ficou demonstrado ganho em termos de SLP (desfecho primário) pois além de haver uma diferença de somente 1 mês entre os grupos, essa diferença não foi clinicamente significativa. Não houve comprovação de aumento de sobrevida global (SG). Além disso, o sotorasibe mostrou maior toxicidade (inclusive com EA graves em maior proporção do que o comparador). Também não há efeitos comprovados em melhora da qualidade de vida. Para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada baixa ou muito baixa. O crossover entre os grupos aumentou a incerteza quanto ao real benefício do sotorasibe. Os estudos possuem limitações metodológicas importantes que comprometem as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos disponíveis. Também existe grande incerteza quanto ao impacto orçamentário incremental. Entendemos que existe uma lacuna de terapia alvo para pacientes com a mutação KRAS G12C e que é necessária a busca de uma terapia que preencha esse nicho. Entretanto, os resultados do estudo CodeBreak 200 não favorecem a incorporação do sotorasibe.

- Confederação Nacional da Indústria (CNI): A tecnologia avaliada, traria certamente benefícios aos usuários com a doença e mutação genética em questão, por ser a única opção terapêutica disponível no momento, além de ser de uso oral. No entanto, devido às inconsistências na AIO, sugere-se a não incorporação, esperando-se que os resultados corretos sejam apresentados na audiência/consulta pública.
- A Unimed do Brasil acompanha a posição da UNIDAS e não recomenda a incorporação do sotorasibe conforme a solicitação do demandante.
- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE) não recomenda a incorporação se sotorasibe para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação KRAS G12C que tenham utilizado previamente tratamento sistêmico. A evidência principal da tecnologia, pivotal CodeBreak 200, é um estudo de fase III, randomizado, aberto e sem cegamento dos grupos (sotorasibe e docetaxel). O desenho do estudo ser aberto é uma limitação importante metodológica do ECR pivotal, visto que implica em um alto risco de viés do resultado apresentados. Ainda, a SLP apresentada apresenta um ganho de 0,9 meses no grupo sotorasibe, dado que mostra a pequena magnitude do benefício. Ainda, o intervalo de confiança do HR calculado para SG pode significar a redução de 33% ou em aumento do risco de morte em 33%, sendo não significativo. Ademais, destaca-se que o impacto orçamentário está subestimado, devido aos dados utilizados para custos de comparador e para a premissa de difusão de mercado.
- Associação Brasileira de Talassemia (ABRATA), Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) e Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS) são favoráveis à incorporação da UAT 150 - Sotorasibe e endossam a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC).
- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) e Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) acompanham manifestações da UNIDAS e ABRAMGE, sendo desfavoráveis à incorporação
- O Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) não recomenda, neste momento, a incorporação do sotorasibe para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação KRAS G12C, em pacientes que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior. A posição se baseia na incerteza dos benefícios clínicos, evidenciada pela

ausência de impacto significativo na sobrevida global, pela certeza da evidência variando de baixa a muito baixa nos desfechos avaliados e pelo alto impacto orçamentário estimado. Considerando a sustentabilidade do sistema de saúde, recomenda-se o acompanhamento de novos estudos e dados em vida real para futura reavaliação.

- Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) se coloca favorável a UAT 150, ou seja, a utilização do sotorasibe (Lumakras®) para o tratamento de adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação KRAS G12C, após pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior. O sotorasibe demonstrou superioridade significativa em comparação à quimioterapia com docetaxel, mostrando melhores resultados em termos de taxa de resposta global, duração da resposta, controle da doença e sobrevida livre de progressão, além de um perfil de segurança mais favorável. Embora não tenha sido comparado diretamente com o esquema de docetaxel associado ao ramucirumabe, a evidência disponível sugere que o sotorasibe oferece vantagens tanto em eficácia quanto em qualidade de vida, com menor toxicidade. Assim, o uso de sotorasibe representa uma opção terapêutica promissora para esta população de pacientes.
- Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), bem como a manifestação da AFAG e é favorável a incorporação da UAT150 – Sotorasibe com o devido acompanhamento e monitoramento da incorporação.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



Lumakras® (sotorasibe) no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático

Reunião COSAÚDE

Janeiro de 2025

AMGEN



Conflito de interesse:

Gabriel Marasco

Economic Modelling Lead na ORIGIN Health, empresa de consultoria que atende Indústrias Farmacêuticas, Operadoras de Saúde, Sociedades Médicas, entre outros. A ORIGIN foi responsável por auxiliar a Amgen na elaboração do dossiê submetido.



AMGEN

Conflito de interesse:

Dr. Fernando Moura

*Oncologista Clínico e Coordenador do Programa de Medicina de Precisão
Centro de Oncologia e Hematologia Família Dayan-Daycoval (Hospital Israelita Albert
Einstein – São Paulo)*

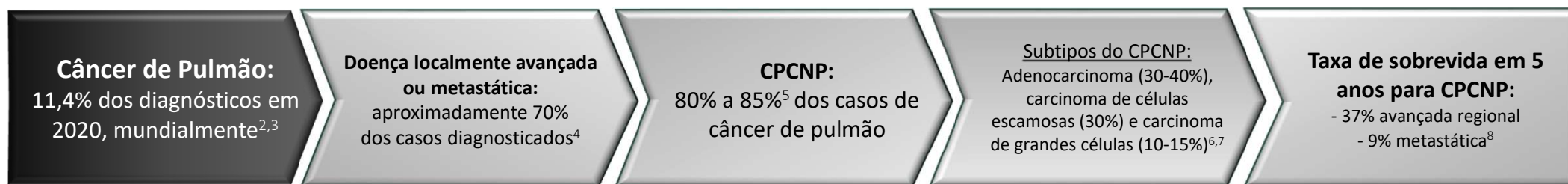
De acordo com resolução 1931/2009 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro que:

- PI ou Co-Investigador: Estudos clínicos – MSD, BMS, Bayer, Janssen, Acumark, Amgen
- Não participo de Advisory Boards
- Não possuo conflitos de interesse para essa apresentação e discussão
- Não possuo ações ou participações em nenhuma companhia farmacêutica
- Consultoria: Amgen



Câncer de Pulmão

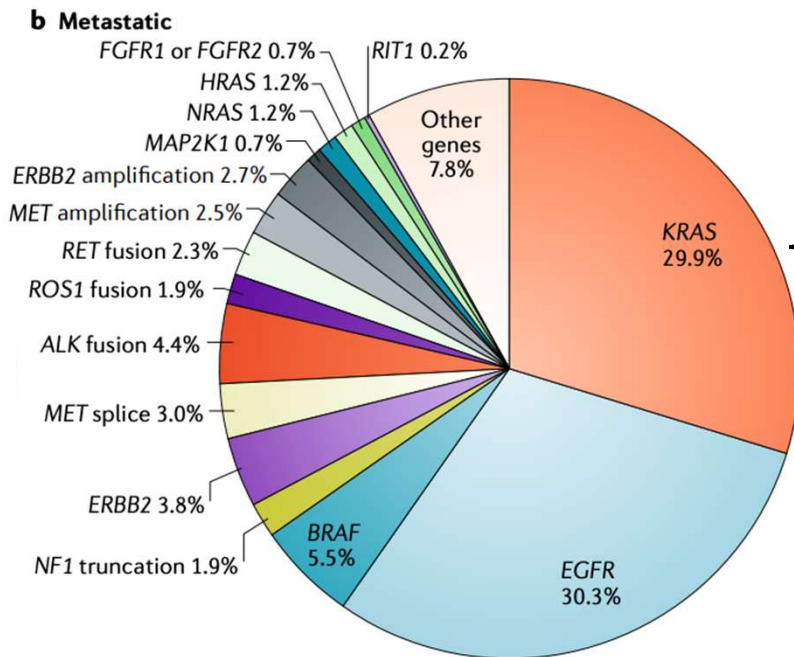
- ✓ No Brasil: 32.560 novos casos o triênio de 2023 a 2025.¹
- ✓ Mortalidade no Brasil (2020):
 - **16.009** óbitos por câncer de pulmão em homens (15,46 por 100 mil homens).¹
 - **12.609** óbitos por câncer de pulmão em mulheres (11,65 por 100 mil mulheres).¹
- ✓ Dois principais tipos: câncer de células pequenas e câncer pulmão de células não pequenas (CPCNP).¹



Alterações moleculares



- ✓ Os perfis moleculares são diferentes para a doença associada ou não ao tabagismo¹;
- ✓ Os marcadores moleculares podem predizer o prognóstico e a sensibilidade ao tratamento¹:
 - Define os mecanismos de resistência à terapia.¹
- ✓ Principais mutações e rearranjos nos genes detectados no câncer de pulmão ^{2,3}:



- Proto-oncogene KRAS -> proteína G com atividade intrínseca de GTPase;
- Relatadas em **20% a 30% dos adenocarcinomas de pulmão**;
- Encontradas com maior frequência em **pessoas expostas ao tabaco**:
 - Relatadas em aproximadamente 5% dos pacientes que nunca utilizaram tabaco.
- **Maior incidência** em **homens** e em pessoas **brancas**;
- **Prognóstico de baixa sobrevida** em comparação a tumores sem mutação no *KRAS*.

Mutação **KRAS G12C**: pontual; substitui glicina por cisteína no códon 1.⁴

- Corresponde de 40% a 50% de todas as mutações em *KRAS*;
- Afeta a sinalização celular -> promove a proliferação e sobrevivência das células.

KRAS: *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*.



Tratamento



Evolução do tratamento do CPNPC na última década:

- Terapias direcionadas
- Imunoterapias.^{1,2,3}



Tratamento do CPCNP é determinado a partir de(o):

- Características moleculares do tumor;
- Estágio da doença;
- Estado clínico;
- Função pulmonar.^{1,2,3}

Ministério da Saúde – DDT do Câncer de Pulmão - 2014⁴

Radioterapia torácica associada ou não a:

- Quimioterapia / quimioterapia paliativa;
- Radioterapia paliativa com finalidade antálgica ou hemostática;
- Ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada -> com ou sem radioterapia craniana posterior.

Quimioterapia paliativa

Monoterapia ou em associação -> até três linhas de tratamento

Cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe

1ª linha:
cisplatina/carboplatina
+
segundo medicamento

Pacientes com boa capacidade funcional
2ª e 3ª linha:
Monoterapia
de acordo com o esquema
usado anteriormente e o perfil de
segurança e eficácia observados

SBOC – Diretrizes de tratamentos oncológicos - 2024⁵

Pesquisa de mutações para CPCNP

Se disponível, painel de sequenciamento genético

→ NTRK casos de histologia não-escamosa e expressão de PD-L1

**Ausência
ou
desconhecimento de mutação**

1ª linha:

**Imunoterapia isolada ou
combinada à quimioterapia à
base de platina**

De acordo com a expressão de
PD-L1 (<1%, 1%-49%, ≥50%)

Quimioterapia com nível de evidência alto e força de recomendação forte:

- Docetaxel + ramucirumabe;
- Docetaxel + nintedanibe (não escamosa);
- Docetaxel;
- Pemetrexede (não escamosa).

Linhas subsequentes de tratamento:

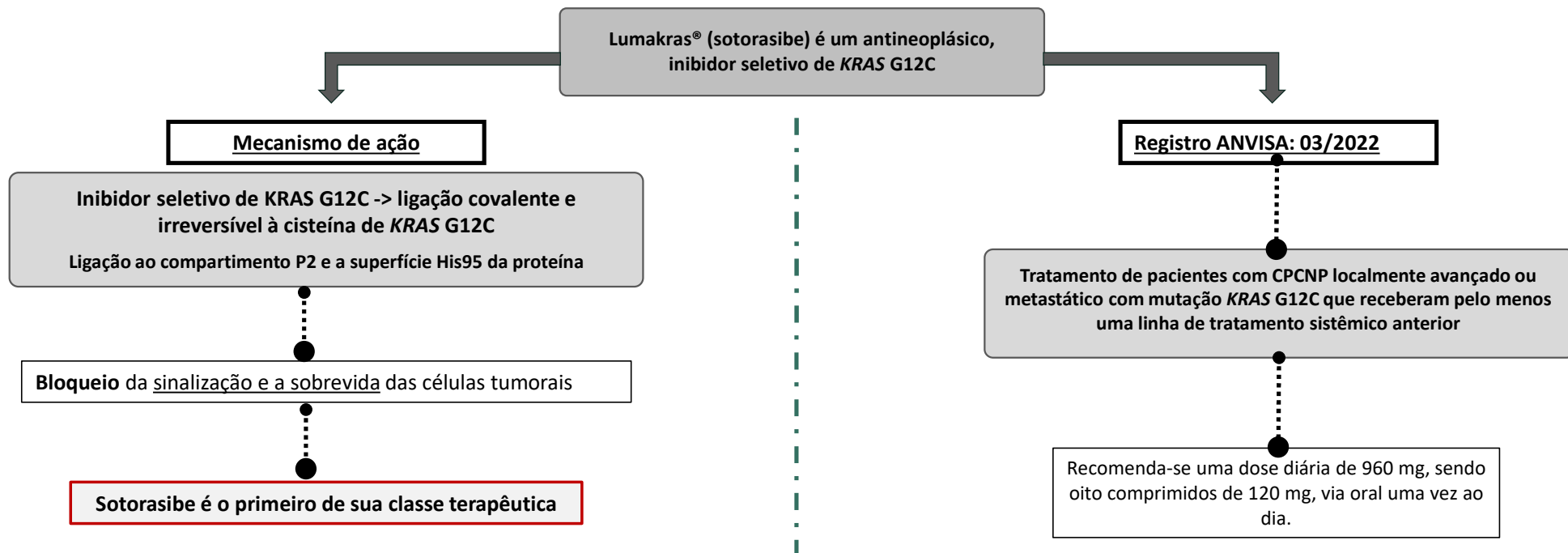
Terapia diferente do(s) esquema(s)
utilizado(s) anteriormente.

Mutação **KRAS G12C** -> **sotorasibe** após falha à quimioterapia à base de platina, combinada ou não à imunoterapia.

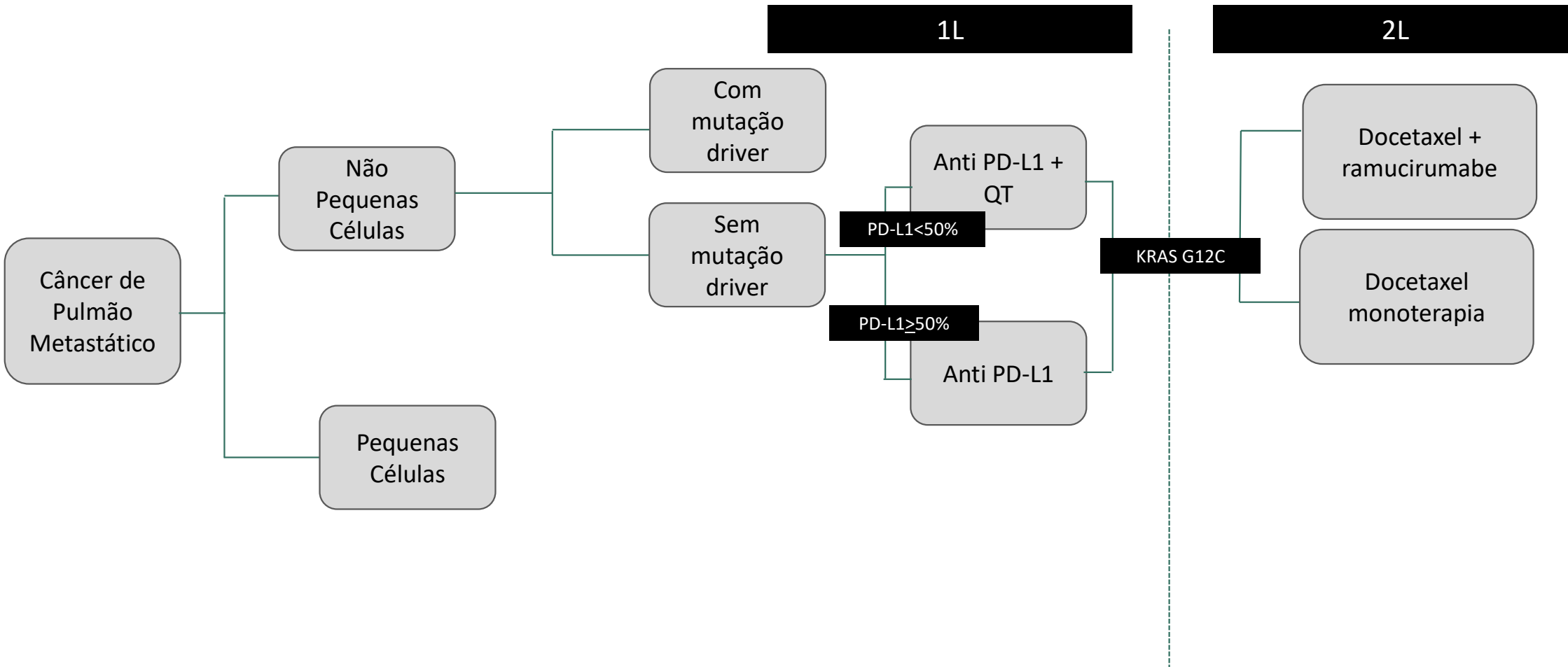


Proposta de DUT - Lumakras® (sotorasibe)

SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Sotorasibe	Pulmão	Tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático com mutação de <i>KRAS</i> G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.



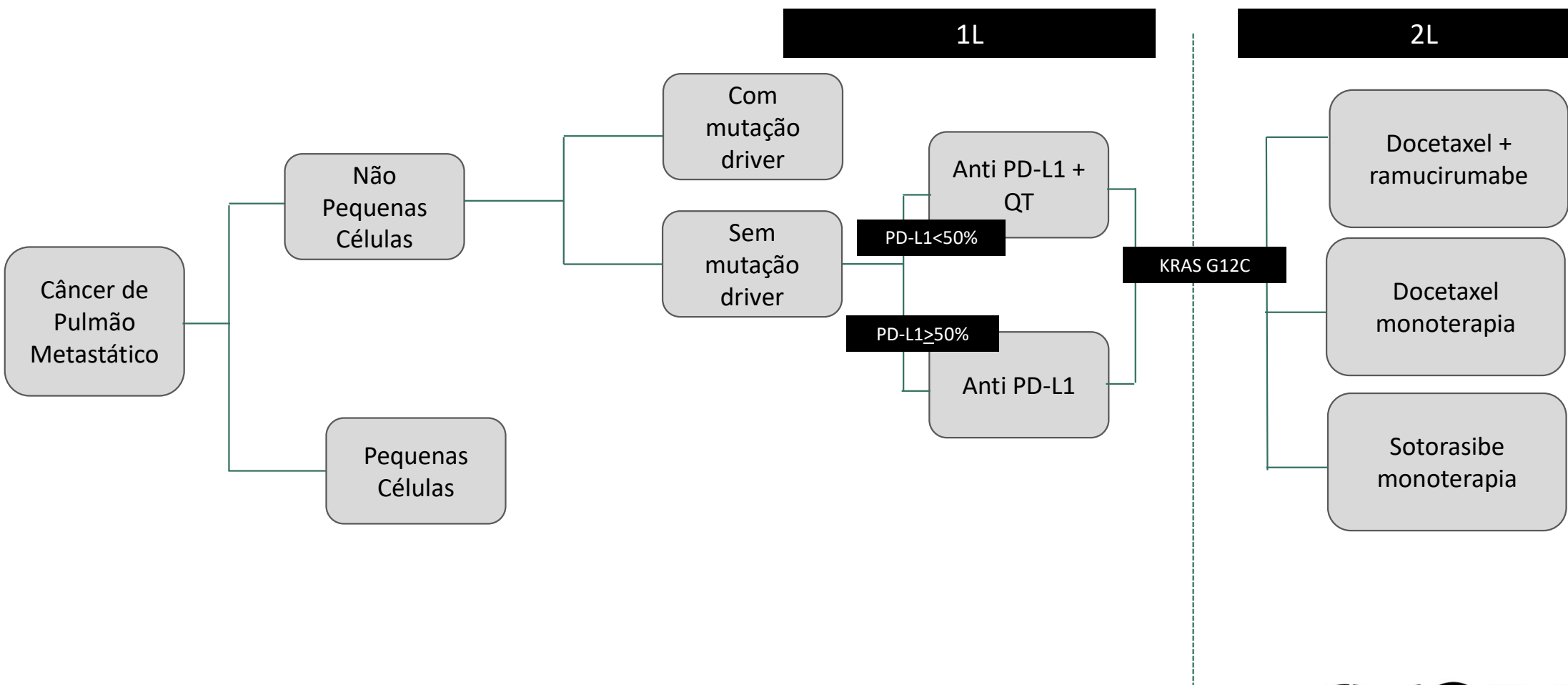
Câncer de Pulmão – Cenário assistencial atual no âmbito da Saúde Suplementar



Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Disponível em <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904785-8>. Ann Oncol. 2023;34(4):358-376.

