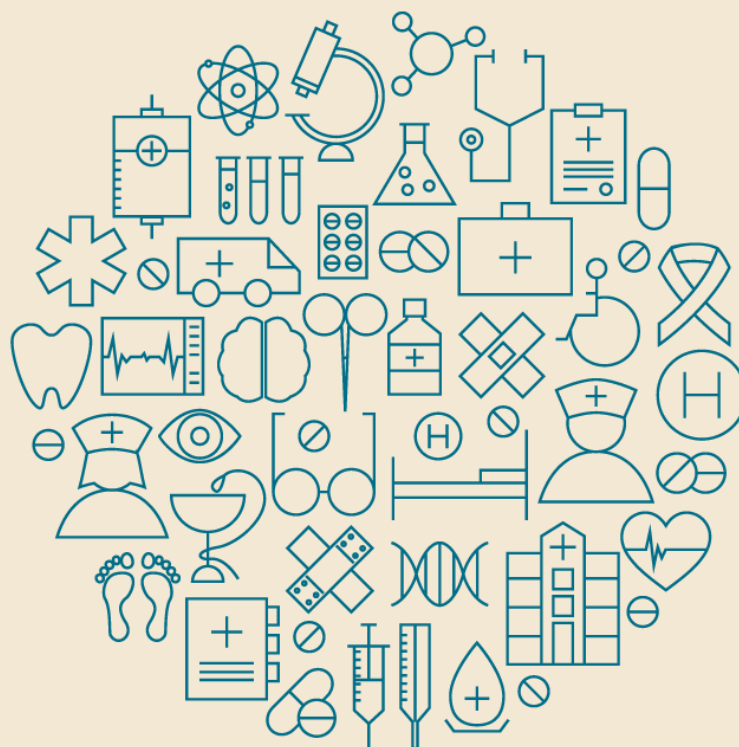


TAGRISSO® (osimertinibe) no tratamento de 2ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR-T790+



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

**TAGRISSE[®] (osimertinibe) no tratamento de 2ª linha
do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR-
T790+**

Elaborado por:

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	12
1.1. Visão geral da doença e epidemiologia	12
1.2. Classificação.....	13
1.3. Diagnóstico e estadiamento	14
1.4. Impacto da doença.....	14
1.5. Abordagem terapêutica.....	15
1.6. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais.....	15
1.7. Limitações com o tratamento atual	17
2. Tecnologia Proposta	18
3. Análise da evidência	25
3.1. Parecer Técnico-Científico	25
3.2. Evidências	25
3.3. Avaliação crítica da demanda	34
3.4. Considerações gerais do PARECER TÉCNICOCIENTÍFICO (PTC).....	46
4. Avaliação econômica em saúde (AES)	47
4.1. Evidência	47
4.2. Avaliação crítica da demanda	51
5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	59
5.1. Evidências	59
5.2. Avaliação crítica da demanda	60
6. Avaliação por outras agências de ATS	62
7. Implementação	63
8. Considerações finais	64
<i>Referências.....</i>	<i>65</i>
<i>ANEXO 1. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....</i>	<i>70</i>
<i>ANEXO 4. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020</i>	<i>82</i>

<i>ANEXO 5. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020</i>	<i>88</i>
<i>ANEXO 6. Declaração de potenciais conflitos de interesses.</i>	<i>92</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência	28
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo proponente para o tratamento de segunda linha.	30
Figura 3. Fluxograma da seleção das evidências atualizado	38
Figura 4. Estrutura do modelo de avaliação econômica.	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.	9
Quadro 2. Eventos adversos.....	23
Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico).....	25
Quadro 4. Estratégia de busca para tratamento de segunda linha.	26
Quadro 5. Replicação da estratégia de busca para tratamento de segunda linha	35
Quadro 6. Otimização da estratégia de busca para tratamento de segunda linha	36
Quadro 7. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0).	43
Quadro 8. Tabela de evidências grade resumida.	45
Quadro 9. Dados de utilidade do modelo.	48
Quadro 10. Custo unitário dos tratamentos ativos.....	48
Quadro 11. Razões de custo-efetividade incrementais (R\$/QALY) obtidas pelo proponente.....	49
Quadro 12. Market-share do cenário pré-implementação.....	59
Quadro 13. Market-share do cenário pós-implementação.....	60
Quadro 14. Recomendações de agências de ATS.	62

