

# TAGRISSE<sup>TM</sup> (osimertinibe) no tratamento de 1ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR+

---

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO (PTC)

Dossiê para solicitação de incorporação de tecnologia no rol ANS  
ABRIL 2019

O INSTITUTO LADO A LADO PELA VIDA TRABALHA A CAUSA “A NOVA CARA DO CÂNCER – CÂNCER DE PULMÃO” DESDE 2015. EM FUNÇÃO DOS MUITOS PACIENTES QUE CHEGAM AO SERVIÇO DE SAÚDE COM A DOENÇA JÁ EM ESTÁGIO AVANÇADO, SOLICITAMOS À EMPRESA ASTRAZENECA ALGUMAS INFORMAÇÕES SOBRE UMA NOVA TECNOLOGIA, DESENVOLVIDA POR ELES, PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO, DE FORMA QUE PUDÉSSEMOS SUBMETER ESTE CONTEÚDO À ANS PARA AVALIAÇÃO, E POSTERIOR INCLUSÃO NO ROL COMO MAIS UMA OPÇÃO PARA ATENDER E TRATAR ESTES PACIENTES.

AS INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS DO PRODUTO FORAM SOLICITADAS À EMPRESA.

## SUMÁRIO

1	CONTEXTO .....	12
2	DESCRIÇÃO DA DOENÇA .....	13
2.1	Visão geral da doença.....	13
2.2	Epidemiologia.....	13
2.3	Classificação .....	14
2.4	Diagnóstico .....	15
2.5	Estadiamento .....	16
2.6	Impacto da doença.....	18
2.6.1	Qualidade de vida .....	18
2.6.2	Metástases cerebrais .....	18
2.6.3	Impacto econômico .....	19
2.7	Abordagem terapêutica .....	21
2.7.1	Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais .....	21
2.7.2	Limitações com o tratamento atual.....	24
3	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA .....	26
3.1	A tecnologia .....	26
3.2	Posologia e modo de administração.....	26
3.3	Mecanismo de ação .....	26
3.4	PREÇO .....	26
4	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	27
4.1	Objetivo.....	27
4.2	PICOT .....	27
4.3	Estratégia de busca.....	27
4.3.1	Fontes de dados .....	27
4.3.2	Vocabulário controlado.....	28
4.4	Crítérios de seleção e exclusão dos artigos.....	30
4.5	Crítérios de qualidade .....	31
4.5.1	Revisores .....	31
4.5.2	Avaliação crítica .....	31
4.5.3	Qualidade da evidência.....	31
4.6	Resultados .....	33
4.6.1	Seleção dos artigos.....	33
4.6.2	Descrição do estudo selecionado.....	34
4.6.3	Análise da qualidade da evidência .....	50
4.6.4	Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	52
4.7	Outras evidências científicas.....	55

5	RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS DE ATS .....	58
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	60

## LISTA DE SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aspartato aminotransferase
CPNPC	Câncer de pulmão de células não pequenas
CPCP	Câncer de pulmão de células pequenas
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
EA	Evento adverso
ECG	Eletrocardiografia
ECR	Estudo clínico randomizado
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESO-ESMO	<i>European School of Oncology-European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FV	Fim de vida
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MOC	Manual de Oncologia Clínica
NC	Não calculado
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items</i>
QLQ-LC13	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 items</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLP2	Segunda sobrevida livre de progressão (ou morte) após a iniciação de tratamento de segunda linha
SNC	Sistema nervoso central
SPP	Sobrevida pós-progressão
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TKI	Inibidor de tirosina quinase
TNM	Tumor, linfonodo e metástase
TPTS	Tempo até a primeira terapia subsequente ou morte
TSTS	Tempo até a segunda terapia subsequente ou morte
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aspartato aminotransferase
CPNPC	Câncer de pulmão de células não pequenas
CPCP	Câncer de pulmão de células pequenas
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
EA	Evento adverso
ECG	Eletrocardiografia
ECR	Estudo clínico randomizado
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESO-ESMO	<i>European School of Oncology-European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FV	Fim de vida
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NC	Não calculado
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items</i>
QLQ-LC13	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 items</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLP2	Segunda sobrevida livre de progressão (ou morte) após a iniciação de tratamento de segunda linha
SNC	Sistema nervoso central
SPP	Sobrevida pós-progressão
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TKI	Inibidor de tirosina quinase
TNM	Tumor, linfonodo e metástase
TPTS	Tempo até a primeira terapia subsequente ou morte
TSTS	Tempo até a segunda terapia subsequente ou morte

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sistemas TNM de estadiamento tumoral para câncer de pulmão. ....	17
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.....	27
Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	28
Tabela 4. Estratégias de busca. ....	30
Tabela 5. Publicação incluída na revisão da literatura após avaliação do texto completo.....	34
Tabela 6. Desfechos secundários de eficácia.....	42
Tabela 7. Eventos adversos. ....	44
Tabela 8. Rank dos tratamentos com EGFR-TKIs*.....	49
Tabela 9. EAs mais comuns de acordo com o medicamento e o estudo no qual foi avaliado*. ....	50
Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.....	51
Tabela 11. Estudos incluídos para análise. ....	52
Tabela 12. Eficácia de osimertinibe <i>versus</i> EGFR-TKI padrão no tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC e metástase no SNC, positivos para mutação em <i>EGFR</i> .....	56



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto câncer de pele não melanoma. ....	14
Figura 2. Custo da falha do tratamento.....	19
Figura 3. Custos diretos para os três meses após a primeira progressão entre os pacientes com CPNPC avançado que tiveram progressão da doença e custos alinhados temporalmente para os pacientes que não relataram progressão da doença. ....	20
Figura 4. Algoritmo de tratamento de pacientes com CPNPC e mutação em <i>EGFR</i> positiva. ....	23
Figura 5. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. ....	32
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos. ....	33
Figura 7. Análise da SLP na amostra total.....	36
Figura 8. Análise da SLP em pacientes com metástase no sistema nervoso central. ....	37
Figura 9. Análise da SLP em pacientes sem metástase no sistema nervoso central. ....	38
Figura 10. Análise de subgrupo da SLP. ....	38
Figura 11. Análise de sobrevida global.....	39

## Sumário Executivo

**Título/pergunta:** TAGRISSO™ (osimertinibe) é eficaz e seguro como tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) em *EGFR*, quando comparado ao erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe?

**Recomendação quanto ao uso da tecnologia:** (x) Favor ( ) Incerta ( ) Contra

**Breve justificativa para a recomendação:** TAGRISSO™ (osimertinibe) é um EGFR-TKI de terceira geração, irreversível, seletivo para os receptores mutados e com boa penetração no SNC, indicado como tratamento de primeira linha para pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivos para mutação em *EGFR*. De acordo com as evidências científicas avaliadas, o uso de osimertinibe foi associado ao aumento da SLP na população geral e em pacientes com metástase no SNC, além de apresentar um perfil de segurança consistente e favorável em relação aos EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração.

**População-alvo:** Pacientes em primeira linha de tratamento para câncer de pulmão de células não-pequenas localmente avançado ou metastático, que apresentam mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) em *EGFR*.

**Tecnologia:** TAGRISSO™ (osimertinibe).

**Comparadores:** EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração (gefitinibe, erlotinibe ou afatinibe).

**Local de utilização da tecnologia:** domiciliar

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Uma revisão sistemática foi conduzida até fevereiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *Centre for Reviews and Dissemination*. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** O tratamento de primeira linha com osimertinibe em pacientes com CPNPC e mutação em *EGFR* demonstrou um aumento nas estimativas de SLP e um padrão de segurança similar quando comparado aos EGFR-TKIs padrão (erlotinibe e gefitinibe), com mediana de 18,9 meses *versus* 10,2 meses;  $p < 0,001$ . Este benefício foi mantido quando analisado de acordo com a presença ou ausência de metástase no SNC. A análise

interina de sobrevida global apontou uma diminuição no risco de morte entre pacientes que utilizaram osimertinibe ( $p=0,007$ , maturidade de 25%). Uma análise exploratória dos desfechos após a progressão da doença indicou melhora consistente com o uso de osimertinibe na comparação *versus* EGFR-TKI padrão, incluindo segunda SLP e tempo para terapia de segunda e terceira linha. Adicionalmente, uma metanálise comparou indiretamente o uso de TAGRISSO™ (osimertinibe) com EGFR-TKIs de primeira (gefitinibe e afatinibe) e segunda geração (afatinibe) para a mesma indicação. O estudo demonstrou que TAGRISSO™ (osimertinibe) foi o EGFR-TKI de primeira linha com maior probabilidade de benefício na avaliação da SLP, o que foi observado para a população geral e para a maioria dos subgrupos avaliados.

**Síntese das informações econômicas:** osimertinibe Comprimidos revestidos de 80 mg em embalagens com 30 comprimidos = R\$ 29.378,68, considerando ICMS 18% (lista CMED 2018).

## 1 CONTEXTO

TAGRISSO™ (osimertinibe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

### **CPNPC localmente avançado ou metastático:**

Tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFRs).

## **2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA**

### **2.1 Visão geral da doença**



O câncer de pulmão é um importante problema de saúde, uma vez que é o tipo de tumor mais frequente em todo o mundo e o principal responsável pelos óbitos causados pela doença. (1) Uma estimativa mundial mostrou uma incidência de 1,8 milhão de casos novos de câncer de pulmão, representando 12,9% de todos os novos casos de câncer, e 1,6 milhão de óbitos (19,4%) para o ano de 2012. (2) No Brasil, será o segundo tumor mais frequente entre homens e o quarto mais frequente entre mulheres, segundo estimativas para o biênio 2018-2019. (2)

O câncer de pulmão pode ser classificado em dois subtipos distintos: câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC). (3,4) Estudos da última década demonstram uma maior frequência do subtipo CPNPC no Brasil. (5,6) A doença é geralmente detectada em estágios avançados, uma vez que se apresenta oligossintomática nos estágios iniciais, e possui uma evolução via de regra agressiva. A sobrevida em cinco anos para pacientes com câncer de pulmão é baixa na maioria das populações do mundo, com média entre 10% e 15%. (2)

Os sítios mais comuns de metástase são pleura, pericárdio, cérebro e osso. (7) No entanto, acredita-se que pacientes com mutação de sensibilização ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou rearranjo gênico de ALK apresentem maior incidência de metástase cerebral que os não portadores de mutação. (8) A prevalência de metástases no sistema nervoso central (SNC) para pacientes com mutação em *EGFR* ao diagnóstico é de aproximadamente 25%, chegando a cerca de 40% dois anos após o diagnóstico. (9)

### **2.2 Epidemiologia**

A última estimativa para o Brasil aponta a incidência de aproximadamente 600 mil casos novos de câncer ao ano para o biênio de 2018-2019. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, estimam-se cerca de 420 mil novos casos. Dentre os tipos mais frequentes, o câncer de pulmão é o segundo principal em homens (8,7%) e o quarto em mulheres (6,2%) (Figura 1). (2)

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

Fonte: (2). Números arredondados para múltiplos de 10. Extraído de INCA (2017).

**Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto câncer de pele não melanoma.**

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram estimados 18.740 novos casos de câncer de pulmão em homens e 12.530 em mulheres ao ano, no biênio de 2018-2019. Estes dados representam uma incidência de 18,16 e 11,81 novos casos a cada 100 mil habitantes, respectivamente. (2)

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão é o segundo mais frequente em homens nas regiões Sul (36,27/100 mil) e Centro-Oeste (16,98/100 mil). Nas regiões Sudeste (19,22/100 mil), Nordeste (10,37/100 mil) e Norte (9,03/100 mil), ocupa a terceira posição. Para as mulheres, é o terceiro mais frequente nas regiões Sul (20,59/ 100 mil) e Sudeste (12,72/ 100 mil), e o quarto mais frequente nas regiões Centro-Oeste (11,52/ 100 mil), Nordeste (7,82/100 mil) e Norte (5,83/ 100 mil). (2)

O tabagismo é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão e, por esta razão, o padrão de ocorrência deste tipo de neoplasia é geralmente reflexo do consumo de cigarros. No Brasil, os padrões de incidência e mortalidade da doença também refletem este panorama. (10)

O câncer de pulmão é um dos tipos de câncer mais agressivos, possuindo uma letalidade de, aproximadamente, 90%. (2) Adicionalmente, estudos apontam que a frequência de pacientes diagnosticados com doença localmente avançada ou metastática no Brasil varia de 64 a 93%. (6,7,10)

## 2.3 Classificação

O câncer de pulmão pode ser classificado em dois subtipos distintos: CPCP e CPNPC. O CPCP corresponde aos casos de evolução clínica mais agressiva e é menos frequente. Já o subtipo CPNPC apresenta outras subclassificações histológicas, sendo as principais: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. (2)

Um estudo apresentado na conferência da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) em 2011 avaliou os dados clínicos e histopatológicos de pacientes com câncer de pulmão no Hospital Amaral Carvalho, São Paulo/Brasil, entre 1997 e 2008. Os dados de 1.887 pacientes avaliados retrospectivamente mostraram que 199 (10,5%) eram pacientes com CPCP e 1.688 (89,5%) com CPNPC. (5)

O EGFR é uma glicoproteína transmembrana codificada por um gene localizado no cromossomo 7. Esta glicoproteína é composta estruturalmente por um domínio extracelular, um domínio transmembrana hidrofóbico e um domínio intracelular com atividade intrínseca de tirosina quinase. (11) A desregulação na sinalização do EGFR, cuja a função fisiológica é regular a proliferação celular, está associada ao desenvolvimento de distintos tipos de câncer, incluindo o CPNPC. (12)

Mutações no gene que codifica o EGFR são bastante frequentes em indivíduos com CPNPC. Estas mutações estão geralmente associadas à maior sensibilidade ao tratamento com inibidores de tirosina quinase específicos (EGFR-TKIs), o que confere vantagem terapêutica ao paciente. A mutação mais comum inclui deleção no éxon 19 e substituição da leucina-858 por uma arginina no éxon 21 (mutação L858R), observada em cerca de 85% dos pacientes com CPNPC positivos para mutação em *EGFR*. (11)

No entanto, a mutação *EGFR*-T790M, que consiste na substituição da treonina-790 por uma metionina no éxon 20, é considerada um fator de resistência do domínio tirosina quinase no EGFR. (11) Esta mutação tem sido relatada como mecanismo de resistência em cerca de 60% dos pacientes com doença avançada após resposta inicial a EGFR-TKIs. Os pacientes com CPNPC metastático tratados com EGFR-TKI de primeira ou segunda geração apresentam SLP de cerca de 9,7 a 13 meses, quando passam a apresentar resistência ao tratamento. Além disso, alguns estudos sugerem que esta mutação pode ocorrer em pacientes não submetidos ao tratamento com erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe, apesar deste parecer ser um evento raro. (12)

No Brasil, o acesso a testes moleculares é ainda limitado, foi estimado que até o ano de 2014, menos da metade dos pacientes eram testados quanto a mutações em *EGFR*. Este panorama parece se distinguir entre instituições públicas e privadas, realizando testes em um terço e dois terços da população, respectivamente. No entanto, dados da literatura demonstram que a frequência de mutações em *EGFR* na população brasileira pode variar de 25 a 33%. (10)

## 2.4 Diagnóstico

O diagnóstico de câncer de pulmão é realizado através da investigação de sintomas respiratórios como tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise, e sintomas constitucionais, incluindo fadiga e emagrecimento.