AMGEN

Câncer de Pulmão – Cenário proposto ANS



Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Disponível em <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904785-8>. Ann Oncol. 2023;34(4):358-376.

AMGEN

Revisão Sistemática da Literatura



Pergunta PICO e publicações incluídas

P - População	Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.
I - Intervenção	Lumakras® (sotorasibe).
C - Comparação	Docetaxel em monoterapia e docetaxel + ramucirumabe.
O - Desfechos	Primários: SLP e SG. Secundários: resposta, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

	Autor	Publicação	Ano
1.	De Langen <i>et al.</i> ¹	<i>The Lancet</i>	2023
2.	Waterhouse <i>et al.</i> ²	<i>Journal of Thoracic Oncology</i>	2023

Não foram encontradas publicações comparando sotorasibe com docetaxel em combinação com ramucirumabe

ECR CodeBreak 200

Pergunta: Lumakras® (sotorasibe) é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação *KRAS* G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior quando comparado à docetaxel e docetaxel + ramucirumabe?

Desenho de estudo: ECR de fase III, aberto, multicêntrico;

População: Pacientes adultos com CPNPC localmente avançado, irressecável ou metastático histologicamente ou citologicamente documentado e com mutação *KRAS* G12C, com progressão da doença após pelo menos uma terapia sistêmica, incluindo quimioterapia à base de platina e um inibidor de checkpoint (combinados ou em linhas individuais);

Intervenção: Sotorasibe 960 mg por via oral uma vez ao dia (n=171);

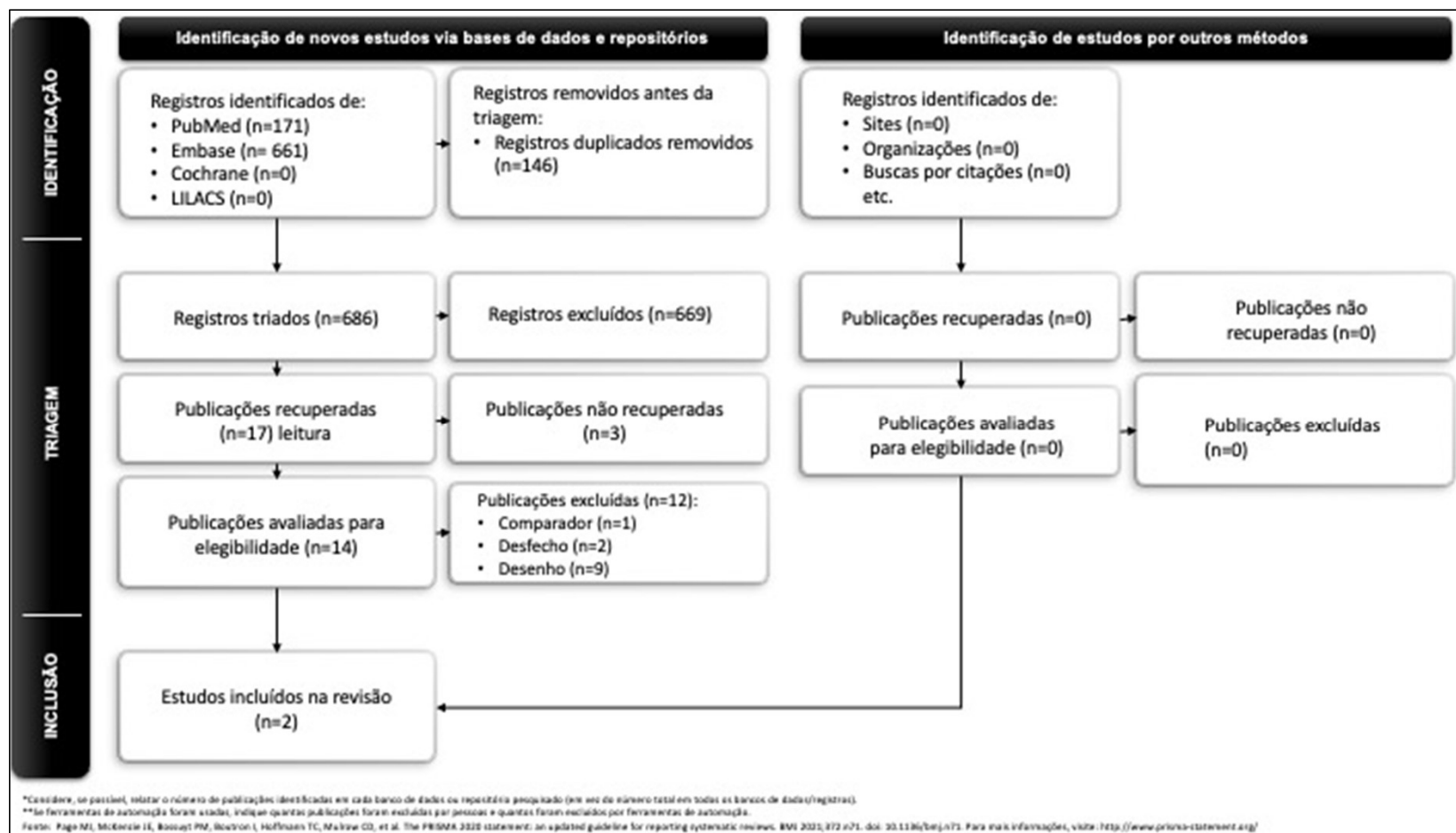
Comparador: Docetaxel 75 mg/m² por via intravenosa a cada três semanas (n=174);

Desfechos primário: SLP

Desfechos secundários: SG, taxa de resposta global, duração da resposta, segurança e QVRS.

CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas; *KRAS*: *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde

Resultado



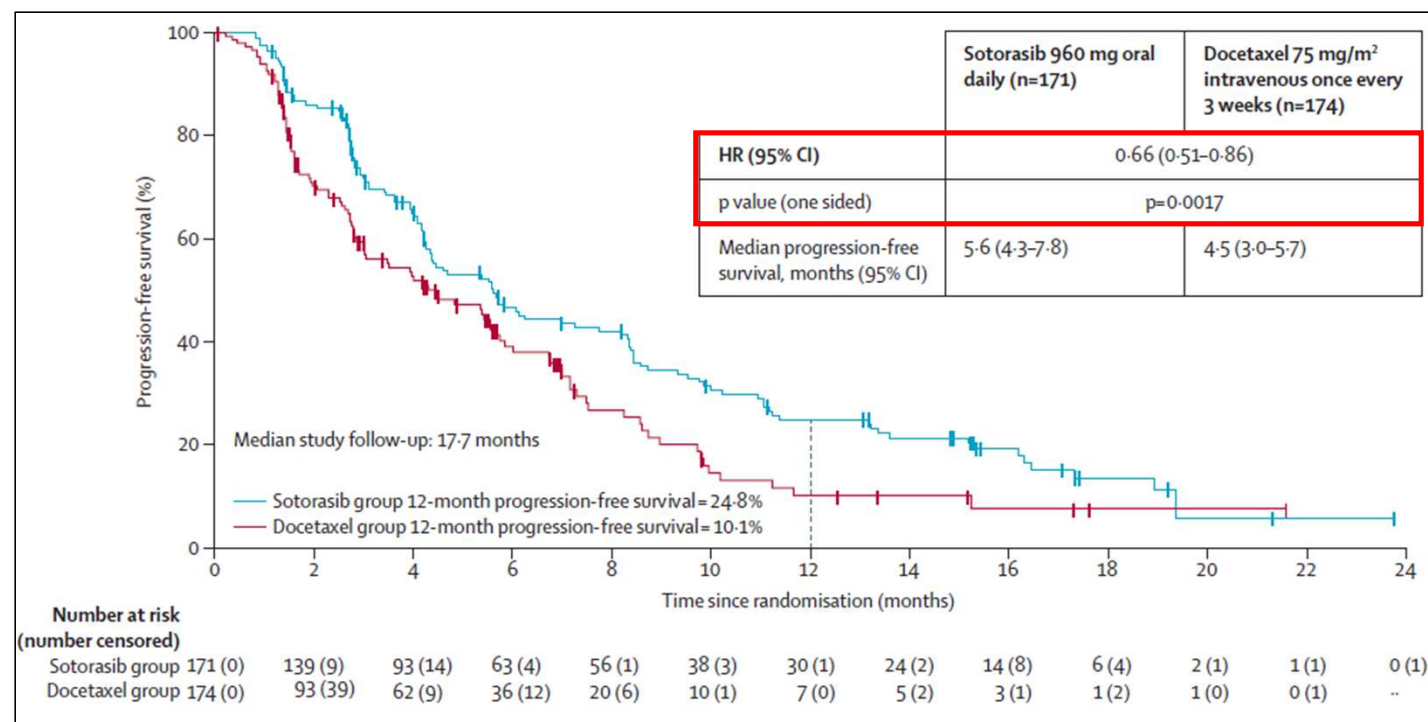
Resultados

Estudo CodeBreak 200 – De Langen *et al.*, 2023¹



Sobrevida livre de progressão:

- O risco de morte ou progressão da doença foi **34% menor** com o uso de sotorasibe



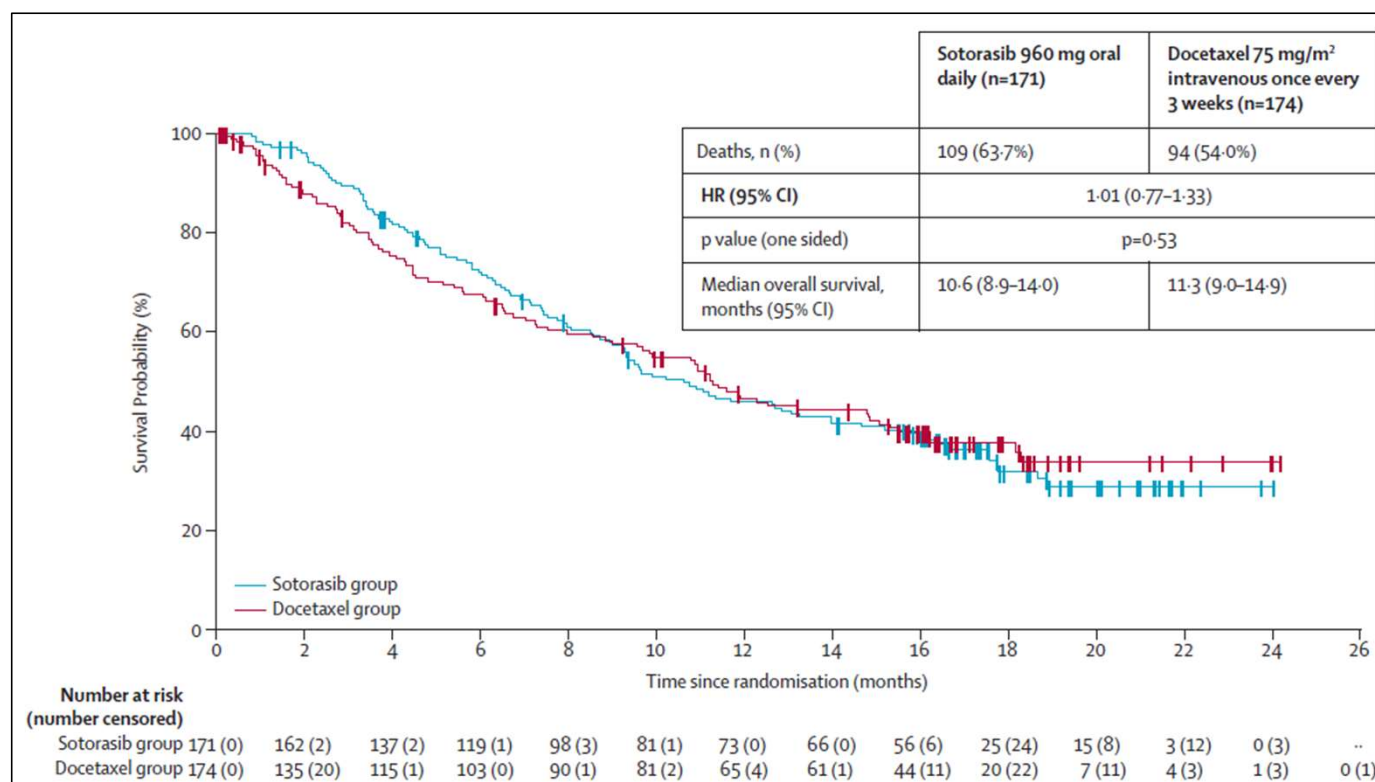
Resultados

Estudo CodeBreak 200 – De Langen *et al.*, 2023¹



Sobrevida global:

- Sem diferenças significativas observadas entre os grupos



IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.



Resultados

Estudo CodeBreakK 200 – De Langen *et al.*, 2023¹



Taxa de resposta global

- Sotarasibe: 28,1% (IC 95%: 21,5 a 35,4)
- Docetaxel: 13,2% (IC 95%: 8,6 a 19,2)
- p-valor<0,001

Taxa de controle da doença

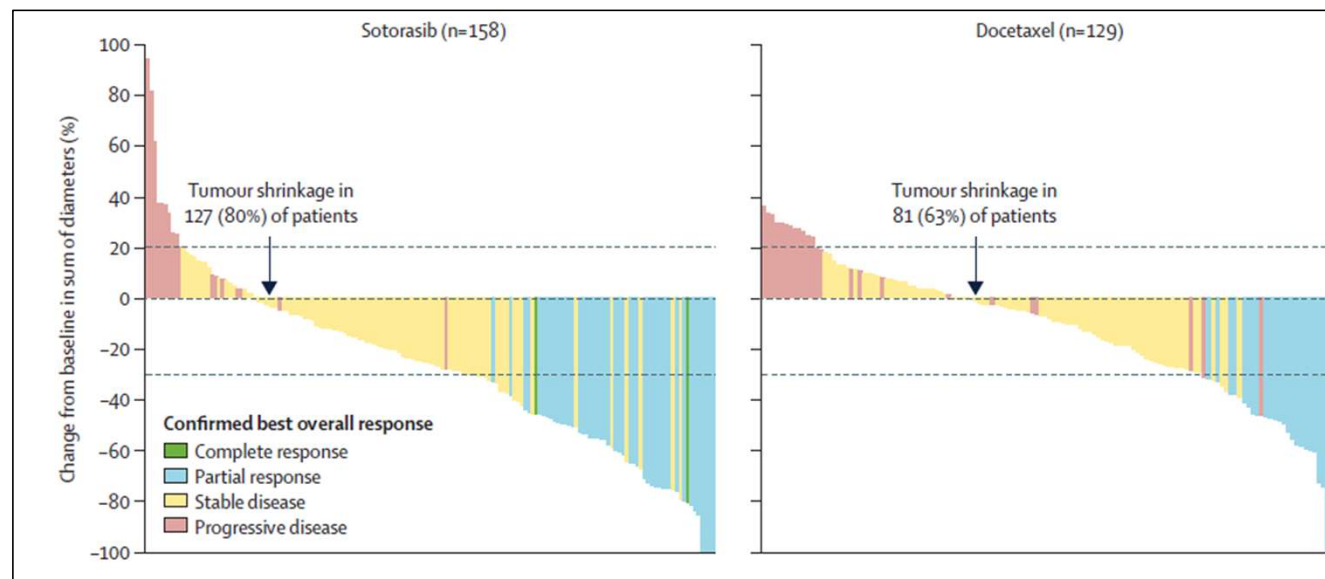
- Sotarasibe: 82,5% (IC 95%: 75,9 a 87,8)
- Docetaxel: 60,3% (IC 95%: 52,7 a 67,7)

Mediana de tempo até resposta

- Sotarasibe: 1,4 meses
- Docetaxel: 2,8 meses

Mediana de duração da resposta

- Sotarasibe: 8,6 meses (IC 95%: 7,1 a 18)
- Docetaxel: 6,8 meses (IC 95%: 4,3 a 8,3)



As proporções de EAs de qualquer grau foram similares entre os grupos (98%)

	Sotorasibe (n = 169)	Docetaxel (n = 151)
EA qualquer grau emergente ao tratamento	98%	98%
EA fatal emergente ao tratamento	22%	12%
EA grau ≥ 3 relacionado ao tratamento	33%	40%
EA qualquer grau relacionado ao tratamento	70%	86%
EA grave relacionado ao tratamento	11%	23%
EA relacionado ao tratamento que levou à interrupção de dose	36%	15%
EA relacionado ao tratamento que levou à redução de dose	15%	27%
EA relacionado ao tratamento que levou à descontinuação do estudo	10%	11%