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020	70
ANEXO 2. Resultado dos estudos incluídos	75
ANEXO 3. Certeza da evidência conforme grade.	78
ANEXO 4. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020	82
ANEXO 5. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020	88
ANEXO 6. Declaração de potenciais conflitos de interesses.	92

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 2ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR+.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Linha de tratamento	Proponente
43637.21NRB2epHilWo	9728865	Segunda linha	Astrazeneca do Brasil Ltda.
43637.19PnklEZdgH1c	9738469	Segunda linha	Instituto Lado a Lado pela vida

Resumo Executivo

Tecnologia: TAGRISSO™ (osimertinibe)

Indicação: Pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR-T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs.

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 é o 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 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 segunda linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação EGFR-T790M positiva?

Evidências científicas: O proponente apresentou que o tratamento de segunda linha utilizando TAGRISSO™ (osimertinibe) em pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR-T790M, cuja doença tenha progredido quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs é baseada em três publicações. Estas publicações são baseadas em ensaios clínicos randomizados oriundos do estudo AURA3. A SLP foi de 10,1 meses para o grupo Osimertinibe e 4,4 meses para o grupo submetido a QT. A taxa de resposta objetiva foi de 70,6 % para o grupo Osimertinibe e 31,4 % para o grupo submetido a QT. A mortalidade foi de 12,5 % para o grupo Osimertinibe e 18,5 % para o grupo submetido a QT.

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 QT. Os resultados da análise de custo-efetividade indicam que o osimertinibe leva a custo incremental de R\$ 245.432,65 quando comparado a pemetrexede + cisplatina, e uma economia de R\$ 1.949,82 quando comparado a bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina. Além disso, o tratamento com TAGRISSO® (osimertinibe) foi capaz de promover um ganho em efetividade em relação a todos os comparadores e desfechos da análise. Os resultados foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística, onde 100% das iterações apresentaram favorável ao osimertinibe, sugerindo robustez na análise.

Avaliação de impacto orçamentário: Foi apresentado pelo proponente uma análise de impacto orçamentário comparando TAGRISSO™ (osimertinibe) a QT, com horizonte temporal de cinco anos e na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde. Segundo o proponente, em sua análise de impacto orçamentário, considerando um cenário com de participação de mercado do osimertinibe de 30%, 35%, 40%, 45% e 50% do primeiro ao quinto ano, respectivamente, a análise de impacto orçamentário apresentou um impacto incremental de R\$ 5,33 e R\$ 9,68 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 13,87 e R\$ 25,99 milhões no quinto ano, considerando os cenários com participação de mercado igualmente distribuídas para os comparadores e a participação de mercado baseada em opinião de especialistas, respectivamente.

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 (CADTH). 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 segunda linha com eficácia superior a QT em pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR-T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs. Desta forma o proponente, sugere-se a incorporação de TAGRISSO™ (osimertinibe) para tratamento de segunda linha. 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 clínica¹

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%) (BRASIL, 2014b; 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 (BRASIL, 2014b; FACINA, 2014). A doença é geralmente detectada em estágios avançados, uma vez que se apresenta oligossintomática nos estágios iniciais, e possui uma evolução geralmente 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% (BRASIL, 2014b; 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).

¹ 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% (ARAUJO, 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, 2014c).

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 empregada 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, 2014c).

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 internacionais²

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, 2014b;c). 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, 2014b;c).

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, 2014b;c).

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).

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*.

² 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.

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 (BRASIL, 2017b). 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 EGFRs.

FICHA TÉCNICA

Tipo

Medicamento

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 nasogástrica 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

Patente

BR 11 2014 001768 9 B1. Data de depósito no INPI: 25/07/2012 – válida.

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 mseg, 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 2ª linha 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.

3.2. 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)

População	Pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR-T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs
Intervenção (tecnologia)	TAGRISSO™ (osimertinibe).
Comparação	Sem restrição.
Desfechos (outcomes)	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados.

CPNPC: câncer de pulmão de células não pequenas; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; TKIs: inibidores de tirosina quinase.

