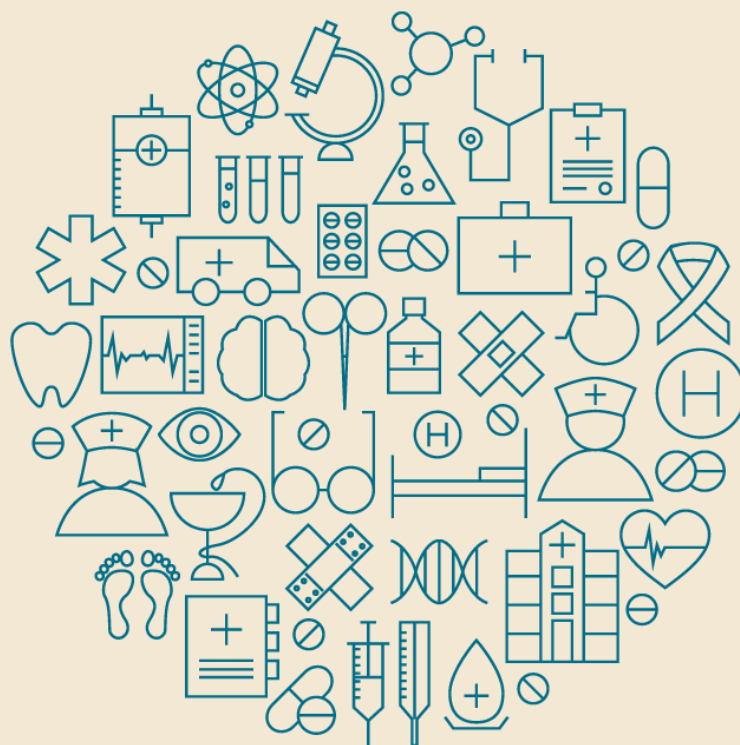


# **TAGRISSO™ (osimertinibe) no tratamento de 1ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR+**



**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**  
**Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos**  
**Gerência Geral de Regulação Assistencial**  
**Gerência de Assistência à Saúde**

**TAGRISSO™ (osimertinibe) no tratamento de 1ª linha  
do CPNPC localmente avançado ou metastático,  
EGFR+**

**Elaborado por:**

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Rio de Janeiro - RJ**  
**08/2020**

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

## SUMÁRIO

1. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	14
1.1. Visão geral da doença e epidemiologia.....	14
1.2. Classificação.....	15
1.3. Diagnóstico e estadiamento.....	16
1.4. Impacto da doença.....	16
1.5. Abordagem terapêutica.....	17
1.6. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais.....	17
1.7. Limitações com o tratamento atual.....	19
2. TECNOLOGIA PROPOSTA.....	20
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	26
3.1. Parecer Técnico-Científico.....	27
3.1.1. Evidências.....	27
3.1.2. Avaliação crítica da demanda.....	35
3.2. Considerações gerais do PARECER TÉCNICOCIENTÍFICO (PTC).....	48
4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE (AES).....	49
4.1. Evidência.....	49
4.2. Avaliação crítica da demanda.....	51
5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (AIO).....	55
5.1. Evidências.....	55
5.2. Avaliação crítica da demanda.....	56
6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	58
7. IMPLEMENTAÇÃO.....	59
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
Referências.....	61
ANEXO 1. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....	66
ANEXO 2. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....	70

*ANEXO 3. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020 75*

*ANEXO 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses. ....**Erro! Indicador não definido.***

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência.....	29
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo proponente para o tratamento de primeira linha. ....	31
Figura 3. Fluxograma da seleção das evidências atualizado .....	39
Figura 4. Estrutura do modelo de avaliação econômica. ....	49

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento. .....	10
Quadro 2. Eventos adversos.....	26
Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico) .....	27
Quadro 4. Estratégia de busca para tratamento de primeira linha.....	28
Quadro 5. Replicação da estratégia de busca para tratamento de primeira linha .....	36
Quadro 6. Otimização da estratégia de busca para tratamento de primeira linha.....	37
Quadro 7. Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.....	44
Quadro 8. Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas. ....	46
Quadro 9. Razões de custo-efetividade incrementais (R\$/QALY) obtidas pelo proponente .....	50
Quadro 10. Market-share do cenário pré-implementação.....	55
Quadro 11. Market-share do cenário pós-implementação. ....	56
Quadro 12. Recomendações de agências de ATS.....	58

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020 .....	66
ANEXO 2. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....	70
ANEXO 3. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020 .....	75
ANEXO 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>





O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

## **Apresentação**

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do osimertinibe (TAGRISSO™) no tratamento de 1ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR+.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

<b>Nº de Protocolo</b>	<b>Nº da Unidade</b>	<b>Linha de tratamento</b>	<b>Proponente</b>
43637.19IkCd9gNtOEY	9729523	Primeira linha	Astrazeneca do Brasil Ltda.
43637.48SxBsL8eq3eA	9738282	Primeira linha	Instituto Lado a Lado pela vida

## Resumo Executivo

**Tecnologia:** TAGRISSO™ (osimertinibe)

**Indicação:** 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.

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

Neste cenário, o proponente relata que 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.

**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?

**Evidências científicas:** Este é um relatório de avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica do abemaciclibe. O proponente apresentou 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.

**Avaliação econômica:** Diante da perspectiva da saúde suplementar e considerando 15 anos de horizonte temporal, o proponente realizou uma análise de custo-efetividade por análise particionada comparando TAGRISSO™ (osimertinibe) a EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração (gefitinibe, erlotinibe ou afatinibe). Os resultados da análise de custo-efetividade indicam que o osimertinibe demonstra nos desfechos anos de vida e anos de vida livre de progressão, porém com um custo superior ao afatinibe, erlotinibe ou gefitinibe, apresentando uma RCEI variando de R\$ 512,69 a R\$ 543,58 mil, para o Anos de Vida Ganhos (AV), e uma RCEI variando de R\$ 524,04 a R\$ 555,61 mil para o desfecho Anos de Vida Livre de Progressão (AVLP). Os resultados foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística, onde 100% das iterações apresentaram AV e AVLP favorável ao osimertinibe, sugerindo robustez na análise.

**Avaliação de impacto orçamentário:** Foi apresentado pelo proponente uma análise de impacto orçamentário do comparando TAGRISSO™ (osimertinibe) a EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração (gefitinibe, erlotinibe ou afatinibe), com horizonte temporal de cinco anos e na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde. Segundo o proponente, sua análise de impacto orçamentário, considerando uma participação inicial de 10% no primeiro ano e 30% no quinto ano do osimertinibe, apresentou um impacto incremental de aproximadamente, R\$ 20 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 122,7 milhões no quinto ano.

**Experiência internacional:** As agências CADTH, NICE e SMC não recomendaram o osimertinibe para pacientes com CPNPC com EGFR+. A recomendação é feita num contexto de uso restrito, somente

para o tratamento de segunda-linha (CAETH). O principal fator para a não recomendação é relacionado ao custo do tratamento, o qual não foi considerado custo-efetivo pelas agências de ATS.

**Considerações Finais:** O proponente utilizando dos resultados apresentados concluiu 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. Desta forma o proponente, sugere 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). Nesta avaliação crítica dos resultados apresentados, concluímos que os resultados apresentados devem ser interpretados com cautela devido aos estudos acessados e a possível subestimação dos custos no modelo de custo-efetividade.

## 1. Condição clínica<sup>1</sup>

### 1.1. Visão geral da doença e epidemiologia

O câncer de pulmão é o tipo de tumor mais frequente em todo o mundo e o principal responsável pelos óbitos causados pela doença (STEWART e WILD, 2014). 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) (DOS SANTOS; FACINA, 2014).

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). Estudos da última década demonstram uma maior frequência do subtipo CPNPC no Brasil (DOS SANTOS; FACINA, 2014). 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% (DOS SANTOS; FACINA, 2014).

Os sítios mais comuns de metástase são pleura, pericárdio, cérebro e osso (FRANCESCHINI, JAMNIK e SANTORO, 2017). 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 (O'KANE e LEIGHL, 2018). 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 (AHLUWALIA, BECKER e LEVY, 2018).

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 (ARAUJO, BALDOTTO, CASTRO JR *et al.*, 2018). O câncer de pulmão é um dos tipos de câncer mais agressivos, possuindo uma letalidade de, aproximadamente, 90% (FRANCESCHINI, JAMNIK *et al.*, 2017; STEWART e WILD, 2014).

---

<sup>1</sup> Esta seção trata-se de uma reprodução resumida da versão apresentado pelo proponente.

## 1.2. 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 (MOLINA, YANG, CASSIVI *et al.*, 2008).

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 (AHLUWALIA, BECKER *et al.*, 2018). 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 (NETWORK, 2018).

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* (AHLUWALIA, BECKER *et al.*, 2018).

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 (AHLUWALIA, BECKER *et al.*, 2018). 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 (NETWORK, 2018).

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% (ARAÚJO, BALDOTTO *et al.*, 2018).

### **1.3. Diagnóstico e estadiamento**

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 (SOCIETY, 2016).

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, 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* (BRASIL, 2014).

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. Os Desta forma, 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 (BRASIL, 2014).

### **1.4. Impacto da doença**

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 (FRANCESCHINI, SANTOS, EL MOUALLEM *et al.*, 2008).

Outro aspecto de importante impacto na vida dos pacientes 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 (MCGRANAHAN e NAGPAL, 2017). 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* (PETERS, BEXELIUS, MUNK *et al.*, 2016).

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 (KUTIKOVA, BOWMAN, CHANG *et al.*, 2005).

### **1.5. 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 (NETWORK, 2018).

### **1.6. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais<sup>2</sup>**

Segundo o PCDT em Oncologia e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão, de 2014, o esquema terapêutico padrão de QT consiste na associação de cisplatina com o etoposídeo (BRASIL, 2014; DOS SANTOS). 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 (BRASIL, 2014; DOS SANTOS).

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 (BRASIL, 2014; DOS SANTOS).

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) (ZUKIN, CALABRICH, MONTELLA *et al.*, 2017).

---

<sup>2</sup> De acordo com o nosso julgamento, o texto de caracterização do tratamento submetido pelo proponente se apresenta completo, detalhado e possui as estratificações necessárias para o propósito deste relatório.

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*.

O Manual de Oncologia Clínica 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 (BUZAID, MALUF e LIMA, 2011).

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 descobriram 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 (NETWORK, 2018).

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. A ESMO recomenda o tratamento com osimertinibe para pacientes que apresentaram mutação *EGFR*-T790M positiva após o tratamento com EGFR-TKIs (PLANCHARD, POPAT, KERR *et al.*, 2018).

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 (HANNA, JOHNSON, TEMIN *et al.*, 2017).

### **1.7.Limitações com o tratamento atual**

Aproximadamente 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 (MOLINA, YANG *et al.*, 2008). 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 (SOCIETY, 2016).

A quimioterapia 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 (NETWORK, 2018). 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 (HIRSH, 2015).

Indivíduos com CPNPC frequentemente apresentam mutações no gene *EGFR*, o que constitui um fator preditivo de resposta aos EGFR-TKI (DE MELLO, MARQUES, MEDEIROS *et al.*, 2011). Atualmente no Brasil, erlotinibe ou gefitinibe ou afatinibe encontram-se disponíveis no rol de terapias antineoplásicas da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), para o tratamento de primeira linha do CPNPC metastático ou irresssecável com mutação em *EGFR*.

Desta forma o proponente informa que o 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 (BALLARD, YATES, YANG *et al.*, 2016).

## 2. Tecnologia Proposta

Para fins de descrição das tecnologias sob avaliação, as informações abaixo descritas foram retiradas da bula do medicamento referência (TAGRISSO™ - osimertinibe), registrada na Agência Nacional de vigilância Sanitária – ANVISA. O texto informado pelo proponente continha apenas a descrição posologia e modo de administração, Mecanismo de ação e preço.

### DESCRIÇÃO

TAGRISSO® é um medicamento antineoplásico (usado para o tratamento de câncer) novo no Brasil, para uso oral, que contém a substância ativa osimertinibe. TAGRISSO® é utilizado para o tratamento de pacientes adultos com um tipo de câncer de pulmão chamado câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC).