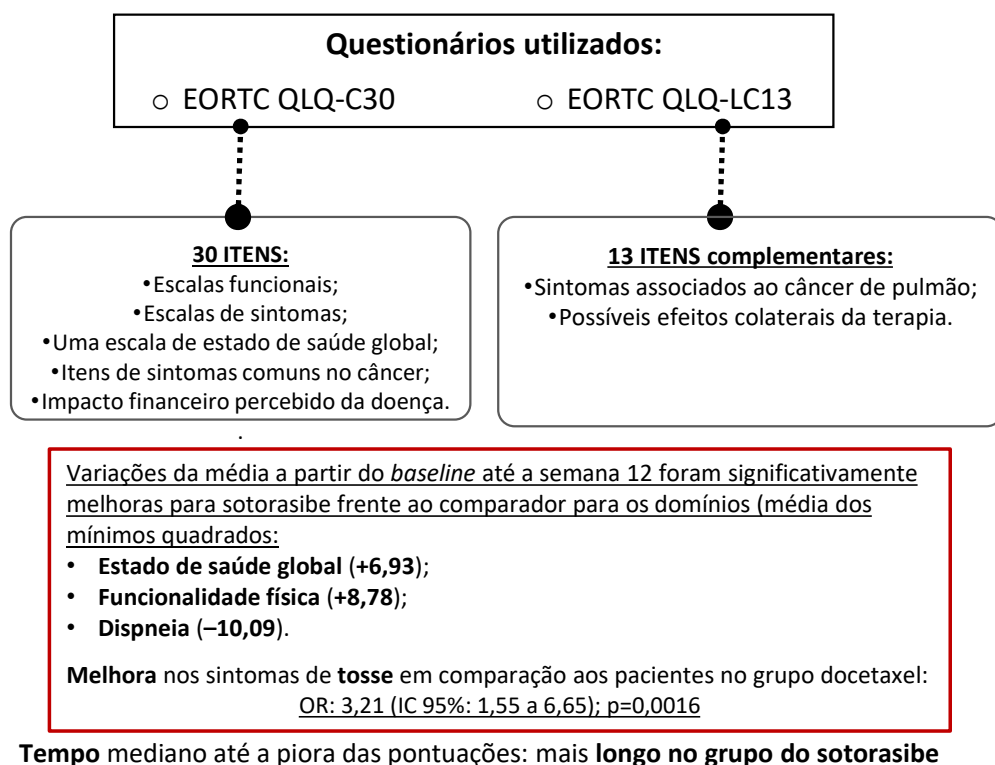
Resultados

Qualidade de vida associada a saúde^{1,2}

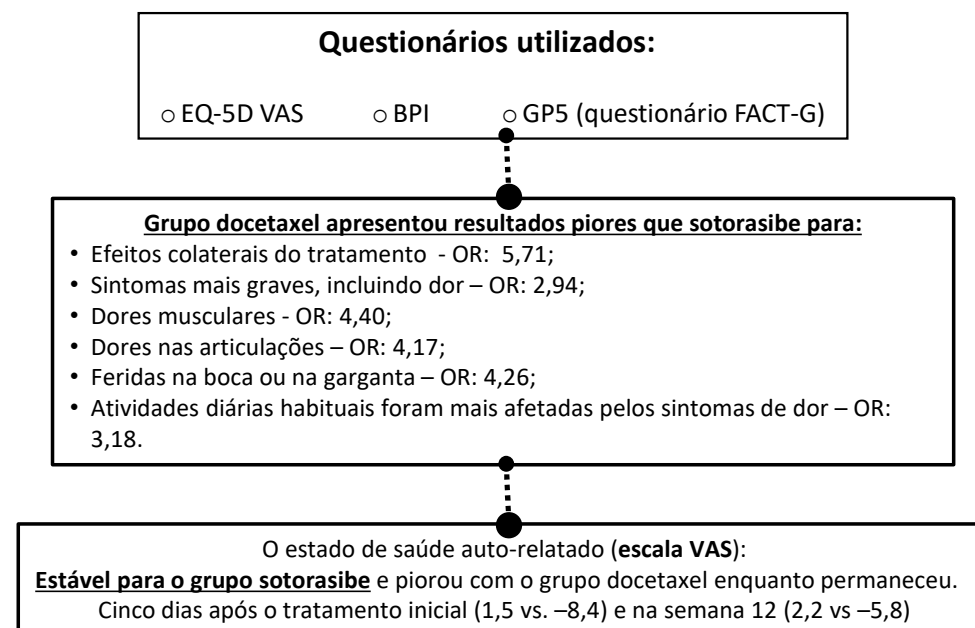


Qualidade de vida foi avaliada por 2 estudos:

De Langen et al., 2023¹



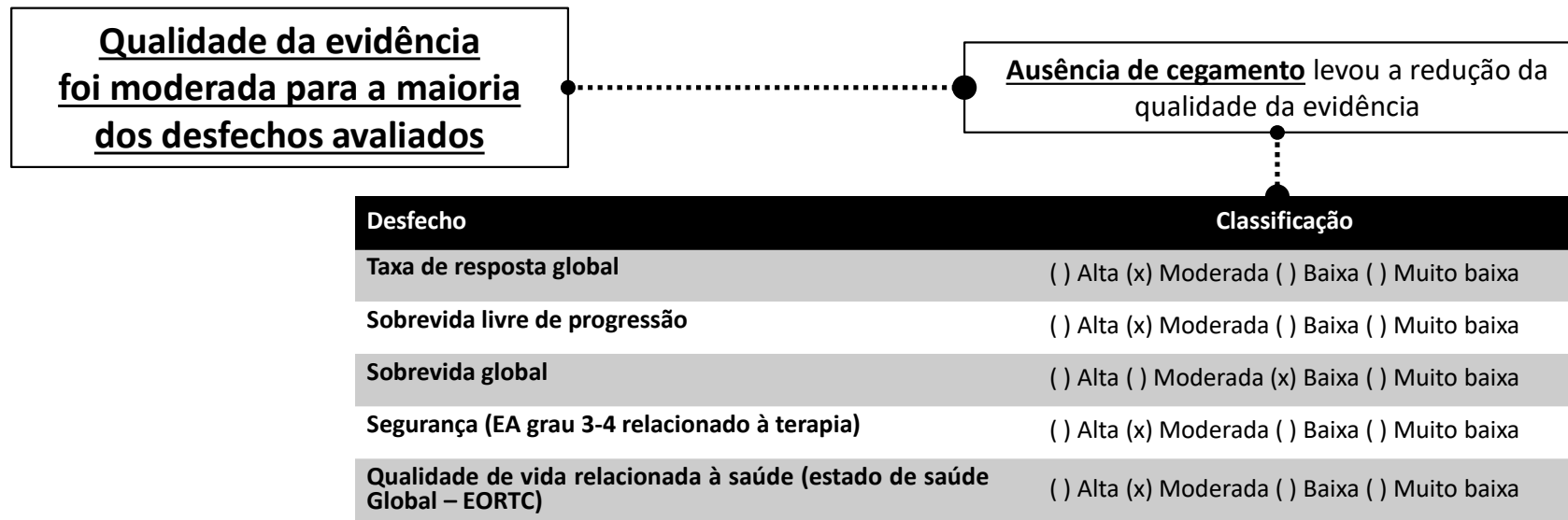
Waterhouse et al., 2023²



EORTC QLQ-C: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core; EQ-5D VAS: Visual Analogue Scale of the EuroQoL questionnaire 5 dimensions; FACT-G: Assessment of Cancer Therapy Tool General form; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio.



Qualidade da evidência



Desfecho de **SG** foi julgado como sendo de **baixa qualidade**, sendo afetado por:

- Domínio de risco de viés no estudo;
- Domínio de imprecisão das estimativas.

Observação importante: 34% dos pacientes no grupo docetaxel receberam um inibidor de *KRAS* G12C após a progressão da doença, incluindo o sotorasibe -> contribuído com aumento na SG, podendo subestimar a estimativa de efeito na sobrevida global proporcionada pelo sotorasibe.

Nova evidência – RWE (estudo retrospectivo com comparador ativo)

2024 World Conference on Lung Cancer SEPTEMBER 7-10, 2024 SAN DIEGO, CA USA #WCLC24 wclc2024.iaslc.org

Real-world comparative effectiveness of sotorasib vs docetaxel as 2L/2L+ treatment of *KRAS* G12C-mutated advanced NSCLC

Sotorasibe monoterapia
(n=102 em 2L; n=164 2L+)

Docetaxel IV monoterapia ou em
combinação
(n=58 em 2L; n=116 2L+)

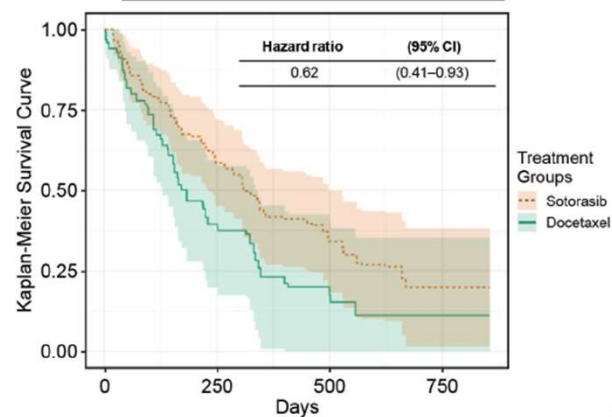
- Características clínicas no *baseline* foram balanceadas

Sobrevida global:

- Maior mediana para os pacientes tratados com sotorasibe em 2L e 2L+ *versus* aqueles tratados com docetaxel após ajuste por *propensity score*.

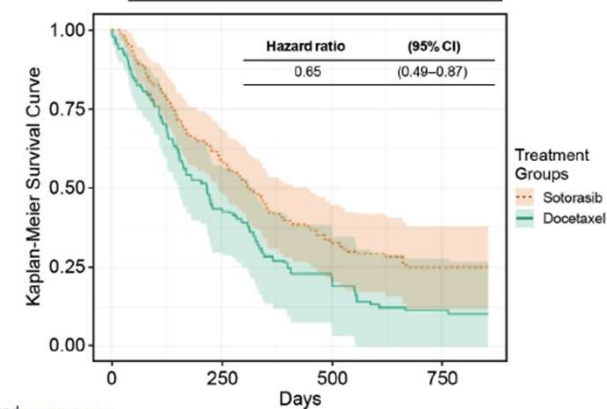
2L treatment

	Event/Total	Median, months (95% CI)
Sotorasib	70/102	10.2 (7.6–16.3)
Docetaxel	45/58	6.0 (4.2–11.0)



2L+ treatment

	Event/Total	Median, months (95% CI)
Sotorasib	109/164	10.2 (8.0–14.6)
Docetaxel	90/116	7.2 (5.1–10.6)



Avaliação econômica em saúde

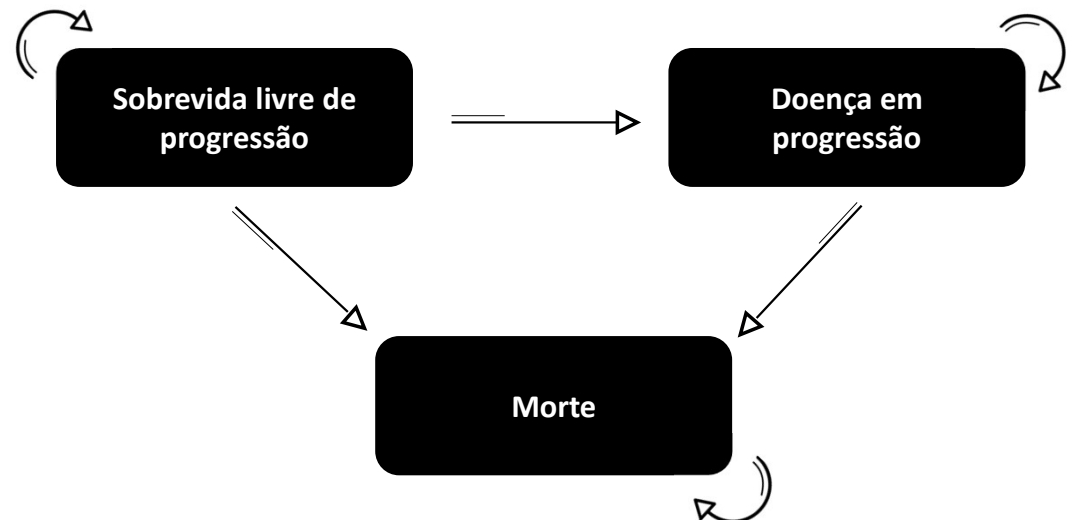
Resumo dos principais parâmetros do modelo

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de <i>KRAS G12C</i> que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.
Perspectiva	Sistema suplementar de saúde como fonte pagadora.
Intervenção e comparador	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenção: Sotorasibe. • Comparador: <ul style="list-style-type: none"> ○ Docetaxel; ○ Ramucirumabe + docetaxel.
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida
Estrutura do modelo	Modelo de sobrevida particionado.
Horizonte temporal	20 anos.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos.
Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir dos estudos CodeBreak 200 ¹ e REVEL ²
Estimativa dos custos	<p>Medicamentos: estimados a partir da lista CMED de junho/2024³</p> <p>Outros custos: padrão de uso de recursos estimado a partir da opinião de especialistas. Custos baseados na CBHPM 2023⁴</p>
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística, além de um cenário de custo-minimização vs. ramucirumabe + docetaxel.

Estrutura do modelo



- O modelo possui três estados de saúde mutuamente exclusivos:
 - Pacientes vivos e livres de progressão (SLP);
 - Pacientes vivos que progrediram após tratamento; inicial para doença recidivada/refratária (PD);
 - Morte.
- As transições entre estados de saúde para pacientes tratados com sotorasibe e docetaxel foram determinadas através da extrapolação das curvas de KM, apresentadas no estudo CodeBreak 200¹, por funções paramétricas de sobrevivência, para sobrevida global (SG) e SLP.
- Para o tratamento com docetaxel + ramucirumabe aplicou-se o *hazard ratio* (HR) obtido do estudo REVEL² às curvas parametrizadas de SG e SLP de docetaxel do estudo CodeBreak 200.
- O modelo assume ciclos semanais em um horizonte de tempo de 20 anos.



Sobrevida livre de progressão

- A SLP sotorasibe e docetaxel foi projetada através de funções paramétricas (exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística, log-normal, gamma e gamma generalizada).
- **As curvas foram parametrizadas por modelagem restrita** (o parâmetro de forma mantém-se restrito permitindo variação apenas no parâmetro de escala da curva parametrizada) **e em conjunto** (as curvas de sotorasibe e docetaxel foram modeladas em conjunto a partir da mesma função paramétrica). **Essa técnica tem o objetivo de reduzir os graus de liberdade da modelagem reduzindo o risco de *overfitting*.**
- A função **log-logística** foi selecionada por apresentar os menores valores de AIC e BIC.
- A SLP de ramucirumabe + docetaxel foi estimada através da aplicação do HR [HR: 0,76 IC95%: (0,68; 0,86)]¹ do regime de tratamento vs. docetaxel à curva parametrizada de docetaxel.

Sobrevida livre de progressão

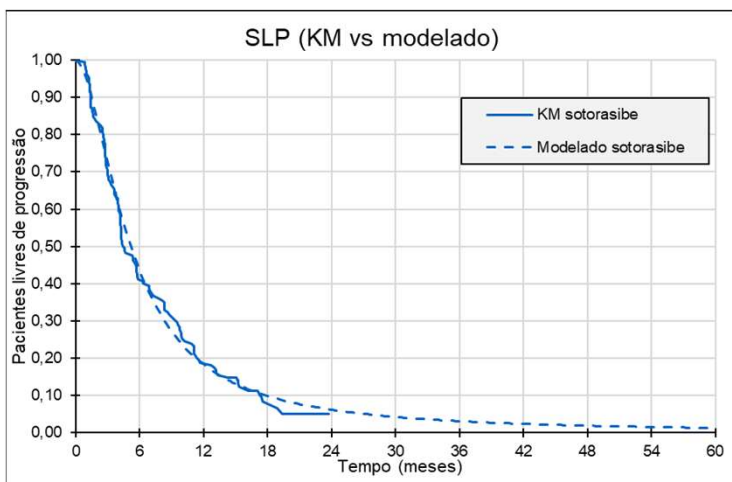


Figura 1. SLP - Sotorasibe

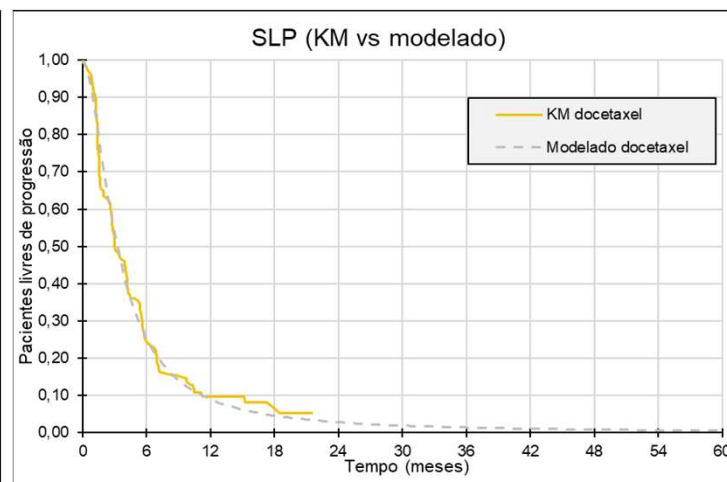


Figura 2. SLP - Docetaxel

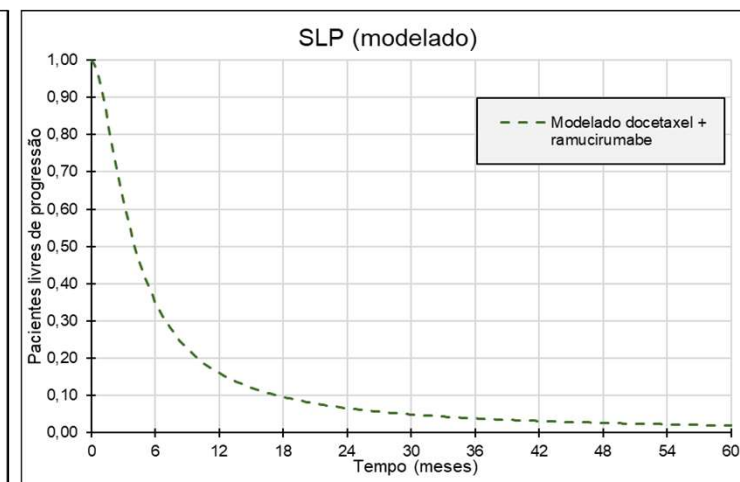


Figura 3. SLP – Ramucirumabe + docetaxel

Sobrevida global

- A SG sotorasibe e docetaxel foi projetada através de funções paramétricas (exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística, log-normal, gamma e gamma generalizada).
- **As curvas foram parametrizadas por modelagem restrita** (o parâmetro de forma mantém-se restrito permitindo variação apenas no parâmetro de escala da curva parametrizada) **e em conjunto** (as curvas de sotorasibe e docetaxel foram modeladas em conjunto a partir da mesma função paramétrica). **Essa técnica tem o objetivo de reduzir os graus de liberdade da modelagem reduzindo o risco de *overfitting*.**
- A função **log-normal** foi selecionada por apresentar os menores valores de AIC e BIC.
- A SG de ramucirumabe + docetaxel foi estimada através da aplicação do HR [HR: 0,86 IC95%: (0,75; 0,98)]¹ do regime de tratamento vs. docetaxel à curva parametrizada de docetaxel.