Também pode ocorrer um achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito. O rastreamento através de radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de baixa dose para indivíduos assintomáticos ou mesmo para tabagistas não é recomendado. (13)

O diagnóstico definitivo é confirmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar. O agrupamento em CPCP ou CPNPC deve ser realizado por meio da avaliação histopatológica e possui valor prognóstico importante. Eventualmente, o diagnóstico também pode ser realizado após estudo anatomopatológico de peça cirúrgica. A citologia de escarro não é recomendada rotineiramente, porém pode ser útil no diagnóstico de tumores de localização central. (13)

No caso de CPNPC, é importante diferenciar minimamente os subtipos escamoso e não escamoso, bem como identificar a presença e o tipo de mutação no *EGFR*. (13)

## **2.5 Estadiamento**

O estadiamento clínico é realizado por meio da tomografia computadorizada de tórax e abdome superior após a confirmação da malignidade e do tipo histopatológico tumoral. A investigação por tomografia ou ressonância magnética do cérebro não é indicada rotineiramente como parte do estadiamento clínico do CPNPC, devendo ser empregado para pacientes com CPCP e nos demais casos, quando houver suspeita clínica de metástase no SNC. (3)

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia (13), podem ser definidos quatro estágios tumorais conforme a classificação TNM (tumor, linfonodo e metástase; Tabela 1). A definição do estágio tumoral no câncer de pulmão é essencial para delimitar a melhor abordagem terapêutica a ser empregada no tratamento.



**Tabela 1. Sistemas TNM de estadiamento tumoral para câncer de pulmão.**

<b>Estágio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Carcinoma oculto</b>	Tx	N0	M0
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IA1</b>	T1mi, T1a	N0	M0
<b>IA2</b>	T1b	N0	M0
<b>IA3</b>	T1c	N0	M0
<b>IB</b>	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
<b>IIB</b>	T1a,c ou T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1a,c ou T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>IIIB</b>	T1a,c ou T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
<b>IIIC</b>	T3, T4	N3	M0
<b>IV</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1
<b>IVA</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1a, M1b
<b>IVB</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Adaptado de UICC, 2017. Fonte: (13) TNM: classificação por (T) tumor primário, (N) nódulo (linfonodo) e (M) metástase.

▪ Tx: o tumor primário não pode ser avaliado, ou o tumor foi confirmado pela presença de células malignas no escarro ou lavados brônquicos, mas sem visualização em exames de imagem ou broncoscopia; T0: sem evidência de tumor primário; Tis: carcinoma *in situ*; T1: tumor ≤3 cm no maior diâmetro, envolvido pelo pulmão ou pleura visceral, sem evidência broncoscópica de invasão de um brônquio lobar mais próximo; T1mi: adenocarcinoma minimamente invasivo; T1a: tumor ≤1 cm no maior diâmetro; T1b: tumor >1 cm e ≤2 cm no maior diâmetro; T1c: tumor >2 cm e ≤3 cm no maior diâmetro; T2: tumor >2 cm e ≤5 cm no maior diâmetro, ou sem qualquer uma das três seguintes características: (1) envolvimento do brônquio principal independentemente da distância até a carina, mas sem envolvimento da carina, (2) envolvimento da pleura visceral, ou (3) associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva com extensão até o hilo, envolvendo parte do pulmão ou o pulmão inteiro; T2a: tumor >3 cm e ≤4 cm no maior diâmetro; T2b: tumor >4 cm e ≤5 cm no maior diâmetro; T3: tumor >5 cm e ≤7 cm no maior diâmetro ou tumor que invada diretamente a pleura parietal, parede torácica (incluindo tumor do sulco superior), nervo frênico ou pericárdio parietal, ou ainda nódulos tumorais separados no mesmo lobo pulmonar que o tumor primário; T4: tumor >7 cm ou de qualquer tamanho que invada o diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, vértebras ou carina, ou ainda nódulos tumorais separados em um lobo ipsilateral diferente do lobo do tumor primário.

▪ Nx: linfonodos regionais não podem ser avaliados; N0: ausência de metástases em linfonodos regionais; N1: metástase em um linfonodo peribronquico ipsilateral e/ou em linfonodo hilar ipsilateral e linfonodo intrapulmonar, incluindo envolvimento por extensão direta; N2: metástase em linfonodo ipsilateral mediastinal e/ou subcarinal; N3: metástase em linfonodo contralateral mediastinal, contralateral hilar, escaleno contralateral ou ipsilateral, ou supraclavicular;

▪ M0: ausência de metástase à distância; M1: presença de metástase à distância; M1a: nódulo tumoral separado em lobo contralateral, ou tumor com nódulos pleurais ou pericárdicos, ou efusão maligna pleural ou pericárdica; M1b: uma única metástase extratorácica em um único órgão; M1c: múltiplas metástases extratorácicas em um ou diversos órgãos.

Cerca de 70% dos pacientes com câncer de pulmão são diagnosticados já com doença avançada ou metastática e sem opções de tratamento local, o que contribui para o aumento das taxas de mortalidade.

(14) Em relação ao o subtipo CPNPC, a sobrevida em cinco anos para os estágios IIIA, IIIB e IIIC é de

aproximadamente 36%, 26% e 13%, respectivamente. Já para o CPNPC metastático, a sobrevida em cinco anos para os estágios IVA e IVB é de aproximadamente 10% e menos que 1%, respectivamente. (15)

## **2.6 Impacto da doença**

### **2.6.1 Qualidade de vida**

O câncer de pulmão impacta profundamente a qualidade de vida dos pacientes, sendo influenciada pelo estágio da doença, carga dos sintomas, características do tratamento e aspectos relativos a cada indivíduo. (16)

Franceschini *et al.*, 2008 (16), avaliaram a qualidade de vida de pacientes com câncer de pulmão em um hospital de São Paulo. Capacidade funcional, aspectos físicos, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos emocionais, dor, saúde mental e aspectos sociais apresentaram escores estatisticamente menores no grupo de pacientes com câncer de pulmão. Os estágios mais avançados da doença (IIIB e IV) também estão associados a reduções significativas da capacidade funcional, aspectos físicos e de saúde mental.

### **2.6.2 Metástases cerebrais**

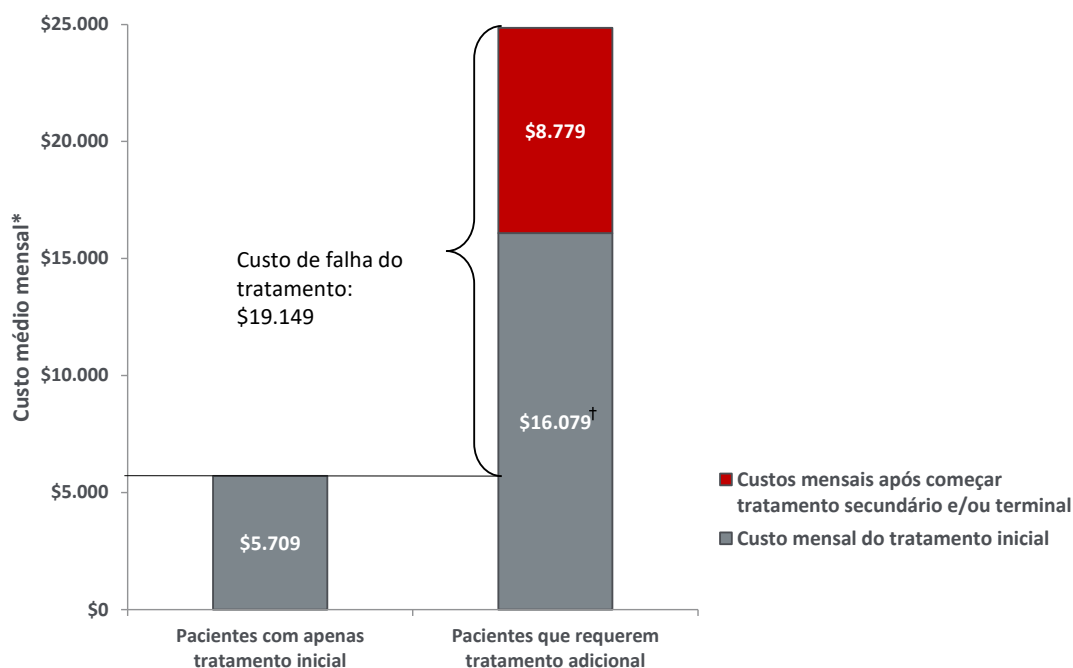
Outro aspecto de importante impacto na vida dos pacientes, com valor prognóstico significativo, é a ocorrência de metástases no SNC. Estima-se que aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com CPNPC apresentam metástase no SNC no momento do diagnóstico, e outros 20% dos pacientes desenvolvem este tipo de metástase durante o curso da doença. (17)

Pacientes com mutação positiva em *EGFR* são mais suscetíveis a desenvolver metástase no SNC. Estima-se que aproximadamente 40% a 60% dos pacientes com CPNPC e metástase no SNC possuem mutação em *EGFR*. (18)

O prognóstico de CPNPC avançado para pacientes com metástase no SNC está associado ao *status* de mutação em *EGFR* e a responsividade ao tratamento com EGFR-TKIs. Pacientes com deleção do éxon 19 em *EGFR* apresentam maior SG quando tratados com EGFR-TKIs em comparação a pacientes com outras mutações no gene, ou sem nenhuma mutação. (19)

### 2.6.3 Impacto econômico

O câncer de pulmão também gera impacto econômico significativo para os sistemas de saúde e para a sociedade. Um estudo retrospectivo, que acompanhou pacientes com câncer de pulmão entre 1998 e 2000, avaliou o impacto econômico da doença nos Estados Unidos e demonstrou que os pacientes apresentaram grande utilização dos serviços de saúde, além de apresentar impacto econômico considerável relacionado à falha do tratamento inicial. O custo total foi estimado em 45.953 USD para os indivíduos que receberam apenas tratamento inicial, enquanto o custo total foi de 120,650 USD para pacientes que precisaram ser novamente tratados. O estudo concluiu que houve um custo incremental associado à falha do tratamento de 19.149 USD por mês e de 74.697 USD para o período total de acompanhamento (Figura 2). (20)



\*Regressão ajustada para idade, sexo, região demográfica, tipo de seguro, severidade, mortalidade hospitalar e Índice de Comorbidade de Charlson.

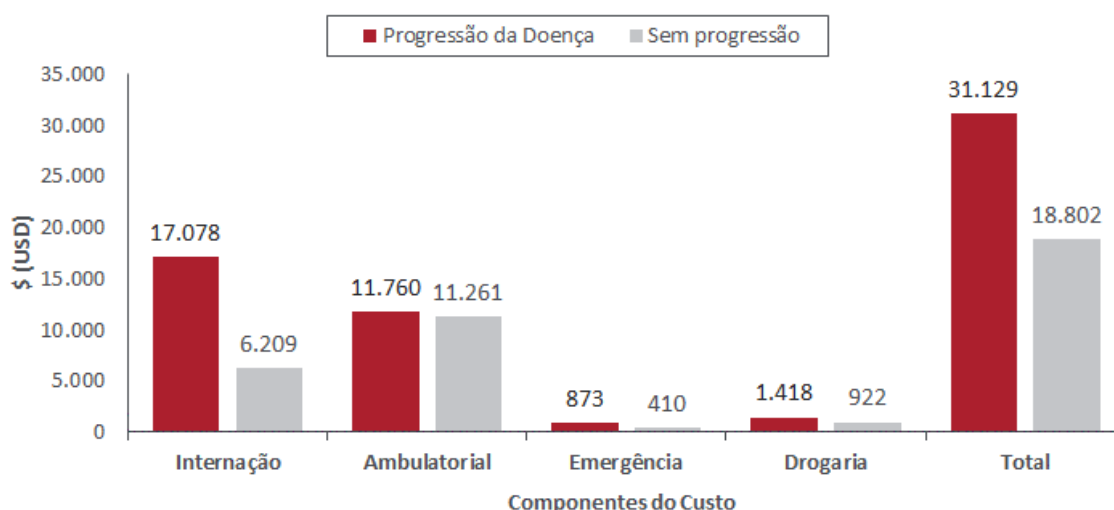
†  $P < 0,05$ , custos comparados na etapa inicial do tratamento.

**Figura 2. Custo da falha do tratamento.**

Fonte: Kutikova *et al.*, 2005. (20)

Os indivíduos com CPNPC metastático que apresentaram progressão da doença possuem um custo significativamente maior quando comparado com aqueles que apresentam doença estável. De acordo com o estudo de Fox *et al.*, 2008 (21), o custo médio total da primeira progressão da doença até o óbito

ou final do estudo foi de 42.066 USD, sendo os custos de hospitalização e ambulatorial os principais componentes do custo total. Após três meses da progressão da doença, o custo total para tratamento foi de 31.129 USD e 18.802 USD entre os pacientes com progressão da doença *versus* sem progressão, respectivamente (Figura 3). (21)



**Figura 3. Custos diretos para os três meses após a primeira progressão entre os pacientes com CPNPC avançado que tiveram progressão da doença e custos alinhados temporalmente para os pacientes que não relataram progressão da doença.**

Fonte: Fox, 2008 (21)

Um estudo econômico brasileiro retrospectivo avaliou os custos médicos diretos associados à assistência de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático (IIIB ou IV), registrados no INCA. A coorte de 227 pacientes representou, em termos globais, um custo de R\$ 2.473.559,91 em 18 meses de observação. Cerca de 71,5% deste valor foi relacionado à atenção ambulatorial, enquanto 28,5% foi associado às internações. O custo individual para cada paciente foi, em média, de R\$ 8.929,82. (22)

A presença de metástase cerebral em pacientes com câncer de pulmão também acarreta custos significativos em cuidados de saúde e em perda de produtividade. Um estudo retrospectivo realizado nos Estados Unidos que analisou registros médicos de 1999 a 2013 observou que, após o diagnóstico de metástase cerebral, houve aumento significativo nos custos relacionados a serviços médicos pós-diagnóstico, resultando no custo incremental médio por paciente a cada seis meses de US\$ 25.579 a mais do que no período pré-diagnóstico. Além disso, 21,2% dos pacientes entraram em licença e 6,1% em licença por invalidez a longo prazo. Após o diagnóstico de metástase cerebral, foi observada uma

perda significativa de dias de trabalho, gerando custo adicional médio de \$ 2.853 em perda salarial por paciente a cada seis meses. Sob a perspectiva dos pagadores e contratantes, foi estimado o custo médio de US\$ 2.557 em benefícios associados à invalidez e de \$ 4570 em perda de produtividade por paciente a cada seis meses. (23)

Em outro estudo retrospectivo que analisou dados de pacientes dos Estados Unidos diagnosticados com CPNPC entre 2008 e 2013, Skinner *et al.*, 2018, observaram que as metástases cerebrais foram um dos principais fatores preditivos para o aumento significativo do custo de tratamento de indivíduos que progrediram com EGFR-TKIs de 1ª e 2ª geração (erlotinibe e afatinibe) em comparação aos indivíduos sem metástase cerebral ( $p=0,046$ ). Os custos mensais médios foram estimados em \$ 19.274 para os pacientes que apresentaram progressão. (24)

Portanto, destaca-se que o impacto econômico do CPNPC no sistema de saúde é significativo. O estabelecimento de novas estratégias terapêuticas que reduzam as hospitalizações e/ou previnam ou atrasem a falha do tratamento poderiam compensar o impacto econômico associado a essa doença. (20)

## **2.7 Abordagem terapêutica**

Cirurgia, radioterapia, quimioterapia (QT), terapias-alvo, tratamento imuno-oncológico e cuidado de suporte são modalidades normalmente utilizadas como terapia do CPNPC. A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença, perfil molecular, capacidade funcional, condições clínicas e preferências do paciente. (25)

### **2.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais**

#### **Agências nacionais:**

##### **Ministério da Saúde:**

Segundo o PCDT em Oncologia (13) e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão (3), de 2014, o esquema terapêutico padrão de QT consiste na associação de cisplatina com o etoposídeo. Em pacientes com doença avançada ou metastática, a QT paliativa resulta em pequeno incremento na mediana da sobrevida (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura.