TAGRISSO® (osimertinibe) é usado em pacientes que tem câncer avançado ou metastático (que se espalhou para outras partes do corpo) e que tiveram um resultado positivo para o teste de mutação T790M (uma mudança específica no gene da proteína chamada Fator de Crescimento Epidérmico - EGFR). Adicionalmente, os pacientes devem ter tido progressão do tumor durante o uso de, ou após terapia prévia com outros inibidores de tirosina quinase dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs)

### FICHA TÉCNICA

#### Tipo

Medicamento (VERNEZIOS, 2019. última atualização em 27/06/2019)

#### Princípio ativo

Osimertinibe

#### Nome comercial

TAGRISSO®- AstraZeneca do Brasil LTDA

#### Apresentação

Comprimidos de 40mg e 80mg (em embalagens contendo 30 comprimidos).

#### Detentor do registro

AstraZeneca do Brasil LTDA

**Fabricante**

AstraZeneca, Cambridge – Inglaterra

**Indicação aprovada na Anvisa**

TAGRISSO® (osimertinibe) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR T790M, que progrediram quando em uso de, ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).

**Indicação proposta pelo proponente**

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).

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.

**Posologia e forma de administração**

A dose recomendada de TAGRISSO é de 80 mg de osimertinibe, uma vez ao dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Caso uma dose de TAGRISSO seja esquecida, esta deve ser tomada assim que o paciente se lembrar. No entanto, se faltar menos de 12 horas para a próxima dose, a dose esquecida não deve ser tomada e o paciente deve tomar a próxima dose no horário habitual.

TAGRISSO pode ser tomado com ou sem alimentos, no mesmo horário todos os dias. Este medicamento destina-se ao uso oral. O comprimido deve ser engolido inteiro com água. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Se o paciente não for capaz de engolir o comprimido, ele deve primeiro ser dissolvido em 50 mL de água não gaseificada. O comprimido deve ser colocado na água, sem esmagar, agitado até a dispersão, e imediatamente ingerido. Um volume adicional de meio copo de água deve ser adicionado para garantir que nenhum resíduo permaneça no recipiente e então ingerido imediatamente. Nenhum outro líquido deve ser adicionado.

Caso seja necessária administração por sonda nasogástrica, o mesmo processo descrito acima deve ser seguido, mas com a utilização de volumes de 15 mL para a dispersão inicial e de 15

mL para enxágue dos resíduos. O volume resultante de 30 mL de líquido deve ser administrado de acordo com as instruções do fabricante da sonda naso-gástrica com enxágues apropriados com água. A dispersão e os resíduos devem ser administrados dentro de 30 minutos da adição dos comprimidos na água.

**Registro ANVISA**

116180254

**Data do registro ANVISA**

19/12/2016

**Vencimento do registro ANVISA**

12/2026

**Contraindicações**

Hipersensibilidade conhecida ao osimertinibe ou a qualquer outro excipiente contido na fórmula do medicamento.

Não deve ser coadministrado com Erva de São João (*Hypericum perforatum*).

**Advertências e Precauções**

Avaliação do status da mutação EGFR ao se considerar o uso de TAGRISSO como tratamento para o CPNPC localmente avançado ou metastático, é importante que o status positivo da mutação EGFR seja determinado. Um teste validado deve ser realizado em laboratório clínico, usando o DNA do tecido tumoral ou o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtido de uma amostra de plasma.

Somente teste(s) robusto(s), confiável(eis) e sensível(eis) com utilidade demonstrada para a determinação do status de mutação do EGFR deve(m) ser utilizado(s). A determinação positiva do status da mutação EGFR (mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) para tratamento de primeira linha ou mutações T790M na progressão quando em uso de, ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase dos EGFRs) utilizando tanto o teste com base no tecido como no plasma indica elegibilidade para o tratamento com TAGRISSO. No entanto, se o teste no plasma (ctDNA) for utilizado e o resultado for negativo, recomenda-se que seja repetido o teste com o tecido, sempre que possível, devido à possibilidade de resultados falso-negativos do teste com base no plasma.

### Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Reações adversas de doença intersticial pulmonar (DPI) grave, de ameaça à vida ou fatal (por exemplo, pneumonite) foram observadas em estudos clínicos em pacientes tratados com TAGRISSO. Na maioria dos casos houve melhora ou resolução com a interrupção do tratamento. Pacientes com histórico médico de DPI, DPI induzida por medicamento, pneumonite por radiação que precisou de tratamento com esteroides ou qualquer evidência de DPI clinicamente ativa foram excluídos dos estudos clínicos. Doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações adversas semelhantes a DPI (por exemplo, pneumonite) foram relatadas em 3,9% e foram fatais em 0,4% (n=5) dos 1142 pacientes que receberam TAGRISSO nos estudos FLAURA e AURA.

A incidência de DPI foi de 10,4% nos pacientes da etnia japonesa, 1,8% nos pacientes de etnia asiática não japoneses e 2,8% nos pacientes não-asiáticos. A mediana de tempo para início da DPI ou reações adversas semelhantes a DPI foi de 2,8 meses.

Suspenda o TAGRISSO e investigue imediatamente para DPI em todo paciente que apresentar início repentino e/ou piora não explicada de sintomas respiratórios que possam ser indicativos de DPI (por exemplo, dispneia, tosse e febre). Descontinue permanentemente TAGRISSO caso a DPI seja confirmada.

### Eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson

Casos de eritema multiforme (EM) e síndrome de Stevens-Johnson (SJS) em associação com TAGRISSO têm sido incomum e raramente relatados, respectivamente.

Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avisados sobre sinais e sintomas de EM e SJS. Se sinais e sintomas sugestivos de EM aparecerem, uma monitoração cuidadosa do paciente e a interrupção ou descontinuação de TAGRISSO deve ser considerada. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos de SSJ, o TAGRISSO deve ser interrompido ou descontinuado imediatamente.

### Prolongamento do Intervalo QTc

Pacientes com anormalidades clinicamente importantes no ritmo e condução de acordo com a medição do eletrocardiograma de repouso (por exemplo, intervalo QTc maior que 470 msec) foram excluídos dos estudos clínicos.

Quando possível, evite o uso de TAGRISSO nos pacientes com síndrome de QT longo congênita. Considere o monitoramento periódico com eletrocardiogramas (ECGs) e eletrólitos nos

pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios eletrolíticos, ou naqueles que estão em uso de medicamentos que são conhecidos por prolongar o QTc. Suspenda TAGRISSO nos pacientes que desenvolverem um intervalo QTc maior do que 500 msec em pelo menos dois ECGs separados até que o intervalo QTc seja menor do que 481 msec ou recuperado até o basal se o intervalo QTc for maior ou igual a 481 msec, e então, reinicie TAGRISSO em uma dose reduzida conforme descrito na Tabela 4 da seção

Descontinue permanentemente TAGRISSO nos pacientes que desenvolverem prolongamento do intervalo QTc em combinação com qualquer um dos seguintes sintomas: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, sinais/sintomas de arritmia grave.

#### Alterações na contratilidade cardíaca

Nos estudos clínicos, diminuição igual ou superior a 10 pontos percentuais e uma queda inferior a 50% da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) ocorreu em 3,9% (35/908) dos pacientes tratados com TAGRISSO que tiveram avaliação da FEVE na linha de base e pelo menos uma avaliação de acompanhamento. Com base nos dados disponíveis dos estudos clínicos, uma relação causal entre os efeitos nas alterações da contratilidade cardíaca e TAGRISSO não foi estabelecida. Nos pacientes com fatores de risco cardíaco e naqueles com condições que possam afetar a FEVE, o monitoramento cardíaco, incluindo uma avaliação da FEVE no início e durante o tratamento, deve ser considerado. Nos pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento, o monitoramento cardíaco, incluindo avaliação da FEVE também deve ser considerado.

Os pacientes foram avaliados para FEVE na triagem e a cada 12 semanas subsequentemente.

#### Ceratite

Ceratite foi relatada em 0,7% (n = 8) dos 1142 pacientes tratados com TAGRISSO nos estudos FLAURA e AURA. Os pacientes que apresentarem sinais e sintomas agudos sugestivos de ceratite, como inflamação ocular, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão turva, dor nos olhos e/ou olhos vermelhos, ou piora desses sinais, devem ser imediatamente encaminhados a um oftalmologista.

#### Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

TAGRISSO não influencia ou não influencia significativamente a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

#### Uso durante a gravidez e lactação



Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

#### Contracepção em homens e mulheres

Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a evitar a gravidez enquanto estiverem recebendo TAGRISSO. Os pacientes devem ser orientados a continuar o uso de contracepção efetiva pelos seguintes períodos após o término do tratamento com o TAGRISSO: pelo menos 6 semanas para as mulheres e 4 meses para homens. Atualmente não se sabe se o osimertinibe pode reduzir a efetividade de contraceptivos hormonais e, portanto, mulheres utilizando contraceptivos hormonais orais devem usar também um método contraceptivo de barreira.

#### Gravidez

Não há dados ou há uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de TAGRISSO em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. Com base em seu mecanismo de ação e nos dados pré-clínicos, TAGRISSO pode causar danos ao feto quando administrados a mulheres grávidas. A administração de osimertinibe a ratas prenhes foi associada com embriofetividade, crescimento fetal reduzido e morte neonatal em exposições semelhantes às que são esperadas em humanos (ver seção Dados de segurança pré-clínicos). O uso de TAGRISSO não é recomendado durante a gravidez e por mulheres com potencial de engravidar que não estejam utilizando contraceptivos.

#### Amamentação

Não se sabe se TAGRISSO ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Não há informações suficientes sobre a excreção de osimertinibe e seus metabólitos no leite de animais. No entanto, osimertinibe e seus metabólitos foram detectados em filhotes lactentes e foi associado a eventos adversos no crescimento e sobrevivência dos filhotes. O risco para crianças lactentes não pode ser excluído. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com TAGRISSO.

Não existem dados sobre o efeito de TAGRISSO na fertilidade humana. Resultados de estudos animais mostraram que TAGRISSO tem efeitos nos órgãos reprodutivos de machos e fêmeas e poderia diminuir a fertilidade (ver seção Dados de segurança pré-clínicos).

#### **Eventos adversos**

Os eventos adversos estão descritos conforme sua frequência no Quadro 2.

Quadro 2. Eventos adversos.

Terminologia	Descrição / Frequência geral	Frequência de grau 3 ou superior
Doença Pulmonar Intersticial	Comum (3,9%)	1,5%
Diarreia	Muito comum (49%)	1,2%
Estomatite	Muito comum (20%)	0,2%
Ceratite	Incomum (0,7%)	0,1%
Erupção cutânea	Muito comum (47%)	0,9%
Pele seca	Muito comum (33%)	0,1 %
Paroníquia	Muito comum (31%)	0,3%
Prurido	Muito comum (17%)	0,1%
Eritema multiforme	Incomum (0,35%)	-
Vasculite cutânea	Incomum (0,26%)	-
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara (0,02%)	-
Prolongamento do Intervalo QTc	Incomum (0,9%)	-
Número de plaquetas diminuído	Muito comum (54%)	1,6%
Leucócitos diminuídos	Muito comum (68%)	1,5%
Linfócitos diminuídos	Muito comum (67%)	7,2%
Neutrófilos diminuídos	Muito comum (35%)	4,1%

### 3. Análise da evidência

O objetivo desta seção do relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança do osimertinibe (TAGRISSO™) no tratamento de 1ª do CPNPC localmente avançado ou metastático, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

### 3.1. Parecer Técnico-Científico

A análise do parecer técnico-científico apresentado será subdividida em dois grandes grupos, sendo o primeiro composto pelas evidências apresentadas pelo proponente e o segundo pela avaliação crítica da demanda deste parecer técnico-científico.

#### 3.1.1. Evidências

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 3.

Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico)

<b>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 EGFR.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	TAGRISSO™ (osimertinibe) em primeira linha de tratamento.
<b>Comparação</b>	Erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados.