Sobrevida global

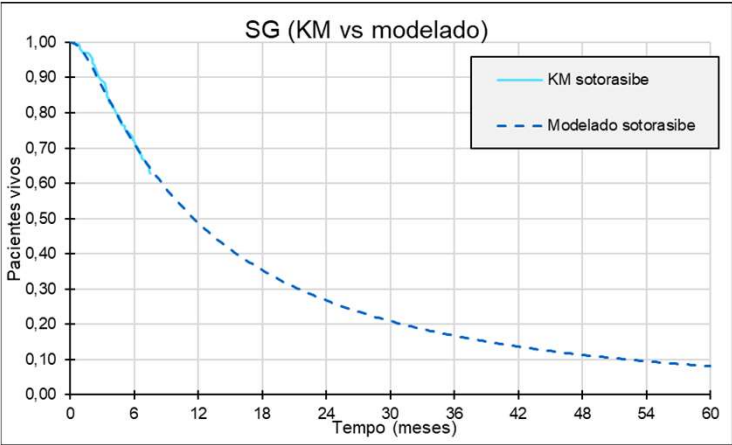


Figura 1. SLP - Sotorasibe

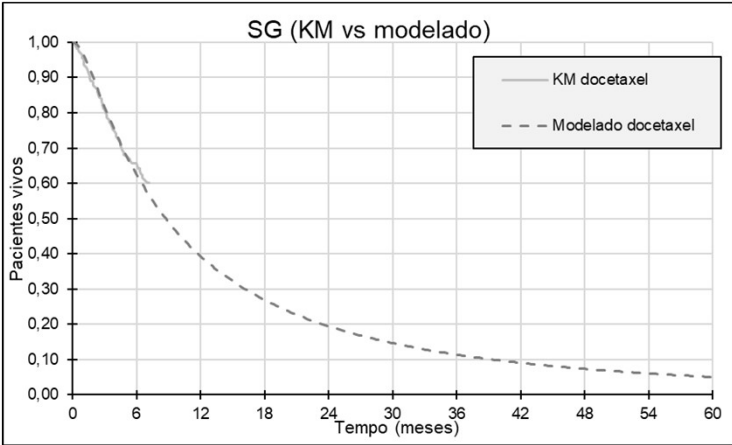


Figura 2. SLP - Docetaxel

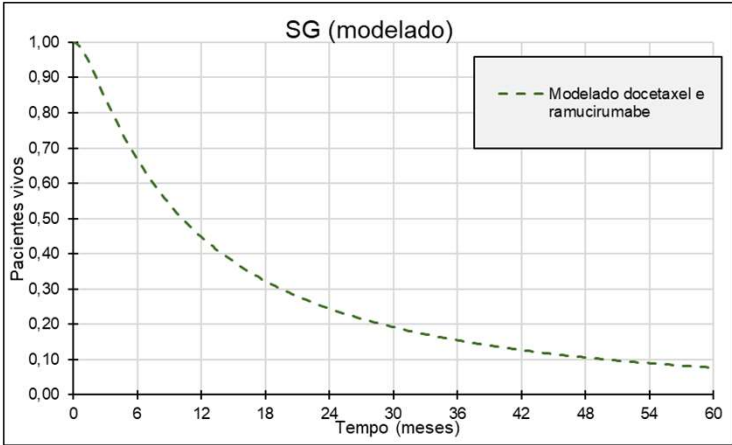


Figura 3. SLP – Ramucirumabe + docetaxel

Dados de utilidade

- Dados de qualidade de vida foram coletados durante o estudo CodeBreak 200¹ através do instrumento EQ-5D-5L.
- O questionário foi aplicado antes do início do tratamento e no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias para os primeiros sete ciclos e a cada seis semanas após este período. O questionário também foi aplicado ao fim do tratamento e após 30 dias da última dose de sotorasibe (visita de segurança).

Estado de saúde	Utilidade
Sobrevida livre de progressão	0,833
Doença em progressão	0,779
Morte	0,000

Custo de tratamento

- O custo de aquisição de medicamentos baseou-se nos preços da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com vigência de outubro/2024.¹ Para esta análise assumiu-se o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS. Foram utilizados os preços dos medicamentos de referência.
- Foram utilizadas as posologias de bulas dos medicamentos para cada regime de tratamento:
 - **Sotorasibe:** 960 mg uma vez ao dia;
 - **Ramucirumabe:** 10 mg/kg no dia 1 do ciclo de 21 dias;
 - **Docetaxel (monoterapia ou combinado com ramucirumabe):** 75 mg/m² a cada 21 dias.

Medicamento	Apresentação	Preço da apresentação
Sotorasibe	120 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 240	R\$ 60.520,88
Docetaxel*	20 MG/ML SOL DIL INFUS INJ CX FA VD TRANS X 4 ML	R\$ 5.458,22
Ramucirumabe	500 MG SOL INJ CT FA VD INC X 50 ML	R\$ 23.173,68

* Isento de ICMS

Custo de tratamento

Custo semanal de tratamento

- O custo de tratamento considerou desperdício de dose.
- Além disso, a intensidade de dose relativa (RDI) foi utilizada no cálculo do custo de tratamento.
- Assumiu-se um custo de R\$ 757,38 por infusão de medicação intravenosa.

Medicamento	Posologia	Doses/semana	Custo semanal
Sotorasibe	960 mg uma vez ao dia	7	R\$ 14.121,54
Docetaxel*	75 mg/m ² no dia 1 do ciclo de 21 dias	0,33 (=1/3)	R\$ 3.638,81
Ramucirumabe	10 mg/kg no dia 1 do ciclo de 21 dias	0,33 (=1/3)	R\$ 15.449,12

Custo semanal de tratamento considerando a intensidade de dose

Medicamento	Intensidade relativa	Custo semanal com intensidade relativa de dose
Sotorasibe	86,4%	R\$ 12.201,01
Docetaxel	90,4%	R\$ 3.289,48
Ramucirumabe	94,6%	R\$ 14.614,87

Outros custos

Custo semanal de acompanhamento (por estado de saúde)

Estado de saúde	Custo semanal
Sobrevida livre de progressão	R\$ 341,85
Doença em progressão	R\$ 1.367,08
Progressão (custo por evento)	R\$ 16.941,91

Custo de fim da vida

- O modelo considera um custo de R\$ 8.700,04 no momento da transição para o estado de saúde “Morte”

Custo do teste *KRAS G12C*

- O modelo assume um valor de R\$ 1.276,37 conforme a tabela CBHPM com portes atualizados para o ano de 2023 [Procedimento 4.05.03.14-3 Amplificação do material genético (por PCR, PCR em tempo Real, LCR, RT-PCR ou outras técnicas), por primer utilizado, por amostra]

Resultados – cenário base

Desfechos	Sotorasibe	Ramucirumabe + docetaxel	Docetaxel
Custo total	R\$ 563.471	R\$ 693.554	R\$ 144.008
AVAQs	1,31	1,23	1,02
AVs	1,66	1,57	1,30
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)	--	Dominante	R\$ 1.408.707
RCEI (R\$ / AV ganho)	--	Dominante	R\$ 1.157.279

Sotorasibe vs. docetaxel monoterapia

Sotorasibe apresentou:

- Maior custo e Maior efetividade;
- Ganho de sobrevida.
(aproximadamente 4 meses)



Sotorasibe vs. docetaxel + ramucirumabe

Sotorasibe se mostrou **dominante**:

- Menor custo;
(economia de aproximadamente R\$ 130 mil/paciente)
- Maior efetividade.
(0,08 AVAQs e 0,09 AVs ganhos)

Resultados – cenário alternativo (nova evidência RWE)

Desfechos	Sotorasibe	Ramucirumabe + docetaxel	Docetaxel
Custo total	R\$ 563.471	R\$ 693.554	R\$ 119.845
AVAQs	1,31	1,23	0,75
AVs	1,66	1,57	0,96
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)	--	Dominante	R\$ 787.847
RCEI (R\$ / AV ganho)	--	Dominante	R\$ 630.246

Sotorasibe vs. docetaxel monoterapia

Sotorasibe apresentou:

- Maior custo e Maior efetividade;
- Ganho de sobrevida.
(aproximadamente 8,4 meses)



Sotorasibe vs. docetaxel + ramucirumabe

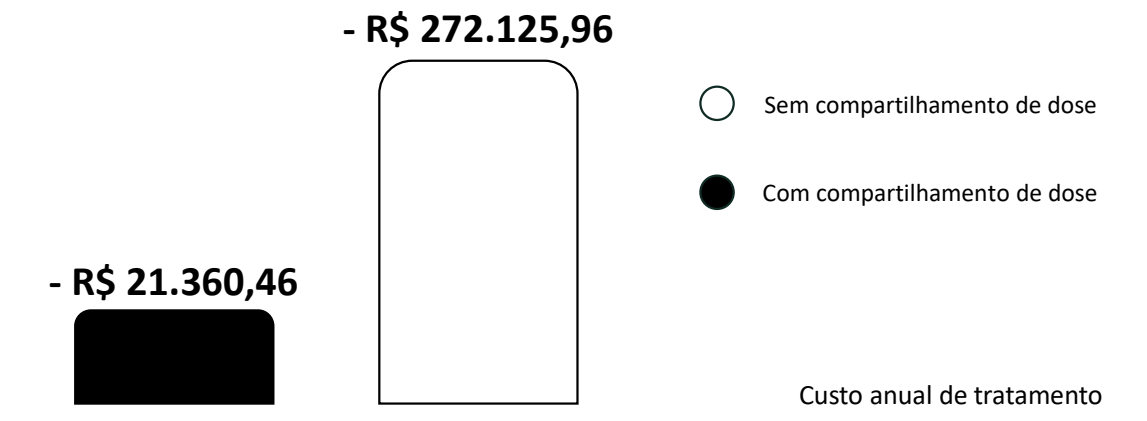
Sotorasibe se mostrou **dominante**:

- Menor custo;
(economia de aproximadamente R\$ 130 mil/paciente)
- Maior efetividade.
(0,08 AVAQs e 0,09 AVs ganhos)

Resultados - Custo-minimização – Sotorasibe vs. ramucirumabe + docetaxel



- Considerando a mesma efetividade e segurança de sotorasibe e ramucirumabe + docetaxel:
 - Sotorasibe demonstrou economia de recursos variando de aproximadamente R\$ 21 mil a R\$ 272 mil por ano de tratamento.



Resultados - Cenário alternativo: custo-minimização – **AMGEN** Sotorasibe vs. ramucirumabe + docetaxel

Com compartilhamento de dose:

Comparadores	Custo unitário	Custo de administração	Doses por ano	Custo anual
Sotorasibe (1 comprimido de 120 mg)	R\$ 252,17	R\$ 0,00	365,0*	R\$ 736.337,37
Ramucirumabe (500 mg por frasco)	R\$ 23.173,68	R\$ 757,38	17,4**	R\$ 609.742,49
Docetaxel (80 mg por frasco)	R\$ 5.458,22	(incluído acima)	17,4***	R\$ 147.955,35
Ramucirumabe + docetaxel	---	---	---	R\$ 757.697,84
Custo incremental				-R\$ 21.360,46

* 960 mg uma vez ao dia. ** 10 mg/kg no dia 1 de cada ciclo de 21 dias. *** 75 mg/m2 uma vez a cada 21 dias.

Sem compartilhamento de dose:

Comparadores	Custo unitário	Custo de administração	Doses por ano	Custo anual
Sotorasibe (1 comprimido de 120 mg)	R\$ 252,17	R\$ 0,00	365,0*	R\$ 736.337,37
Ramucirumabe (500 mg por frasco)	R\$ 23.173,68	R\$ 757,38	17,4**	R\$ 818.725,21
Docetaxel (80 mg por frasco)	R\$ 5.458,22	(incluído acima)	17,4***	R\$ 189.738,12
Ramucirumabe + docetaxel	---	---	---	R\$ 1.008.463,33
Custo incremental				-R\$ 272.125,96

* 960 mg uma vez ao dia. ** 10 mg/kg no dia 1 de cada ciclo de 21 dias. *** 75 mg/m2 uma vez a cada 21 dias.

Impacto orçamentário

Parâmetros gerais



Característica	Observações
População de interesse	Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de <i>KRAS G12C</i> que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.
Perspectiva	SSS como fonte pagadora.
Intervenção e comparador	<ul style="list-style-type: none">• Intervenção: Sotorasibe• Comparador:<ul style="list-style-type: none">○ Docetaxel○ Ramucirumabe + docetaxel
Horizonte temporal	Cinco anos.
Estimativa de custos	Os custos foram extraídos diretamente do modelo econômico. Assim, considerou-se, além do custo de medicamentos, os custos relacionados ao manejo da doença.
Análise de sensibilidade	Baseada em cenários.

Definição da população elegível

- Definida através de funil epidemiológico.



População elegível no Sistema de Saúde Suplementar (2025)

69 pacientes

Novos pacientes por ano da análise

2025

69 pacientes

2026

69 pacientes

2027

69 pacientes

2028

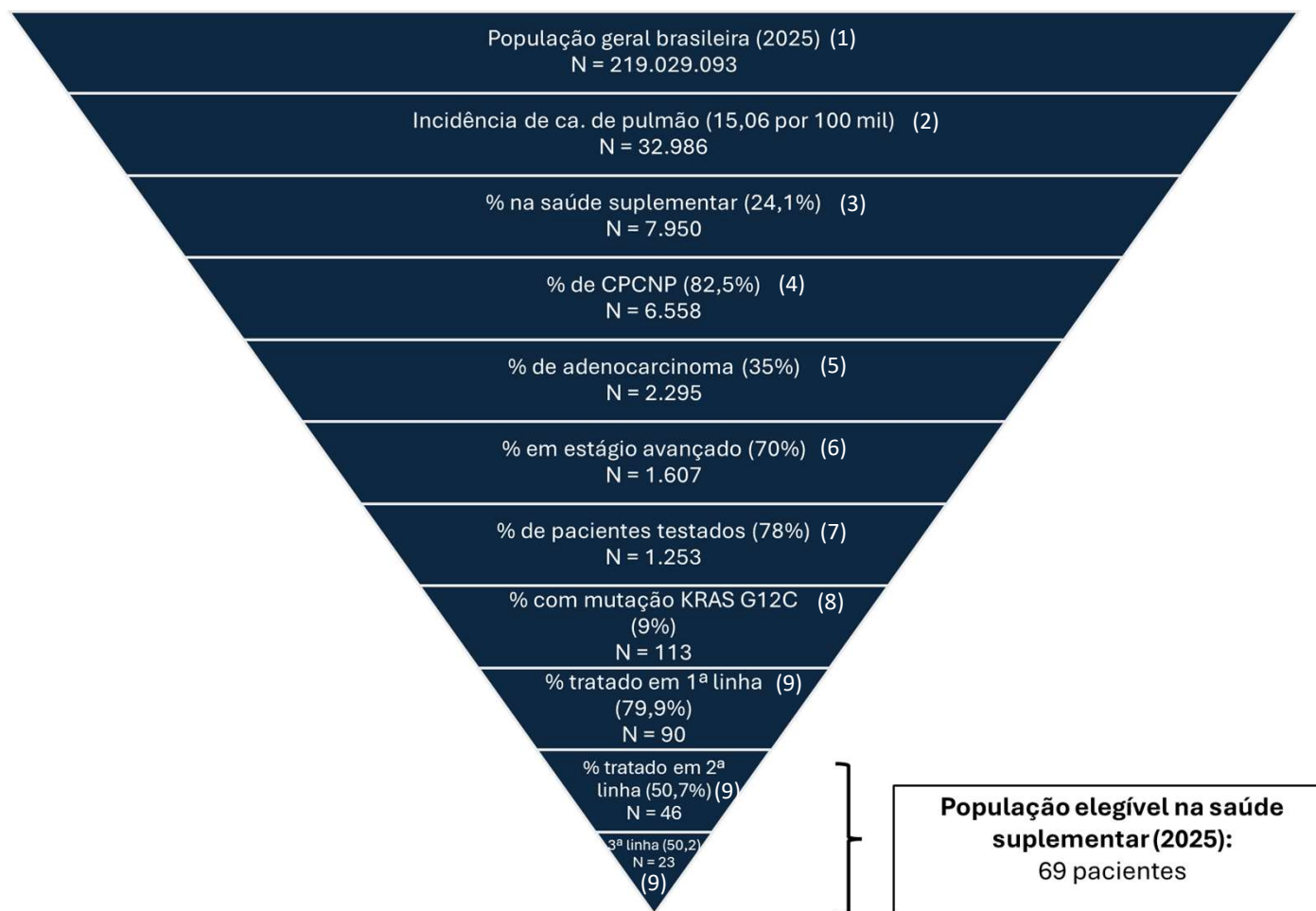
70 pacientes

2029

70 pacientes

Definição da população elegível

- Definida através do seguinte funil epidemiológico



Definição da população elegível

- Estimativa da população elegível iniciando tratamento por ano de acompanhamento

Parâmetros	Valor	2025	2026	2027	2028	2029
População brasileira	-	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305
Incidência (por 100 mil)	15,06	32.986	33.180	33.365	33.541	33.707
% de beneficiários de planos de saúde	24,10%	7.950	7.996	8.041	8.083	8.124
% de CPCNP	82,50%	6.558	6.597	6.634	6.669	6.702
% de adenocarcinoma	35,00%	2.295	2.309	2.322	2.334	2.346
% em estágio avançado	70,00%	1.607	1.616	1.625	1.634	1.642
% de pacientes testados por NGS	78,00%	1.253	1.261	1.268	1.274	1.281
% com mutação <i>KRAS G12C</i>	9,00%	113	113	114	115	115
% tratado em 1L	79,90%	90	91	91	92	92
% que recebe tratamento em 2L	50,70%	46	46	46	46	47
% que recebe tratamento em 3L	50,20%	23	23	23	23	23
População elegível (2L+3L)	-	69	69	69	70	70

Dados de custo

- Os dados de custo considerados no impacto orçamentário são oriundos do modelo de custo-efetividade apresentado anteriormente.

Custo de tratamento por medicamento e ano de tratamento			
Ano de tratamento	Sotorasibe	Ramucirumabe + docetaxel	Docetaxel monoterapia
Ano 1	R\$ 375.558	R\$ 450.060	R\$ 97.924
Ano 2	R\$ 92.686	R\$ 100.965	R\$ 21.703
Ano 3	R\$ 42.190	R\$ 51.593	R\$ 10.982
Ano 4	R\$ 24.671	R\$ 32.781	R\$ 6.596
Ano 5	R\$ 16.289	R\$ 23.154	R\$ 4.329

Participação de mercado

- Assumiu-se que o mercado atual se dividiria em 50% para o uso de docetaxel em monoterapia e 50% para a combinação de docetaxel com ramucirumabe.

Número de pacientes em tratamento considerando market-share de Sotorasibe (30% a 55%)					
Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Sotorasibe	21	45	73	104	142
Ramucirumabe + docetaxel	14	24	31	35	35
Docetaxel monoterapia	34	69	104	138	174



69 pacientes



138 pacientes



208 pacientes



277 pacientes



351 pacientes

Participação de mercado – Cenário base

- Cenário referência

Tratamentos	2025	2026	2027	2028	2029
Sotorasibe	0%	0%	0%	0%	0%
Docetaxel + ramucirumabe	50%	50%	50%	50%	50%
Docetaxel monoterapia	50%	50%	50%	50%	50%

- Cenário projetado

Tratamentos	2025	2026	2027	2028	2029
Sotorasibe	30%	35%	40%	45%	55%
Docetaxel + ramucirumabe	20%	15%	10%	5%	0%
Docetaxel monoterapia	50%	50%	50%	50%	45%

Resultado – Impacto orçamentário

Impacto orçamentário (em R\$)					
Cenário	2025	2026	2027	2028	2029
Incremental	- 1.533.970	- 1.970.622	- 2.462.442	- 2.963.757	- 2.154.024

R\$ 122.191.850



R\$ 111.107.035



- Cenário projetado com sotorasibe
- Cenário atual sem sotorasibe

Impacto total em 5 anos



Impacto orçamentário com economia acumulada de:

R\$ 11.084.815

Resultado – Impacto orçamentário

- Resultado da análise de impacto orçamentário
 - A incorporação de sotorasibe proporcionará uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 1,5 milhão no primeiro ano após a incorporação chegando a R\$ 2 milhões no quinto ano
 - A economia de recursos acumulada em 5 anos será de aproximadamente R\$ 11 milhões

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Projetado	17.270.608	21.153.969	22.939.692	23.926.189	25.816.577	111.107.035
Referência	18.804.579	23.124.591	25.402.134	26.889.945	27.970.601	122.191.850
Incremental	-1.533.970	-1.970.622	-2.462.442	-2.963.757	-2.154.024	-11.084.815

Considerações finais



Sotorasibe: inibidor potente e altamente seletivo de *KRAS G12C*

Opção terapêutica eficaz e segura, preservando a qualidade de vida dos pacientes com CPCNP *KRAS G12C* avançado ou metastático, em segunda ou posteriores linhas de tratamento;

Importante alternativa para esses pacientes com prognóstico desfavorável e uma alta necessidade não atendida no sistema de saúde suplementar.