Muitos esquemas de QT sistêmica podem ser utilizados com finalidade paliativa, contendo medicamentos como cisplatina, carboplatina, etoposídeo, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel,

paclitaxel, pemetrexede. Também podem ser utilizados EGFR-TKIs (erlotinibe ou gefitinibe), anti-angiogênicos (bevacizumabe) ou anticorpo monoclonal anti-EGFR (cetuximabe), em monoterapia ou associados, por até três linhas de tratamento. No caso de presença de mutação associada ao gene *EGFR*, o que geralmente denota fator preditivo de resposta aos EGFR-TKIs, é recomendado monoterapia com erlotinibe ou gefitinibe em monoterapia. (3,13)

As diretrizes do Ministério da Saúde são datadas de 2014 e não foram atualizadas até o presente momento, após a aprovação de osimertinibe em 2018 como tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado ou metastático, positivos para mutação em *EGFR*.

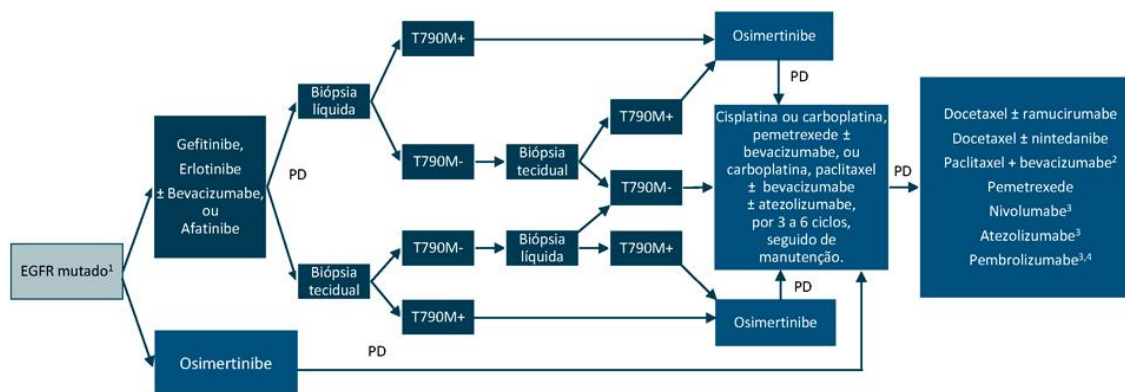
#### **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica:**

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomenda, segundo diretriz de 2017, que o tratamento de indivíduos com CPNPC metastático positivo para mutação no gene *EGFR* seja feito com EGFR-TKIs como terapia de primeira linha (gefitinibe, erlotinibe ou afatinibe). (26)

As diretrizes da SBOC ainda não foram atualizadas após a aprovação de osimertinibe em 2018 como tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado ou metastático, positivos para mutação em *EGFR*.

#### **Manual de Oncologia Clínica:**

O Manual de Oncologia Clínica (MOC) recomenda que o tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC metastático (estágio IV), positivos para mutação em *EGFR*, seja feito com osimertinibe. Caso osimertinibe não esteja disponível, é indicada a utilização de erlotinibe associado a bevacizumabe ou outro EGFR-TKI em monoterapia (erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe). Pacientes que progrediram com o tratamento de primeira linha com EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração (erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe) e apresentarem a mutação de resistência (T790M) devem ser tratados com osimertinibe. Após falha no tratamento em primeira linha com osimertinibe, ou em pacientes sem mutação T790M positiva, é recomendado tratamento baseado em QT citotóxica (Figura 4). (27)



**Figura 4. Algoritmo de tratamento de pacientes com CPNPC e mutação em *EGFR* positiva.**

Fonte: MOC, 2017 (27). PD: progressão da doença.

<sup>1</sup> Mutações clássicas sensibilizadoras como L858R e del19. Mutações nos éxons 18, 19 e 21 em geral são sensibilizadoras.

<sup>2</sup> Somente se não houve uso de bevacizumabe em linhas anteriores.

<sup>3</sup> Somente se não usado imunoterapia previamente.

<sup>4</sup> Para PDL-1>1%.

### Agências internacionais:

#### ***National Comprehensive Cancer Network:***

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (2018) recomenda que pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, com mutação positiva no gene *EGFR*, sejam tratados com afatinibe, erlotinibe, gefitinibe ou osimertinibe no caso de pacientes que descobriam seu *status* positivo de mutação antes da QT de primeira linha. Caso a mutação tenha sido detectada durante a QT de primeira linha, é recomendado que a QT seja concluída (incluindo a fase de manutenção) ou interrompida, seguida pelo tratamento com erlotinibe, afatinibe, gefitinibe ou osimertinibe. (12)

#### ***European Society for Medical Oncology:***

A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda, em diretriz de 2017, que pacientes com CPNPC metastático (incluindo *performance status* 3-4), positivos para mutação no gene *EGFR* sejam tratados em primeira linha com EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração (gefitinibe, afatinibe ou erlotinibe associado a bevacizumabe). Caso a detecção da mutação tenha sido realizada durante a QT de primeira linha, é recomendado que o tratamento seja continuado em até quatro ciclos, e então deve-se oferecer EGFR-TKIs como terapia de manutenção para pacientes que atingiram o controle da doença, ou como segunda linha de tratamento para os indivíduos que progrediram. (28) A ESMO recomenda o tratamento com osimertinibe para pacientes que apresentaram mutação *EGFR*-T790M positiva após o tratamento com EGFR-TKIs. (28)

Destaca-se que no momento da publicação da diretriz, osimertinibe ainda não estava disponível na indicação de primeira linha em pacientes com CPNPC metastático com mutação em *EGFR* (aprovação pela *European Medicines Agency* [EMA] em junho de 2018).

### ***American Society of Clinical Oncology:***

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomenda, em diretriz de 2017, que o tratamento de primeira linha com EGFR-TKIs (erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe) para pacientes com CPNPC de estágio IV, positivo para mutação no gene *EGFR*. Para indivíduos resistentes ao tratamento prévio com EGFR-TKIs, é recomendado a terapia com osimertinibe em segunda linha. É possível considerar tratamento com EGFR-TKIs com terapia local para pacientes que receberam EGFR-TKIs de primeira linha e alcançaram uma resposta inicial, mas apresentaram progressão lenta ou mínima da doença em sítios isolados. (29)

Destaca-se que no momento da publicação da diretriz, osimertinibe ainda não estava disponível na indicação de primeira linha em pacientes com CPNPC metastático com mutação em *EGFR* (aprovação pelo *Food and Drug Administration* [FDA] em abril de 2018).

### **2.7.2 Limitações com o tratamento atual**

Nas últimas décadas, houve avanços importantes no tratamento do CPNPC, incluindo melhoras na QT citotóxica e a descoberta de novas terapias alvo. Apesar dos avanços, este continua sendo um câncer de difícil tratamento. (30)

Cerca de 70% dos pacientes com câncer de pulmão são diagnosticados já com doença avançada ou metastática e sem opções de tratamento local definitivo, o que contribui para o aumento das taxas de mortalidade. (14) Em relação ao subtipo CPNPC, a sobrevida em cinco anos para os estágios IIIA, IIIB e IIIC é de aproximadamente 36%, 26% e 13%, respectivamente. Já para o CPNPC metastático, a sobrevida em cinco anos para os estágios IVA e IVB é de aproximadamente 10% e menos que 1%, respectivamente. (15)

A QT baseada em platina é a primeira linha de tratamento padrão para pacientes com CPNPC metastático, sem mutação alvo detectada e com PDL1 < 50%, segundo as diretrizes de 2018 da NCCN. (12) Porém, apesar de promover ganhos de sobrevida, melhora dos sintomas e da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), estes desfechos são geralmente frágeis e os pacientes enfrentam problemas de tolerabilidade. (30)



Indivíduos com CPNPC frequentemente apresentam mutações no gene *EGFR*, o que constitui um fator preditivo de resposta aos EGFR-TKI. (11) Atualmente no Brasil, erlotinibe ou gefitinibe ou afatinibe encontram-se disponíveis no rol de terapias antineoplásicas da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (31), para o tratamento de primeira linha do CPNPC metastático ou irresssecável com mutação em *EGFR*.

No entanto, há uma grande necessidade de novas alternativas terapêuticas específicas para pacientes com mutação em *EGFR*, de modo a prevenir o desenvolvimento da mutação de resistência (T790M), a qual ocorre em cerca de 60% dos pacientes após resposta inicial aos EGFR-TKIs de primeira e segunda geração. (12) Além disso, estes EGFR-TKIs apresentam pouca seletividade entre os EGFRs mutados (incluindo a mutação resistente) e os não mutados. A inibição dos receptores não mutados confere alta toxicidade ao paciente. (32–34)

Outro aspecto importante refere-se à presença de metástase no SNC. Estima-se que aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com CPNPC apresentam metástase no SNC no momento do diagnóstico, e outros 20% dos pacientes desenvolvem este tipo de metástase durante o curso da doença. (17) A prevalência destas metástases em pacientes com mutação em *EGFR* no diagnóstico inicial é de aproximadamente 25%, chegando a cerca de 40% dois anos após o diagnóstico. (9) O tratamento atual é limitado e apresenta baixo impacto nas lesões cerebrais devido à capacidade restrita dos EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração em cruzar a barreira hematoencefálica, apesar de gefitinibe, erlotinibe e afatinibe terem sido associados a algum controle de metástase em pacientes com CPNPC avançado. (35,36)

Adicionalmente, apesar da melhora na SLP e nas taxas de resposta quando comparados à QT, indivíduos tratados com EGFR-TKIs de primeira linha costumam apresentar progressão da doença em menos de 14 meses, e mais da metade dos pacientes não tem acesso à terapia alvo de segunda linha. (37)

Neste cenário, TAGRISSO™ (osimertinibe) surge como um EGFR-TKI de terceira geração diferenciado, seletivo e irreversível, com capacidade dupla de inibição dos EGFRs modificados por meio de mutações sensíveis (deleções do éxon 19 ou L858R) ou resistentes (T790M), com baixa afinidade pelos receptores não mutados e boa capacidade de penetração no SNC. (38)

### **3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA**

#### **3.1 A tecnologia**

TAGRISSO™ (osimertinibe) é um EGFR-TKI de terceira geração, irreversível e seletivo para os receptores mutados, indicado no tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático. O medicamento é indicado no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs) e no tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação *EGFR* T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase dos EGFRs. (39) Ao se considerar o uso do TAGRISSO™ (osimertinibe), é necessário a determinação do status da mutação EGFR-T790M em amostras tumorais ou de ctDNA, o qual deve ser realizado em um laboratório clínico mediante utilização de um método validado. (39)]

#### **3.2 Posologia e modo de administração**

Este medicamento é apresentado na forma de comprimidos revestidos contendo mesilato de osimertinibe (40 ou 80 mg de osimertinibe), e deve ser administrado por via oral, com ou sem alimentos. A dose recomendada é de 80 mg de osimertinibe por dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável; neste caso, a dose diária deve ser reduzida pela metade ou a administração do medicamento deve ser suspensa. (39)

#### **3.3 Mecanismo de ação**

TAGRISSO™ (osimertinibe) é um inibidor da TKI irreversível, potente e seletivo dos receptores EGFRs que abrigam mutações sensíveis aos EGFR-TKIs de primeira e segunda geração ou mutação T790M TKI-resistente. Sua ação provoca a inibição da atividade do receptor, promovendo a redução do crescimento celular e diminuição da carga tumoral. (39) Adicionalmente, em contraste aos EGFR-TKIs de primeira e segunda geração, TAGRISSO™ (osimertinibe) apresentou capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica em estudos pré-clínicos, promovendo a regressão tumoral de metástases no SNC. (38)

#### **3.4 PREÇO**

TAGRISSO™ (osimertinibe) em comprimidos revestidos de 80 mg em embalagens com 30 comprimidos = R\$ 29.378,68, considerando ICMS 18% (lista CMED 2018).

## 4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 4.1 Objetivo

Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de TAGRISSO™ (osimertinibe) no tratamento de primeira linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, que apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) em *EGFR*.

### 4.2 PICOT

A pergunta a ser respondida na revisão sistemática foi definida através da estratégia PICOT (paciente, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo; Tabela 2).

**Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P – População</b>	Pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) em <i>EGFR</i> .
<b>I – Intervenção</b>	TAGRISSO™ (osimertinibe) em primeira linha de tratamento.
<b>C – Comparação</b>	Erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe.
<b>O – Desfechos</b>	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados.

CPNPC: câncer de pulmão de células não pequenas; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico;

**Pergunta:** TAGRISSO™ (osimertinibe) é eficaz e seguro como tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) em *EGFR*, quando comparado ao erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe?

### 4.3 Estratégia de busca

#### 4.3.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que avaliaram o TAGRISSO™ (osimertinibe) no tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação

em *EGFR*. As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

#### 4.3.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 3). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na (Tabela 4).

**Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

	Linha da patologia	Linha da intervenção
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Carcinoma Non-Small-Cell Lung)	(osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)
<b>PUBMED</b>	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small- Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer")	("osimertinib"[Supplementary Concept] OR "osimertinib" OR "tagrisso" OR "AZD9291")
<b>LILACS</b>	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non- Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma")	("osimertinib" OR "Tagrisso" OR "AZD9291")
<b>CRD</b>	(Carcinoma Non-Small-Cell Lung)	(osimertinib) OR (Tagrisso) OR (AZD9291)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.