Desta forma foi apresentada a seguinte **pergunta de pesquisa**: 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?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram construídas estratégias de buscas eletrônicas e realizadas até fevereiro de 2019, nas seguintes 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)*. 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.

Desta forma os critérios de inclusão dos artigos foram:

- 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.

Por sua vez os critérios de exclusão dos artigos foram:

- Registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, ensaios clínicos não randomizados.
- 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.
- Inclusão de outras intervenções.

O proponente na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. 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 no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégia de busca para tratamento de primeira linha.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
PUBMED	("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")	441
LILACS	("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")	0
CRD	(Carcinoma Non-Small-Cell Lung) AND (osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)	3
COCHRANE	(Carcinoma Non-Small-Cell Lung) AND (osimertinib OR Tagrisso OR	0

	AZD9291)	
--	----------	--

De acordo com o proponente, a avaliação dos critérios de qualidade foi realizada por meio do processo de revisão, avaliação crítica e qualidade da evidência.

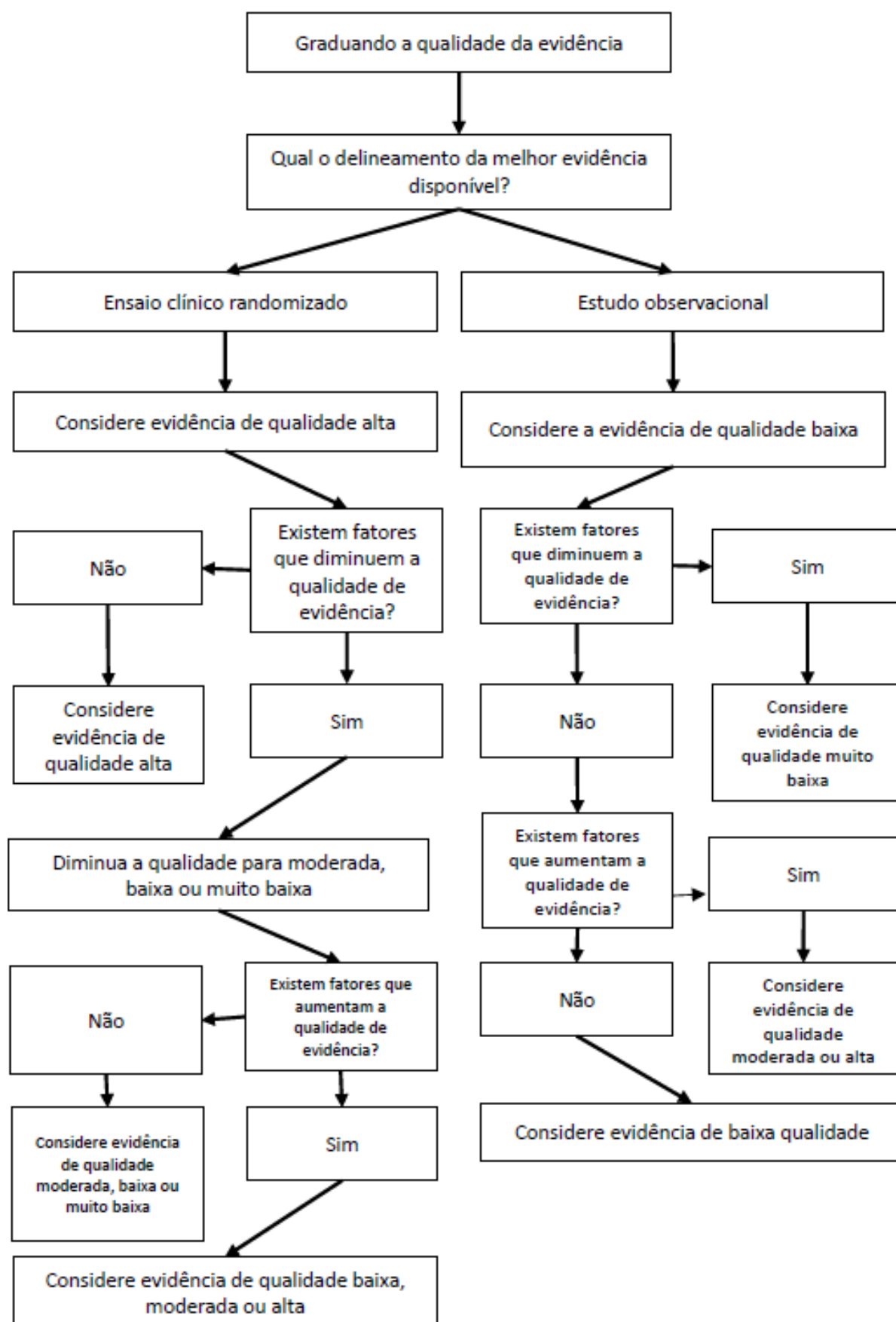
Durante o processo de revisão dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade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

A avaliação crítica foi realizada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, 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. Assim como foram apresentadas as fichas de avaliação crítica anexas ao material submetido.

A qualidade da evidência foi realizada conforme as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, 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 na

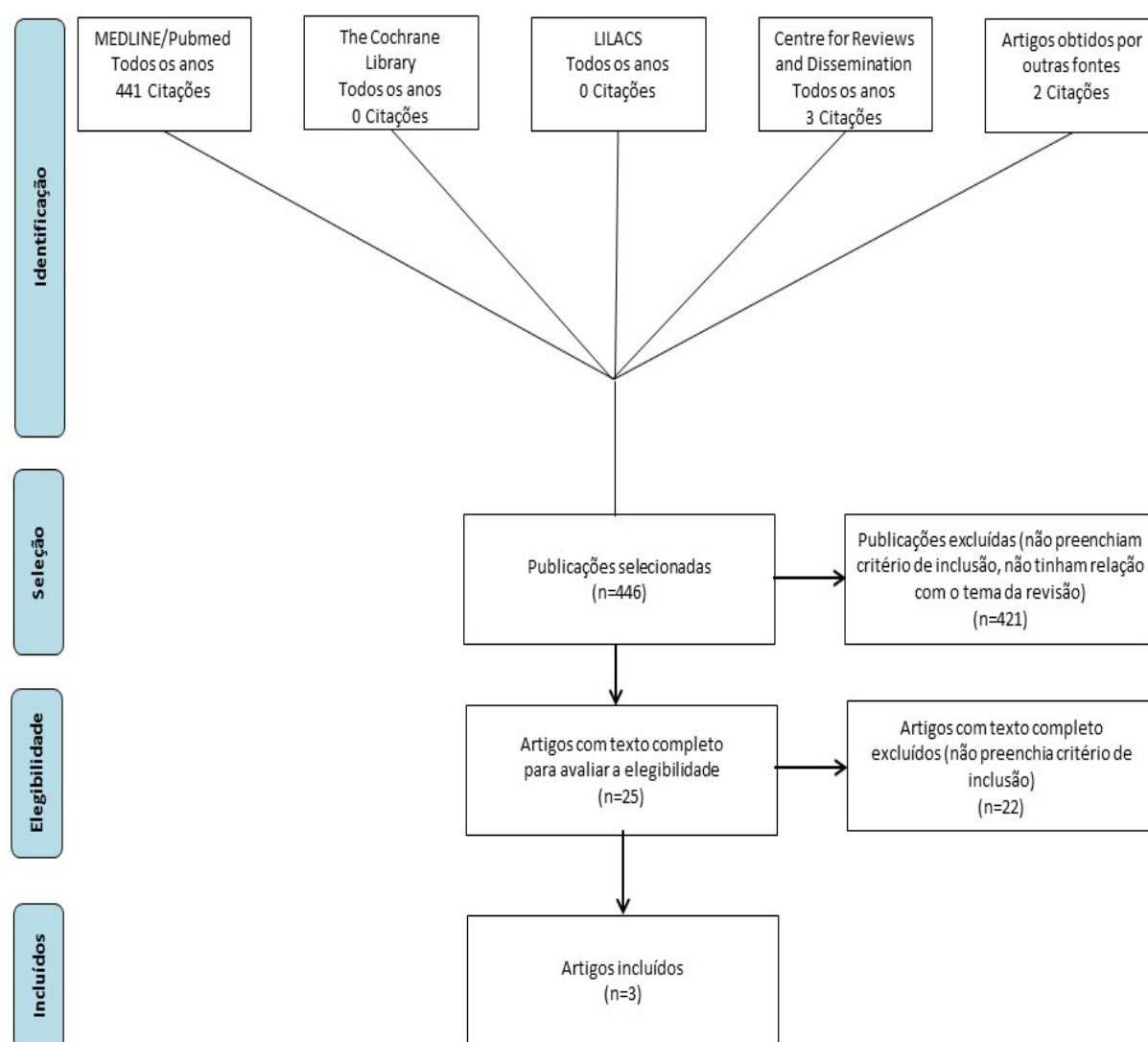
**FIGURA 1.**

Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência



Considerando-se os critérios de inclusão e exclusão, o proponente incluiu um total de três estudos, sendo estes um ensaio clínico randomizado, uma meta-análise em rede e um estudo de análise exploratória. O processo de seleção de estudos foi apresentado em fluxograma modificado do PRISMA Statement (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Foram apresentados os estudos excluídos após leitura de texto completo, com o referido motivo de exclusão.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo proponente para o tratamento de primeira linha.



Os resultados foram apresentados narrativamente, por estudo incluído. Avaliação da qualidade da evidência foi apresentada conforme desfecho avaliado (Sobrevida livre de progressão, Sobrevida global, Taxa de resposta objetiva, Duração da resposta, Taxa de controle da doença,

Profundidade da resposta, segunda sobrevida livre de progressão, Tempo para terapia subsequente e Segurança.

O proponente apresentou de forma textual os resultados apresentados pelo estudo FLAURA por meio dos estudos apresentados por Soria e colaboradores (SORIA, OHE, VANSTEENKISTE *et al.*, 2018) e Planchard e colaboradores (PLANCHARD, BOYER, LEE *et al.*, 2019), assim como apresentou, de mesma forma, uma metanálise em rede por meio do estudo Lin e colaboradores (LIN, MA, WU *et al.*, 2018). De forma geral, foram relatados o desenho do estudo, o perfil das pacientes e os principais desfechos de cada estudo.

De uma forma comparativa, aquilo de mais relevante abordado no estudo FLAURA e na metanálise em rede estão presentes no relatório, conforme apresentado pelos autores. A seguir reproduzimos o quadro de sumarização dos resultados apresentado pelo proponente (Quadro 5).



Quadro 1: Estudo incluído para análise do proponente.

Autor, data	FLAURA(PLANCHARD, BOYER <i>et al.</i> , 2019; SORIA, OHE <i>et al.</i> , 2018)	Lin 2018(LIN, MA <i>et al.</i> , 2018)
<b>País 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.	NA
<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 EGFR.
<b>Intervenção e comparadores</b>	Osimertinibe (n=279) versus gefitinibe ou erlotinibe (n=277).	Osimertinibe, gefitinibe, erlotinibe, afatinibe e dacomitinibe.
<b>Desfechos</b>	Primário: SLP; Secundários: SG, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de controle da doença, profundidade da resposta e segurança.	SLP e toxicidade.
<b>Resultados</b>	<p>Eficácia</p> <p>SLP: 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&lt;0,001);</p> <p>Taxa de resposta objetiva: Taxa de 80% para o grupo osimertinibe versus 76% para o grupo EGFR-TKI.</p> <p>Taxa de controle da doença: Taxa de 97% para o grupo osimertinibe versus 92% para o grupo EGFR-TKI.</p> <p>Duração da resposta: Mediana de 17,2 meses para o grupo osimertinibe versus 8,5 meses para o grupo EGFR-TKI.</p> <p>SG: Não pode ser calculada. Porém, 83% dos pacientes do grupo osimertinibe estavam vivos em 18 meses versus 71% no grupo EGFR-TKI.</p> <p>Terapia subsequente: 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&lt;0,0001). Já</p>	<p>Eficácia</p> <p>SLP: 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%).</p> <p>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.</p> <p>Toxicidade</p> <p>Os EAs mais comuns foram similares entre os EGFR-TKIs de primeira e segunda geração, predominantemente diarreia e rash cutâneo; em relação ao osimertinibe, o medicamento não foi associado a uma incidência</p>

Autor, data	FLAURA(PLANCHARD, BOYER <i>et al.</i> , 2019; SORIA, OHE <i>et al.</i> , 2018)	Lin 2018(LIN, MA <i>et al.</i> , 2018)
	<p>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]).</p> <p>Segunda SLP: 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%&gt; 18,2 a não alcançável) no braço EGFR-TKI padrão (HR: 0,58; IC 95%: 0,44 a 0,78; p=0,0004).</p> <p>Segurança</p> <p>EAs de graus 3 e 4: 34% para o grupo osimertinibe versus 45% para o grupo EGFR-TKI.</p> <p>EAs de qualquer grau: 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>significativa de rash 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>
<b>Limitações</b>	<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 EGFR, desenho entre os estudos); Baixo número de estudos; Não avaliação da SG</p>
<b>Nível de evidência/ Grau de recomendação</b>	1B/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.