- **Incluídas** duas publicações: **referentes aos resultados do ECR CodeBreak 200** - comparou sotorasibe ao uso de quimioterapia com docetaxel;
- Estudo CodeBreak 200: **grupo sotorasibe teve resultados significativamente superiores** em termos de taxa de resposta global, duração da resposta, taxa de controle da doença e SLP, quando comparado ao grupo docetaxel;
 - O desfecho de SG foi afetado por: desequilíbrio em relação à frequência de tratamento subsequente recebido e *crossover* de 46% para sotorasibe e o uso de outros inibidores de *KRAS G12C* após progressão com docetaxel.
- O **perfil de segurança** do uso de **sotorasibe foi melhor em comparação ao uso de docetaxel**, com menor taxa de EAs relacionados ao tratamento, em qualquer grau (70% vs. 86%) e em graus 3- 5 (32% vs. 40%);
- Para a **qualidade de vida: sotorasibe demonstrou vantagem significativa sobre o docetaxel** em várias medidas de qualidade de vida e sintomas proporcionados por EAs e pela própria doença;
 - Grupo docetaxel relatou maior incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento e sintomas mais graves.



Considerações finais

- Sotorasibe mostrou-se dominante, isto é, com menor custo e maior efetividade quando comparado ao regime de tratamento com ramucirumabe + docetaxel
- Sotorasibe demonstrou incremento de eficácia frente a docetaxel, sendo esse benefício maior ainda com os dados do estudo recentemente publicado.
- Em análise de custo-minimização, sotorasibe mostrou-se econômica mais vantajoso, apresentando uma economia de recursos que variou entre R\$ 21 mil e R\$ 272 mil por ano ao se considerar ou não o compartilhamento de doses.
- A análise de impacto orçamentário reforça a vantagem econômica de sotorasibe ao indicar uma economia de recursos acumulada em 5 anos de aproximadamente R\$ 11 milhões.
- De acordo com a avaliação econômica em saúde conduzida, sotorasibe mostra-se uma alternativa de tratamento eficaz, segura e econômica vantajosa no tratamento do CPCNP localmente avançado ou metastático em pacientes com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

APRESENTAÇÃO COSAÚDE ANS

NOVA TECNOLOGIA SOTORASIBE

Elaborada por Eduardo Blay
Diretor-Sócio

Para: UNIDAS

18/02/2025
Versão 1.1



LUMAKRAS®

Sotorasibe

Importado e Registrado por:
Amgen Biotecnologia do
Brasil Ltda.

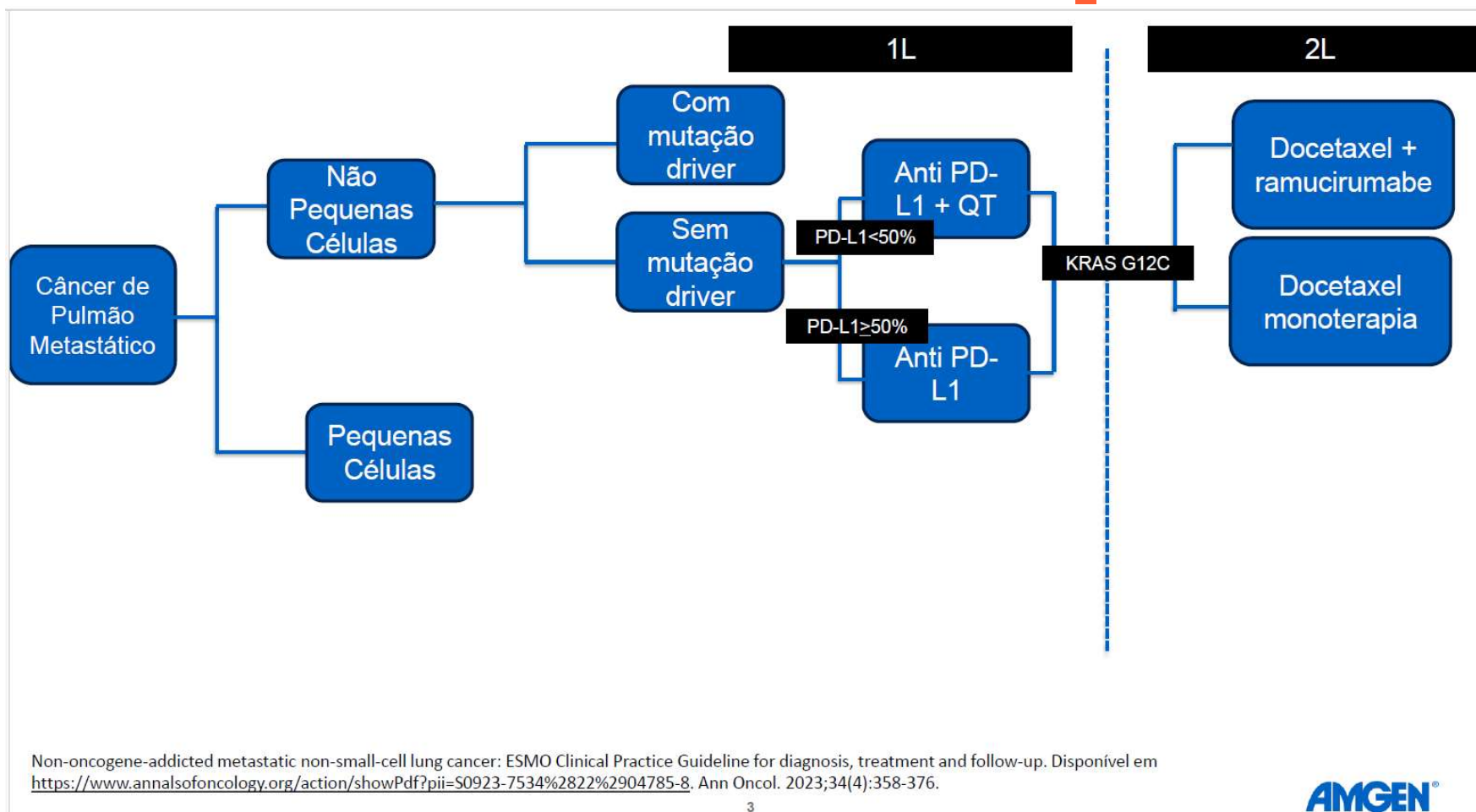
Produzido por:
Patheon Inc.
Mississauga – Canadá

Pedido do Requerente DUT

Tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

Pedido do Requerente

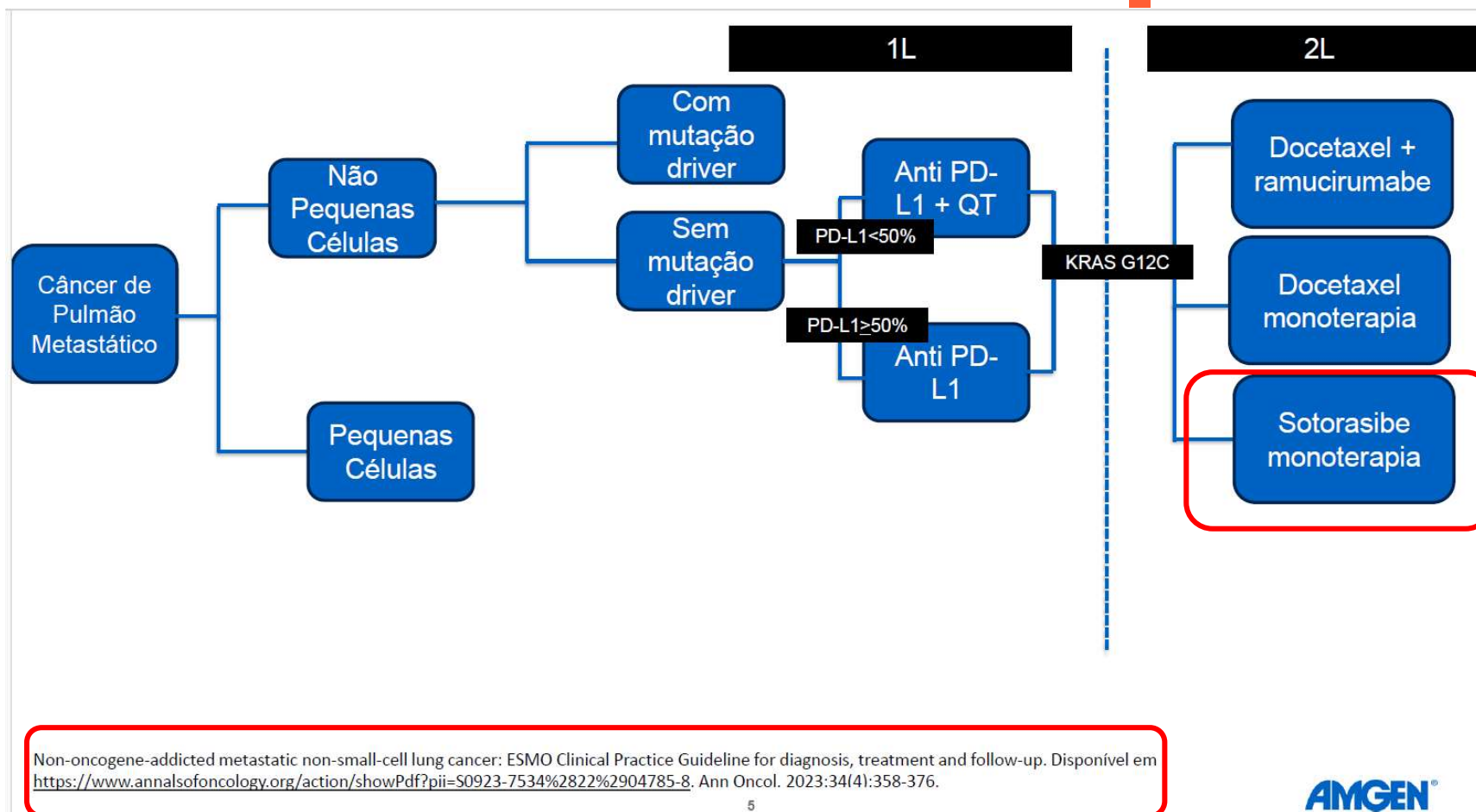
Linha de Cuidado Atual



Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Disponível em <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904785-8>. Ann Oncol. 2023;34(4):358-376.

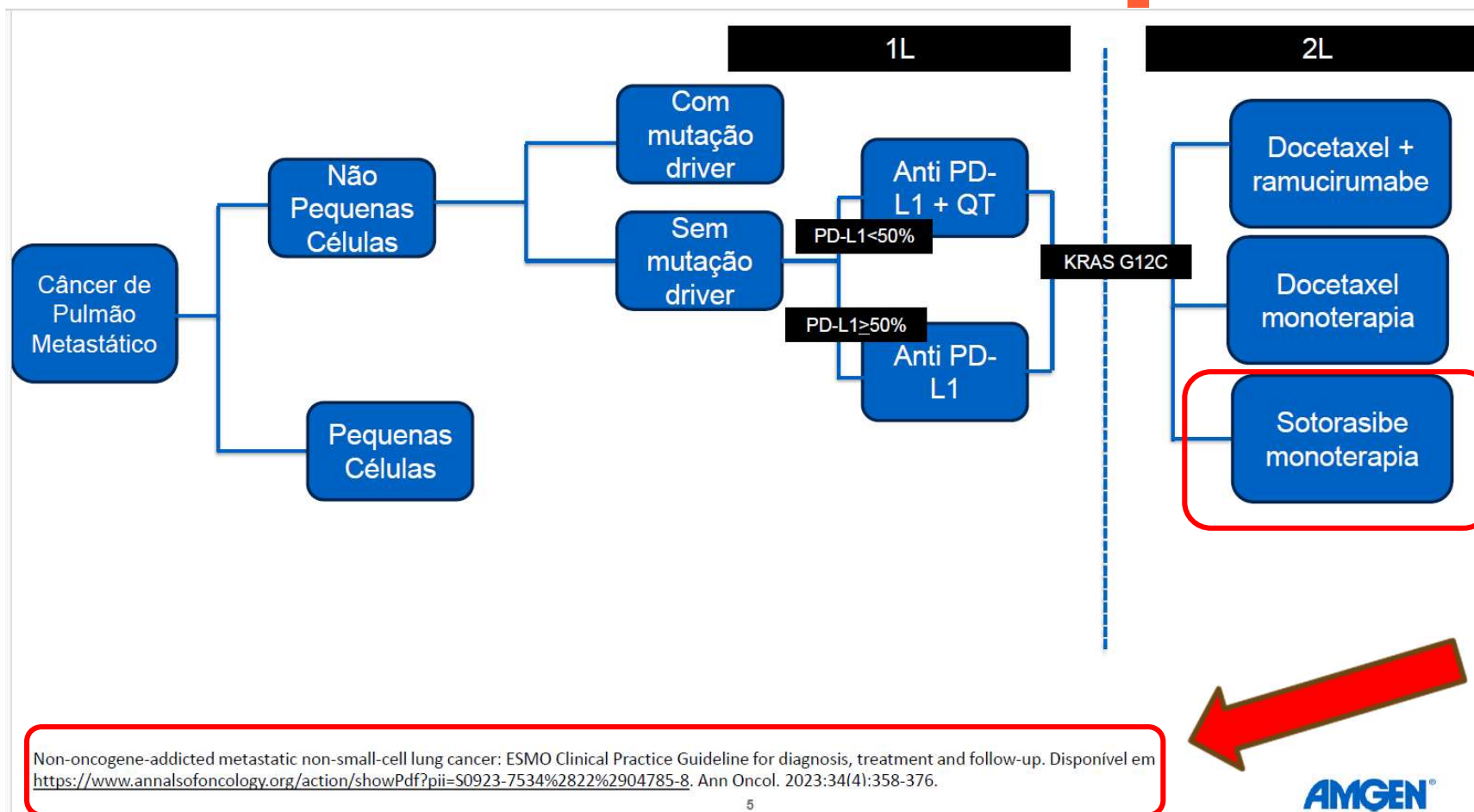
Pedido do Requerente

Linha de Cuidado Proposta



Pedido do Requerente

Linha de Cuidado Proposta



Referência
bibliográfica

Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Disponível em <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904785-8>, Ann Oncol. 2023;34(4):358-376.

Pedido do Requerente Linha de Cuidado Proposta

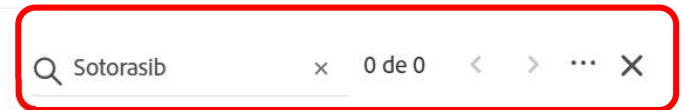


SPECIAL ARTICLE

Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

L. E. Hendriks¹, K. M. Kerr², J. Menis³, T. S. Mok⁴, U. Nestle^{5,6}, A. Passaro⁷, S. Peters⁸, D. Planchard⁹, E. F. Smit^{10,11}, B. J. Solomon¹², G. Veronesi^{13,14} & M. Reck¹⁵, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

¹Department of Pulmonology, GROW School for Oncology and Reproduction, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; ²Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen University Medical School, Aberdeen, UK; ³Medical Oncology Department, University and Hospital Trust of Verona, Verona, Italy; ⁴Department of Clinical Oncology, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China; ⁵Department of Radiation Oncology, University Hospital Freiburg, Freiburg; ⁶Department of Radiation Oncology, Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach, Germany; ⁷Division of Thoracic Oncology, European Institute of Oncology IRCCS



Pedido do Requerente Linha de Cuidado Proposta



SPECIAL ARTICLE

Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

L. E. Hendriks¹, K. M. Kerr², J. Menis³, T. S. Mok⁴, U. Nestle^{5,6}, A. Passaro⁷, S. Peters⁸, D. Planchard⁹, E. F. Smit^{10,11},
B. J. Solomon¹², G. Veronesi^{13,14} & M. Reck¹⁵, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

¹Department of Pulmonology, GROW School for Oncology and Reproduction, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; ²Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen University Medical School, Aberdeen, UK; ³Medical Oncology Department, University and Hospital Trust of Verona, Verona, Italy; ⁴Department of Clinical Oncology, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China; ⁵Department of Radiation Oncology, University Hospital Freiburg, Freiburg; ⁶Department of Radiation Oncology, Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach, Germany; ⁷Division of Thoracic Oncology, European Institute of Oncology IRCCS,



Pedido do Requerente Linha de Cuidado Proposta



SPECIAL ARTICLE

Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

L. E. Hendriks¹, K. M. Kerr², J. Menis³, T. S. Mok⁴, U. Nestle^{5,6}, A. Passaro⁷, S. Peters⁸, D. Planchard⁹, E. F. Smit^{10,11},
B. J. Solomon¹², G. Veronesi^{13,14} & M. Reck¹⁵, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

¹Department of Pulmonology, GROW School for Oncology and Reproduction, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; ²Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen University Medical School, Aberdeen, UK; ³Medical Oncology Department, University and Hospital Trust of Verona, Verona, Italy; ⁴Department of Clinical Oncology, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China; ⁵Department of Radiation Oncology, University Hospital Freiburg, Freiburg; ⁶Department of Radiation Oncology, Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach, Germany; ⁷Division of Thoracic Oncology, European Institute of Oncology IRCCS.

Q Medica

x

1 de 15

<

>

...

X

ANNALS OF
ONCOLOGY
driving innovation in oncology

Evidências Científicas/CodeBreak 100

- ❑ Ensaio clínico de fase II
- ❑ Aberto
- ❑ Braço único
- ❑ Sem comparador
- ❑ N=126 pacientes
- ❑ Em andamento

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed®

Advanced

Save

Email

Multicenter Study > J Clin Oncol. 2023 Jun 20;41(18):3311-3317. doi: 10.1200/JCO.22.02524.

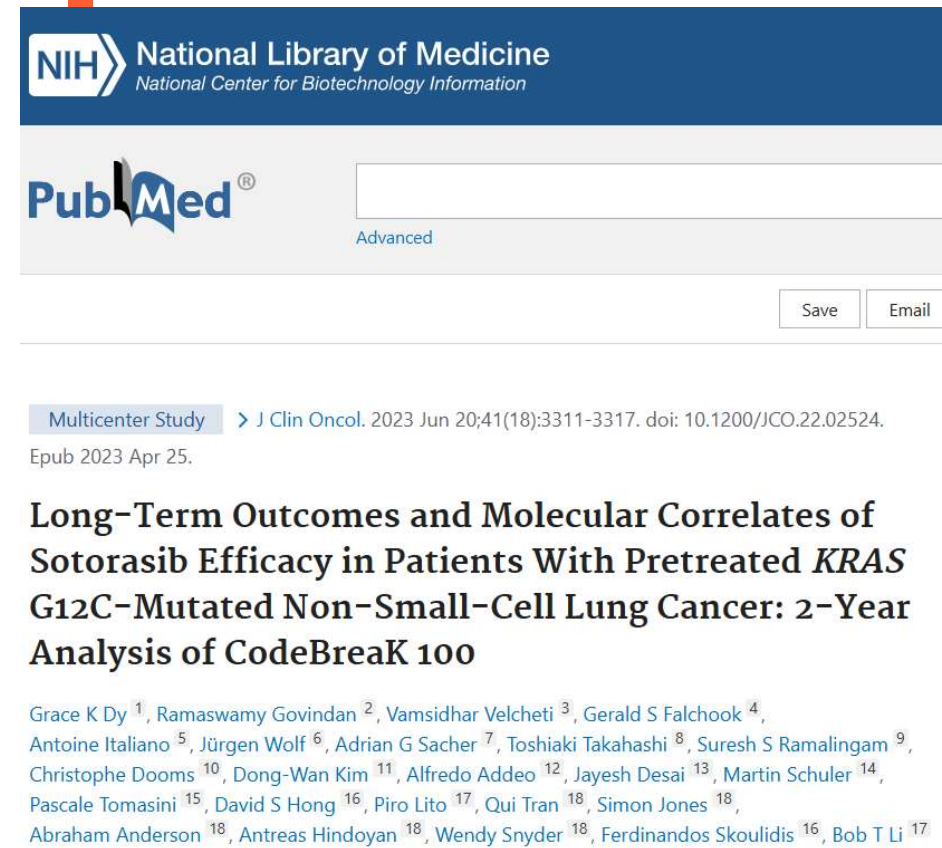
Epub 2023 Apr 25.

Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated *KRAS* G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreaK 100

Grace K Dy¹, Ramaswamy Govindan², Vamsidhar Velcheti³, Gerald S Falchook⁴, Antoine Italiano⁵, Jürgen Wolf⁶, Adrian G Sacher⁷, Toshiaki Takahashi⁸, Suresh S Ramalingam⁹, Christophe Doores¹⁰, Dong-Wan Kim¹¹, Alfredo Addeo¹², Jayesh Desai¹³, Martin Schuler¹⁴, Pascale Tomasini¹⁵, David S Hong¹⁶, Piro Lito¹⁷, Qui Tran¹⁸, Simon Jones¹⁸, Abraham Anderson¹⁸, Antreas Hindoyan¹⁸, Wendy Snyder¹⁸, Ferdinandos Skoulidis¹⁶, Bob T Li¹⁷

Evidências Científicas/CodeBreak 100

- ❑ Taxa de resposta de 32,2%
- ❑ Média de duração de resposta de 10,9 meses
- ❑ Sobrevida Livre de Progressão mediana de 6,3 meses em 59 pacientes
- ❑ Pacientes com metástase cerebral em atividade foram excluídos



The screenshot shows the PubMed interface with the NIH logo and the text 'National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information'. Below this is the 'PubMed' logo and a search bar. To the right of the search bar is a 'Save' button and an 'Email' button. The search results show a 'Multicenter Study' link, followed by the journal information: '> J Clin Oncol. 2023 Jun 20;41(18):3311-3317. doi: 10.1200/JCO.22.02524. Epub 2023 Apr 25.' The title of the study is 'Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated KRAS G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreak 100'. The authors listed are Grace K Dy¹, Ramaswamy Govindan², Vamsidhar Velcheti³, Gerald S Falchook⁴, Antoine Italiano⁵, Jürgen Wolf⁶, Adrian G Sacher⁷, Toshiaki Takahashi⁸, Suresh S Ramalingam⁹, Christophe Doores¹⁰, Dong-Wan Kim¹¹, Alfredo Addeo¹², Jayesh Desai¹³, Martin Schuler¹⁴, Pascale Tomasini¹⁵, David S Hong¹⁶, Piro Lito¹⁷, Qui Tran¹⁸, Simon Jones¹⁸, Abraham Anderson¹⁸, Antreas Hindoyan¹⁸, Wendy Snyder¹⁸, Ferdinandos Skoulidis¹⁶, and Bob T Li¹⁷.

Evidências Científicas/CodeBreak 100

- ❑ Os pacientes foram acompanhados por um período de 12,2 meses
- ❑ Apresentaram resposta 46 pacientes - 3 respostas completas e 43 parciais
- ❑ Eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau ocorreram em 88 (69,8%) dos pacientes e levaram a descontinuação em 9 (7,1%) deles
- ❑ Evento adverso grau 3 foi reportado em 25 (19,8%) pacientes e os mais comuns foram elevação de enzimas hepáticas e diarreia

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed®

Advanced

Save

Email

Multicenter Study > J Clin Oncol. 2023 Jun 20;41(18):3311-3317. doi: 10.1200/JCO.22.02524.

Epub 2023 Apr 25.

Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated *KRAS* G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreak 100

Grace K Dy¹, Ramaswamy Govindan², Vamsidhar Velcheti³, Gerald S Falchook⁴, Antoine Italiano⁵, Jürgen Wolf⁶, Adrian G Sacher⁷, Toshiaki Takahashi⁸, Suresh S Ramalingam⁹, Christophe Doores¹⁰, Dong-Wan Kim¹¹, Alfredo Addeo¹², Jayesh Desai¹³, Martin Schuler¹⁴, Pascale Tomasini¹⁵, David S Hong¹⁶, Piro Lito¹⁷, Qui Tran¹⁸, Simon Jones¹⁸, Abraham Anderson¹⁸, Antreas Hindoyan¹⁸, Wendy Snyder¹⁸, Ferdinandos Skoulidis¹⁶, Bob T Li¹⁷

Evidências Científicas/CodeBreak 100

- ❑ Em aproximadamente 36% dos pacientes, houve interrupções de dose devido a eventos adversos, com uma taxa de redução de dose em 15% e **descontinuação total em 10% dos casos**

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed®

Advanced

Save

Email

Multicenter Study > J Clin Oncol. 2023 Jun 20;41(18):3311-3317. doi: 10.1200/JCO.22.02524.

Epub 2023 Apr 25.

Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated *KRAS* G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreak 100

Grace K Dy¹, Ramaswamy Govindan², Vamsidhar Velcheti³, Gerald S Falchook⁴, Antoine Italiano⁵, Jürgen Wolf⁶, Adrian G Sacher⁷, Toshiaki Takahashi⁸, Suresh S Ramalingam⁹, Christophe Doores¹⁰, Dong-Wan Kim¹¹, Alfredo Addeo¹², Jayesh Desai¹³, Martin Schuler¹⁴, Pascale Tomasini¹⁵, David S Hong¹⁶, Piro Lito¹⁷, Qui Tran¹⁸, Simon Jones¹⁸, Abraham Anderson¹⁸, Antreas Hindoyan¹⁸, Wendy Snyder¹⁸, Ferdinandos Skoulidis¹⁶, Bob T Li¹⁷

Evidências Científicas/CodeBreak 100

Tabela 1. Resultados de eficácia em CodeBreak 100 para pacientes com CPCNP com mutação *KRAS G12C*

Parâmetro de eficácia	LUMAKRAS N = 123
TRO, % (IC de 95%) ^a	37,4 (28,8, 46,6)
Resposta completa, %	1,6
Resposta parcial, %	35,8
DOR ^a	
Mediana ^b , meses (intervalo)	8,4 (1,3, 8,4)
Pacientes com duração ≥ 6 meses, %	50
TCD (IC de 95%)	80,5 (72,4, 87,1)
SLP ^a	
Mediana, meses (IC de 95%)	6,7 (4,9, 8,1)
SLP de 6 meses, % (IC de 95%)	51,5 (41,9, 60,4)
SLP de 9 meses, % (IC de 95%)	36,2 (26,7, 45,8)
Parâmetro de eficácia	N = 126
SG	
Mediana, meses (IC de 95%)	12 (9,5, NE)
SG de 6 meses, % (IC de 95%)	75,5 (66,8, 82,2)
SG de 9 meses, % (IC de 95%)	63,4 (53,8, 71,5)
SG de 12 meses, % (IC de 95%)	51,6 (36,7, 64,5)

IC = intervalo de confiança; TCD = taxa de controle da doença; DOR = duração da resposta; NE = não estimável; TRO = taxa de resposta objetiva; SG = sobrevivência geral; SLP = sobrevida livre de progressão

^a Resultado de eficácia relacionado à resposta

^b Estimativa usando o método de KaplanMeier

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed®

Advanced

Save

Email

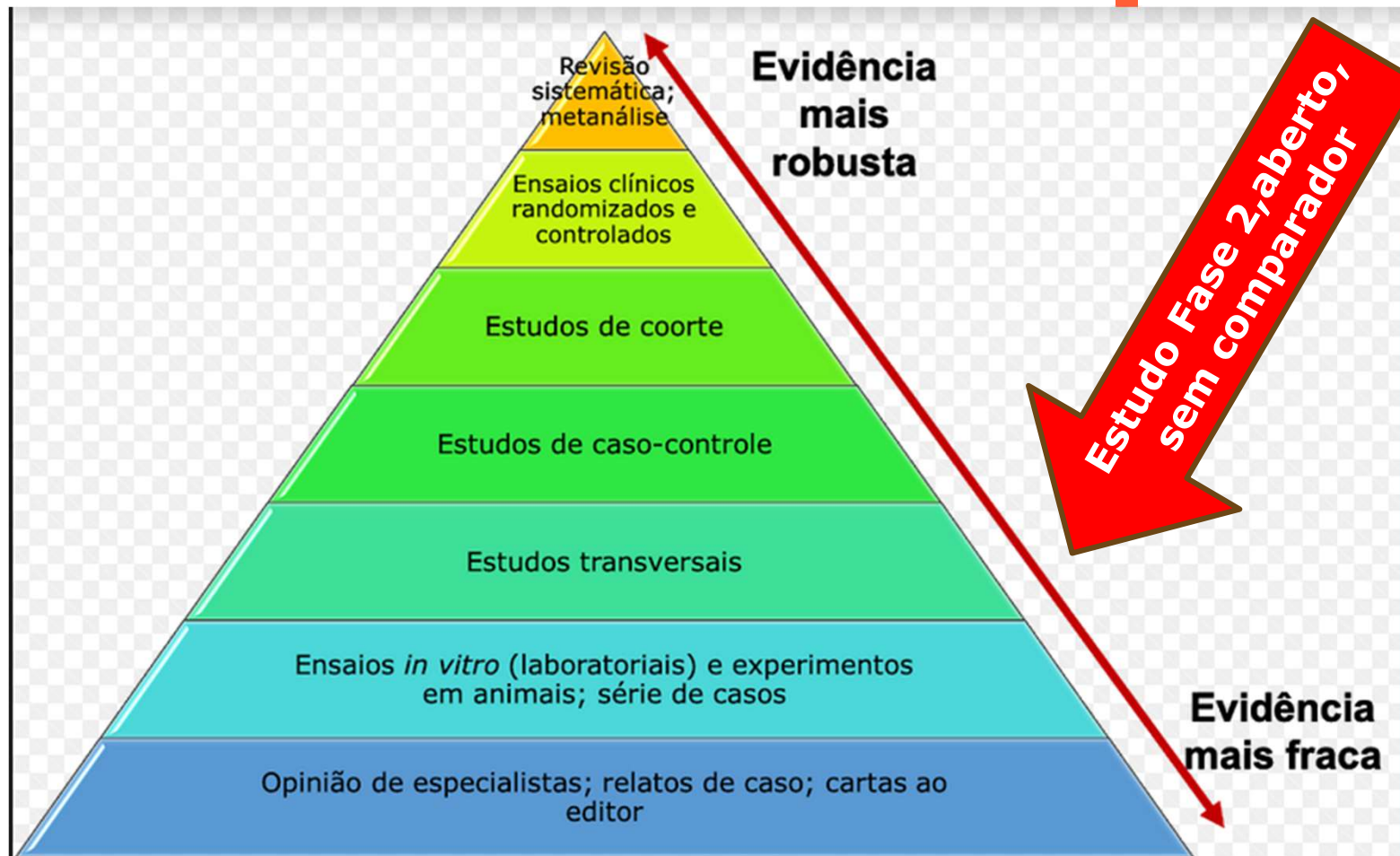
Multicenter Study > J Clin Oncol. 2023 Jun 20;41(18):3311-3317. doi: 10.1200/JCO.22.02524.

Epub 2023 Apr 25.

Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated *KRAS* G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreak 100

Grace K Dy¹, Ramaswamy Govindan², Vamsidhar Velcheti³, Gerald S Falchook⁴, Antoine Italiano⁵, Jürgen Wolf⁶, Adrian G Sacher⁷, Toshiaki Takahashi⁸, Suresh S Ramalingam⁹, Christophe Doms¹⁰, Dong-Wan Kim¹¹, Alfredo Addeo¹², Jayesh Desai¹³, Martin Schuler¹⁴, Pascale Tomasini¹⁵, David S Hong¹⁶, Piro Lito¹⁷, Qui Tran¹⁸, Simon Jones¹⁸, Abraham Anderson¹⁸, Antreas Hindoyan¹⁸, Wendy Snyder¹⁸, Ferdinands Skoulidis¹⁶, Bob T Li¹⁷

Pirâmide de Evidências



Evidências Científicas/CodeBreak 200

- ❑ Estudo CodeBreak 200, Fase III, Randomizado, Aberto, Sem Cegamento
- ❑ Comparação do Sotorasibe com Docetaxel
- ❑ N = 345
- ❑ Seguimento de 17,7 meses
- ❑ SLP: Sotorasibe = 5,6 meses
Docetaxel = 4,5 meses

ADVERTISEMENT

THE LANCET Summit
Cancer control in China
Shanghai, China | Feb 21-23, 2025 [REGISTER NOW](#)

THE LANCET

[This journal](#) [Journals](#) [Publish](#) [Clinical](#) [Global health](#) [Multimedia](#) [Events](#) [About](#)

ARTICLES · Volume 401, Issue 10378, P733-746, March 04, 2023 [Download Full Issue](#)

Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with *KRAS*^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial

[Adrianus Johannes de Langen, MD PhD^a](#) · [Assist Prof Melissa L Johnson, MD^b](#) · [Prof Julien Mazieres, MD PhD^c](#) · [Prof Anne-Marie C Dingemans, MD PhD^d](#) · [Giannis Mountzios, MD PhD^e](#) · [Prof Miklos Pless, MD^f](#) et al. [Show more](#)

Evidências Científicas/CodeBreak 200

❑ EA qualquer grau

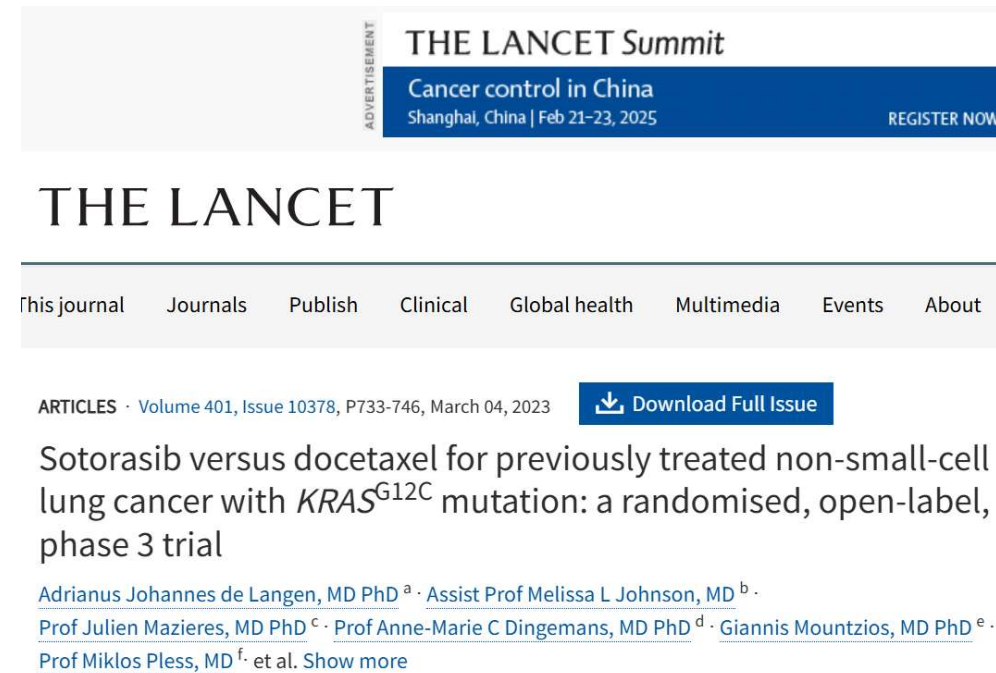
Sotorasibe = 98%

Docetaxel = 98%

❑ EA graus 3-4

Sotorasibe = 50%

Docetaxel = 48%



ADVERTISEMENT

THE LANCET Summit
Cancer control in China
Shanghai, China | Feb 21-23, 2025 [REGISTER NOW](#)

THE LANCET

[This journal](#) [Journals](#) [Publish](#) [Clinical](#) [Global health](#) [Multimedia](#) [Events](#) [About](#)

ARTICLES · Volume 401, Issue 10378, P733-746, March 04, 2023 [Download Full Issue](#)

Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with *KRAS*^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial

[Adrianus Johannes de Langen, MD PhD^a](#) · [Assist Prof Melissa L Johnson, MD^b](#) · [Prof Julien Mazieres, MD PhD^c](#) · [Prof Anne-Marie C Dingemans, MD PhD^d](#) · [Giannis Mountzios, MD PhD^e](#) · [Prof Miklos Pless, MD^f](#) et al. [Show more](#)

Evidências Científicas/CodeBreak 200

❑ EA fatal

Sotorasibe = 22%

Docetaxel = 12%

❑ SG - Sobrevida Global Mediana

Sotorasibe = 10,6 meses

Docetaxel = 11,3 meses

❑ Duração Média de Resposta

Sotorasibe = 8.6 meses

Docetaxel = 6.8 meses

ADVERTISEMENT

THE LANCET Summit
Cancer control in China
Shanghai, China | Feb 21-23, 2025
[REGISTER NOW](#)

THE LANCET

[This journal](#) [Journals](#) [Publish](#) [Clinical](#) [Global health](#) [Multimedia](#) [Events](#) [About](#)

ARTICLES · Volume 401, Issue 10378, P733-746, March 04, 2023 [Download Full Issue](#)

Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with *KRAS*^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial

[Adrianus Johannes de Langen, MD PhD^a](#) · [Assist Prof Melissa L Johnson, MD^b](#) · [Prof Julien Mazieres, MD PhD^c](#) · [Prof Anne-Marie C Dingemans, MD PhD^d](#) · [Giannis Mountzios, MD PhD^e](#) · [Prof Miklos Pless, MD^f](#) et al. [Show more](#)

Evidências Científicas FDA

Na reunião do Comitê Consultivo de Medicamentos Oncológicos convocada pelo **FDA** dos EUA em outubro de 2023 **vários problemas** foram identificados com a condução do estudo **CB200** indicando **viés sistêmico**, incluindo **viés do investigador**, que levou a um exame mais aprofundado na interpretação dos resultados do estudo



TCR TRANSLATIONAL CANCER RESEARCH
ADVANCES CLINICAL MEDICINE TOWARD THE GOAL OF IMPROVING PATIENTS' QUALITY OF LIFE

1.5
Impact Factor

2.1
CiteScore

Home Journal Info For Authors For Reviewer Ethics and Policies Special Contents Archives Online First

Home / Vol 13, No 1 (January 31, 2024) / CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Editorial Commentary 

CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Malak Alharbi, Muhammad Awidi, Grace K. Dy

Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY, USA

Correspondence to: Grace K. Dy, MD. Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, 665 Elm St., Buffalo, NY 14203, USA.
Email: Grace.dy@roswellpark.org.

Comment on: de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, *et al.* Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:733-46.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC); KRAS G12C; sotorasib; brain metastases; CodeBreak 200 (CB200)

Evidências Científicas FDA

- A melhoria observada na **PFS – Sobrevida Livre de Progressão Mediana** (aproximadamente 5 semanas) foi **considerada suspeita**, uma vez que foi inferior ao intervalo de estabelecido no protocolo de pelo menos 6 semanas entre as avaliações



TCR TRANSLATIONAL CANCER RESEARCH
ADVANCES CLINICAL MEDICINE TOWARD THE GOAL OF IMPROVING PATIENTS' QUALITY OF LIFE

1.5
Impact Factor

2.1
CiteScore

Home Journal Info For Authors For Reviewer Ethics and Policies Special Contents Archives Online First

Home / Vol 13, No 1 (January 31, 2024) / CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Editorial Commentary

CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Malak Alharbi, Muhammad Awidi, Grace K. Dy

Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY, USA

Correspondence to: Grace K. Dy, MD. Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, 665 Elm St., Buffalo, NY 14203, USA.
Email: Grace.dy@roswellpark.org.