Desta forma foi apresentada a seguinte **pergunta de pesquisa**: TAGRISSO™ (osimertinibe) é eficaz e seguro como tratamento de segunda linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação EGFR-T790M positiva?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram construídas estratégias de buscas eletrônicas e realizadas até junho de 2018, 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;
- Envolvendo pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração, com presença da mutação T790M, em uso de TAGRISSO™.;
- Desfechos para avaliações clínicas de eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde;

Por sua vez os critérios de exclusão dos artigos foram:

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

O proponente, na construção de estratégias de buscas, utilizou de descritores, palavras-chave e termos MeSH 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 segunda 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")	293

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 AZD9291)	0

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.

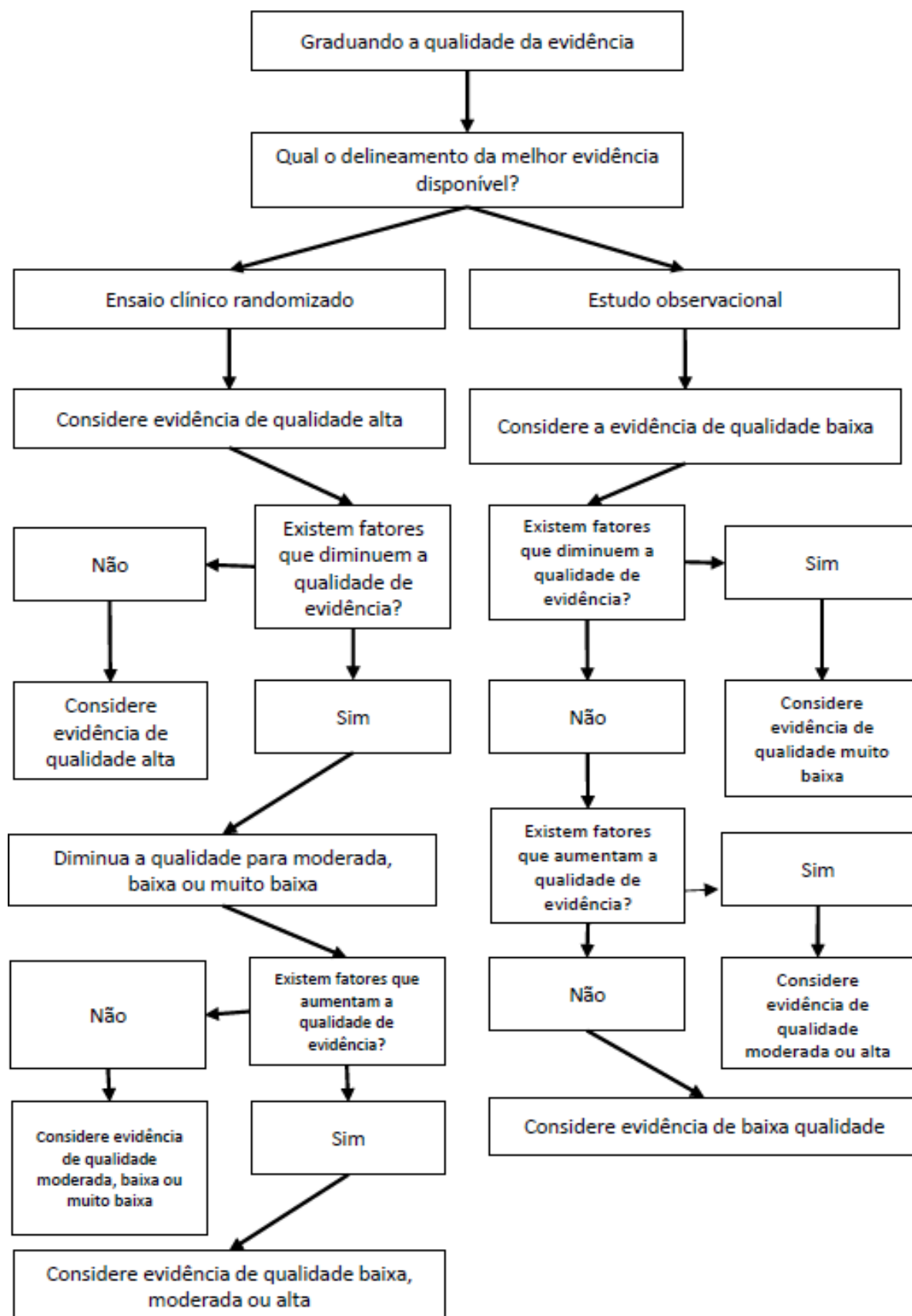
Durante o processo de revisão dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade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