Além das evidências advindas das estratégias de buscas realizadas, os autores inseriram uma seção intitulada “4.7. Outras evidências científicas”. Nessa seção os autores anexaram duas publicações (KASSEM, SHOHDY, LASHEEN *et al.*, 2018; MESSINA, CATTRINI, BUZZATTI *et al.*, 2018), as quais identificamos por meio da reprodução das buscas, e que consideramos necessárias à discussão a qual se pretende esse relatório técnico. Dessa maneira, entendemos estes estudos poderiam ser utilizadas, vir na seção principal de evidências e não como anexo, uma vez que ambos fazem parte do estudo FLAURA.

### **3.1.2. Avaliação crítica da demanda**

Foi realizada a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no ANEXO 1, e considerou os seguintes tópicos como inadequados ou parcialmente adequados: Fontes de informação e estratégia de busca; Etapas e critérios na seleção de estudos; Avaliação e interpretação das evidências; Recomendações para ações futuras; Contextualização.

#### **Fontes de informação e estratégia de busca**

A estratégia PICO apresentada pelo proponente está parcialmente adequada. Os itens que poderiam ser melhor reportados são:

- Comparador: O proponente não definiu um comparador fixo, o que de certa forma aumenta a sensibilidade da estratégia de busca. No entanto nos critérios de inclusão dos comparadores foram listados erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe, o que acaba limitando a capacidade de estudos avaliados. Desta forma, deveriam ser retirados estes comparadores, permitindo melhor avaliação da evidencia frente a todos os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento em questão.
- Tipo de estudo: O proponente alocou “meta-análise” como um desenho de estudo, porém este é um método estatístico capaz de agrupar dados em estudos em revisões sistemáticas e não deve ser considerada como desenho de estudo (BAKER, WHITE, CAPPELLERI *et al.*, 2009).

De acordo com o proponente, as buscas foram realizadas até fevereiro de 2019, dois meses após da abertura do período de submissão pela ANS. Portanto, a temporalidade da busca está adequada. Para a estruturação de termos, o proponente concatenou os descritores médicos (*MeSH*) e as palavras chaves adicionais (*entry terms*) na busca realizada na base *Medline*. Porém, nas demais bases de dados não foram utilizados descritores médicos, apenas variações de palavras. Embora o proponente tenha incluído um número adequado de bases de dados pesquisadas, nem todas as

bases relevantes foram incluídas, como o Embase, que é extremamente importante em se tratando de tema relacionado à farmacologia.

A replicação da estratégia de busca foi realizada objetivando a validação da estratégia de busca e comparativo da quantidade de estudos acessados. Conforme demonstra o Quadro 5 houve conflito entre os números de referências encontradas pelo proponente e quando a busca foi reproduzida para este relatório no PubMed, LILACS, CRD e COCHRANE. Porém, os termos da busca estão adequados e as diferenças observadas não impactaram no resultado. Essa diferença pode ser explicada devido ao dia da realização da busca, porque o proponente não menciona o dia em que a busca foi realizada. Por exemplo, uma busca feita no dia 01/02/2019 apresenta número de referências diferentes do que uma busca realizada no dia 28/02/2018.

#### Nota informativa

Para não haver confusão durante a leitura ou replicação da busca, a seguir será replicada apenas a estratégia de busca utilizada pelo proponente para realizar a seleção dos estudos. Essa busca possui filtro de data até 28 de fevereiro de 2019, para cada base de dado conforme demonstra o Quadro 2.

Quadro 5. Replicação da estratégia de busca para tratamento de primeira linha

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados proponente	Resultado da reprodução pelo parecerista
PUBMED	("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")	441	480

LILACS	("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")	0	2
CRD	(Carcinoma Non-Small-Cell Lung) AND (osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)	3	3
COCHRANE	(Carcinoma Non-Small-Cell Lung) AND (osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)	0	24

Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências atualizadas sobre o tema, visto que se trata de uma tecnologia extremamente nova. A atualização da busca foi realizada no dia 24/08/2020, otimizando os termos da estratégia do proponente.

Quadro 6. Otimização da estratégia de busca para tratamento de primeira linha

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
PUBMED	((("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")) OR ((carcinoma) AND (lung))) AND ("osimertinib"[Supplementary Concept] OR "osimertinib" OR "tagrisso" OR "AZD9291")	909
LILACS	((mh:(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung)) OR (tw:(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung)) OR (tw:(Carcinomas, Non-Small-Cell Lung)) OR (tw:(Lung Carcinoma, Non-Small-Cell)) OR (tw:(Lung Carcinomas, Non-Small-Cell)) OR (tw:(Non-Small-Cell Lung Carcinomas)) OR (tw:(Nonsmall Cell Lung Cancer)) OR (tw:(Non-Small-Cell Lung Carcinoma)) OR (tw:(Non Small Cell Lung Carcinoma)) OR (tw:(Carcinoma, Non-Small Cell Lung)) OR (tw:(Non-Small Cell Lung Cancer)) OR (tw:((carcinoma) AND (lung))) ) AND	3

	(tw:((tw:(osimertinib)) OR (mh:(osimertinib)) OR (tw:(tagrisso)) OR (mh:(tagrisso)) OR (tw:(AZD9291)) OR (mh:(AZD9291))))	
CRD	((Carcinoma Non-Small-Cell Lung) OR (CANCER AND LUNG)) AND (osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)	4
COCHRANE	(Carcinoma Non-Small-Cell Lung) OR ((lung) AND (CANCER)) in Title Abstract Keyword AND (osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291) in Title Abstract Keyword	207

### Etapas e critérios na seleção de estudos

Além do estudo FLAURA, as referências contidas no item “Outras evidências científicas” apresentaram potencial elegibilidade para este relatório. Alguns pontos merecem atenção aqui: como os autores restringiram a seleção por comparadores e por desenho de estudo, estes acabaram inviabilizando a seleção de revisões sistemáticas, algumas delas com meta-análise (inclusive em rede). Essas revisões mostram a avaliação da eficácia e da segurança de terapias de primeira linha para Câncer de pulmão de células não pequenas

O fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo proponente mostrou uma inconsistência. No texto, os autores relatam a recuperação de 446 títulos incluindo duplicatas, no entanto, no fluxograma não estão relatados quantos estudos foram recuperados após a remoção de duplicatas. Aparentemente, estes estudos foram removidos durante a seleção inicial dos estudos.

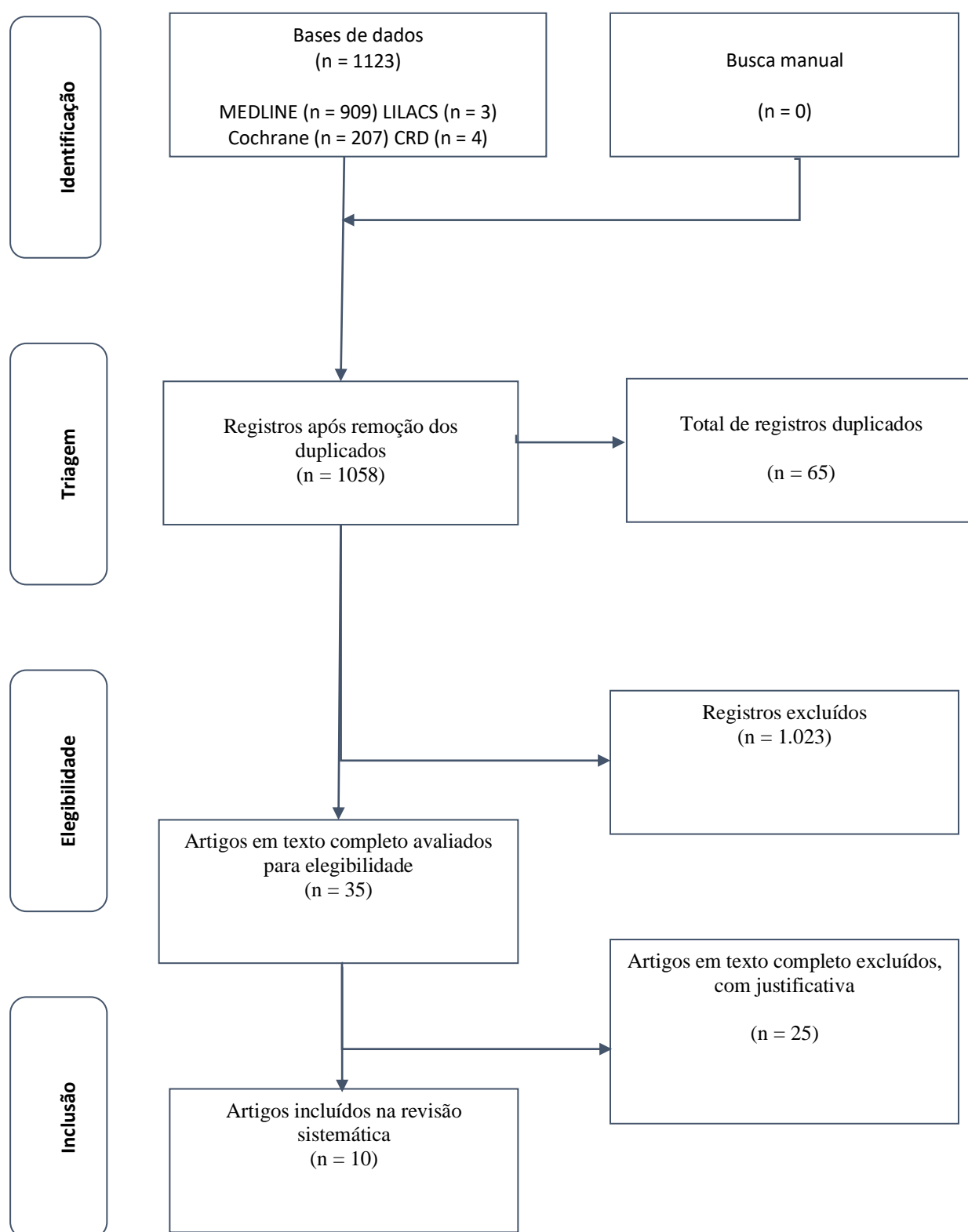
Sendo assim, considerando os mesmos critérios de elegibilidade empregados pelo autor, ao ser aplicada a nova estratégia de busca, foi verificado que existem novas publicações relativas ao estudo FLAURA (LEIGHL, KARASEVA, NAKAGAWA *et al.*, 2020) e revisões sistemáticas com análise em rede (FRANEK, CAPPELLERI, LARKIN-KAISER *et al.*, 2019; HOANG, MYUNG, PHAM *et al.*, 2020; HOLLEMAN, VAN TINTEREN, GROEN *et al.*, 2019; HUANG, HUANG, ZHOU *et al.*, 2019; LI, LIN e YU, 2020; ZHANG, CHEN, LIU *et al.*, 2019). Essas referências foram triadas, quanto a elegibilidade e serão descritas a seguir. Desta forma, a Figura 3 demonstra o fluxograma de seleção das evidências atualizado.

#### Nota informativa

A reestruturação e reprodução das buscas nesse presente relatório altera o resultado de seleção dos estudos, com o acréscimo de novas referências publicadas após o período de submissão dos proponentes. Dessa forma, não é uma penalização ao relatório feito pelo proponente, no entanto, existem novas evidências provenientes da continuação do estudo FLAURA e revisões sistemáticas

que trazem informações adicionais, as quais respaldam a tomada de decisão.