Comment on: de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, *et al.* Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:733-46.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC); KRAS G12C; sotorasib; brain metastases; CodeBreak 200 (CB200)

Evidências Científicas FDA

- ❑ Após uma revisão mais aprofundada, pareceu haver um **viés do investigador** no sentido de desencadear **o cruzamento precoce com a determinação prematura da DP** no braço do Docetaxel I (69%) em comparação com o Sotorasibe (58%) pelos investigadores em relação à avaliação do BICR (**discordância precoce**)



TCR TRANSLATIONAL CANCER RESEARCH
ADVANCES CLINICAL MEDICINE TOWARD THE GOAL OF IMPROVING PATIENTS' QUALITY OF LIFE

1.5
Impact Factor

2.1
CiteScore

Home Journal Info For Authors For Reviewer Ethics and Policies Special Contents Archives Online First

Home / Vol 13, No 1 (January 31, 2024) / CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Editorial Commentary

CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Malak Alharbi, Muhammad Awidi, Grace K. Dy

Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY, USA

Correspondence to: Grace K. Dy, MD. Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, 665 Elm St., Buffalo, NY 14203, USA.
Email: Grace.dy@roswellpark.org.

Comment on: de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, *et al.* Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:733-46.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC); KRAS G12C; sotorasib; brain metastases; CodeBreak 200 (CB200)

Evidências Científicas FDA

- ❑ Houve **chamadas tardias** para DP mais frequentes no braço do Sotorasibe (42%) em comparação com o Docetaxel (31%) em relação à avaliação BICR (**discordância tardia**)

**Adagrasibe é outro
inibidor de KRAS G12C
aprovado pela FDA**

TCR TRANSLATIONAL CANCER RESEARCH
ADVANCES CLINICAL MEDICINE TOWARD THE GOAL OF IMPROVING PATIENTS' QUALITY OF LIFE

1.5
Impact Factor

2.1
CiteScore

[Home](#) [Journal Info](#) [For Authors](#) [For Reviewer](#) [Ethics and Policies](#) [Special Contents](#) [Archives](#) [Online First](#)

[Home](#) / [Vol 13, No 1 \(January 31, 2024\)](#) / [CodeBreak 200: study limitations, and future directions](#)

Editorial Commentary

 Check for updates

CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Malak Alharbi, Muhammad Awidi, Grace K. Dy

Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY, USA

Correspondence to: Grace K. Dy, MD. Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, 665 Elm St., Buffalo, NY 14203, USA.
Email: Grace.dy@roswellpark.org.

Comment on: de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, *et al.* Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:733-46.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC); KRAS G12C; sotorasib; brain metastases; CodeBreak 200 (CB200)

Evidências Científicas FDA

- ❑ Embora a FDA tenha realizado uma análise de sensibilidade do intervalo de confiança da **PFS - Sobrevida Livre de Progressão**, que mostrou uma estimativa consistente da FC da PFS de 0,71 (IC 95%: 0,54–0,95), a **diferença estimada na mediana pode ser tão baixa quanto uma diferença de aproximadamente 5 dias na PFS**

CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Malak Alharbi, Muhammad Awidi, Grace K. Dy

Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY, USA

Correspondence to: Grace K. Dy, MD. Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, 665 Elm St., Buffalo, NY 14203, USA.
Email: Grace.dy@roswellpark.org.

Comment on: de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, *et al*. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:733-46.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC); KRAS G12C; sotorasib; brain metastases; CodeBreak 200 (CB200)

Evidências Científicas FDA

- ❑ No braço do Docetaxel, também houve **viés em termos de censura informativa**, com um número maior de retiradas precoces de 13% (23/174) no braço do Docetaxel vs. 1% (2/171) no braço do Sotorasibe dos pacientes que foram randomizados, mas não foram submetidos a tratamento, o que **afeta a estimativa do efeito do Sotorasibe**



TCR TRANSLATIONAL CANCER RESEARCH
ADVANCES CLINICAL MEDICINE TOWARD THE GOAL OF IMPROVING PATIENTS' QUALITY OF LIFE

1.5 Impact Factor | 2.1 CiteScore

Home Journal Info For Authors For Reviewer Ethics and Policies Special Contents Archives Online First

Home / Vol 13, No 1 (January 31, 2024) / CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Editorial Commentary

CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Malak Alharbi, Muhammad Awidi, Grace K. Dy

Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY, USA

Correspondence to: Grace K. Dy, MD. Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, 665 Elm St., Buffalo, NY 14203, USA.
Email: Grace.dy@roswellpark.org.

Comment on: de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2023;401:733-46.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC); KRAS G12C; sotorasib; brain metastases; CodeBreak 200 (CB200)

Evidências Científicas FDA

- ❑ O FDA, cumprido a sua função de Agência de Registro e não de Agência Regulatória, manteve o registro do Sotorasibe, concedido inicialmente em 2021
- ❑ “Esta indicação é sob aprovação acelerada. A aprovação contínua pode depender da verificação e descrição do benefício clínico em ensaios confirmatórios”



TCR TRANSLATIONAL CANCER RESEARCH
ADVANCES CLINICAL MEDICINE TOWARD THE GOAL OF IMPROVING PATIENTS' QUALITY OF LIFE

1.5
Impact Factor

2.1
CiteScore

Home Journal Info For Authors For Reviewer Ethics and Policies Special Contents Archives Online First

Home / Vol 13, No 1 (January 31, 2024) / CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Editorial Commentary 

CodeBreak 200: study limitations, and future directions

Malak Alharbi, Muhammad Awidi, Grace K. Dy

Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY, USA

Correspondence to: Grace K. Dy, MD. Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, 665 Elm St., Buffalo, NY 14203, USA.
Email: Grace.dy@roswellpark.org.

Comment on: de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, *et al.* Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:733-46.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC); KRAS G12C; sotorasib; brain metastases; CodeBreak 200 (CB200)

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

- ❑ O requerente apresenta uma Análise de Custo-Minimização, comparando o Sotorasibe com Ramucirumabe, Docetaxel e Ramucirumabe + Docetaxel
- ❑ Ao apresentar esta análise, **o requerente assume que a efetividade do Sotorasibe não é superior à dos comparadores**
- ❑ Ficam assim **inválidas quaisquer alegações de superioridade em efetividade clínica do Sotorasibe**

Análise de Custo-Minimização

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

Tabela 9. Custo semanal de tratamento (com aplicação da intensidade relativa de dose).

Medicamento	Intensidade relativa	Custo semanal com intensidade relativa de dose
Sotorasibe	86,4%	R\$ 12.201,01
Docetaxel	90,4%	R\$ 3.289,48
Ramucirumabe	94,6%	R\$ 14.614,87

Fonte: Elaboração própria.

Análise de Custo-Minimização

Diferença de R\$ 8.911,53 por semana = R\$ 463.400 por ano

Proporção de 3,7 vezes

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

Tabela 5. Custo de tratamento por ano de acompanhamento e comparador (em R\$).

Ano de acompanhamento	Sotorasibe	Docetaxel + ramucirumabe	Docetaxel monoterapia
Ano 1	375.558	450.060	97.924
Ano 2	92.686	100.965	21.703
Ano 3	42.190	51.593	10.982
Ano 4	24.671	32.781	6.596
Ano 5	16.289	23.154	4.329

Fonte: elaboração própria.

Análise de Custo-
Minimização

Diferença de R\$
277.634 no
primeiro ano

Custo
incremental R\$
19.156.746

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES

Tabela 13. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Sotorasibe	Docetaxel + ramucirumabe	Docetaxel
Custo total	R\$ 563.471	R\$ 693.554	R\$ 144.008
AVAQs	1,31	1,23	1,02
AVs	1,66	1,57	1,30
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)	--	Dominante	R\$ 1.408.707
RCEI (R\$ / AV ganho)	--	Dominante	R\$ 1.157.279

Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Análise de Custo-Efetividade e Utilidade

**Representa 28,9 PIB
per Capita / AV
ganho**

- Os limites de custo-efetividade por QALY foram **inferiores a 1 PIB per capita em 168 (97%) dos 174 países**
- Esta abordagem, baseada em dados amplamente disponíveis, pode fornecer uma **referência útil para países que usam avaliações econômicas para informar as decisões de alocação de recursos e podem enriquecer os esforços internacionais para estimar a relação custo-eficácia limiares**. Nossos resultados mostram limiares mais baixos do que aqueles atualmente em uso em muitos países.

CONCLUSÕES

Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures

*Andres Pichon-Riviere,
Michael Drummond, Alfredo
Palacios, Sebastián Garcia-
Marti, Federico Augustovski*

The Lancet, Jun 2023

	US\$	Proportion of GDP	Units of HEpc
High-income countries			
Australia	\$49 211 (\$41 884–\$61 634)	0.90 (0.76–1.12)	9.07 (7.72–11.36)
Canada	\$44 638 (\$37 992–\$55 907)	0.96 (0.82–1.21)	8.84 (7.53–11.07)
Germany	\$47 461 (\$40 395–\$59 443)	1.01 (0.86–1.27)	8.72 (7.43–10.93)
Israel	\$30 641 (\$26 079–\$38 376)	0.70 (0.59–0.87)	8.86 (7.55–11.10)
Japan	\$39 190 (\$33 355–\$49 084)	0.97 (0.82–1.21)	8.99 (7.65–11.26)
South Korea	\$23 285 (\$19 818–\$29 163)	0.73 (0.62–0.91)	8.87 (7.55–11.11)
UK	\$37 952 (\$32 302–\$47 532)	0.88 (0.75–1.10)	8.80 (7.49–11.02)
USA	\$95 958 (\$81 672–\$120 181)	1.47 (1.25–1.85)	8.79 (7.48–11.00)
Upper-middle-income countries			
Argentina	\$9329 (\$6805–\$16 419)	0.93 (0.68–1.63)	9.86 (7.19–17.36)
Brazil	\$8462 (\$6173–\$14 894)	0.95 (0.70–1.68)	9.92 (7.23–17.45)
China	\$5203 (\$3795–\$9157)	0.51 (0.37–0.90)	9.72 (7.09–17.11)
Iran	\$4701 (\$3429–\$8275)	1.34 (0.98–2.35)	9.99 (7.29–17.59)
Russia	\$6123 (\$4466–\$10776)	0.53 (0.39–0.93)	9.37 (6.84–16.49)
South Africa	\$4512 (\$3292–\$7941)	0.68 (0.50–1.20)	8.25 (6.02–14.53)
Thailand	\$2909 (\$2122–\$5119)	0.37 (0.27–0.66)	9.82 (7.16–17.28)
Türkiye	\$3940 (\$2874–\$6934)	0.43 (0.32–0.76)	9.94 (7.25–17.49)
Lower-middle-income countries			
Bolivia	\$1889 (\$965–\$2396)	0.53 (0.27–0.67)	7.68 (3.92–9.74)
Honduras	\$1603 (\$819–\$2033)	0.62 (0.32–0.79)	8.55 (4.36–10.84)
India	\$487 (\$249–\$618)	0.24 (0.12–0.30)	7.64 (3.90–9.69)
Kenya	\$612 (\$312–\$776)	0.32 (0.16–0.41)	7.33 (3.74–9.30)
Nigeria	\$374 (\$191–\$474)	0.17 (0.09–0.21)	5.23 (2.67–6.63)
Pakistan	\$299 (\$153–\$379)	0.20 (0.10–0.26)	7.56 (3.86–9.59)
Philippines	\$1105 (\$564–\$1401)	0.32 (0.16–0.40)	7.78 (3.97–9.86)
Ukraine	\$1892 (\$966–\$2400)	0.52 (0.26–0.66)	7.62 (3.89–9.67)
Low-income countries			
Afghanistan	\$320 (\$101–\$503)	0.65 (0.20–1.02)	4.86 (1.53–7.64)
DR Congo	\$87 (\$28–\$137)	0.15 (0.05–0.23)	4.25 (1.34–6.68)
Ethiopia	\$124 (\$39–\$194)	0.14 (0.05–0.23)	4.62 (1.45–7.26)
Haiti	\$261 (\$82–\$410)	0.20 (0.06–0.31)	4.58 (1.44–7.20)
Mali	\$138 (\$43–\$216)	0.16 (0.05–0.25)	4.02 (1.26–6.31)
Rwanda	\$254 (\$80–\$398)	0.31 (0.10–0.49)	4.93 (1.55–7.75)
Uganda	\$139 (\$44–\$219)	0.17 (0.05–0.27)	4.30 (1.35–6.76)

Data are threshold (range). QALY=quality-adjusted life-year. GDP=gross domestic product per capita. HEpc=health expenditure per capita.

Table 3: Cost-effectiveness threshold per QALY in US\$ (2019) for selected countries

CONCLUSÕES

Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures

Andres Pichon-Riviere, Michael Drummond, Alfredo Palacios, Sebastián Garcia-Marti, Federico Augustovski

The Lancet, Jun 2023

- ❑ Há incerteza na evidência clínica
- ❑ O Sotorasibe tem potencial para ser custo-efetivo, mas são necessárias mais evidências para abordar as **incertezas antes que possa ser recomendado para uso rotineiro no NHS**

Parecer NICE

- ❑ São necessários mais dados para reduzir as **incertezas nas estimativas de custo-eficácia**, pelo que o Sotorasib **não foi recomendado para o uso rotineiro no NHS**, sendo recomendado **somente no Fundo de Medicamentos contra o Câncer, com condições - acordo de acesso gerenciado com coleta de dados**



Parecer NICE

Price

- 2.3 The anticipated list price of sotorasib is £6,907.35 for a 30-day supply of 240 tablets, each containing 120 mg (excluding VAT, company submission). The company has a commercial arrangement (managed access agreement including a commercial access agreement). This makes sotorasib available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence. It is the company's responsibility to let relevant NHS organisations know details of the discount.



Desconto comercial

❑ A **evidência clínica revista pelo CADTH foi insuficiente** para concluir que o tratamento com Lumakras resulta num **atraso clinicamente significativo na Progressão da Doença** em comparação com o Docetaxel

❑ **Foi impossível avaliar se o tratamento com Lumakras prolongaria a SG - Sobrevida Global em relação ao Docetaxel**

Parecer negativo
do CADTH 2024



Parecer negativo
do CADTH 2024

CADTH Reimbursement Recommendation

Sotorasib (Lumakras)

Indication: For the treatment of adult patients with Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue (KRAS) G12C-mutated locally advanced (not amenable to curative therapy) or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have received at least one prior systemic therapy.

Sponsor: Amgen Canada Inc.

Final recommendation: Do not reimburse

- ❑ Não foi possível avaliar se o tratamento com Sotorasib resultaria **num benefício de SG**, uma vez que o **CodeBreak 200 não estava estruturado para este resultado**, num tempo de acompanhamento médio de aproximadamente 18 e 16 meses nos grupos de Sotorasibe e Docetaxel, respectivamente

Parecer negativo
do CADTH 2024



Recommendation

The CADTH pCODR Expert Review Committee (PERC) recommends that sotorasib not be reimbursed for the treatment of adult patients with Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) G12C-mutated locally advanced (not amenable to curative therapy) or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have received at least one prior systemic therapy.

Agência da Escócia

Medicine details

Medicine name: sotorasib (Lumykras)

SMC ID: SMC2443

Indication: As monotherapy for the treatment of adult patients with KRAS G12C-mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), who have progressed on, or are intolerant to, platinum-based chemotherapy and/or anti PD-1/PD-L1 immunotherapy

Pharmaceutical company: Amgen Ltd

BNF chapter: Malignant disease and immunosuppression

Submission type: Full

Status: Interim acceptance

Date advice published: 07 March 2022

Autorização Provisória

Advice

following a full submission assessed under the end of life and orphan equivalent process:

sotorasib (Lumykras ®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with KRAS G12C-mutated, locally advanced or metastatic, non-small cell lung cancer (NSCLC), who have progressed on, or are intolerant to platinum-based chemotherapy and/or anti PD-1/PD-L1 immunotherapy.

In a single-arm, phase II study, 37% of previously treated patients with advanced or metastatic, KRAS G12C-mutated NSCLC who received sotorasib achieved an objective response.

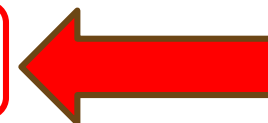
This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access

Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

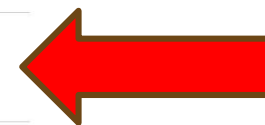
Agência da Escócia

Autorização Provisória e condicional



Agência da
Austrália

Autorização
Provisória e
condicional




Date of entry onto ARTG	30 March 2022
Original publication date	13 April 2022 9:15am AEST
Black triangle scheme	As a provisionally registered product, this medicine will remain in the Black Triangle Scheme for the duration of its provisional registration.
Dose forms	Film coated tablet
Strength	120 mg
Other ingredients	Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide, purified talc, iron oxide yellow, polyethylene glycol and purified water
Containers	Blister pack
Pack sizes	56 and 240

Back t




Parecer das Agências

AGÊNCIA	PARECER	OBSERVAÇÕES
CONITEC	Não avaliou	
PCDT DO MS	Não avaliou	PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
NICE	Parecer negativo para o NHS Aprovado para o FMC	Não foi recomendado para o uso rotineiro no NHS, sendo recomendado somente no Fundo de Medicamentos contra o Câncer com condições - acordo de acesso gerenciado com coleta de dados adicional e com desconto comercial
CADTH Canadian Drug Expert Committee	Parecer negativo	Parcer atualizado em 2024
ESCÓCIA	Aprovou prvisoriamente	Recomendação de incorporação de forma provisória sujeita a uma avaliação contínua e reavaliação futura, com desconto comercial
AUSTRÁLIA	Aprovou prvisoriamente	Aprovação provisória e condicional

- 
- ❑ **Aprovado com críticas pela NICE, somente para o Fundo de Medicamentos contra o Câncer, com condições - acordo de acesso gerenciado com coleta de dados adicional, com desconto comercial**
 - ❑ **Parecer negativo do CADTH em parecer atualizado em 2024, baseado no CodeBreak 200**

CONCLUSÕES



- ❑ **Efeitos Adversos Fatais 10 pontos percentuais acima do Docetaxel**

- ❑ **SG - Sobrevida Global Mediana pior que a do Docetaxel**

- ❑ **Custo incremental no primeiro ano em relação ao Docetaxel de R\$ 19.156.746 e uma RCEI = 28,9 PIB per Capita**

CONCLUSÕES

CONCLUSÃO GERAL

**MANIFESTAMOS A NOSSA NÃO
RECOMENDAÇÃO À
INCORPORAÇÃO AO ROL ANS**

UAT 150

SOTORASIBE PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC) LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO COM MUTAÇÃO DE KRAS G12C QUE RECEBERAM PELO MENOS UMA LINHA DE TRATAMENTO SISTÊMICO ANTERIOR

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

37ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

18/02/2025

- **Protocolo:** 2024.2.000239
- **Proponente:** AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.
- **Nº UAT:** 150
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Sotorasibe
- **Indicação de uso:** tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** quimioterapia e imunoterapia, combinadas ou isoladas, constantes na saúde suplementar, especialmente o docetaxel e/ou docetaxel + ramucirumabe.

O sotorasibe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior quando comparado às terapias disponíveis no setor de saúde suplementar (quimioterapia e imunoterapia, combinadas ou isoladas)?