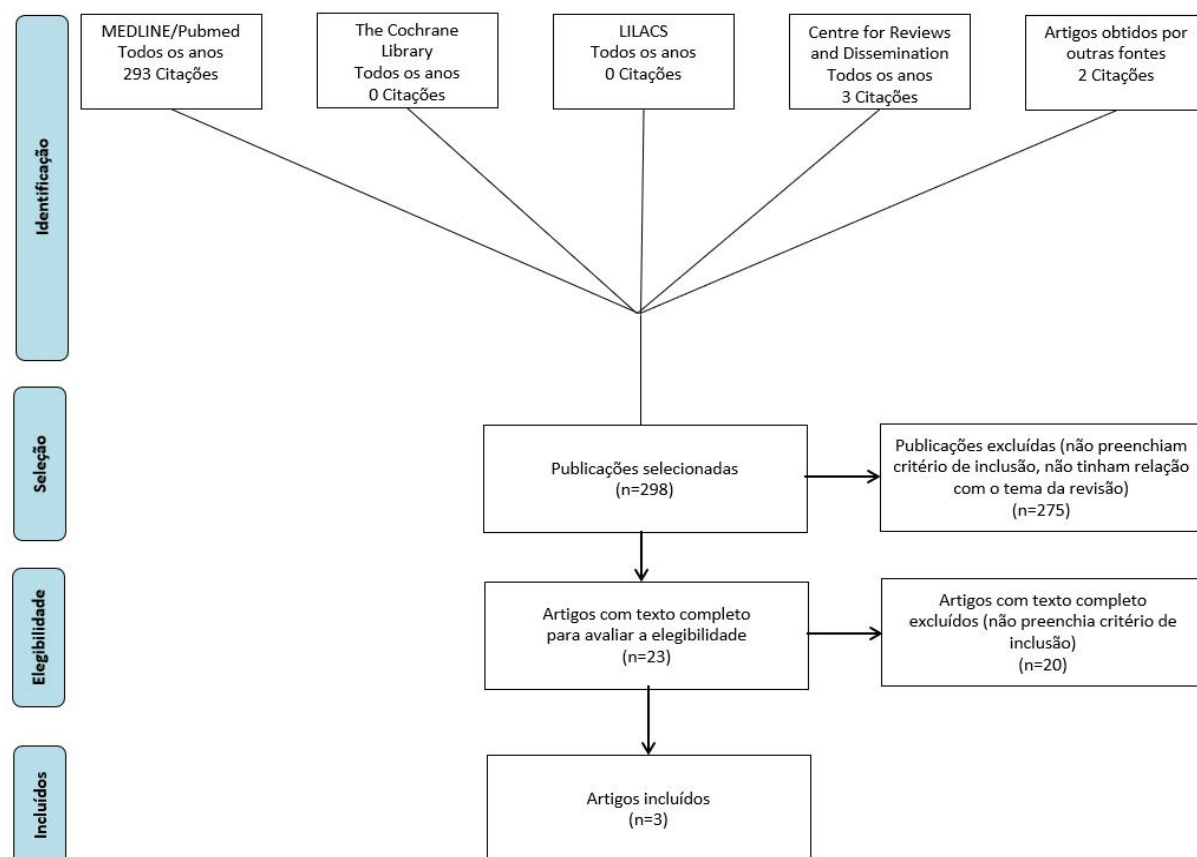
Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência



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 segunda 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).

O proponente apresentou de forma textual os resultados apresentados pelo estudo AURA3 por meio dos artigos de Mok e colaboradores (2016), Akamatsu e colaboradores (2018) e por Lee e colaboradores (2018) (AKAMATSU, KATAKAMI, OKAMOTO *et al.*, 2018; LEE, NOVELLO, RYDÉN *et al.*, 2018; MOK, WU, AHN *et al.*, 2016). Os resultados dos estudos estão no Quadro 5.

Quadro 1: Estudo incluído para análise do proponente.