Figura 3. Fluxograma da seleção das evidências atualizado



Durante o novo processo de seleção, além dos 22 estudos previamente excluídos pelo proponente após a leitura do texto completo, foram identificados sete novos estudos que foram excluídos após a leitura do texto completo. A seguir, no Quadro 6, inserimos os novos estudos excluídos bem como o motivo da exclusão.



Quadro 2: Estudos excluídos e motivos.

Autor	Título	Motivo
(LI, ZHAO, SUN <i>et al.</i> , 2020)	Efficacy of osimertinib for the treatment of previously EGFR TKI treated NSCLC patients: a meta-analysis	Tipo de intervenção (Avaliação de tratamento de 2ª linha)
(WU, HERBST, MANN <i>et al.</i> , 2018)	ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection	População (submetida previamente submetida a tratamento cirúrgico)
(WU, AHN, GARASSINO <i>et al.</i> , 2018)	CNS Efficacy of Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data from a Randomized Phase III Trial (AURA3)	Tipo de intervenção (Avaliação de tratamento de 2ª linha)
(LEE, NOVELLO, RYDEN <i>et al.</i> , 2018)	Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment with Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The AURA3 Trial	Tipo de intervenção (Avaliação de tratamento de 2ª linha)

### Avaliação e interpretação das evidências

A estratégia de busca atualizada demonstrou que foram incluídos sete estudos adicionais durante o processo de seleção dos estudos. Destes, 6 estudos são revisões sistemáticas com análise em rede (FRANEK, CAPPELLERI *et al.*, 2019; HOANG, MYUNG *et al.*, 2020; HOLLEMAN, VAN TINTEREN *et al.*, 2019; HUANG, HUANG *et al.*, 2019; LI, LIN *et al.*, 2020; ZHANG, CHEN *et al.*, 2019) e um estudo com dados atualizados do ECR Flaura (LEIGHL, KARASEVA *et al.*, 2020).

#### Nota informativa

Os estudos incluídos na estratégia de busca atualizada foram publicados após o período de busca realizado pelo proponente. Desta forma não é inviabilizada a seleção de estudos apresentados anteriormente, no entanto consideramos fundamental a adoção de diferentes comparadores que foram apresentados nas revisões sistemáticas acessadas.

A revisão sistemática elaborada por **Holleman e colaboradores** (HOLLEMAN, VAN TINTEREN *et al.*, 2019) acessou treze ensaios clínicos randomizados, incluindo dados de 3.539 pacientes com NSCLC com mutação de EGFR. Os resultados apresentados demonstraram que o osimertinibe teve uma eficácia potencialmente melhor em termos de PFS e OS em comparação com todos os outros tratamentos. Para ORR, afatinibe e osimertinibe mostraram uma tendência de superioridade em comparação com os outros quatro TKIs. Além disso, havia um alto risco de diarreia e erupção cutânea para os pacientes tratados com afatinibe ou dacomitinibe, bem como um risco moderado para o tratamento com erlotinibe, gefitinibe e osimertinibe. Desta forma foi concluído que há eficácia favorável do osimertinibe em termos de PFS e OS em comparação com todos os outros EGFR-TKIs em pacientes com NSCLC que abrigam mutações ativadoras de EGFR. Além disso,

gefitinibe, erlotinibe e osimertinibe foram associados a menos toxicidades em comparação com outros TKIs. Portanto, o osimertinibe foi indicado como um TKI de primeira linha preferível em pacientes com ativação de NSCLC com mutação de EGFR.

A revisão sistemática elaborada por **Huang e colaboradores**(HUANG, HUANG *et al.*, 2019) acessou 6 estudos elegíveis, os quais demonstraram que o Osimertinibe melhorou significativamente a PFS geral, melhorou a OS e reduziu a proporção de eventos adversos (EA) de grau 3 ou superior em todos os subgrupos, exceto na ORR na deleção Exon 19 (Ex19del) e/ou subgrupo L858R. Em comparação com pacientes com mutação Ex19del e / ou L858R, os pacientes com mutação T790M tiveram os benefícios maiores em termos de PFS (41,7%), uma maior ORR (80,0%), uma maior DCR (71,2%) e menor proporção de eventos adversos (EA) de grau 3 ou superior (70,7%) ( $P < 0,05$ ). Raça, sexo, idade, mutação de EGFR e história de tabagismo podem prever significativamente os benefícios adicionais do Osimertinibe, mas não houve diferenças significativas entre os subgrupos estratificados por essas características clínicas. Desta forma, o estudo concluiu que o osimertinibe mostrou maior benefício do tratamento para pacientes com NSCLC com mutação EGFR do que EGFR-TKIs ou quimioterapia, especialmente para pacientes com mutação T790M positiva.

A revisão sistemática elaborada por **Zhang e colaboradores**(ZHANG, CHEN *et al.*, 2019) acessou 25 ECRs com um total de 5005 pacientes randomizados para receber sete tratamentos, sendo esses osimertinibe e TKIs de primeira geração em combinação com quimioterapia (QT). Estes últimos foram mais eficazes do que F-TKIs sozinhos em termos de PFS e OS. Os TKIs de segunda geração mostraram vantagem de OS significativa sobre os F-TKIs. Com base na classificação do tratamento em termos de PFS e OS, o osimertinibe teve a maior probabilidade de ser o tratamento mais eficaz e com a melhor tolerabilidade. F-TKIs + QT foi classificado como o segundo regime mais eficaz, mas com risco relativamente alto de eventos adversos graves (SAEs). Desta forma o estudo concluiu que o osimertinibe pare ser o tratamento de primeira linha mais preferível em NSCLC avançado com mutação de EGFR.

A revisão sistemática elaborada por **HOANG e colaboradores**(HOANG, MYUNG *et al.*, 2020) acessou 128 ensaios clínicos. 39.501 participantes foram incluídos na análise final de 14 grupos terapêuticos. Em comparação com a quimioterapia, tanto a ORR quanto a PFS foram significativamente melhoradas para afatinibe, alectinibe e crizotinibe, enquanto apenas a PFS foi significativamente melhorada para cabozantinibe, ceritinibe, gefitinibe e osimertinibe. Cabozantinibe e alectinibe mostraram a maior probabilidade para a classificação do tratamento de primeira linha. Desta forma, o estudo concluiu que cabozantinibe e alectinibe mostraram a maior probabilidade para a classificação do tratamento de primeira linha em ORR e PFS, respectivamente.

A revisão sistemática elaborada por **Li e colaboradores**(**LI, LIN et al., 2020**) acessou dezessete ensaios envolvendo 9 tratamentos e 4373 pacientes foram incluídos. Foi verificado que para sobrevida livre de progressão, os 3 principais tratamentos foram osimertinibe, tratamento padrão mais quimioterapia e tratamento padrão mais bevacizumabe. Para a sobrevida global, os 3 principais tratamentos foram padrão de tratamento mais quimioterapia, osimertinibe e dacomitinibe. A terapia de combinação baseada em TKI causou mais toxicidade do que um TKI sozinho. Desta forma o estudo concluiu que o osimertinibe parecia ser uma opção melhor como terapia inicial para CPNPC mutante de EGFR em termos de eficácia e tolerabilidade

A revisão sistemática elaborada por **FRANEK e colaboradores** (FRANEK, CAPPELLERI *et al.*, 2019) demonstrou que o dacomitinibe e o osimertinibe resultaram em melhores resultados de eficácia em comparação com afatinibe, erlotinibe e gefitinibe. Desta forma, o estudo concluiu que tanto o osimertinibe quanto o dacomitinibe devem ser considerados opções de tratamento de primeira linha padrão para pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas EGFR positivo avançado.

**Nota informativa**

O Estudo Flaura foi incluído em todas as revisões sistemáticas em rede, desta forma é preciso interpretar com cautela os resultados apresentados. Esta cautela se faz necessária pelos dados do osimertinibe serem oriundos de estudo único, enquanto os demais tratamentos possuem mais de um estudo como origem dos dados.

O estudo elaborado por **Leighl e colaboradores**(**LEIGHL, KARASEVA et al., 2020**) avaliou a qualidade de vida dos pacientes submetidos ao estudo FLAURA, no qual foram avaliados prospectivamente o Questionário de Qualidade de Vida Câncer de Pulmão 13 itens (QLQ-LC13) e o Quality of Life Questionnaire Core 30 items (QLQC30) comparando o braço do osimertinibe com os do braço do erlotinibe e gefitinibe. O estudo demonstrou melhora no braço osimertinibe para o funcionamento emocional e funcionamento social. O funcionamento cognitivo permaneceu estável com osimertinibe, mas deteriorado com erlotinibe e gefitinibe. No entanto não foram verificadas diferenças significativas para a qualidade de vida geral. Desta forma, o estudo concluiu que as principais melhorias nos sintomas que foram estatisticamente significativas e clinicamente relevantes não foram observadas em favor de qualquer braço de tratamento.

### Avaliação da Qualidade da evidência

O proponente incluiu em sua análise 3 estudos, no entanto foram apresentados somente avaliação da qualidade metodológica para 2 destes estudos. O artigo publicado por **Planchard 2019** e **Soria 2017** utilizam dados do estudo Flaura, no entanto somente o artigo publicado por **Soria 2017** apresentou a avaliação de qualidade metodológica. Deve ser ressaltado que, independente do estudo inicial compreender mais de um artigo incluído na análise de dados, todos devem possuir avaliação da qualidade metodológica.

#### Nota informativa

A qualidade da evidência foi classificada como alta em todos os aspectos. Deve ser considerado que todos os artigos incluídos foram baseados em dados do estudo FLAURA, desta forma a qualidade total da evidência representa os dados de estudo único.

Considerados os estudos acessados na busca de dados atualizada foi verificada adequada qualidade metodológica para o estudo desenvolvido por Leighl e colaboradores (LEIGHL, KARASEVA *et al.*, 2020), o qual corrobora com as informações apresentadas pelo proponente no PTC, uma vez que o estudo FLAURA compõe os artigos apresentados conforme demonstra o Quadro 7.

Quadro 7. Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Leighl (LEIGHL, KARASEVA <i>et al.</i> , 2020)
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	(X) Sim

semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> 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).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local  Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Com relação aos estudos de revisão sistemática, os quais apresentaram como principal problema metodológico a ausência de apresentação da lista de artigos excluídos e ausência de protocolo de revisão sistemática prévio. A avaliação individual dos artigos de revisão sistemática pode ser observada no Quadro 8.

Quadro 8. Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Holleman(HOLLEMAN, VAN TINTEREN <i>et al.</i> , 2019)	Huang(HUANG, HUANG <i>et al.</i> , 2019)	Zhang(ZHANG, CHEN <i>et al.</i> , 2019)	HOANG(HOANG, MYUNG <i>et al.</i> , 2020)	Li(LI, LIN <i>et al.</i> , 2020)	FRANEK(FRANEK, CAPPELLERI <i>et al.</i> , 2019)
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input 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	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<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 type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<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	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<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 checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta

	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<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	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input 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	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<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	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<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	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

### **3.2.Considerações gerais do PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO (PTC)**

Conforme recomendação da ANS, avaliamos a qualidade do relato da revisão sistemática submetida pelo proponente. De acordo com a ferramenta de avaliação para pareceres técnico-científicos (BRASIL, 2017), identificamos alguns pontos com algum tipo de inconsistência (ANEXO 1):

- O proponente não identificou os autores do PTC.
- O proponente não apresentou as declarações de conflito de interesses dos autores.
- A estratégia de busca deve ser complementada no que tange a população de interesse.
- O proponente indicou que as buscas foram realizadas até fevereiro de 2019, no entanto não explicita a data de busca em cada base de dados.
- O proponente apresentou alguns estudos como "outras evidências científicas" estas deveriam fazer parte da apresentação principal. Desta forma eles foram excluídos no processo de seleção dos estudos e apresentados de maneira anexa.
- O proponente indicou que foram incluídos 3 estudos, no entanto somente 2 apresentam a avaliação de qualidade metodológica.
- O proponente não apresenta recomendações para ações futuras.
- O proponente não apresentou quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar. Somente é respondida a pergunta de pesquisa de forma simplificada.