**Tabela 4. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer") AND ("osimertinib"[Supplementary Concept] OR "osimertinib" OR "tagrisso" OR "AZD9291")

**Resultados: 441 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma") AND ("osimertinib" OR "Tagrisso" OR "AZD9291")

**Resultados: 0 títulos.**

**CRD**

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Carcinoma Non-Small-Cell Lung) AND (osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)

**Resultados: 3 títulos.**

**COCHRANE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Carcinoma Non-Small-Cell Lung) AND (osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)

**Resultados: 0 títulos (revisões completas).**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CDR: *Centre for Reviews and Dissemination*.

#### **4.4 Critérios de seleção e exclusão dos artigos**

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR);
- Envolvendo pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação em *EGFR* (deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 [L858R]), em primeira linha de tratamento com TAGRISSO™ (osimertinibe);
- Comparação direta ou indireta com erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe;

- Sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, ensaios clínicos não randomizados, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e II e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos econômicos.

## **4.5 Critérios de qualidade**

### **4.5.1 Revisores**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

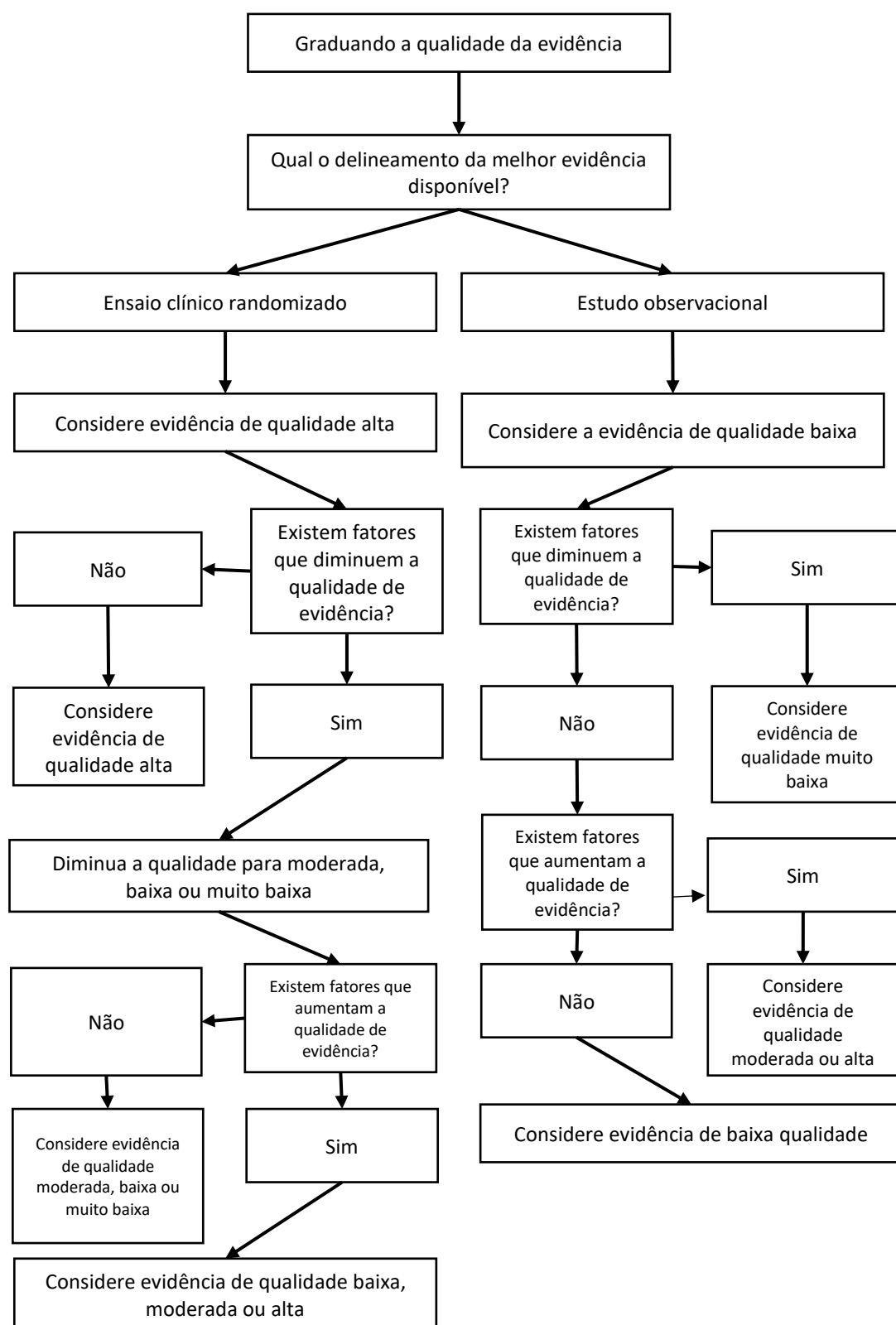
### **4.5.2 Avaliação crítica**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (40), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

### **4.5.3 Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (40), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:



**Figura 5. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência.**

Fonte: Ministério da Saúde, 2014. (40)



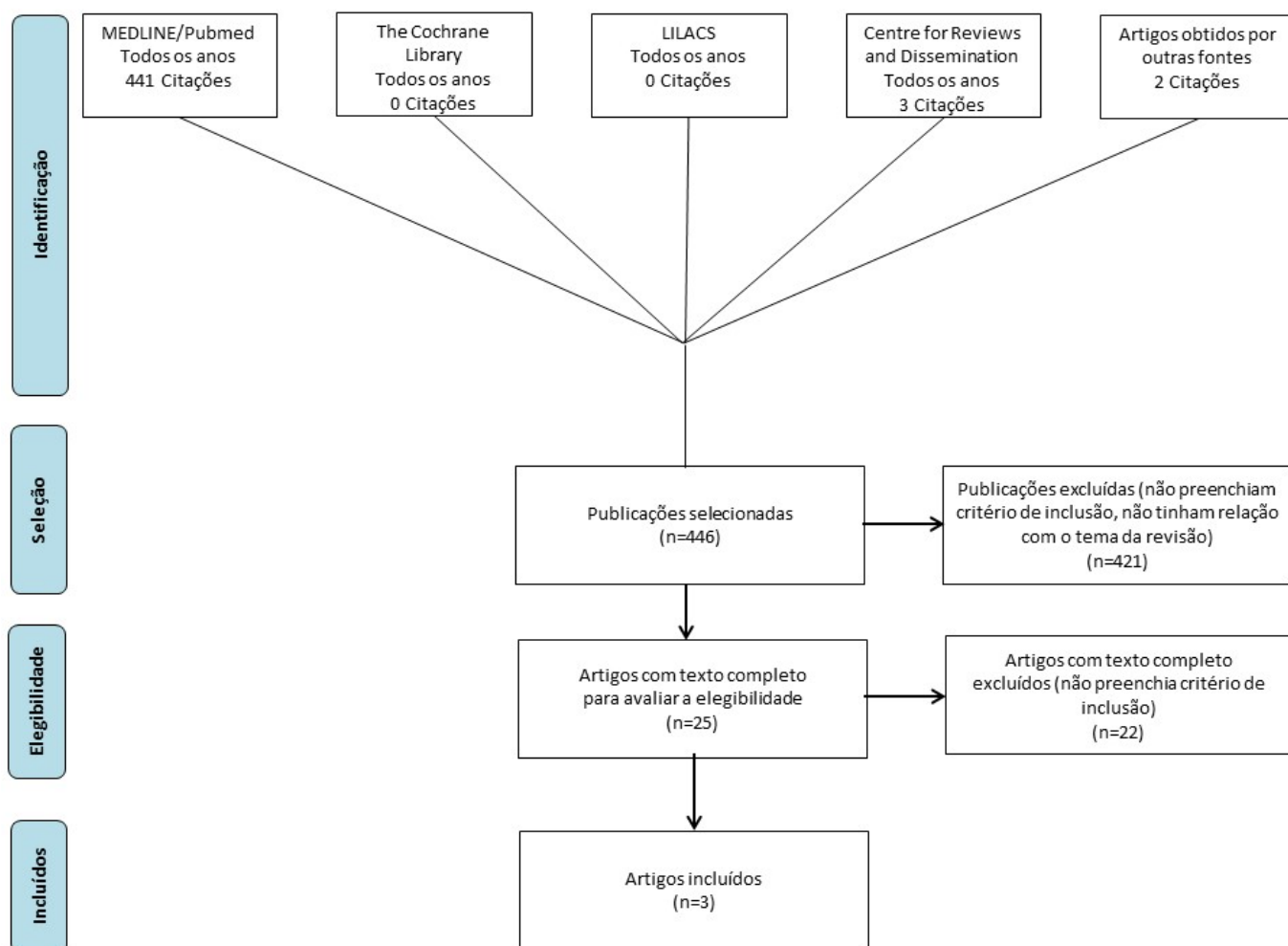
## 4.6 Resultados

### 4.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 446 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 25 estudos para leitura na íntegra. Destes, três estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 6; Tabela 5).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados Tabela 11.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.



**Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos.**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 5. Publicação incluída na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

<b>Autor</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
<b>Soria et al.</b>	<i>The New England journal of Medicine</i>	2017	(41)
<b>Planchard et al.</b>	<i>Clin Cancer Res</i>	2019	(42)
<b>Lin et al.</b>	<i>Medicine</i>	2018	(43)

#### **4.6.2 Descrição do estudo selecionado**

##### **Estudo FLAURA**

##### **Soria 2017 (41)**

- *Objetivo*

Soria et al., 2017 (41), realizaram um ECR multicêntrico de fase III, placebo-controlado e duplo-cego com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de osimertinibe comparado com gefitinibe ou erlotinibe para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado ou metastático com mutação em *EGFR*.

- *Seleção e estratificação de pacientes*

Foram considerados elegíveis pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, que não tenham recebido tratamento prévio para a progressão da doença e eram candidatos a receber gefitinibe ou erlotinibe como opção terapêutica de primeira linha. Para inclusão, foi necessária a confirmação da deleção do éxon 19 do *EGFR* (Ex19del) ou mutação p.Leu858Arg (L858R) em *EGFR*, isoladas ou coincidentes. Pacientes com metástase para o SNC com condição neurológica estável também foram incluídos. Qualquer tratamento definitivo prévio ou terapia com glicocorticoides devia ser completada pelo menos 2 semanas antes do tratamento experimental.

Os pacientes foram estratificados de acordo com o *status* de mutação *EGFR* no tumor (Ex19del ou L858R) e com a etnia (asiáticos e não asiáticos) e foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber osimertinibe oral (80 mg uma vez ao dia) ou um EGFR-TKI oral (250 mg uma vez ao dia de gefitinibe ou 150 mg uma vez ao dia de erlotinibe). O tratamento foi continuado até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada de consentimento. O tratamento além do ponto de progressão da doença foi permitido de acordo com o benefício clínico, seguindo julgamento do investigador. Uma emenda ao protocolo permitiu que pacientes alocados no grupo EGFR-TKI realizassem *crossover* para osimertinibe em regime aberto após confirmação de progressão objetiva da doença por revisão cega independente e

documentação pós-progressão de mutação T790M positiva por meio de plasma ou avaliação tecidual (local ou central).

- *Desfecho primário e secundários*

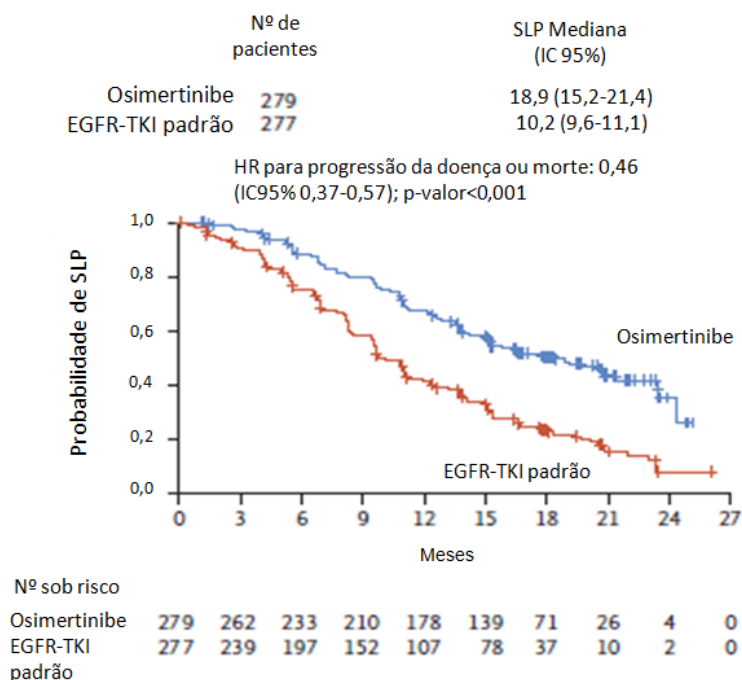
O desfecho primário do estudo foi SLP (de acordo com critério *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* [RECIST], versão 1.1). Os desfechos secundários incluíram SG, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de controle da doença (taxa de resposta completa, resposta parcial, ou estabilização da doença  $\geq 6$  semanas antes de qualquer evento de progressão de doença), a profundidade da resposta (mudança do tamanho da lesão alvo desde a triagem) e segurança. Foram realizadas avaliações tumorais na triagem, a cada 6 semanas por 18 meses, e posteriormente a cada doze semanas até a progressão da doença.

- *Resultados*

No total, 556 pacientes foram randomizados, dos quais 279 receberam osimertinibe e 277 receberam um EGFR-TKI (66% com gefitinibe e 44% com erlotinibe). A duração mediana da exposição ao tratamento foi de 16,2 meses para o grupo osimertinibe *versus* 11,5 meses para o grupo EGFR-TKI. No total, 141 (51%) e 64 (23%) pacientes continuaram recebendo o tratamento nos grupos osimertinibe e EGFR-TKI, respectivamente. No momento da análise, 136 (49%) pacientes no grupo osimertinibe e 206 (74%) no grupo EGFR-TKI apresentaram um evento de progressão de doença (de acordo com RECIST) ou morte. Após a progressão, 82 (29%) pacientes no grupo osimertinibe e 129 (47%) grupo EGFR-TKI começaram uma terapia antineoplásica subsequente. Destes, 55 (43%) pacientes no grupo EGFR-TKI receberam osimertinibe (48 como *crossover* e 7 fora do estudo como segunda linha de tratamento).

### *Sobrevida livre de progressão*

Considerando os dados de eficácia, o uso de osimertinibe demonstrou benefício consistente sobre o uso de EGFR-TKI em relação à SLP. Analisando a amostra total (Figura 7), a SLP mediana foi de 18,9 meses (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 15,2-21,4) no grupo osimertinibe e 10,2 meses (IC 95%: 9,6 a 11,1) no grupo EGFR-TKI (*hazard ratio* [HR]: 0,46 [IC 95%: 0,37 a 0,57];  $p < 0,001$ ).