Autor, data		AURA3
País onde estudo foi realizado	Alemanha, Austrália, Canadá, China, Coreia do Sul, Espanha, Estados Unidos, França, Hong Kong, Holanda, Hungria, Itália, Japão, México, Reino Unido, Rússia, Suíça, Suécia e Taiwan	
Desenho	ECR de fase III, internacional e aberto.	
População	Pacientes com CPNPC localmente avançado e mutação EGFR-T790M positiva após o tratamento prévio com EGFR-TKI.	
Intervenção e comparadores	Osimertinibe oral (n=279) ou QT (pemetrexede intravenoso + carboplatina ou cisplatina; n=140).	
Desfechos	<p>Desfecho primário: SLP.</p> <p>Desfechos secundários: taxa de resposta de acordo com a avaliação do investigador, duração da resposta, taxa de controle da doença, redução do tumor, desfechos reportados pelos pacientes e segurança.</p>	
Resultados	<p>SLP</p> <ul style="list-style-type: none"> • A mediana de acompanhamento para todos os pacientes foi de 8,3 meses; • Os eventos de progressão ocorreram em 140 pacientes (50%) no grupo osimertinibe e em 110 (79%) no grupo QT; • A duração da SLP foi significativamente maior no grupo osimertinibe do que no grupo QT (mediana: 10,1 meses vs. 4,4 meses; HR: após ajuste para etnia asiática ou não asiática: 0,30; IC 95%: 0,23 a 0,41, p<0,001); • O uso de osimertinibe foi favorável para SLP em todos os subgrupos analisados (HR<0,50 para cada subgrupo), incluindo subgrupo com metástase do SNC (mediana de duração da SLP: 9,8 meses vs. 4,2 meses, HR: 0,32; IC 95%: 0,21 a 0,49); • Uma análise da subpopulação japonesa do estudo demonstrou SLP de 12,5 meses (IC 95%: 6,9-não calculado) para o grupo osimertinibe e de 4,3 meses (IC 95%: 4,0 a 6,7) para o grupo QT (HR: 0,27; IC 95%: 0,13 a 0,56), consistente com o observado 	

na coorte original. Os respectivos grupos apresentaram duração mediana da resposta de 11,1 meses (6,5-não calculado) vs. 4,1 meses (1,5 a 7,1).

Taxa de resposta

- A taxa de resposta foi significativamente maior no grupo osimertinibe (71%; IC 95%: 65 a 76) do que no grupo QT (31%; IC 95%: 24 a 40) (OR: 5,39; IC 95%: 3,47 a 8,48, $p<0,001$);
- A taxa de controle da doença também foi significativamente favorável ao tratamento com osimertinibe (93%; IC 95%: 90 a 96) em relação à QT (74%; IC 95%: 66 a 81) (OR: 4,76; 2,64 a 8,84; $p<0,001$);
- Para a subpopulação japonesa, a taxa de resposta objetiva foi de 70,7% no grupo osimertinibe vs. 36,4% no grupo QT. A taxa de controle da doença foi de 95,1% vs. 86,4%, respectivamente.

Desfechos reportados pelo paciente:

- O tratamento com osimertinibe foi associado à melhora de sintomas chaves pré-especificados, com diferenças significativas para dispneia ($p<0,001$), fadiga ($p=0,008$) e perda de apetite ($p=0,006$) em relação à QT;
- Houve redução do tempo de deterioração da maioria dos sintomas em pacientes tratados com osimertinibe em relação à QT;
- Uma maior proporção de pacientes do grupo osimertinibe apresentou melhoras em domínios funcionais, principalmente nas categorias física, desempenho de papel, social e status global de saúde, e domínios de qualidade de vida.

Segurança

- Foram observados eventos adversos (EAs) em 273 dos 279 pacientes (98%) no grupo osimertinibe e em 135 dos 136 (99%) no grupo QT;

Autor, data	AURA3
	<ul style="list-style-type: none"> • A proporção de pacientes com EAs de grau 3 ou superior foi menor com osimertinibe (23%) do que com QT (47%); • Osimertinibe foi associado a uma menor taxa de EAs que ocasionaram à descontinuação permanente quando comparado ao uso de terapia QT (7% e 10%, respectivamente); • EAs fatais ocorreram em 4 pacientes do grupo osimertinibe versus 1 no grupo QT; • Na subpopulação japonesa, EAs relacionados ao tratamento ocorreram em 39 pacientes (95,1%) do grupo osimertinibe e em 22 pacientes (100%) do grupo QT. EAs de grau ≥ 3 possivelmente relacionados ao tratamento ocorreram em 5 pacientes (12,2%) tratados com osimertinibe e em 12 pacientes (54,5%) do grupo QT. O perfil de segurança foi consistente com o observado na coorte original.
Limitações	<p>Estudo aberto.</p> <p>Em relação aos desfechos reportados pelos pacientes, nem todos completaram os questionários de qualidade de vida; a análise se baseou principalmente em diferenças relativas; como estes foram desfechos secundários, o estudo não teve potencial para avaliar os desfechos relatados pelos pacientes individualmente e deve ser considerado uma análise exploratória e geradora de hipótese; o tempo de deterioração de sintomas avaliado por meio do C30 teve como base respostas dadas em intervalos longos (6 semanas) em comparação aos intervalos semanais nas 6 primeiras semanas para LC13 o estudo pode não ter capturado diferenças culturais e de idiomas que podem refletir na resposta dos pacientes.</p>
Nível de evidência/	
Grau de	2B/B
recomendação	