Os pontos de inconsistência não sugerem elevado comprometimento dos resultados apresentados, com exceção da restrição dos medicamentos incluídos como comparadores.



## 4. Avaliação econômica em saúde (AES)

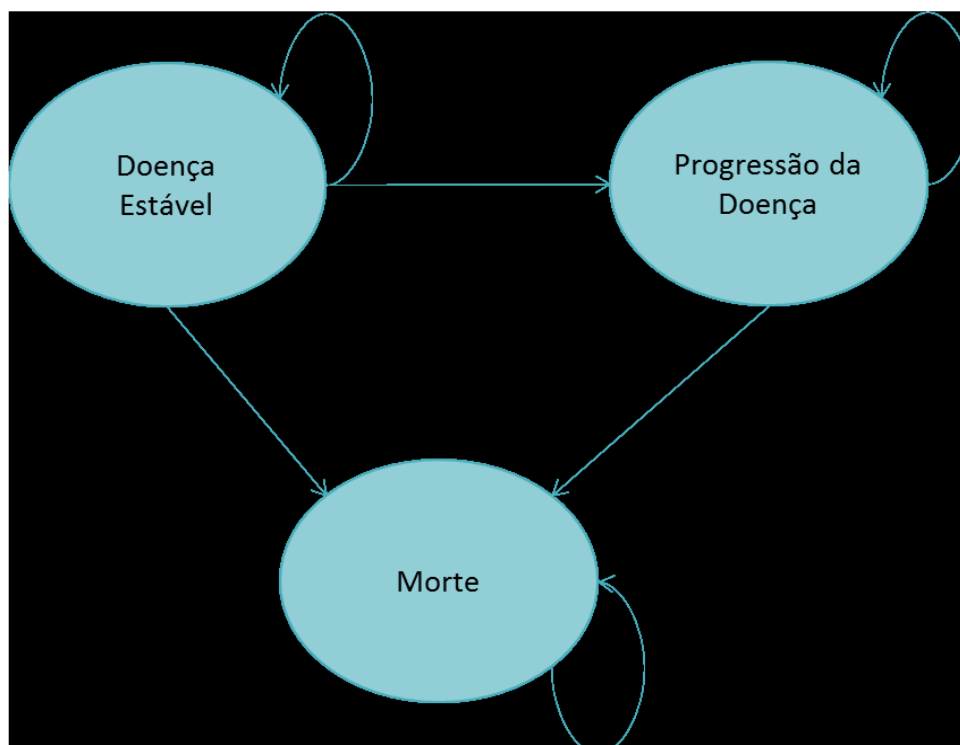
O objetivo desta seção do relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre custo-efetividade do osimertinibe (TAGRISSO™) no tratamento de 1ª do CPNPC localmente avançado ou metastático, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

### 4.1.Evidência

O proponente realizou uma análise de custo-efetividade do uso de osimertinibe (TAGRISSO™) comparado a monoterapia com afatinibe, erlotinibe e gefitinibeno para o tratamento de primeira linha de CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação EGFR positivo).

O proponente apresentou um modelo de análise de sobrevida particionada, comumente utilizada para avaliações econômicas na área de oncologia. O modelo foi composto de três estados de saúde: doença estável, progressão da doença e morte (Figura 8). Foi considerada a perspectiva da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e a análise foi realizada em um horizonte de 15 anos, considerando ciclos de 4 meses.

Figura 4. Estrutura do modelo de avaliação econômica.



A efetividade foi representada por meio de anos de vida ganhos, a partir dos dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global reportados. Foram considerados custos diretos dos medicamentos, custo dos recursos utilizados para o acompanhamento do paciente em cada estado de saúde do modelo. Os custos dos medicamentos foram baseados na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço fábrica com 18% de ICMS (PF 18%), com atualização de junho de 2018, sendo que para o erlotinibe, uma vez que o medicamento apresenta isenção de ICMS, considerou-se o PF 0%, por sua vez os custos de acompanhamento foram estimados de acordo com a opinião de especialistas e custeados através da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição, sendo apresentados de forma detalhadas no anexo 1 os itens que compõem os custos.

O proponente demonstrou que o caso base do tratamento com osimertinibe (TAGRISSO™) foi capaz de promover um ganho em efetividade em ambos os desfechos da análise em relação aos comparadores, de 1,41 e 1,38, AV e AVLPL respectivamente. Porém apresentou um maior custo em relação aos comparadores, com incrementos de R\$ 723,21 mil à R\$ 766,78 mil, resultando em RCEI de R\$ 512,69 mil à R\$ 543,58 mil por AV e RCEI de R\$ 524,04 mil à R\$ 555,61 mil por AVLPL. O resultado detalhado da avaliação de custo-efetividade pode ser observado no Quadro 9.

Quadro 9. Razões de custo-efetividade incrementais (R\$/QALY) obtidas pelo proponente

Comparador	Custos	AV	AVLP	RCEI (AV)	RCEI (AVLP)
Osimertinibe	1.160.249,37	7,3761	2,7540	-	-
Afatinibe	401.234,35	5,9655	1,3740	538.076,32	549.983,63
Erlotinibe	437.037,06	5,9655	1,3740	512.695,28	524.040,92
Gefitinibe	393.470,74	5,9655	1,3740	543.580,05	555.609,15

PFLY: anos de vida livre de progressão; LY: anos de vida salvos; RCEI: Razão de custo efetividade incremental.

O proponente apresentou análises de sensibilidade univariadas, por meio do diagrama de tornado, na qual todos os parâmetros, com exceção da taxa de desconto variada de 0% a 10%, foram variados em 20% para mais ou para menos. Esta análise verificou que os parâmetros de maior impacto no resultado foram:

- Parâmetro de escala: Osimertinibe (SLP – sem SNC): O parâmetro de escala para a curva de SLP em pacientes sem a metástase SNC no baseline tratados com osimertinibe e o RCEI relacionam-

se de forma inversa, ou seja, o aumento deste parâmetro resulta em uma diminuição do RCEI e a diminuição do mesmo resulta em um aumento do RCEI;

- Parâmetro de escala: EGFR-TKI (SLP – sem SNC): O parâmetro de escala para a curva de SLP em pacientes sem a metástase SNC no baseline tratados com EGFR-TKI e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui;
- Parâmetro de escala: Osimertinibe (SG): O parâmetro de escala para a curva de SG em pacientes tratados com osimertinibe e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui;
- Parâmetro de escala: EGFR-TKI (SG): O parâmetro de escala para a curva de SG em pacientes tratados com EGFR-TKI e o RCEI relacionam-se de forma inversa, ou seja, o aumento deste parâmetro resulta em uma diminuição do RCEI e a diminuição dele resulta em um aumento do RCEI.

A análise de sensibilidade considerou a alteração de todos os parâmetros da análise de acordo com a distribuição apropriada para cada item. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações. Foi utilizado um limite de disposição a pagar de R\$ 94.761 por QALY, equivalente a três vezes o PIB per capita nacional, no ano de 2017.

#### **Nota informativa**

O Brasil não possui limite de disposição a pagar regulamentado para a adoção de critérios de limite de disposição a pagar, desta forma a adoção deste fator deve ser utilizada como ponto referencial e não elemento crítico na tomada de decisão.

#### **4.2.Avaliação crítica da demanda**

Foi realizada a avaliação crítica da demanda da avaliação econômica, tendo utilizado o roteiro disponível no ANEXO 2, avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. Os seguintes tópicos foram julgados como inadequados ou parcialmente adequados: Contexto e localização; Horizonte temporal; Métodos analíticos de apoio; Parâmetros do estudo; Achados, limitações, generalização e conhecimento atual.

#### **Aspectos gerais**

O proponente apresentou a pergunta de pesquisa de maneira clara, contendo os principais componentes da pergunta. Quanto ao modelo de análise empregado, a custo-efetividade por análise particionada já é a mais utilizada para submissões de ATS em oncologia no Reino Unido (NICE, 2017). Esse modelo apresenta vantagens e desvantagens quanto aos modelos probabilísticos transicionais, como as coortes simuladas de Markov e as simulações a nível do paciente (microsimulações) (BRIGGS, BAKER, GILLOTEAU *et al.*, 2015; GOEREE, VILLENEUVE, GOEREE *et al.*, 2016; WILLIAMS, LEWSEY, MACKAY *et al.*, 2017). Particularmente, alguns itens quanto ao desenho do modelo de sobrevida particionada precisam ser destacados. Nesse modelo, as medidas clínicas são modeladas de forma independente. Ou seja, ao invés de se ter uma estimativa ajustada por fatores prognósticos ou outras variáveis clínicas, os valores de sobrevida são estimados com base na variação da resposta do próprio índice ao longo do tempo (NICE, 2017).

Nos modelos particionados, a sobrevida pós-progressão (PPS) é calculada como a diferença entre as curvas OS e PFS. A natureza das curvas extrapoladas de PFS e OS para cada tratamento, portanto, determina a diferença entre os tratamentos em PPS (Ou seja, o que acontece pós-progressão até a morte). Nesses modelos, a estrutura implementada não usa um modelo explícito de doença e as probabilidades de transição não são estimadas para cada transição possível entre estados de saúde (NICE, 2017).

A suposição de que os resultados de sobrevida modelados são estruturalmente independentes é potencialmente problemática, pois há várias dependências entre eles (NICE, 2017):

- Eles incluem alguns dos mesmos eventos (por exemplo, as curvas SLP e SG incluem as mesmas mortes pré-progressão);
- Os eventos são estruturalmente dependentes (por exemplo, a morte não pode ser seguida por progressão e tempo gasto sem progressão contribui para o tempo gasto vivo); e
- Eventos intermediários geralmente são prognósticos para eventos posteriores (por exemplo, a progressão é geralmente considerada prognóstica para mortalidade).

Sendo assim, para o período de avaliação do estudo (Ex. FLAURA máx. 21,4 meses de mediana de seguimento), essas dependências são refletidas nos dados e, portanto, devem ser refletidas nos resultados do modelo particionado. No entanto, para análises além do período de avaliação do ECR (que foi o que aconteceu neste modelo – 15 anos), as dependências entre os resultados são ignoradas com possíveis implicações importantes para a extrapolação.

Quando os modelos de decisão são sustentados por uma estrutura que reflete processos biológicos ou clínicos, é possível considerar cuidadosamente os mecanismos subjacentes às extrapolações e sujeitá-los a análises de sensibilidade. A independência estrutural dos desfechos

modelados dificulta isso no contexto do modelo particionado. É possível revisar o tempo médio gasto em cada estado de saúde, permitindo avaliar se as extensões à sobrevivência são acumuladas no estado de saúde livre de progressão e / ou progressivo, por exemplo. No entanto, não é possível revisar transições individuais, o que pode dificultar a avaliação da plausibilidade das extrapolações.

Dessa forma, algumas alternativas envolvem uma atualização deste modelo, no qual fique mais claro as formas de extrapolação, variáveis clínicas modeladas e análise de sensibilidade ou realizar um modelo transicional probabilístico. A adição de estados envolvendo o as reações adversas devem ser consideradas, mesmo havendo citação informando que estas são similares em ambos os grupos, principalmente porque estas podem levar ao descontinuação do tratamento de primeira linha e consequentemente impactar os resultados apresentados de forma geral.

### **Contexto e localização**

O proponente não identificou as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise. Foi somente descrito a perspectiva da análise, devemos compreender que dentro do Sistema de Saúde suplementar há inúmeras possibilidade de contextos e localização para o tratamento.

Desta forma deve ser apresentado ou levado em consideração se o tratamento intervenção e o seu comparador estão disponíveis para a população ou haverá centros de tratamento e controle. Estes fatores possibilitam a identificação da capacidade instalada para atendimento e consequente aumento ou redução dos custos.

### **Horizonte temporal**

O proponente apresentou um horizonte temporal de 15 anos, no entanto não são apresentados fatores como idade média da população para parâmetros de simulação do modelo. Desta forma, é recomendável que seja estipulada a idade média inicial da população no modelo uma vez que a inclusão deste indicador é parâmetro fundamental em análises de sobrevida da população.