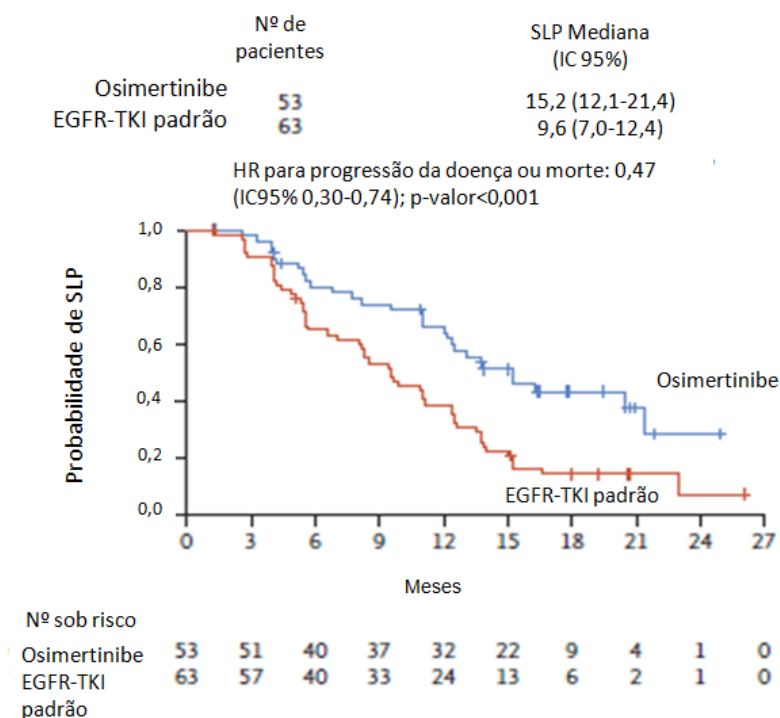


**Figura 7. Análise da SLP na amostra total.**

Fonte: Adaptado de Soria, 2017. (41)

EGFR-TKI: inibidores de tirosina quinase EGFR padrão; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SLP: sobrevida livre de progressão; dados censurados estão indicados pelo sinal +; para a análise de SLP, os dados dos pacientes que não apresentaram progressão da doença ou morte no momento da análise foram censurados no momento da última avaliação possível.

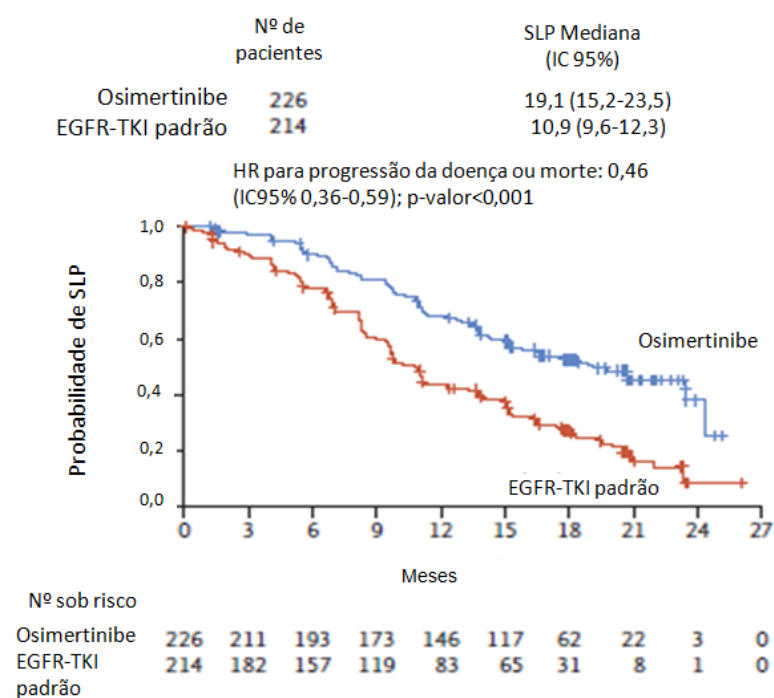
Posteriormente, os dados de SLP foram estratificados de acordo com a presença ou ausência de metástase no SNC. Nos indivíduos com metástase no SNC (Figura 8), a SLP mediana foi de 15,2 meses (IC 95%: 12,1 a 21,4) no grupo osimertinibe e 9,6 meses (IC 95%: 7,0 a 12,4) no grupo EGFR-TKI (HR: 0,47 [IC 95%: 0,30 a 0,74]; p<0,001). Já nos indivíduos sem metástase no SNC (Figura 9), a SLP mediana foi de 19,1 meses (IC 95%: 15,2 a 23,5) no grupo osimertinibe e 10,9 meses (IC 95%: 9,6 a 12,3) no grupo EGFR-TKI (HR: 0,46 [IC 95%: 0,36 a 0,59]; p<0,001).



**Figura 8. Análise da SLP em pacientes com metástase no sistema nervoso central.**

Fonte: Adaptado de Soria, 2017. (41)

EGFR-TKI: inibidores de tirosina quinase EGFR padrão; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SLP: sobrevida livre de progressão; dados censurados estão indicados pelo sinal +; para a análise de SLP, os dados dos pacientes que não apresentaram progressão da doença ou morte no momento da análise foram censurados no momento da última avaliação possível.



## Figura 9. Análise da SLP em pacientes sem metástase no sistema nervoso central.

Fonte: Adaptado de Soria, 2017. (41)

EGFR-TKI: inibidores de tirosina quinase EGFR padrão; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SLP: sobrevida livre de progressão; dados censurados estão indicados pelo sinal +; para a análise de SLP, os dados dos pacientes que não apresentaram progressão da doença ou morte no momento da análise foram censurados no momento da última avaliação possível.

A Figura 10 demonstra a SLP estratificada de acordo com subgrupos. Para todos os cenários analisados, o osimertinibe demonstrou superioridade quando comparado ao EGFR-TKI.

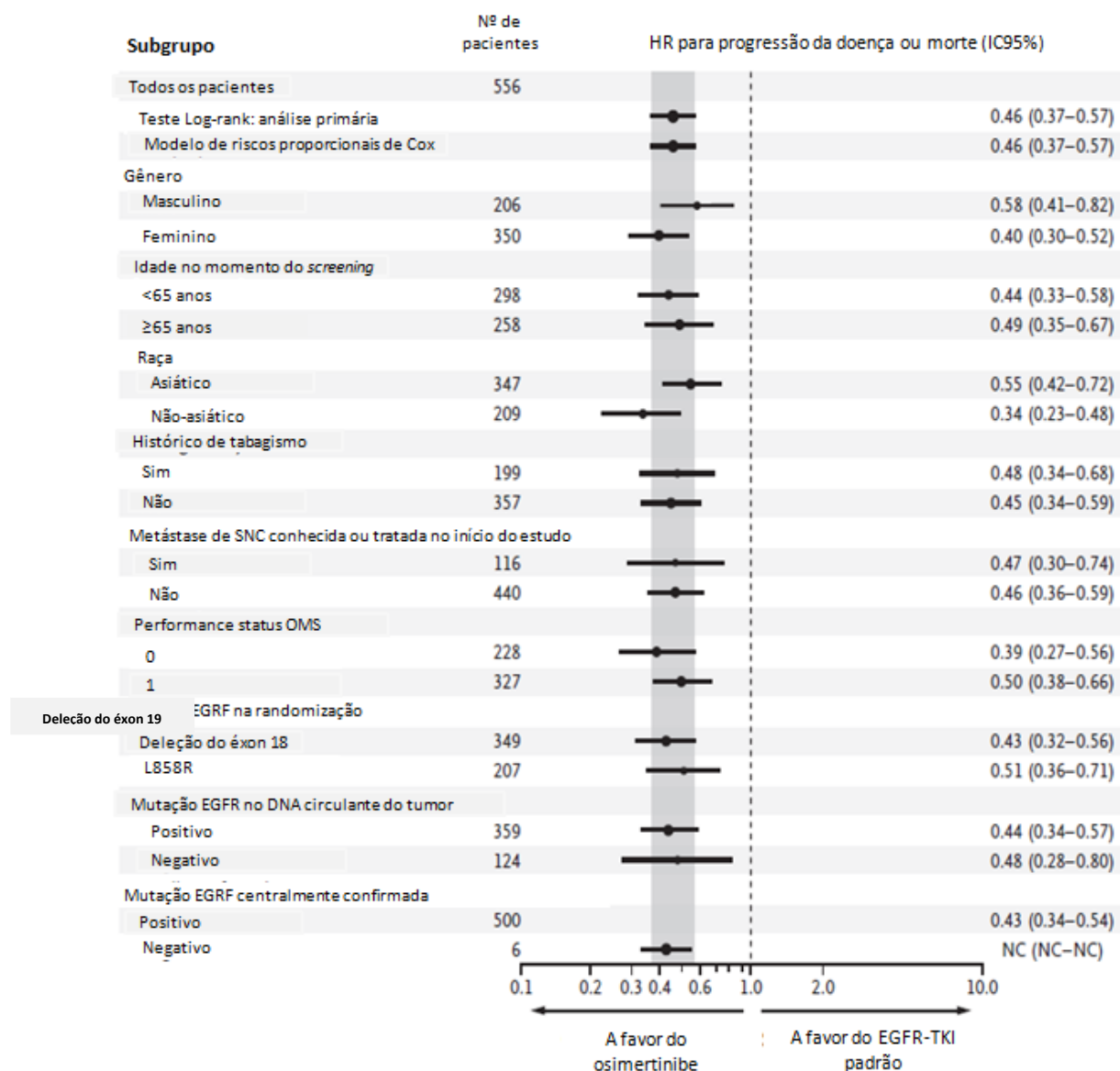


Figura 10. Análise de subgrupo da SLP.

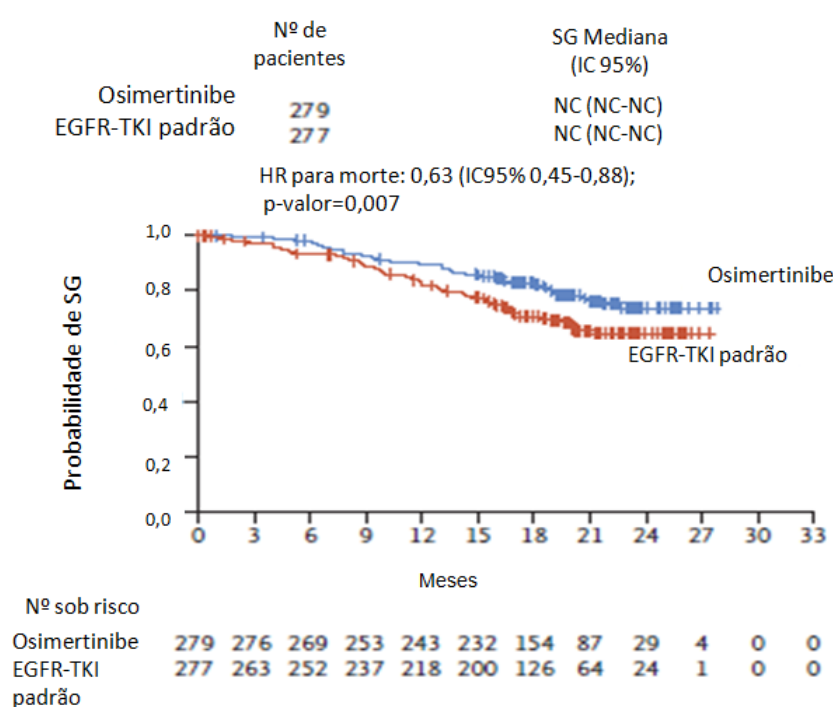
Fonte: Adaptado de Soria, 2017. (41)

EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; EGFR-TKI: inibidores de tirosina quinase EGFR padrão; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NC: não calculado; OMS: Organização Mundial de Saúde; SLP: sobrevida livre de progressão; SNC: sistema nervoso central.

HR<1 denota menor risco de progressão da doença ou morte com osimertinibe quando comparado aos EGFR-TKI. Os modelos de risco proporcional de Cox incluem o tratamento escolhido aleatoriamente, subgrupos de covariáveis de interesse, e a interação com subgrupo de tratamento. O tamanho dos círculos é proporcional ao número de eventos. A análise da população geral está apresentada pelo modelo de risco proporcional de Cox e análise primária (estatísticas U e V do teste log-rank estratificadas de acordo com a mutação EGFR e a raça). Se um subgrupo apresentasse menos de 20 eventos, a análise não seria realizada. A área sombreada indica o IC 95% para o HR geral (todos os pacientes). O status da mutação em EGFR no momento da randomização foi determinada pela média de um teste local ou central. Dados de performance status da OMS estavam faltantes para 1 paciente no grupo EGFR-TKI. Dados sobre o status da mutação EGFR no DNA circulante do tumor estavam faltantes para 36 pacientes no grupo osimertinibe e 37 no grupo EGFR-TKI. Dados da mutação EGFR centralmente confirmada estavam faltantes para 21 pacientes no grupo osimertinibe e 29 no grupo EGFR-TKI.

### Sobrevida global

O estudo não demonstrou os valores estimados da mediana da SG em cada um dos grupos (Figura 11), por não ter sido atingida a mediana até o momento da publicação, mas apontou uma diminuição no risco de morte entre pacientes que utilizaram osimertinibe (HR: 0,63 [IC 95%: 0,45 a 0,88]; p=NS).



**Figura 11. Análise de sobrevida global.**

Fonte: Adaptado de Soria, 2017. (41)

EGFR-TKI: inibidores de tirosina quinase EGFR padrão; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NC: não calculado; SLP: sobrevida livre de progressão; dados censurados estão indicados pelo sinal +; para a análise de SG, os dados

dos pacientes que não se sabia a respeito de óbito foram censurados na data do último registro em que se sabia sobre o indivíduo estar vivo.

Os desfechos secundários tipo de resposta, taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença, tempo e duração da resposta e SG estão descritos de acordo com os grupos osimertinibe e EGFR-TKI na



Tabela 6.

**Tabela 6. Desfechos secundários de eficácia.**

<b>Desfechos</b>	<b>Osimertinibe (N=279)</b>	<b>EGFR-TKI (N=277)</b>
<b>Tipo de resposta – n (%)†</b>		
Completa	7 (3)	4 (1)
Parcial	216 (77)	206 (74)
Doença estável ≥4 semanas	47 (17)	46 (17)
Progressão	3 (1)	14 (5)
Morte	0	5 (2)
Não avaliado	6 (2)	7 (3)
<b>Taxa de resposta objetiva - % de pacientes (IC 95%)†</b>	<b>80 (75 a 85)</b>	<b>76 (70 a 81)</b>
<b>Taxa de controle da doença - % de pacientes (IC 95%)‡</b>	<b>97 (94 a 99)</b>	<b>92 (89 a 95)</b>
<b>Tempo para resposta§</b>		
Número de semanas – mediana (IC 95%)	6,1 (6,0 a 6,1)	6,1 (NC a NC)
≤6 semanas após 1ª dose – n/total (%)	154/223 (69)	148/210 (70)
≤12 semanas após 1ª dose – n/total (%)	193/223 (87)	180/210 (86)
≤18 semanas após 1ª dose – n/total (%)	199/223 (89)	196/210 (93)
<b>Duração da resposta¶</b>		
Número de meses – mediana (IC 95%)	17,2 (13,8 a 22,0)	8,5 (7,3 a 9,8)
Variação (meses)	0 a 23,8	0 a 24,9
% de pacientes com resposta mantida no mês 12 (IC 95%)	64 (58 a 70)	37 (31 a 44)
% de pacientes com resposta mantida no mês 18 (IC 95%)	49 (41 a 56)	19 (13 a 26)
% de pacientes com resposta mantida no mês 24 (IC 95%)	NC (NC a NC)	5 (1 a 16)
<b>Sobrevida global  </b>		
Número de meses – mediana (IC 95%)	NC (NC a NC)	NC (NC a NC)
% de pacientes vivos no mês 6 (IC 95%)	98 (96 a 99)	93 (90 a 96)
% de pacientes vivos no mês 12 (IC 95%)	89 (85 a 92)	82 (77 a 86)
% de pacientes vivos no mês 18 (IC 95%)	83 (78 a 87)	71 (65 a 76)

Fonte: Soria, 2017. (41)

IC: intervalo de confiança; NC: não calculado; EGFR-TKI: inibidores de tirosina quinase EGFR padrão.