P (população)	pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático e positivo para mutação KRAS G12C e que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior
I (intervenção)	sotorasibe
C (comparadores)	Quimioterapia e imunoterapia, combinadas ou isoladas, constantes na saúde suplementar
O (desfecho)	Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão; Eventos adversos graves; -Secundários: Quaisquer eventos adversos; Qualidade de vida; Taxa de resposta tumoral completa.
T (tipos de estudos)	Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

❑ Estudos incluídos no RAC:

- Os PARECERISTAS incluíram o mesmo estudo incluído pelo PROPONENTE, mas foram identificadas 9 referências do mesmo ensaio clínico. As seguintes referências foram descritas pelos PARECERISTAS por apresentarem os dados mais recentes dos desfechos de interesse:
 - de Langen et al. (2023) como estudo principal, um artigo completo com dados de SLP, SG, qualidade de vida e segurança.
 - Waterhouse et al. (2024), um artigo completo com dados de qualidade de vida.
- O CodeBreaK 200 é um estudo randomizado, aberto, de fase 3, que buscou comparar sotorasibe com docetaxel no tratamento de pacientes com CPNPC irressecável ou metastático com mutação em KRAS G12C. Dos 23 pacientes (13%) designados aleatoriamente para o grupo de docetaxel que desistiram antes de receber o tratamento (20 retiraram o consentimento, um faleceu, um foi decisão do investigador e um se perdeu no acompanhamento), 21 (91%) desistiram nas primeiras duas semanas após a randomização.

❑ Estudos incluídos no RAC:

- As terapias fora do protocolo subsequentes não eram conhecidas para 20 (87%) pacientes que retiraram o consentimento, e dos outros três (13%), um (4%) recebeu tratamento anticâncer subsequente (quimioterapia não baseada em platina). Pacientes randomizados para o grupo de tratamento com docetaxel que apresentaram progressão, confirmada por avaliação radiológica após o início do estudo, foi permitida a passagem para o grupo de tratamento com sotorasibe. No total, 59 pacientes randomizados para docetaxel passaram a receber tratamento com um inibidor de KRAS G12C, incluindo 46 que realizaram cruzamento após a progressão da doença (por protocolo). O resultado da análise de sensibilidade com o ajuste de *crossover* foi consistente com a análise principal.

Estudo (NCT)	CodeBreaK 200 [NCT04303780]
Publicação (Autor, ano)	De Langen et al., 2023 e Waterhouse et al. 2024
País, cenário	22 países 148 centros
Desenho	ECR fase III, aberto, randomizado para sotorasibe versus docetaxel
População (n)	<p>Adultos com CPNPC avançado com mutação em KRAS-G12C e com progressão da doença após uso de quimioterapia a base de platina ou inibidores PD-1 ou PD-L1</p> <p>Em ambos os grupos, a idade mediana foi acima de 60 anos, aproximadamente 65% com ECOG 1 e 35% com ECOG 0, aproximadamente 4% nunca fumaram, 75% são não fumantes e 20% são fumantes, > 94% com CPNPC não escamoso; aproximadamente, 34% tinham metástases cerebrais e cerca de 19% tinham metástases no fígado.</p> <p>N = 345 pacientes randomizados, 171 no grupo sotorasibe e 174 no grupo docetaxel</p>
Intervenção	Sotorasibe (960mg oral 1x/dia)
Comparador	Docetaxel (endovenoso 75 mg/m2 de superfície corporal a cada 3 semanas)

Estudo (NCT)	CodeBreak 200 [NCT04303780]
Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	<p>Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLP avaliada por central independente (RECIST; versão 1.1) <p>Secundário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SG • TRG • Tempo para deterioração e mudança do baseline até semana 12: dispneia tosse, dor no peito, estado de saúde global e funcionalidade física avaliados conforme EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-LC13. • Duração da resposta • Taxa de controle da doença • Tempo para resposta • Segurança • Farmacocinética e principais metabólitos • Sobrevida livre de progressão (tempo desde a randomização até progressão da doença no tratamento subsequente) • Qualidade de vida e fardo da doença avaliados pelos questionários EQ-5DVAS, BPI, GP5 da FACT-G <p><i>Time point:</i> planejado até 6 anos - mediana de acompanhamento de 17,7 meses</p>

Estudo (NCT)	CodeBreak 200 [NCT04303780]
Principais critérios de inclusão e exclusão	<p>Critérios de inclusão:</p> <p>≥ 18 anos; CPNPC avançado com mutação em KRAS-G12C, que tiveram progressão da doença após quimioterapia a base de platina e um inibidor de PD-1 ou PD-L1, com ECOG entre 0 e 1, e com doença detectável pelo RECIST (versão 1.1).</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <p>Metástase cerebral sem tratamento e nova, que progrediu ou seja sintomática, identificação prévia de outras mutações que tenham tratamento alvo aprovado (p. ex EGFR ou ALK), tratamento prévio com docetaxel (exceto quando o tratamento foi adjuvante ou neoadjuvante e o tumor não progrediu por pelo menos 6 meses após o término do tratamento), um inibidor de KRAS G12C, terapia anticâncer sistêmica nos 28 dias antes do dia 1 do estudo, ou radioterapia terapêutica ou paliativa nas duas semanas anteriores ao início do estudo.</p>
Financiamento	Amgen

- ❑ Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1) consideraram o estudo CodeBreak 200 com alto risco de viés em domínios como mascaramento de participantes e equipe (todos os desfechos avaliados, exceto SG), mascaramento de avaliadores (desfechos EA, EAG e qualidade de vida) e dados incompletos (todos os desfechos avaliados).
- ❑ A escolha dos PARECERISTAS pelo uso da versão Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (*Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis*), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar incompletude desta avaliação.

❑ Sumário da avaliação do risco de viés (RoB):

CodeBreak200	Random sequence generation (selection bias)	+
	Allocation concealment (selection bias)	+
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	+
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	-
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	-
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	-
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	-
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	+
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	+
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	-
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	-
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	-
	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	-
	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	-
	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	-
	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	-
	Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	
	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	-
	Selective reporting (reporting bias)	+
	Other bias	+

Em relação ao **Code Break 200**, em síntese, há evidências de certeza baixa a muito baixa, originadas de um ECR (CodeBreak 200) que compara sotorasibe *versus* docetaxel. Os resultados desse ECR indicaram que:

- A estimativa pontual para o **desfecho sobrevida global** foi de um aumento de 1%, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 33% a um aumento de 33% do risco de morte (**HR 1,01; IC 95% 0,77 a 1,33**). A certeza da evidência foi avaliada como **muito baixa** devido à imprecisão do resultado e às limitações metodológicas. **A mediana de SG foi de 10,6 meses no grupo sotorasibe versus 11,3 meses no grupo controle.**
- A estimativa pontual para o desfecho **sobrevida livre da progressão** foi de redução de 44% no risco, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 49% a 14% (**HR 0,66; IC 95% 0,51 a 0,86**), com uma **baixa** certeza da evidência devido às limitações metodológicas. No entanto, a magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que **a mediana de SLP foi de 5,6 meses no grupo sotorasibe versus 4,5 meses no grupo controle.**

- A estimativa pontual para o desfecho **eventos adversos graves** foi de uma redução de 18% no risco, com intervalo de confiança compatível com redução de 39% a um aumento de 9% (**RR 0,82, IC 95% 0,61 a 1,09**). A certeza da evidência foi avaliada como **muito baixa** devido às limitações metodológicas e à imprecisão.
- Pode não haver diferença no risco de **quaisquer eventos adversos** entre os dois grupos (RR=1,00), com intervalo de confiança preciso, compatível com redução de 3% a um aumento de 3% (**IC 95% 0,97 a 1,03**). A certeza da evidência foi avaliada como **baixa** devido às limitações metodológicas.
- Para o desfecho **qualidade de vida**, a estimativa pontual demonstrou um **aumento de 6,93 pontos na escala de qualidade de vida EORTC QLQ-C30**, com intervalo de confiança compatível com aumento de 3 a 10 pontos (**DM 6,93, IC 95% 3,66 a 10,19**). A certeza da evidência foi considerada **muito baixa** devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos dados. **É importante ressaltar que o benefício clínico dessa diferença não está claro, uma vez que a média de melhora observada não superou o valor clinicamente significativo definido pelo estudo, de 7 pontos.**
- O desfecho taxa de resposta completa não foi avaliado.

Note-se que, para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada baixa ou muito baixa. Nesse caso, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-la substancialmente.

Não existem estudos experimentais comparativos entre o sotorasibe e outras terapias.

Sotorasibe para tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

População: CPNPC localmente avançado ou metastático mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

Contexto: ambulatorial

Intervenção: sotorasibe

Comparação: terapias disponíveis na saúde suplementar

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)		Efeito relativo (95% CI)	No de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com docetaxel	Risco no grupo em uso de sotorasibe				
Sobrevida global	540 por 1.000	544 por 1.000 (450 para 644)	HR 1.01 (0.77 para 1.33)	345 (1 ECR)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{a,b}	É incerto o efeito do sotorasibe no risco de morte quando comparado ao controle
Sobrevida livre de progressão	580 por 1.000	436 por 1.000 (358 para 526)	HR 0.66 (0.51 para 0.86)	345 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^c	Sotorasibe pode aumentar a sobrevida livre de progressão quando comparado ao controle
Eventos adversos graves	404 por 1.000	331 por 1.000 (246 para 440)	RR 0.82 (0.61 para 1.09)	320 (1 ECR)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{d,e}	É incerto o efeito do sotorasibe no risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle
Quaisquer eventos adversos	80 por 1.000	980 por 1.000 (951 para 1.000)	RR 1.00 (0.97 para 1.03)	320 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^f	Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso quando comparado sotorasibe ao controle. Taxas de eventos semelhantes entre os grupos.
Taxa de resposta completa	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
Qualidade de vida avaliado com: EORTC QLQ-C30	-	MD 6.93 mais alto (3,66 mais alto para 10,19 mais alto)	-	175 (1 ECR)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{f,g}	É incerto o efeito do sotorasibe na qualidade de vida quando comparado ao controle

- ☐ Conitec: até o momento, não avaliada.
- ☐ NICE. Reino Unido: recomendado com condições específicas - incorporação com acordo de coleta de dados adicionais .
- ☐ SMC, Escócia: recomendado com condições específicas - incorporado provisoriamente, sujeito a avaliação contínua e reavaliação futura.
- ☐ PBAC, Austrália: recomendação desfavorável - A avaliação foi baseada no estudo CodeBreakK100 e os resultados da comparação indireta
- ☐ CDA, Canadá: recomendação desfavorável - CodeBreak 200.
- ☐ HAS, França: recomendação desfavorável inicial, com alteração para favorável e, após última avaliação em 2023 (com dados do ECR fase 3, Code Break – 200), não renovou o reembolso.

Resultados do estudo de custo-utilidade apresentado pelo PROPONENTE:

Comparadores	Resultados (RCUI)
Docetaxel	R\$ 1.408.707,00/AVAQ
Docetaxel + ramucirumabe	Sotorasibe domina

Com isso, o proponente considerou que com a incorporação do sotorasibe haveria:

- **maior efetividade com maior custo** em comparação com docetaxel e
- **maior eficácia com menor custo** em comparação com esquema docetaxel + ramucirumabe.

RESSALVAS:

- Os parâmetros de efetividade foram derivados principalmente de apenas um ensaio clínico com alto risco de viés (muito baixa certeza da evidência para sobrevida global).
- A proposta não considerou os custos relacionados a eventos adversos graves, levando em conta apenas aqueles classificados como de grau 3 ou superior.
- A análise de custo-minimização, adotada em um cenário alternativo, assume que o sotorasibe e o regime com docetaxel + ramucirumabe têm a mesma eficácia clínica, diferindo apenas no custo de tratamento.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

Itens	Resultados
Comparadores:	Docetaxel Docetaxel + ramucirumabe
População-alvo:	Média anual de 145 pacientes
Difusão:	Progressiva de 40% a 70% no 5º ano Média anual de 83 pacientes tratados com a tecnologia
Impacto orçamentário incremental:	Cenário sem custo de testagem: R\$ 35,8 milhões em 5 anos / R\$ 7,2 milhões média anual Cenário com custo de testagem: R\$ 46 milhões em 5 anos / R\$ 9,2 milhões média anual

Considerações sobre a AIO:

As principais diferenças entre a proposta e o parecer foram:

- na projeção da participação de mercado - o parecer atribuiu 90% ao uso da combinação docetaxel + ramucirumabe e 10% ao docetaxel isolado;
- na estimativa da população elegível - o parecer usou dados de um estudo mais recente, com população brasileira, e consideraram na estimativa a porcentagem total de pacientes sem segmentar os pacientes por linhas de tratamento;
- o parecer considerou comparador na CMED de outro laboratório, cujo custo de tabela é 28% inferior ao considerado na proposta;
- no parecer há um cenário extra que inclui o custo do teste diagnóstico.

Há evidências de certeza variando de baixa a muito baixa, provenientes do ensaio clínico randomizado (ECR) CodeBreakK200, que comparou sotorasibe ao docetaxel. Os principais achados foram:

- Sobrevida global: é incerto o efeito do sotorasibe no risco de morte quando comparado ao docetaxel. A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido à imprecisão do resultado e às limitações metodológicas.
- Sobrevida livre de progressão: pode haver uma redução de 44% no risco de progressão da doença, com a mediana de SLP de 5,6 meses no grupo sotorasibe *versus* 4,5 meses no grupo controle. A certeza da evidência foi baixa devido às limitações metodológicas.
- Eventos adversos graves: é incerto o efeito do sotorasibe no risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle com certeza da evidência muito baixa devido às limitações metodológicas e imprecisão.
- Quaisquer eventos adversos: Parece não haver diferença entre os grupos. A certeza da evidência foi baixa devido às limitações metodológicas.
- Qualidade de vida: é incerto o efeito do sotorasibe na qualidade de vida avaliada através da escala EORTC QLQ-C30. A certeza da evidência foi muito baixa devido às limitações metodológicas e imprecisão dos dados.

Note-se que, para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada baixa ou muito baixa. Nesse caso, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-la substancialmente.

A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)

37º Reunião Técnica da COSAÚDE

18/02/2025

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO	E-MAIL	PCD
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS	ANA.FAVERET@ANS.GOV.BR	-
2	ANDREIA APARECIDA OLIVEIRA BESSA	FEBRARARAS	ANDREIABESSA@HOTMAIL.COM	-
3	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS	ANNE.BORGES@ANS.GOV.BR	-
4	ANTONIO PAZIN FILHO	SESI	APAZIN@FMRP.USP.BR	-
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE	BEATRIZ.AMARAL@ABRAMGE.COM.BR	-
6	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS	BRUNA.DELOCCO@ANS.GOV.BR	-
7	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS	CARLA.GRILO@ANS.GOV.BR	-
8	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS	CARLA.RODRIGUES@ANS.GOV.BR	-
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM	CARMENLUPI@HOTMAIL.COM	-
10	CAROLINA ROSA ROQUE SIMOES ROLLO	UCB BIOPHARMA LTDA.	CAROLINA.ROLLO@UCB.COM	-
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE	CASSIO.IDE@ABRAMGE.COM.BR	-
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL	CLARICE.PETRAMALE@GMAIL.COM	-
13	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS	CLAUDIO.ABRASP@GMAIL.COM	-
14	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS	CRISTINA@FBH.COM.BR	-

15	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB	DANIEL@BARAUNA.ADV.BR	-
16	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO	DANIELE.SAMBUGARO@DEFENSORIA.RJ.DEF.BR	-
17	DANIELLI DE ALMEIDA MATIAS	SBOC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA	DANI25MATIAS@YAHOO.COM.BR	-
18	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR - CONSULTORIA EM GESTÃO DE SAÚDE A SERVIÇO DA ABRAMGE E UNIDAS	EBLAY@ASSECTOR.COM.BR	-
19	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR - CONSULTORIA EM GESTÃO DE SAÚDE A SERVIÇO DA ABRAMGE E UNIDAS	EBLAY@ASECTOR.COM.BR	-
20	EDUARDO DE SOUZA MEIRELLES	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA	ESMEIRELLES9@GMAIL.COM	-
21	EMILIO AUGUSTO CAMPOS PEREIRA DE ASSIS	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA	SBP@SBP.ORG.BR	-
22	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO	FABIANO.VARELA@TRABALHO.GOV.BR	-
23	FABRIZIO RICCI ROMANO	AMB (ABORL)	FABRIZIORR@GMAIL.COM	-
24	FARADIBA SARQUIS SERPA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA	SBAI@SBAI.ORG.BR	-
25	FELIPE D"ALMEIDA COSTA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA	FELIPEDALMEIDA@YAHOO.COM.BR	-
26	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS	FELIPE.VALLE@ANS.GOV.BR	-
27	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS	FLAVIA.BIESBROECK@ANS.GOV.BR	-
28	FLAVIA HARUMI RAMOS TANAKA	ANS	FLAVIA.TANAKA@ANS.GOV.BR	-
29	FRANCISCO CARDOSO	CFM	FRANCISCO.CARDOSO@PORTALMEDICO.ORG.BR	-
30	GABRIEL LEONEL MARASCO	ORIGIN HEALTH	GABRIEL.MARASCO@ORIGINHEALTH.COM.BR	-
31	GUILHERME BENEDINI DAMIAN	UCB BIOPHARMA	GUILHERME.DAMIAN@UCB.COM	-
32	GUILHERME MUZY	MUZY CONSULTING, LLC	GUILHERME@CLINICAMUZY.COM.BR	-
33	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE	HELLEN.MIYAMOTO@FENASAUDE.ORG.BR	-

34	ISABELLA V DE OLIVEIRA	UNIDAS	ISAOLI@TERRA.COM.BR	-
35	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS	JEANE.MACHADO@ANS.GOV.BR	-
36	JOAO HENRIQUE VOGADO ABRAHAO	CONASS	HENRIQUE.VOGADO@CONASS.ORG.BR	-
37	JOSE ROBERTO MEGDA FILHO	ABRA	BETINHOMEGDA@HOTMAIL.COM	-
38	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS	LEONARDO.SOARES@ANS.GOV.BR	-
39	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)	LUANA.LIMA@ABRALE.ORG.BR	-
40	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA.CHAGAS@ANS.GOV.BR	-
41	MARIA CECILIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG - ASSOCIAÇÃO FAM. AMIG. P. GRAVES	CECILIA.AFAG@GMAIL.COM	-
42	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE	MARIA.VIEGAS@FUNDACENTRO.GOV.BR	-
43	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMED	MARIANA.BARBOSA@UNIMEDBH.COM.BR	-
44	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS	MILTON.FILHO@ANS.GOV.BR	-
45	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS	MIRIAN.LOPES@ANS.GOV.BR	-
46	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB	CBHPM@AMB.ORG.BR	-
47	PAULO ANTÔNIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILERIA DE DERMATOLOGIA	PAULOOLDANI@ICLOUD.COM	-
48	PETER RICHARD SERAFINI	ILLUMINA	PETERSERAFINI@GMAIL.COM	-
49	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE	PRISCILANURSING@GMAIL.COM	-
50	RENATA DE ALMEIDA COUDRY	AUTÔNOMA	RENATA.COUDRY@GMAIL.COM	-
51	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH	SILVANAKELLES@GMAIL.COM	-
52	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS	SIMONE.KRAUSE@ANS.GOV.BR	-

53	TALITA BARBOSA GOMES	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA	DRATALITABARBOSA@GMAIL.COM	-
54	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE	TATIANA.OLIVEIRA@BRADESCOSEGUROS.COM.BR	-
55	WAGNER GUIMARÃES GALVÃO CÉSAR	CNS	WAGNERGALVAO@GMAIL.COM	-