O termo utilizado pelo proponente "*lifetime*" deve compreender todo o período de vida considerando a idade média da população e a expectativa de vida média da população Brasileira.

### **Métodos analíticos de apoio**

O proponente não descreveu como foram realizados os métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.

A utilização de correção de meio ciclo é fator importante durante a utilização de modelos baseados em estados de saúde, uma vez que pode ser acrescido um custo ou efetividade após o participante ter saído do modelo.

O proponente também não apresentou todos os parâmetros de cálculo do modelo analítico, desta forma não permite a replicação da análise de custo-efetividade.

### **Parâmetros do estudo**

O proponente identificou os fatores relacionados ao custo de forma detalhada, no entanto não são utilizadas fontes para a variação de 20% dos dados apresentados. A delimitação pelo autor de limites da variação iguais para todos os itens da análise não permite uma análise de sensibilidade mais sensível, uma vez que todos os dados serão alterados dentro do mesmo intervalo. Assim como não são apresentados quais os tipos de curvas de normalidade para cada parâmetro.

Alguns custos foram estimados por meio da tabela CBHPM do ano de 2015, há versões mais atualizadas da mesma tabela, o que pode indiciar uma subestimação dos custos.

Os dados de efetividade afatinibe, erlotinibe e gefitinibe não foram considerados iguais, fato que não reproduz a real efetividade destes tratamentos, representando uma limitação importante dos resultados apresentados.

### **Achados, limitações, generalização e conhecimento atual**

O proponente não discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente, o qual apresenta somente uma análise simplificada dos resultados obtidos.

## 5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

O objetivo desta seção do relatório é analisar as evidências científicas de impacto orçamentário do osimertinibe (TAGRISSO™) no tratamento de 1ª do CPNPC localmente avançado ou metastático, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

### 5.1. Evidências

O proponente realizou uma análise de impacto orçamentário considerando para cálculo da população elegível, partiu-se da população adulta coberta pelo SSS. A esta população, aplicou-se a incidência de câncer de pulmão de 0,0231%, seguida da proporção de pacientes com CPNPC de 85% (INCA 2018) e da proporção de pacientes com CPNPC avançado de 80,6% (Araújo et al., 2018). Destes, 68,8% apresentam histologia não-escamosa; 75% são testados para mutação EGFR e 25,4% são positivos após o teste. Desta forma a população inicial da análise foi composta por 754 pacientes.

O proponente considerou os custos de tratamento, ano a ano, para o período compreendido entre o primeiro e o quinto ano de acompanhamento das estratégias de tratamento incluídas na análise. Este fator é fundamental para o adequado custo do tratamento, uma vez que não são considerados custos de ciclos futuros.

A participação do mercado foi estimada para o cenário base e para o cenário alternativo pré-implementação (Quadro 10), assim como para o pós-implementação do osimertinibe (Quadro 11).

Quadro 10. Market-share do cenário pré-implementação.

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Cenário base – pré-implementação					
Osimertinibe	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Afatinibe	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%
Erlotinibe	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%
Gefitinibe	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%
Cenário alternativo - pré-implementação					
Osimertinibe	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Afatinibe	8,89 %	8,89 %	8,89 %	8,89 %	8,89 %
Erlotinibe	35,56 %	35,56 %	35,56 %	35,56 %	35,56 %

Gefitinibe	55,56 %	55,56 %	55,56 %	55,56 %	55,56 %
------------	---------	---------	---------	---------	---------

Quadro 11. Market-share do cenário pós-implantação.

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Cenário base – pós-implantação					
Osimertinibe	10,00 %	10,00 %	10,00 %	10,00 %	10,00 %
Afatinibe	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %
Erlotinibe	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %
Gefitinibe	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %
Cenário alternativo - pós-implantação					
Osimertinibe	10,00 %	10,00 %	10,00 %	10,00 %	10,00 %
Afatinibe	8,00 %	8,00 %	8,00 %	8,00 %	8,00 %
Erlotinibe	32,00 %	32,00 %	32,00 %	32,00 %	32,00 %
Gefitinibe	50,00 %	50,00 %	50,00 %	50,00 %	50,00 %

De acordo com o proponente a análise de impacto orçamentário apresentou um impacto incremental de R\$ 20 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a aproximadamente R\$122.7 milhões no quinto ano.

## 5.2.Avaliação crítica da demanda

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no ANEXO 3.

Com relação a população do estudo é verificado uma ampla variedade de estudos para chegar a população final de 754, a qual poderia ser ampliada em uma análise de sensibilidade uma vez que um dos fatores foi considerado conforme opinião de especialista.

A população da análise provém exclusivamente de parâmetro de incidência, sendo que, num modelo dinâmico, era importante considerar as saídas (mortes, falhas, abandonos), sob risco de superestimar a população adotada. Esse fator pode ser observado no crescimento populacional utilizado conforme índice do IBGE, ou seja, somente há entradas no modelo e nenhuma saída.

Os custos consideraram apenas o tratamento medicamento, desta forma não foram considerados os custos previamente apresentados na análise de custo-efetividade. Do modo que estão



apresentados pode haver uma subestimação do custo total, assim como não demonstra se foram considerados taxas de desconto. Ainda com relação aos custos não foi informado qual o preço foi utilizado para cada dose de medicamento, objetivando identificar se estão incluídos impostos ou não conforme Tabela CMED.

**Nota Informativa**

Não é recomendado que sejam aplicadas taxas de desconto no cálculo do impacto orçamentário, conforme consta nas Diretrizes Metodológicas de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde.

Seria fundamental replicar a análise de sensibilidade no impacto orçamentário, isso possibilita a identificação das diferentes variações possíveis no cenário base e alternativo. Esta análise deve contemplar além dos custos diretos dos medicamentos, os procedimentos ambulatoriais e hospitalares.

## 6. Avaliação por outras agências de ATS

Foram avaliados os sítios eletrônicos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias internacionais. O proponente informou que não foram identificadas recomendações de agências de ATS, as quais estão sumarizadas no Quadro 12.

Quadro 12. Recomendações de agências de ATS.

Agência de ATS	Recomendação
<b>CADTH</b>	Recomenda o reembolso do uso em pacientes com CPNPC que progrediram terapia com inibidor de tirosina quinase (TKI) EGFR (tratamento de segunda-linha)  Considerou que com o preço submetido o Osimertinib não é custo-efetivo ao ser comparado a quimioterapia.
<b>IQWiG</b>	Não possui
<b>NICE</b>	O Osimertinibe não é recomendado para pacientes com CPNPC com EGFR+.  As estimativas de custo-efetividade mais plausíveis estão acima do que o NICE normalmente considera um uso aceitável dos recursos do NHS.
<b>PBAC</b>	Em avaliação
<b>SBU</b>	Não possui
<b>MSAC</b>	Em avaliação
<b>SIGN</b>	Não possui
<b>SMC</b>	O Osimertinibe não é recomendado para pacientes com CPNPC com EGFR+.  A empresa que apresentou o pedido não apresentou uma análise econômica suficientemente sólida para ser aceita pela SMC.

**CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **IQWiG** – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; **NICE** – The National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SBU** – Swedish Council on Health Technology Assessment; **MSAC** – Medical Services Advisory Committee **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; **SMC** – Scottish Medicine Consortium

As agências CADTH, NICE e SMC não recomendaram o Osimertinibe para pacientes com CPNPC com EGFR+. A recomendação é feita num contexto de uso restrito, somente para o tratamento de segunda-linha. O principal fator para a não recomendação é relacionado ao custo do tratamento, o qual não foi considerado custo-efetivo pelas agências de ATS.

A CONITEC até o momento não apresentou nenhuma recomendação do uso de osimertinibe para pacientes com CPNPC com EGFR+

## **7. Implementação**

Tagrisso® (Osimertinibe) é um medicamento administrado por via oral e, portanto, após devida orientação sobre como o medicamento deve ser utilizado a administração pode ser feita pelo próprio paciente. Entretanto, caso ocorra algum evento adverso grave, poderão ser necessárias diárias hospitalares, com administração de medicamentos para controle de sintomas, variando de medicamentos por via oral a exames de diagnóstico por imagem.

## 8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível frente ao tratamento de primeira linha utilizando TAGRISSO™ (osimertinibe) em 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) inicialmente é baseada em três publicações. Destas, duas são baseadas em ensaios clínicos randomizados oriundos do estudo FLAURA e uma revisão sistemática que utilizada dados do estudo FLAURA, desta forma a síntese da evidência é baseada somente em um Ensaio Clínico Randomizado (LIN, MA *et al.*, 2018; PLANCHARD, BOYER *et al.*, 2019; SORIA, OHE *et al.*, 2018). A qualidade metodológica foi apresentada como alta, critério que deve ser interpretado com cuidado, uma vez que é baseado em poucos estudos.

As demais cinco referências incluídas nesse relatório trata-se de revisões sistemáticas com comparações indiretas e um ensaio clínico randomizado baseado no Estudo FLAURA (FRANEK, CAPPELLERI *et al.*, 2019; HOANG, MYUNG *et al.*, 2020; HOLLEMAN, VAN TINTEREN *et al.*, 2019; HUANG, HUANG *et al.*, 2019; LEIGHL, KARASEVA *et al.*, 2020; LI, LIN *et al.*, 2020; ZHANG, CHEN *et al.*, 2019). Essas revisões foram avaliadas quanto à qualidade metodológica e apresentam alta qualidade metodológica. Por fim, a qualidade da evidência advinda destas revisões é alta para todos os desfechos avaliados.

Pacientes tratados com TAGRISSO™ (osimertinibe) relataram eventos adversos sérios em 22 % dos pacientes e o grupo EGFR-TKI apresentou 25 %. EAs fatais ocorreram em 2% dos pacientes do grupo osimertinibe e em 4% dos pacientes do grupo EGFR-TKI, sendo que nenhum dos EAs fatais foram considerados possivelmente relacionados ao tratamento com osimertinibe. Apenas diarreia foi possivelmente relacionada ao uso de EGFR-TKI.

Os resultados da análise de custo-efetividade indicam que o osimertinibe demonstra aumento nos desfechos anos de vida e anos de vida livre de progressão, porém com um custo superior ao afatinibe, erlotinibe ou gefitinibe, apresentando uma RCEI variando de R\$ 512,69 a R\$ 543,58 mil, para o AV, e uma RCEI variando de R\$ 524,04 a R\$ 555,61 mil para o desfecho AVL. A análise de impacto orçamentário, considerando uma participação inicial de 10% no primeiro ano e 30% no quinto ano, apresentou um impacto incremental de aproximadamente, R\$ 20 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 122,7 milhões no quinto ano.

## REFERÊNCIAS

AHLUWALIA, M. S.; BECKER, K.; LEVY, B. P. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Central Nervous System Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. **Oncologist**, v. 23, n. 10, p. 1199-1209, Oct 2018.

ARAUJO, L. H.; BALDOTTO, C.; CASTRO JR, G. d.; KATZ, A.; FERREIRA, C. G.; MATHIAS, C. *et al.* Lung cancer in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, p. 55-64, 2018.

BAKER, W. L.; WHITE, C. M.; CAPPELLERI, J. C.; KLUGER, J.; COLEMAN, C. I.; HEALTH OUTCOMES, P. *et al.* Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. **Int J Clin Pract**, v. 63, n. 10, p. 1426-34, Oct 2009.

BALLARD, P.; YATES, J. W. T.; YANG, Z.; KIM, D.-W.; YANG, J. C.-H.; 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. **Clinical Cancer Research**, v. 22, n. 20, p. 5130-5140, 2016.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (adaptado).** SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. e. I. E. D. m. Brasília: Ministério da Saúde 2017.

\_\_\_\_\_. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. 2014.

BRIGGS, A.; BAKER, T. M.; GILLOTEAU, I.; ORSINI, L.; WAGNER, S.; PALY, V. Partitioned Survival Versus State Transition Modeling in Oncology: a Case Study with Nivolumab in Advanced Melanoma. **Value in Health**, v. 18, n. 7, p. A338, 2015.