ECR: estudo clínico randomizado; CPNPC: câncer de pulmão de células não pequenas; SLP: sobrevida livre de progressão; EAs: eventos adversos; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; SNC: Sistema nervoso central; LC13: 13-item Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module; C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

Além das evidências advindas das estratégias de buscas realizadas, os autores inseriram uma seção intitulada “3.7. Outras evidências científicas”. Nessa seção os autores anexaram duas publicações, as quais identificamos por meio da reprodução das buscas, e que consideramos necessárias à discussão a qual se pretende esse relatório técnico (MITSUDOMI, AHN, BAZHENOVA *et al.*, 2017; MOK, AHN, HAN *et al.*, 2017). Dessa maneira, entendemos estes estudos poderiam vir na seção principal de evidências e não como anexo, uma vez que ambos fazem parte dos estudos AURA, AURA2 e AURA3.

3.3. Avaliação crítica da demanda

Foi realizada a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no ANEXO 1. Considerou-se 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. O tipo de estudo poderia ser melhor reportado. O proponente alocou “meta-análise” como um desenho de estudo, porém este é um método estatístico capaz de sumarizar dados quantitativos e não deve ser considerado como desenho de estudo (BAKER, WHITE, CAPPELLERI *et al.*, 2009).

De acordo com o proponente, as buscas foram realizadas até junho de 2018, seis meses antes da abertura do período de submissão pela ANS. Portanto, a temporalidade da busca poderia ser atualizada para a submissão. 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 do quantitativo 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 01/06/2018 apresenta número de referências diferentes do que uma busca realizada no dia 30/06/2018.

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 30 de junho de 2018, para cada base de dado conforme demonstra o **QUADRO 5**.

Quadro 5. Replicação da estratégia de busca para tratamento de segunda 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")	293	341
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	0
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	16

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 segunda 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 (tw:((tw:(osimertinib)) OR (mh:(osimertinib)) OR (tw:(tagrisso)) OR (mh:(tagrisso)) OR (tw:(AZD9291)) OR (mh:(AZD9291))))	3
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