\* Análises de eficácia incluíram todos os pacientes randomizados.

† Resposta tumoral foi analisada pelos investigadores de acordo com *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), versão 1.1.

‡ A taxa de controle da doença é a proporção de pacientes que tiveram resposta completa, resposta parcial, ou doença estável por pelo menos 6 semanas antes do evento progressão de doença.

§ O tempo para a resposta do tumor foi calculada com o uso do método de Kaplan-Meier da data de randomização à data da primeira documentação de resposta parcial ou completa. De acordo com o protocolo, a avaliação RECIST ocorreu a cada 6 semanas ( $\pm 1$  semana) por 18 meses, e então a cada 12 semanas ( $\pm 1$  semana) até a progressão da doença.

¶ A duração da resposta foi calculada com o uso do método Kaplan-Meier da data da primeira resposta documentada até a data da progressão da doença documentada ou morte na ausência de progressão de doença.

‖ Sobrevida global foi calculada da data da randomização até a data da morte por qualquer causa.

A Tabela 7 apresenta os eventos adversos (EAs) observados nos grupos osimertinibe e EGFR-TKI com  $\geq 10\%$  dos pacientes de qualquer grupo. EAs de grau 3 ou maior ocorreram com menos frequência no grupo osimertinibe (34% *versus* 45%). Os EAs mais comuns, relacionados ao tratamento ou não, foram *rash* cutâneo ou acne (58% no grupo osimertinibe e 78% no grupo EGFR-TKI), diarreia (58% no grupo osimertinibe e 57% no grupo EGFR-TKI) e pele seca (36% em cada grupo). Eventos adversos de grau  $\geq 3$  foram relatados em menos pacientes do grupo osimertinibe que no grupo comparador (34% *versus* 45%).

Eventos adversos sérios (EAS) foram observados em 60 pacientes (22%) do grupo osimertinibe e em 70 (25%) do grupo EGFR-TKI. EAs fatais ocorreram em seis pacientes (2%) do grupo osimertinibe (pneumonia, infecção do trato respiratório, infarto cerebral, infarto do miocárdio, embolia pulmonar e isquemia intersticial) e em 10 pacientes (4%) do grupo EGFR-TKI (sepse em dois pacientes, pneumonia em um paciente, endocardite em um paciente, desordem cognitiva e pneumonia em um paciente, oclusão de artéria periférica em um paciente, dispneia em um paciente, hemoptise em um paciente, diarreia, hemorragia gastrointestinal, falência respiratória e colapso circulatório em um paciente e “morte” em um paciente). Nenhum dos EAs fatais foram considerados possivelmente relacionados ao tratamento com osimertinibe. Apenas diarreia foi possivelmente relacionado ao uso de EGFR-TKI.

Tabela 7. Eventos adversos.

Evento adverso*	Osimertinibe (n=279)					EGFR-TKI (n=277)				
	Qualquer grau	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	<i>Número de pacientes (%)</i>									
<b>Qualquer EA</b>	273 (98)	34 (12)	144 (52)	83 (30)	6 (2)	271 (98)	22 (8)	125 (45)	103 (37)	11 (4)
<b>Rash cutâneo ou acne†</b>	161 (58)	134 (48)	24 (9)	3(1)	0	216 (78)	110 (40)	87 (31)	19 (7)	0
<b>Diarreia</b>	161 (58)	120 (43)	35 (13)	6 (2)	0	159 (57) ±	116 (42)	35 (13)	6 (2)	0
<b>Pele seca†</b>	100 (36)	87 (31)	12 (4)	1 (<1)	0	100 (36)	76 (27)	21 (8)	3 (1)	0
<b>Paroníquia†</b>	97 (35)	52 (19)	44 (16)	1 (<1)	0	91 (33)	55 (20)	34 (12)	2 (1)	0
<b>Estomatite</b>	80 (29)	65 (23)	13 (5)	1 (<1)	1 (<1)	56 (20)	47 (17)	8 (3)	1 (<1)	0
<b>Inapetência</b>	56 (20)	27 (10)	22 (8)	7 (3)	0	52 (19)	25 (9)	22 (8)	5 (2)	0
<b>Prurido</b>	48 (17)	40 (14)	7 (3)	1 (<1)	0	43 (16)	30 (11)	13 (5)	0	0
<b>Tosse</b>	46 (16)	34 (12)	12 (4)	0	0	42 (15)	25 (9)	16 (6)	1 (<1)	0
<b>Constipação</b>	42 (15)	33 (12)	9 (3)	0	0	35 (13)	28 (10)	7 (3)	0	0
<b>Náusea</b>	39 (14)	28 (10)	11 (4)	0	0	52 (19) ±	32 (12)	19 (7)	0	0
<b>Fadiga</b>	38 (14)	21 (8)	15 (5)	2 (1)	0	33(12)	23 (8)	8 (3)	2 (1)	0
<b>Dispneia</b>	35 (13)	24 (9)	10 (4)	1 (<1)	0	20 (7) ±	8 (3)	8 (3)	3 (1)	0
<b>Anemia</b>	34 (12)	19 (7)	12 (4)	3 (1)	0	25 (9)	18 (6)	4 (1)	3 (1)	0
<b>Cefaleia</b>	33 (12)	26 (9)	6 (2)	1 (<1)	0	19 (7)	12 (4)	7 (3)	0	0
<b>Vômitos</b>	31 (11)	25 (9)	6 (2)	0	0	29 (10)	22 (8)	3 (1)	4 (1)	0
<b>Infecção das vias aéreas superiores</b>	28 (10)	16 (6)	12 (4)	0	0	18 (6)	9 (3)	9 (3)	0	0
<b>Pirexia</b>	28 (10)	27 (10)	1 (<1)	0	0	11 (4)	8 (3)	2 (1)	1 (<1)	0
<b>Prolongamento do intervalo QT no ECG</b>	28 (10)	11 (4)	11 (4)	5 (2)	1 (<1)	11 (4)	6 (2)	3 (1)	2 (1)	0
<b>Aumento de AST</b>	26 (9)	18 (6)	6 (2)	2 (1)	0	68 (25)	38 (14)	18 (6)	12 (4)	0
<b>Alopecia</b>	20 (7)	17 (6)	3 (1)	0	0	35 (13)	31 (11)	4 (1)	0	0
<b>Aumento de ALT</b>	18 (6)	11 (4)	6 (2)	1 (<1)	0	75 (27)	31 (11)	19 (7)	21 (8)	4 (1)

Fonte: Soria, 2017. (41).

Os autores concluíram que o tratamento de primeira linha com osimertinibe em pacientes com CPNPC avançado não tratados previamente e com mutação positiva em *EGFR* resultou em uma SLP significativamente maior do que o observado para indivíduos tratados com EGFR-TKI padrão. Além disso, um padrão de segurança similar foi observado, incluindo menores taxas para alguns dos EAs grau 3 ou mais.

## **Planchard 2019 (42)**

- *Objetivo*

Planchard *et al.*, 2019 (42), realizaram uma análise exploratória dos desfechos do estudo FLAURA (41) após a progressão da doença.

- *Resultados*

### *Terapia subsequente*

No momento do *cutoff*, 49% (n=138/279) e 77% (n=213/277) dos pacientes dos grupos osimertinibe e EGFR-TKI padrão haviam descontinuado o tratamento ou morrido, respectivamente. A mediana do tempo para descontinuação foi de 20,8 meses (IC 95%: 17,2 a 24,1) no braço osimertinibe e 11,5 meses (IC 95%: 10,3 a 12,8) no braço EGFR-TKI padrão. Dos pacientes que descontinuaram o tratamento em estudos, 59% (82/139) no braço osimertinibe e 61% (129/213) no braço EGFR-TKI padrão iniciaram uma terapia de segunda linha, sendo quimioterapia baseada em platina a mais comum (56%) no braço osimertinibe e osimertinibe (43%) no braço EGFR-TKI padrão. A mediana de tempo para a terapia de segunda linha foi consideravelmente maior para osimertinibe na comparação EGFR-TKI padrão (23,5 meses [IC 95%: 22 a não calculável] *versus* 13,8 meses [IC 95%: 12,3 a 15,7] (HR: 0,51; IC 95%: 0,40 a 0,64;  $p < 0,0001$ ). Já para a terapia de terceira linha a mediana de tempo não foi alcançada osimertinibe *versus* 25,9 meses para EGFR-TKI padrão (HR: 0,60 [IC 95%: 0,45 a 0,80]).

### *Segunda SLP*

No momento do *cutoff*, 73 (26%) e 106 pacientes (38%) nos braços osimertinibe e EGFR-TKI padrão, respectivamente, apresentaram segundo evento de progressão ou morte. Dos pacientes randomizados, observaram-se 48 (17%) e 65 (23%) mortes na segunda progressão para osimertinibe e EGFR-TKI padrão, respectivamente. A mediana da segunda SLP não foi alcançada (IC 95%: 23,7 a não alcançado) no braço osimertinibe e foi de 20 meses (IC 95%: 18,2 a não alcançável) no braço EGFR-TKI padrão (HR: 0,58; IC 95%: 0,44 a 0,78;  $p = 0,0004$ ).

O estudo conclui que todos os desfechos pós-progressão apresentaram melhora consistente com o uso de osimertinibe na comparação *versus* EGFR-TKI padrão. Os dados apresentados reforçam a confiança nos dados interinos apresentados para a SG.

## Lin 2018 (43)

- *Objetivo*

Lin *et al.*, 2018 (43), realizaram uma metanálise em rede com o objetivo de comparar a eficácia em termos de SLP e toxicidade de EGFR-TKIs em primeira linha de tratamento.

- *Metodologia*

Os autores buscaram por estudos prospectivos randomizados de fase II ou III que comparassem EGFR-TKIs com quimioterapia baseada em platina ou diferentes EGFR-TKIs em primeira linha de tratamento em pacientes com CPNPC avançado recém confirmado patologicamente com mutações em *EGFR*. Foram avaliadas as bases de dados PubMed, Embase e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, bem como buscas manuais de títulos relacionados e publicações em sociedades médicas. As pesquisas foram limitadas a estudos publicados entre janeiro de 2009 e novembro de 2017.

- *Resultados*

### *Seleção dos estudos para metanálise*

Onze títulos foram incluídos na metanálise em rede. (33,41,44–52) Cinco TKIs foram avaliados: os de primeira geração gefitinibe e erlotinibe; de segunda geração, afatinibe e dacomitinibe; e o de terceira geração, osimertinibe. Apesar de dacomitinibe ter sido incluído na metanálise, o medicamento foi excluído desta descrição por não se enquadrar na pergunta PICOT definida na revisão sistemática. A qualidade dos estudos incluídos foi considerada alta (Jadad >3).

### *Heterogeneidade*

A rede foi associada a uma heterogeneidade significativa ( $Q_{\text{total}}=21,72$ ;  $p=0,001$ ). Os dados foram posteriormente desconstruídos para avaliação da heterogeneidade dentro e entre os desenhos dos estudos, a qual se mostrou significativa dentro dos desenhos dos estudos ( $Q=18,57$ ;  $p=0,001$ ), mas não entre os mesmos ( $Q=3,15$ ;  $p=0,26$ ). As fontes da heterogeneidade foram identificadas como o desenho comparando os EGFR-TKIs *versus* quimioterapia padrão. Um modelo de efeitos aleatórios em rede foi aplicado para avaliar a SLP.

### *Sobrevida livre de progressão*

Em comparação à quimioterapia padrão, osimertinibe foi o EGFR-TKI com maior probabilidade de benefício de SLP (HR: 0,71; IC 95%: 0,54 a 0,95; escore de p: 91%), seguido por dacomitinibe e afatinibe (HR: 0,96; IC 95%: 0,86 a 1,17; escore de p: 46%). Em análises por subgrupo, osimertinibe manteve-se como o tratamento mais benéfico em relação à SLP para mulheres, homens, não asiáticos, não tabagistas, tabagistas e pacientes positivos para mutação 19Del e L858R (

Tabela 8). Após a exclusão de dois estudos que apresentaram SLPs medianas mais longas do que seis meses no grupo tratado com quimioterapia padrão, as análises de sensibilidade se mostraram consistentes com os resultados da análise primária.



Tabela 8. Rank dos tratamentos com EGFR-TKIs\*.

	N	Rank 1 Escore de p, % HR (IC 95%)	Rank 2 Escore de p, % HR (IC 95%)	Rank 3 Escore de p, % HR (IC 95%)	Rank 4 Escore de p, % Referência
<b>Total</b>	3.145	Osimertinibe 91 0,71 (0,54 a 0,95)	Dacomitinibe 78 0,80 (0,60 a 1,06)	Afatinibe 46 0,96 (0,86 a 1,17)	Terapia padrão 35
<b>Subgrupos</b>					
<b>Mulheres</b>	1.749	Osimertinibe 88 0,67 (0,46 a 1,00)	Dacomitinibe 79 0,74 (0,50 a 1,09)	Afatinibe 44 0,97 (0,75 a 1,26)	Terapia padrão 37
<b>Homens</b>	1.003	Osimertinibe 94 0,79 (0,68 a 0,92)	Dacomitinibe 75 0,87 (0,75 a 1,01)	Afatinibe 45 0,97 (0,85 a 1,11)	Terapia padrão 33
<b>Asiáticos</b>	2.421	Dacomitinibe 75 0,75 (0,68 a 0,92)	Osimertinibe 71 0,77 (0,45 a 1,34)	Afatinibe 65 0,84 (0,60 a 1,17)	Terapia padrão 36
<b>Não asiáticos</b>	721	Osimertinibe 95 0,63 (0,40 a 0,98)	Dacomitinibe 52 0,95 (0,60 a 1,50)	Afatinibe 49 0,99 (0,68 a 1,43)	Terapia padrão 46
<b>Não tabagistas</b>	1.876	Osimertinibe 87 0,71 (0,50 a 1,01)	Dacomitinibe 81 0,75 (0,52 a 1,06)	Afatinibe 40 1,01 (0,79 a 1,29)	Terapia padrão 40
<b>Tabagistas</b>	876	Osimertinibe 93 0,73 (0,56 a 0,95)	Dacomitinibe 66 0,87 (0,66 a 1,14)	Afatinibe 57 0,91 (0,76 a 1,10)	Terapia padrão 33
<b>Del19</b>	1.560	Osimertinibe 91 0,69 (0,54 a 0,90)	Dacomitinibe 78 0,77 (0,59 a 1,00)	Afatinibe 49 0,92 (0,77 a 1,11)	Terapia padrão 30
<b>Leu858Arg</b>	1.114	Osimertinibe 86 0,75 (0,53 a 1,05)	Dacomitinibe 74 0,87 (0,66 a 1,14)	Afatinibe 56 0,82 (0,58 a 1,15)	Terapia padrão 37

Fonte: Adaptado de Lin, 2018. (43)

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança. Terapia padrão: erlotinibe ou gefitinibe.