BUZAID, A. C.; MALUF, A. C.; LIMA, C. M. R. MOC: Manual de oncologia clinica do Brasil. In: (Ed.). **MOC: Manual de oncologia clinica do Brasil**, 2011. p.780-780.

DE MELLO, R. A.; MARQUES, D. S.; MEDEIROS, R.; ARAÚJO, A. M. Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies. **World journal of clinical oncology**, v. 2, n. 11, p. 367-376, 2011.

DOS SANTOS, F. P. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA Nº 957, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014.

FACINA, T. Estimativa 2014—incidência de câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 60, n. 1, p. 63-63, 2014.

FRANCESCHINI, J.; SANTOS, A. A. d.; EL MOUALLEM, I.; JAMNIK, S.; UEHARA, C.; FERNANDES, A. L. G. *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. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, p. 387-393, 2008.

FRANCESCHINI, J. P.; JAMNIK, S.; SANTORO, I. L. Survival in a cohort of patients with lung cancer: the role of age and gender in prognosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, p. 431-436, 2017.

FRANEK, J.; CAPPELLERI, J. C.; LARKIN-KAISER, K. A.; WILNER, K. D.; SANDIN, R. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer. **Future Oncol**, v. 15, n. 24, p. 2857-2871, Aug 2019.

GOEREE, R.; VILLENEUVE, J.; GOEREE, J.; PENROD, J. R.; ORSINI, L.; TAHAMI MONFARED, A. A. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. **J Med Econ**, v. 19, n. 6, p. 630-44, Jun 2016.

HANNA, N.; JOHNSON, D.; TEMIN, S.; BAKER, S., Jr.; BRAHMER, J.; ELLIS, P. M. *et al.* Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. **J Clin Oncol**, v. 35, n. 30, p. 3484-3515, Oct 20 2017.

HIRSH, V. Next-Generation Covalent Irreversible Kinase Inhibitors in NSCLC: Focus on Afatinib. **BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy**, v. 29, n. 3, p. 167-183, 2015.

HOANG, T.; MYUNG, S. K.; PHAM, T. T.; KIM, J.; JU, W. Comparative Efficacy of Targeted Therapies in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Clinical Trials. **J Clin Med**, v. 9, n. 4, Apr 9 2020.

HOLLEMAN, M. S.; VAN TINTEREN, H.; GROEN, H. J.; AL, M. J.; UYL-DE GROOT, C. A. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. **Oncotargets Ther**, v. 12, p. 1413-1421, 2019.

HUANG, L.; HUANG, H.; ZHOU, X. P.; LIU, J. F.; LI, C. R.; FANG, M. *et al.* Osimertinib or EGFR-TKIs/chemotherapy in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 43, p. e17705, Oct 2019.

KASSEM, L.; SHOHDY, K. S.; LASHEEN, S.; ABDEL-RAHMAN, O.; BACHELOT, T. Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer**, v. 25, n. 1, p. 17-27, Jan 2018.

KUTIKOVA, L.; BOWMAN, L.; CHANG, S.; LONG, S. R.; OBASAJU, C.; CROWN, W. H. The economic burden of lung cancer and the associated costs of treatment failure in the United States. **Lung Cancer**, v. 50, n. 2, p. 143-54, Nov 2005.

LEE, C. K.; NOVELLO, S.; RYDEN, A.; MANN, H.; MOK, T. Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The AURA3 Trial. **J Clin Oncol**, v. 36, n. 18, p. 1853-1860, Jun 20 2018.

LEIGHL, N. B.; KARASEVA, N.; NAKAGAWA, K.; CHO, B. C.; GRAY, J. E.; HOVEY, T. *et al.* Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. **Eur J Cancer**, v. 125, p. 49-57, Jan 2020.

LI, X. Y.; LIN, J. Z.; YU, S. H. Front-line Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Sensitive Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: A Network Meta-analysis. **Clin Ther**, v. 42, n. 2, p. 338-350 e4, Feb 2020.

LI, Z. X.; ZHAO, W.; SUN, Q.; TANG, M. S.; XIA, Q. J.; DONG, M. S. Efficacy of osimertinib for the treatment of previously EGFR TKI treated NSCLC patients: a meta-analysis. **Clin Transl Oncol**, v. 22, n. 6, p. 892-899, Jun 2020.

LIN, J. Z.; MA, S. K.; WU, S. X.; YU, S. H.; LI, X. Y. A network meta-analysis of nonsmall-cell lung cancer patients with an activating EGFR mutation: Should osimertinib be the first-line treatment? **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 30, p. e11569, Jul 2018.

MCGRANAHAN, T.; NAGPAL, S. A Neuro-oncologist's Perspective on Management of Brain Metastases in Patients with EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. **Current treatment options in oncology**, v. 18, n. 4, p. 22-22, 2017.

MESSINA, C.; CATTRINI, C.; BUZZATTI, G.; CERBONE, L.; ZANARDI, E.; MESSINA, M. *et al.* CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Breast Cancer Res Treat**, v. 172, n. 1, p. 9-21, Nov 2018.

MOLINA, J. R.; YANG, P.; CASSIVI, S. D.; SCHILD, S. E.; ADJEI, A. A. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. **Mayo Clin Proc**, v. 83, n. 5, p. 584-94, May 2008.

NETWORK, N. C. C. Clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf), 2018.

NICE. National Institute For Health and Care Excellence. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW. 2017. Disponível em: < <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tsd/> >. Acesso em: jan 23.

O'KANE, G. M.; LEIGHL, N. B. Systemic Therapy of Lung Cancer CNS Metastases Using Molecularly Targeted Agents and Immune Checkpoint Inhibitors. **CNS Drugs**, v. 32, n. 6, p. 527-542, Jun 2018.

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**, v. 45, p. 139-62, Apr 2016.

PLANCHARD, D.; BOYER, M. J.; LEE, J. S.; DECHAPHUNKUL, A.; CHEEMA, P. K.; TAKAHASHI, T. *et al.* Postprogression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. **Clin Cancer Res**, v. 25, n. 7, p. 2058-2063, Apr 1 2019.

PLANCHARD, D.; POPAT, S.; KERR, K.; NOVELLO, S.; SMIT, E. F.; FAIVRE-FINN, C. *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v. 29, n. Suppl 4, p. iv192-iv237, Oct 1 2018.

SOCIETY, A. C. **Non-small cell lung cancer survival rates, by stage**: American Cancer Society, Inc Atlanta 2016.

SORIA, J. C.; OHE, Y.; VANSTEENKISTE, J.; REUNGWETWATTANA, T.; CHEWASKULYONG, B.; LEE, K. H. *et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **N Engl J Med**, v. 378, n. 2, p. 113-125, Jan 11 2018.

STEWART, B.; WILD, C. **IARC World Cancer Report 2014**: WHO Press 2014.

VERNEZIOS. **Abemaciclib**. Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189. Fabricado por: LILLY DEL CARIBE, INC. – Carolina – Porto Rico; Embalado por: LILLY S.A. – Alcobendas – Espanha; Importado por: ELI LILLY DO BRASIL LTDA. Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP – Brasil CNPJ 43.940.618/0001-44. Bula de remédio 2019. última atualização em 27/06/2019.

WILLIAMS, C.; LEWSEY, J. D.; MACKAY, D. F.; BRIGGS, A. H. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with



Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. **Med Decis Making**, v. 37, n. 4, p. 427-439, May 2017.

WU, Y. L.; AHN, M. J.; GARASSINO, M. C.; HAN, J. Y.; KATAKAMI, N.; KIM, H. R. *et al.* CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). **J Clin Oncol**, v. 36, n. 26, p. 2702-2709, Sep 10 2018.

WU, Y. L.; HERBST, R. S.; MANN, H.; RUKAZENKOV, Y.; MAROTTI, M.; TSUBOI, M. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. **Clin Lung Cancer**, v. 19, n. 4, p. e533-e536, Jul 2018.

ZHANG, H.; CHEN, J.; LIU, T.; DANG, J.; LI, G. First-line treatments in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. **PLoS One**, v. 14, n. 10, p. e0223530, 2019.

ZUKIN, M.; CALABRICH, A.; MONTELLA, T.; CARVALHO, B.; JACOB, R.; FERREIRA, C. **Câncer de pulmão: Células não-pequenas: doença metastática**. CLÍNICA, S. B. d. O. 2017.

**ANEXO 1. ANÁLISE DE PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020**

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: TAGRISSO™ (osimertinibe) no tratamento de 1ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR+

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Informações preliminares</b>							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	x				Cadastro do formrol
Autores	2	Identifica os autores.		x			
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	x				9 a 10
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				9 a 10
<b>Contextualização</b>							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				11 a 24
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				26
<b>Métodos</b>							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	x				27
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			x		29

	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.			x		27
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				27
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				27
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				29 a 30
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				29 a 30
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				26 29 a 30
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			x		NA
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				33
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				69 a 70
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.			x		NA
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.			x		67 a 68
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				33 a 49 51 a 53
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	x				51 a 53
<b>Discussão</b>							

Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	x				58
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				58
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				58
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			NA
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			NA
<b>Outros</b>							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				59 a 64

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
2	Não	O proponente não identificou os autores do PTC.
3	Não	O proponente não apresentou as declarações de conflito de interesses dos autores.
7.2	Parcial	A estratégia de busca deve ser complementada no que tange a população de interesse.
7.3	Parcial	O proponente indicou que as buscas foram realizadas até fevereiro de 2019, no entanto não explicita a data de

		busca em cada base de dados.
9.1	Parcial	O proponente apresentou alguns estudos como "outras evidências científicas" estas deveriam fazer parte da apresentação principal. Desta forma eles foram excluídos no processo de seleção dos estudos e apresentados de maneira anexa.
9.2	Parcial	O proponente indicou que foram incluídos 3 estudos, no entanto somente 2 apresentam a avaliação de qualidade metodológica.
13	Não	O proponente não apresenta recomendações para ações futuras.
14	Não	O proponente não apresentou quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar. Somente é respondida a pergunta de pesquisa de forma simplificada.

## ANEXO 2. ANÁLISE DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: TAGRISSO™ (osimertinibe) no tratamento de 1ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR+

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Elementos de identificação</b>							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				7
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.		x			NA
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.	x				7
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	X				8 a 9
<b>Métodos analíticos</b>							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				9

Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			NA
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				9
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	X				9
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.			X		9
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X				9
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				10
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	X				11
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.	x				11 a 14
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x				14 a 15

		Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.					
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	NA
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	X				11
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.		X			
<b>Resultados</b>							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			x		29 a 34
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				16 a 17



Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				17 a 26
<b>Discussão</b>							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			x		27
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			NA
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				28

**Fontes:**

*Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica.*

*Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.*

*Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.*

*Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.*

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item nº	Não /	Justificativa
---------	-------	---------------

	Parcial	
2	Não	O proponente não identificou os autores do EA.
6	Não	O proponente não identificou as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise. Foi somente descrito a perspectiva da análise.
9	Parcial	O proponente identifica o horizonte temporal, no entanto o período de análise não é justificado de forma adequada.
17	Não	O proponente não descreveu como foram realizados os métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.
18	Parcial	O proponente identificou os fatores relacionados ao custo de forma detalhada, no entanto não são utilizadas fontes para a variação de 20% dos dados apresentados.
21	Parcial	O proponente não discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.
22	Não	O proponente não apresentou as declarações de conflito de interesses dos autores.

### ANEXO 3. ANÁLISE DE ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: TAGRISSO™ (osimertinibe) no tratamento de 1ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR+

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições fundamentais da análise</b>							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				6
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				7
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				8
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				7
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				8
<b>Cenários a serem avaliados</b>							

Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				9 a 12
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				13
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				13
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
<b>População-alvo</b>							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				7
<b>Definição de subgrupos</b>							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.	x				7
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.	x				7
<b>Custos</b>							

Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				8
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				8
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	
<b>Impacto orçamentário estimado e discussão</b>							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X				8 a 9
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				13
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				13
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		NA
<b>Outros</b>							

Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			NA
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				15

*Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).*

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
22	Parcial	O proponente não discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.
23	Não	O proponente não apresentou as declarações de conflito de interesses dos autores.