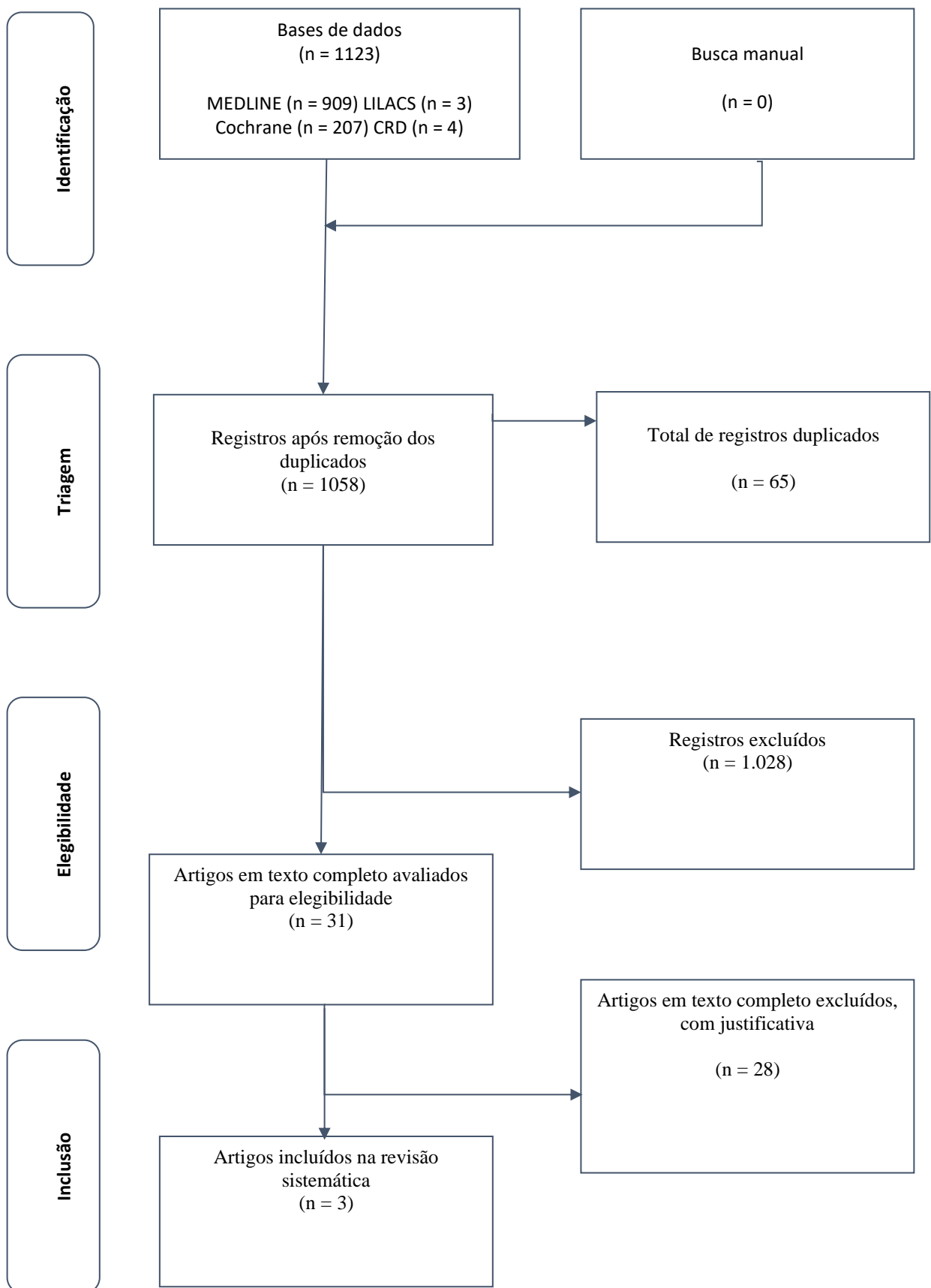
Etapas e critérios na seleção de estudos

Além do estudo AURA3, 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 desenho de estudo, estes acabaram inviabilizando a inclusão de Ensaios Clínicos Randomizados Fase I e II.

O fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo proponente mostrou uma inconsistência. No texto, os autores relatam a recuperação de 298 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, temos como elegíveis os mesmos artigos descritos pelo proponente. Essas referências foram triadas, quanto a elegibilidade e serão descritas a seguir. Desta forma, a Figura 3 demonstra o fluxograma de seleção das evidências conforme busca atualizada.

Figura 3. Fluxograma da seleção das evidências atualizado



Durante o novo processo de seleção, além dos 20 estudos previamente excluídos pelo proponente após a leitura do texto completo, foram identificados nove 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
(MAMESAYA, KENMOTSU e TAKAHASHI, 2017)	Successful osimertinib rechallenge in a patient with advanced non-small cell lung cancer following osimertinib-induced interstitial lung disease after treatment with nivolumab	Tipo de estudo (relato de caso)
(WU, JENKINS, RAMALINGAM <i>et al.</i> , 2017)	Osimertinib vs platinum-pemetrexed for T790M-mutation positive advanced NSCLC (AURA3): plasma CTDNA analysis	Desfecho (Análise do plasma)
(WU, MOK, HAN <i>et al.</i> , 2019)	Overall survival (OS) from the AURA3 phase III study: Osimertinib vs platinum-pemetrexed (plt-pem) in patients (pts) with EGFR T790M advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI)	Tipo de estudo (<i>Abstract</i>)
(WANG, PAN, ZHANG <i>et al.</i> , 2020)	Abivertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC and its subsequent treatment with osimertinib	Tipo de estudo (Ensaio clínico randomizado fase I)
(HOANG, MYUNG, PHAM <i>et al.</i> , 2020)	Comparative Efficacy of Targeted Therapies in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Clinical Trials	Intervenção (Tratamento de primeira linha)
(HUANG, HUANG, ZHOU <i>et al.</i> , 2019)	Osimertinib or EGFR-TKIs/chemotherapy in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis	Intervenção (Tratamento de primeira linha)
(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 estudo (<i>Abstract</i>)