\* Dacomitinibe não está incluído como um comparador na pergunta PICOT da revisão sistemática, portanto seus resultados não foram incluídos.

### Toxicidade

As principais toxicidades observadas nos estudos clínicos estão resumidas na Tabela 9. Os EAs mais comuns foram similares entre os EGFR-TKIs de primeira e segunda geração, predominantemente diarreia

e *rash* cutâneo; em relação ao EGFR de terceira geração (osimertinibe), o medicamento não foi associado a uma incidência significativa de *rash* cutâneo. As taxas de descontinuação devido à toxicidade foram baixas entre todos os EGFR-TKIs, e mortes relacionadas à toxicidade foram raras.

**Tabela 9. EAs mais comuns de acordo com o medicamento e o estudo no qual foi avaliado\*.**

	<b>EAs mais comuns</b>	<b>Descontinuações relacionadas a EAs, n (%)</b>	<b>Mortes relacionadas a EAs</b>
<b>Gefitinibe</b>			
<b>WJTOG3405</b>	<i>Rash</i> cutâneo, ALT/AST elevado, diarreia	Não relatado	1 doença pulmonar intersticial
<b>NEJ002</b>	<i>Rash</i> cutâneo, ALT/AST elevado	Não relatado	1 doença pulmonar intersticial
<b>ARCHER1050</b>	Diarreia, ALT/AST elevado	15 (7)	1 doença diverticular do cólon sigmoide
<b>Lux-lung7</b>	ALT/AST elevado, <i>rash</i> ou acne	10 (6)	1 falência hepática e renal
<b>CTONG0901</b>	<i>Rash</i> cutâneo, diarreia, ALT/AST elevado	Não relatado	Nenhuma
<b>Erlotinibe</b>			
<b>EURTAC</b>	<i>Rash</i> , ALT/AST elevado	5 (6)	1 hepatotoxicidade
<b>OPTIMAL</b>	<i>Rash</i> cutâneo, diarreia	Nenhuma	Nenhuma
<b>ENSURE</b>	<i>Rash</i> cutâneo, diarreia	3 (2,7)	1 embolia pulmonar
<b>CGTONGO901</b>	<i>Rash</i> cutâneo, diarreia	Não relatado	Nenhuma
<b>Afatinibe</b>			
<b>Lux-lung3</b>	Diarreia, <i>rash</i> , mucosite, alteração nas unhas	18 (8)	2 decomposições respiratórias e 1 sepse
<b>Lux-lung6</b>	Diarreia, <i>rash</i> ou acne, mucosite	14 (5,9)	1 morte súbita
<b>Lux-lung7</b>	Diarreia, <i>rash</i> ou acne, fadiga	10 (6)	Nenhuma
<b>Osimertinibe</b>			
<b>FLAURA</b>	<i>Rash</i> ou acne, diarreia, pele ressecada	37 (13)	Nenhuma

Fonte: Adaptado de Lin, 2018. (43) EA: evento adverso; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

O estudo concluiu que osimertinibe pode ser utilizado como uma terapia de primeira linha eficaz para pacientes com CPNPC positivo para mutação em EGFR, mostrando-se como a melhor opção na comparação com outros EGFR-TKIs.

#### 4.6.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

**Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.**

<b>Desfecho</b>	<b>Classificação</b>
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Sobrevida global</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Taxa de resposta objetiva</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Duração da resposta</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Taxa de controle da doença</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Profundidade da resposta</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Segunda sobrevida livre de progressão</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Tempo para terapia subsequente</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Segurança</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

#### 4.6.4 Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática

Tabela 11. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Estudo FLAURA (41,42)	Lin 2018 (43)
<b>Países onde estudo foi realizado</b>	Austrália, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, China, República Tcheca, França, Alemanha, Hungria, Israel, Itália, Japão, República da Coreia, Malásia, Filipinas, Polônia, Portugal, Romênia, Rússia, Espanha, Suécia, Suíça, Taiwan, Tailândia, Turquia, Ucrânia, Reino Unido, Estados Unidos e Vietnã.	-
<b>Desenho</b>	ECR multicêntrico de fase III, placebo-controlado e duplo-cego.	Metanálise em rede.
<b>População</b>	Pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático que não tenham recebido tratamento para a progressão da doença previamente e eram candidatos a receber gefitinibe ou erlotinibe como opção terapêutica de primeira linha.	pacientes com CPNPC avançado recém confirmado patologicamente com mutações em <i>EGFR</i> .
<b>Intervenção e comparadores</b>	Osimertinibe (n=279) <i>versus</i> gefitinibe ou erlotinibe (n=277).	Osimertinibe, gefitinibe, erlotinibe, afatinibe e dacomitinibe.
<b>Desfechos</b>	<b>Primário:</b> SLP; <b>Secundários:</b> SG, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de controle da doença, profundidade da resposta e segurança.	SLP e toxicidade.
<b>Resultados</b>	<b><u>Eficácia</u></b> <u>SLP:</u> SLP mediana de 18,9 meses (IC95% 15,2-21,4) no grupo osimertinibe e 10,2 meses (IC95% 9,6-11,1) no grupo EGFR-TKI (HR: 0,46; IC95% 0,37-0,57; p<0,001); <u>Taxa de resposta objetiva:</u> Taxa de 80% para o grupo osimertinibe <i>versus</i> 76% para o grupo EGFR-TKI. <u>Taxa de controle da doença:</u> Taxa de 97% para o grupo osimertinibe <i>versus</i> 92% para o grupo EGFR-TKI.	<b><u>Eficácia</u></b> <u>SLP:</u> Em comparação à quimioterapia padrão, osimertinibe foi o EGFR-TKI com maior probabilidade de benefício de SLP (HR: 0,71; IC 95%: 0,54 a 0,95; escore de p: 91%), seguido por dacomitinibe e afatinibe (HR: 0,96; IC 95%: 0,86 a 1,17; escore de p: 46%).  Em análises por subgrupo, osimertinibe manteve-se como o tratamento mais benéfico em relação à SLP para mulheres,

Autor, data	Estudo FLAURA (41,42)	Lin 2018 (43)
	<p><u>Duração da resposta:</u> Mediana de 17,2 meses para o grupo osimertinibe <i>versus</i> 8,5 meses para o grupo EGFR-TKI.</p> <p><u>SG:</u> Não pode ser calculada. Porém, 83% dos pacientes do grupo osimertinibe estavam vivos em 18 meses <i>versus</i> 71% no grupo EGFR-TKI.</p> <p><u>Terapia subsequente:</u> A mediana de tempo para a terapia de segunda linha foi consideravelmente maior para osimertinibe na comparação EGFR-TKI padrão (23,5 meses [IC 95%: 22 a não calculável] <i>versus</i> 13,8 meses [IC 95%: 12,3 a 15,7] (HR: 0,51; IC 95%: 0,40 a 0,64; <math>p &lt; 0,0001</math>). Já para a terapia de terceira linha a mediana de tempo não foi alcançada osimertinibe <i>versus</i> 25,9 meses para EGFR-TKI padrão (HR: 0,60 [IC 95%: 0,45 a 0,80]).</p> <p><u>Segunda SLP:</u> A mediana da segunda SLP não foi alcançada (IC 95%: 23,7 a não alcançado) no braço osimertinibe e foi de 20 meses (IC 95%: 18,2 a não alcançável) no braço EGFR-TKI padrão (HR: 0,58; IC 95%: 0,44 a 0,78; <math>p = 0,0004</math>).</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Segurança</u></b></p> <p><u>EAs de graus 3 e 4:</u> 34% para o grupo osimertinibe <i>versus</i> 45% para o grupo EGFR-TKI.</p> <p><u>EAs de qualquer grau:</u> EAs mais comuns foram rash cutâneo ou acne (58% no grupo osimertinibe e 78% no grupo EGFR-TKI), diarreia (58% no grupo osimertinibe e 57% no grupo EGFR-TKI) e pele seca (36% em cada grupo).</p>	<p>homens, não asiáticos, não tabagistas, tabagistas e pacientes positivos para mutação 19Del e L858R.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Toxicidade</u></b></p> <p>Os EAs mais comuns foram similares entre os EGFR-TKIs de primeira e segunda geração, predominantemente diarreia e <i>rash</i> cutâneo; em relação ao osimertinibe, o medicamento não foi associado a uma incidência significativa de <i>rash</i> cutâneo.</p> <p>As taxas de descontinuação devido à toxicidade foram baixas entre todos os EGFR-TKIs, e mortes relacionadas à toxicidade foram raras.</p>
<p><b>Limitações</b></p>	<p>A realização da ressonância magnética da cabeça não era mandatória para todos os pacientes, o pode limitar a detecção de metástases cerebrais assintomáticas.</p>	<p>Heterogeneidade (raça, regimes de quimioterapia, tipos de mutação em <i>EGFR</i>, desenho entre os estudos);</p> <p>Baixo número de estudos;</p> <p>Não avaliação da SG</p>

Autor, data	Estudo FLAURA (41,42)	Lin 2018 (43)
Nível de evidência/ Grau de recomendação	1B/A	1A/A

CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; EAs: eventos adversos; ECR: estudo clínico randomizado; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; EGFR-TKI: inibidores de tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

## 4.7 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas provenientes de mídias não recomendadas. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

### Leighl 2018 (53)

Leighl *et al.*, 2018 (53), descreveram os desfechos reportados pelos pacientes do estudo FLAURA (41). O objetivo foi avaliar o impacto na qualidade de vida e redução dos sintomas decorrente dos tratamentos de primeira linha com osimertinibe *versus* EGFR-TKI padrão (gefitinibe ou erlotinibe) em pacientes com CPNPC avançado e mutação positiva em *EGFR*.

Os pacientes completaram os questionários *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items* (QLQ-C30) no *baseline* e a cada seis semanas, e o questionário *Lung Cancer 13 items* (QLQ-LC13) no *baseline* e semanalmente durante seis semanas, e então a cada três semanas. Os resultados foram expressos em escores de 0 a 100, e diferenças de pelo menos 10 pontos foram consideradas clinicamente relevantes. O estudo pré-especificou cinco sintomas-chave para as análises: tosse, dispneia, dor no peito, perda de apetite e fadiga.

Pelo menos 60% dos participantes completaram os questionários em todos os períodos observados, em ambos os braços de tratamento, e os escores médios no *baseline* entre os grupos foram equilibrados.

Houve melhora nos escores dos sintomas-chave nos dois braços de tratamento nos primeiros nove meses em comparação ao *baseline*, sem diferenças significativas nas variações médias dos mínimos quadrados entre os grupos. As pontuações do QLQ-C30 em categorias funcionais e de saúde global/qualidade de vida também apresentaram melhora a partir do *baseline* em ambos os braços de tratamento, sem diferença clinicamente relevante.

Os autores concluíram que houve melhora nos sintomas-chave pré-especificados em ambos os braços de tratamento ao longo de nove meses. Análises adicionais ainda estão em andamento, incluindo testes de significância estatística e tempo de deterioração dos sintomas.

## Vansteenkiste 2017 (54)

Vansteenkiste *et al.*, 2017 (54), descreveram uma análise pré-especificada do estudo FLAURA, com o objetivo de avaliar a resposta do SNC no subgrupo de pacientes que apresentaram metástase cerebral no *baseline*.

Os desfechos investigados incluíram a SLP SNC de acordo com o RECIST v1.1, taxa de resposta objetiva no SNC e duração da resposta. Os autores realizaram duas análises diferentes: a análise completa, que incluiu participantes com  $\geq 1$  lesão no SNC mensurável ou não mensurável no *baseline*; e uma análise de resposta, envolvendo apenas pacientes com  $\geq 1$  lesão mensurável no SNC.

Até junho de 2017, 128/556 participantes foram incluídos na análise completa (osimertinibe: 61; EGFR-TKI padrão: 67), enquanto 41 (osimertinibe: n=22; EGFR-TKI padrão: n=19) indivíduos foram incluídos na análise de resposta. O tratamento com osimertinibe foi associado a maior SLP, taxa de resposta e duração da resposta, como mostra a

Tabela 12.

**Tabela 12. Eficácia de osimertinibe versus EGFR-TKI padrão no tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC e metástase no SNC, positivos para mutação em *EGFR*.**

<b>Análise completa</b>	<b>Osimertinibe (n=61)</b>	<b>EGFR-TKI padrão (n=67)</b>
<b>Evento de SLP no SNC incluindo morte, total de pacientes (%maturidade)</b>	18 (30)	30 (45)
<b>Mediana SLP no SNC, meses* (IC 95%)</b>	Não alcançado (16,5 –não calculado)	13,9 (8,3 –não calculado)
<b>SLP no SNC, HR†† (IC 95%)</b>	0,48 (0,26 a 0,86); p=0,014**	
<b>Taxa de resposta objetiva no SNC, n (%) [IC 95%]</b>	35 (57) [44 a 70]	27 (40) [29 a 53]
<b>OR†† (IC 95%)</b>	2,0 (1,0 a 4,1); p=0,053	
<b>Mediana da duração da resposta no SNC, meses (IC 95%)</b>	Não alcançado (11,9 –não calculado)	14,4 (8,3 a 18,7)
<b>Análise de resposta</b>	<b>Osimertinibe (n=22)</b>	<b>EGFR-TKI padrão (n=19)</b>



---

**Taxa de resposta objetiva no  
SNC confirmada, n (%) [IC  
95%]**

17 (77) [55 a 92]

12 (63) [38 a 84]

**OR†† (IC 95%)**

2,0 (0,5 a 8,2); p=0,322

Fonte: Vansteenkiste, 2017. (54)

HR: hazard ratio; OR: odds ratio; SLP: sobrevida livre de progressão; SNC: sistema nervoso central; IC: intervalo de confiança.

\* A SLP mediana com intervalo de confiança de 95% foi calculada a partir de um modelo Cox de risco proporcional.

\*\* Nominalmente estatisticamente significativo.

† HR<1 favorável a osimertinibe.

†† OR>1 favorável a osimertinibe.

O estudo concluiu que pacientes com CPNPC e metástase no SNC, positivos para mutação em *EFGR*, tratados em primeira linha com osimertinibe apresentaram SLP no SNC significativamente maior em relação ao grupo tratado com EGFR-TKI padrão, com benefício similar ao observado no grupo geral de pacientes. A taxa de resposta objetiva no SNC também demonstrou ser maior e com maior com osimertinibe do que com EGFR-TKI padrão.

## 5 RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS DE ATS

TAGRISSO™ (osimertinibe) foi aprovado pela ANVISA em 12 de abril de 2018, sob o número de registro 60318797000100, para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos EGFRs. (55)

O FDA aprovou em abril de 2018 a utilização de TAGRISSO™ (osimertinibe) como primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC metastático com mutação em *EGFR*. (56) Em junho de 2018, a *European Commission* aprovou o uso de TAGRISSO™ (osimertinibe) na União Europeia para a mesma indicação após o parecer positivo da EMA. (57)

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde, não foram encontrados relatórios para a indicação de primeira linha de TAGRISSO™ (osimertinibe). Como descrito anteriormente, a aprovação regulatória do uso deste medicamento como primeira linha de tratamento é recente, o que justifica a ausência desse tipo de avaliação.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de TAGRISSO™ (osimertinibe) no tratamento de primeira linha CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação em *EGFR* (deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 [L858R]), foi avaliado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Um ECR de fase III e uma análise adicional (41,42) com evidências de alta qualidade foram incluídos, bem como uma metanálise em rede que comparou indiretamente o uso de TAGRISSO™ (osimertinibe) com EGFR-TKIs de primeira e segunda geração. (43)

No estudo FLAURA (41), o tratamento de primeira linha com osimertinibe em pacientes com CPNPC e mutação em *EGFR* demonstrou um aumento nas estimativas de SLP e um padrão de segurança similar quando comparado aos EGFR-TKIs padrão (erlotinibe e gefitinibe), com mediana de 18,9 meses *versus* 10,2 meses;  $p < 0,001$ . Este benefício foi mantido quando analisado de acordo com a presença ou ausência de metástase no SNC. A análise interina de sobrevida global apontou uma diminuição no risco de morte entre pacientes que utilizaram osimertinibe ( $p = 0,007$ , não significativa para maturidade de 25%). Em análise exploratória dos desfechos após a progressão da doença (42), observou-se melhora consistente com o uso de osimertinibe na comparação *versus* EGFR-TKI padrão, incluindo segunda SLP e tempo para terapia de segunda e terceira linha.

Adicionalmente, uma metanálise comparou indiretamente o uso de TAGRISSO™ (osimertinibe) com EGFR-TKIs de primeira (gefitinibe e afatinibe) e segunda geração (afatinibe) para a mesma indicação. O estudo demonstrou que TAGRISSO™ (osimertinibe) foi o EGFR-TKI de primeira linha com maior probabilidade de benefício na avaliação da SLP, o que foi observado para a população geral e para a maioria dos subgrupos avaliados. (43)

Com base nos resultados apresentados conclui-se que TAGRISSO™ (osimertinibe) pode ser considerado como opção de primeira linha com eficácia superior aos EGFR-TKI de primeira geração e segura para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) em *EGFR*.

## RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL

**De acordo com o resumo das evidências clínicas supracitado, sugere-se a incorporação de TAGRISSO™ (osimertinibe) como tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFRs).**

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart BW, Wild CP. IARC World Cancer Report 2014. WHO Press; 2014.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 130 p.
3. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Brasília; 2014.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014 - Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2014.
5. Ismael G, Coradazzi A, Cantarelli A, Abdalla K, Mattos E, Oliveira J, et al. Lung cancer histology in a Brazil: A retrospective study of 1,887 patients. *J Clin Oncol*. 2011;(suppl.):e18039.
6. Trufelli DC, Moraes T V, Lima AA, Giglio AD. Epidemiological profile and prognostic factors in patients with lung cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(5):428–33.
7. Franceschini JP, Jamnik S, Santoro IL. Survival in a cohort of patients with lung cancer: the role of age and gender in prognosis. *J Bras Pneumol*. 2017 Dec;43(6):431–6.
8. O’Kane GM, Leighl NB. Systemic Therapy of Lung Cancer CNS Metastases Using Molecularly Targeted Agents and Immune Checkpoint Inhibitors. *CNS Drugs*. 2018;[Epub ahead of print].
9. Ahluwalia MS, Becker K, Levy BP. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Central Nervous System Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2018;[Epub ahead of print].
10. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55–64.
11. Mello RA de. Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies. *World J Clin Oncol*. 2011;2(11):367–76.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2018. 2018.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
14. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584–94.
15. American Cancer Society (ACS). Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates, by Stage [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
16. Franceschini J, Santos AA, Mouallem I El, Jamnik S, Uehara C, Fernandes LAG, et al. Avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão através da aplicação do questionário Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):387–93.
17. McGranahan T, Nagpal S. A Neuro-oncologist’s Perspective on Management of Brain Metastases

- in Patients with EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. Current Treatment Options in Oncology; 2017;18(4).
18. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:139–62.
  19. Li C, Sun Y, Fang Z, Han X, Fang R, Zhang Y, et al. Comprehensive analysis of epidermal growth factor receptor gene status in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. International Association for the Study of Lung Cancer; 2011;6(6):1016–21.
  20. Kutikova L, Bowman L, Chang S, Long SR, Obasaju C, Crown WH. The economic burden of lung cancer and the associated costs of treatment failure in the United States. *Lung cancer*. 2005;50(2):143–54.
  21. Fox KM, Brooks JM, Kim J. Metastatic non–small cell lung cancer: costs associated with disease progression. *Am J Manag Care*. 2008;14(9):565–71.
  22. Knust RE, Crisóstomo M, Li P, Cristina De Aguiar Pereira C. Estimativa dos custos da assistência do câncer de pulmão avançado em hospital público de referência. *Rev Saude Pública*. 2017;51:1–11.
  23. Guérin A, Sasane M, Dea K, Zhang J, Culver K, Nitulescu R, et al. The economic burden of brain metastasis among lung cancer patients in the United States. *J Med Econ*. 2016;19(5):526–36.
  24. Skinner KE, Fernandes AW, Walker MS, Pavilack M, VanderWalde A. Healthcare costs in patients with advanced non-small cell lung cancer and disease progression during targeted therapy: a real-world observational study. *J Med Econ*. Informa UK Ltd.; 2018;21(2):192–200.
  25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology - Non-small cell lung cancer. Version 7.2015. 2015.
  26. Zukin M, Calabrich AFDC, Montella T, Carvalho B, Jacob R, Ferreira CG. Câncer de pulmão: Células não-pequenas: doença metastática. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). 2017.
  27. Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC). Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas - Estádio IV. 2018. p. 1–9.
  28. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(June):V1–27.
  29. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic therapy for stage IV non–small-cell lung cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3484–515.
  30. Hirsh V. Next-generation covalent irreversible kinase inhibitors in NSCLC: Focus on afatinib. *BioDrugs*. 2015;29(3):167–83.
  31. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de

procedimentos e eventos em saúde: anexo II. Proposta de Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde. Brasília: ANS; 2018.

32. Herbst RS, Kies MS. ZD1839 (Iressa) in non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2002;7 Suppl 4(suppl 4):9–15.
33. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd; 2012;13(3):239–46.
34. Sequist L V., Yang JC-H, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327–34.
35. Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, Joshi VA, Butaney M, Britt GJ, et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18(16):4406–14.
36. Grommes C, Oxnard GR, Kris MG, Miller VA, Pao W, Holodny AI, et al. “Pulsatile” high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Neuro Oncol*. 2011;13(12):1364–9.
37. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4(9):1046–61.
38. Ballard P, Yates JWT, Yang Z, Kim DW, Yang JCH, Cantarini M, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5130–40.
39. AstraZeneca do Brasil Ltda. Tagrisso (osimertinibe) [Bula]. 2018.
40. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
41. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;378(2):113–25.
42. Planchard D, Boyer M, Lee J, Dechaphunkul A, Parneet K. Post-Progression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of- Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2019;
43. Lin JZ, Ma SK, Wu SX, Yu SH, Li XY. A network meta-analysis of nonsmall-cell lung cancer patients with an activating EGFR mutation: Should osimertinib be the first-line treatment? *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11569.
44. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin

plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121–8.

45. Sequist L V., Yang JCH, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327–34.
46. Wu Y, Zhou C, Hu C, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213–22.
47. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd; 2017;18(11):1454–66.
48. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): A phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577–89.
49. Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: Analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1883–9.
50. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 2017;116(5):568–74.
51. Zhou C, Wu Y, Chen G, Feng J, Liu X, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735–42.
52. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380–8.
53. Leighl N, Karaseva N, Nakagawa K, Cho B-C, Gray JE, Hovey T, et al. Patient-reported outcomes from FLAURA : Osimertinib versus standard of care (SoC) epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2018;13(4):81–2.
54. Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Dols MAC, Cho EK, et al. CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm)-positive advanced non-small cell lung cancer

(NSCLC): Data from the FLAURA study. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 10).

55. Imprensa Nacional (Brasil). RESOLUÇÃO-RE nº 926, de 12 de abril de 2018. *Diário Oficial da União*. Brasília; 2018. p. 14.
56. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves osimertinib for first-line treatment of metastatic NSCLC with most common EGFR mutations. FDA approval. 2018.
57. AstraZeneca. The EU approves Tagrisso for 1st-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer. 2018. p. 1–5.
58. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2015. Available from: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>
59. Suh CH, Park HS, Kim KW, Pyo J, Hatabu H, Nishino M. Pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitor: Meta-analysis of 153 cohorts with 15,713 patients: Meta-analysis of incidence and risk factors of EGFR-TKI pneumonitis in NSCLC. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. 60-69 p.
60. Ahn M-J, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Sequist L V, Hida T, et al. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-Term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer*. 2018;1–10.
61. Wang S, Yan B, Zhang Y, Xu J, Qiao R, Dong Y, et al. Different characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients with primary and acquired EGFR T790M mutation. *Int J Cancer*. 2018;
62. Stratmann JA, Michels S, Hornetz S, Christoph DC, Sackmann S, Spengler W, et al. Efficacy and safety analysis of the German expanded access program of osimertinib in patients with advanced, T790M-positive non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. Springer Berlin Heidelberg; 2018;144(12):2457–63.
63. Le X, Puri S, Negrao M V, Nilsson M, Robichaux JP, Boyle TA, et al. Landscape of EGFR -dependent and -independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy post-progression in EGFR-mutant NSCLC. *Clin Cancer Res*. 2018;clincanres.1542.2018.
64. Xie L, Nagpal S, Wakelee HA, Li G, Soltys SG, Neal JW. Osimertinib for *EGFR* -Mutant Lung Cancer with Brain Metastases: Results from a Single-Center Retrospective Study. *Oncologist*. 2018;theoncologist.2018-0264.
65. Sebastian M, Rydén A, Walding A, Papadimitrakopoulou V. Patient-reported symptoms possibly related to treatment with osimertinib or chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. Elsevier; 2018;122(December 2017):100–6.
66. Gregorc V, Lazzari C, Karachaliou N, Rosell R, Santarpia M. Osimertinib in untreated epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(Suppl 2).
67. Martínez Vila C, Garcia Garcia Y, Carcereny Costa E. Prolonged Partial Response to Osimertinib after Disease Progression to Rociletinib in Metastatic EGFR T790M-Positive Non–Small Cell Lung



Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(5):e77–9.

68. Jeong B, Um S. First-line osimertinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. 2018;6(3):60–2.
69. Masuzawa K, Yasuda H, Hamamoto J, Nukaga S, Hirano T, Kawada I, et al. Characterization of the efficacies of osimertinib and nazartinib against cells expressing clinically relevant epidermal growth factor receptor mutations. *Oncotarget*. 2017;8(62):105479–91.
70. Faehling M, Schwenk B, Kramberg S, Eckert R, Volckmar A-L, Stenzinger A, et al. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. *Oncotarget*. 2017;8(44):77897–914.
71. Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, Kurata T, Kim D, John T, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation – Positive Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer. 2017;6(Suppl 1):62–6.
72. Remon J, Menis J, Hasan B, Peric A, De Maio E, Novello S, et al. The APPLE Trial: Feasibility and Activity of AZD9291 (Osimertinib) Treatment on Positive PLasma T790M in EGFR-mutant NSCLC Patients. EORTC 1613. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(5):583–8.
73. Brown K, Comisar C, Witjes H, Maringwa J, de Greef R, Vishwanathan K, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;[Epub ahead of print].
74. Gao X, Le X, Costa DB. The safety and efficacy of osimertinib for the treatment of EGFR T790M mutation positive non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(4):383–90.
75. Jänne P, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689–99.
76. Planchard D, Boyer M, Lee J-S, Dechaphunkul A, Cheema P, Takahashi T, et al. Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR- TKI as first-line therapy in patients ( pts) with untreated EGFRm advanced NSCLC: FLAURA post-progression outcomes. *J Thorac Oncol*. International Association for the Study of Lung Cancer; 2018;13(4):S72–3.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<b><i>Cochrane Library</i></b>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
<b>PubMed</b>	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
<b>LILACS</b>	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
<b>CRD</b>	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

<b>Grau de recomendação</b>	<b>Nível de Evidência</b>	<b>Estudos de Tratamento</b>
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

### ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (40)

#### Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Lin 2018 (43)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i> ?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

**Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.**

<b>Parâmetros</b>	<b>Estudo FLAURA (41)</b>
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Grupo osimertinibe: 49% Grupo EGFR-TKI: 77%
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	( ) Sim ( ) Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	(X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica

EGFR-TKI: Inibidores de tirosina quinase EGFR; ND: não disponível; Fonte: SIGN – <  
<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (58)

## ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Primeiro autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Suh	2018	(59)	Comparador não está de acordo com a PICO (o estudo não categoriza os achados de modo que seja possível analisar a comparação entre medicamentos na mesma linha de tratamento conforme delimitado pela PICO).
2. Ahn	2018	(60)	População não está de acordo com a PICO.
3. Wang	2018	(61)	População não está de acordo com a PICO.
4. Stratmann	2018	(62)	População não está de acordo com a PICO.
5. Le	2018	(63)	Desfecho não está de acordo com a PICO.
6. Xie	2018	(64)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
7. Sebastian	2018	(65)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
8. Gregorc	2018	(66)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (revisão narrativa).
9. Martínez Vila	2018	(67)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (relato de caso).
10. Vansteenkiste	2017	(54)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (40)
11. Chu	2017	(67)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (revisão narrativa).
12. Jeong	2018	(68)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (revisão narrativa).
13. Masuzawa	2017	(69)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo pré-clínico).
14. Faehling	2017	(70)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo caso-controle).
15. Ramalingam	2017	(71)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo de fase I).

<b>16. Fujiwara</b>	2017	(71)	População não está de acordo com a PICO; tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo observacional).
<b>17. Remon</b>	2017	(72)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo de fase II).
<b>18. Brown</b>	2017	(73)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo de farmacocinética).
<b>19. Gao</b>	2016	(74)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (revisão narrativa).
<b>20. Jänne</b>	2015	(75)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo de fase I).
<b>21. Leigh</b>	2018	(53)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (40)
<b>22. Planchard</b>	2018	(76)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (40)