(MOK, WU <i>et al.</i> , 2016)	Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer	Tipo de estudo (Abstract)
(LI, ZHAO, SUN <i>et al.</i> , 2020)	Efficacy of osimertinib for the treatment of previously EGFR TKI treated NSCLC patients: a meta-analysis	Comparador (não foram avaliados comparadores frente ao desfecho)

Avaliação e interpretação das evidências

A estratégia de busca atualizada não incluiu nenhum um estudo adicional durante o processo de seleção dos estudos, quando comparada a revisão apresentada pelo proponente. O Anexo 2 descreve as principais características dos dois estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados; (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção *versus* comparador.

Os artigos incluídos compreendem o estudo AURA3, os quais avaliam subgrupos deste Ensaio Clínico Randomizado. Os resultados dos estudos foram complementados pelos disponíveis no *Clinical Trials* sob o número de registro NCT02151981, o qual possui dados atualizados em 18 de fevereiro de 2020 (AKAMATSU, KATAKAMI *et al.*, 2018; LEE, NOVELLO, RYDEN *et al.*, 2018; MOK, WU *et al.*, 2016). Dessa forma, os resultados foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, duração da resposta; taxa de controle da doença; Redução do tumor; mortalidade; eventos adversos.

Sobrevida livre de progressão (SLP)

A SLP foi definida por Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1) avaliados por ressonância magnética ou tomografia computadorizada. A doença Progressiva foi definida como o aumento igual ou superior a 20 % na soma dos diâmetros da Síndrome de lise tumoral e um aumento absoluto na soma dos diâmetros superior ou igual a 5 mm (em comparação com a soma mínima anterior) ou progressão de CPNPC ou uma nova lesão.

A SLP é o tempo desde a data de randomização até a data de progressão de doença ou morte (por qualquer causa na ausência de progressão), independentemente de o paciente ter retirado a terapia randomizada ou recebido outra terapia anticâncer antes da progressão. Os pacientes que não haviam progredido ou morrido no momento da análise foram censurados no momento da última data de avaliação de sua última avaliação RECIST 1.1 avaliável.

O estudo AURA3 demonstrou uma SLP de 10,1 (8,3 – 12,3) meses para o grupo Osimertinibe e 4,4 (4,2 – 5,6) meses para o grupo submetido a quimioterapia. (AKAMATSU, KATAKAMI *et al.*, 2018; LEE, NOVELLO, RYDEN *et al.*, 2018; MOK, WU *et al.*, 2016). Essa diferença na SLP foi significativa ($p < 0,001$) e representou um *Hazard Ratio (HR)* de 0,30 (0,23 – 0,41) em favor do Osimertinibe.

Taxa de resposta objetiva

A taxa de resposta objetiva foi definida por Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1) avaliados por ressonância magnética ou tomografia computadorizada. Desta forma a resposta completa foi definida como o desaparecimento de todas as lesões alvo e não-alvo e nenhuma lesão nova; a resposta parcial foi definida como a diminuição igual ou superior a 30% na soma dos diâmetros das lesões alvo (em comparação com a linha de base) e nenhuma lesão nova.

O estudo AURA3 demonstrou uma taxa de resposta objetiva de 70,6 % para o grupo Osimertinibe e 31,4 % para o grupo submetido a quimioterapia. (AKAMATSU, KATAKAMI *et al.*, 2018; LEE, NOVELLO, RYDEN *et al.*, 2018; MOK, WU *et al.*, 2016). Essa diferença na taxa de resposta objetiva foi significativa ($p < 0,001$) e representou um *Odds Ratio (OR)* de 5,39 (3,47 – 8,48) em favor do Osimertinibe.

Duração da resposta

A duração da resposta foi definida por Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1) avaliados por ressonância magnética ou tomografia computadorizada. Desta forma a resposta completa foi definida como o desaparecimento de todas as lesões alvo e não-alvo e nenhuma lesão nova; a resposta parcial foi definida como a diminuição igual ou superior a 30% na soma dos diâmetros das lesões alvo (em comparação com a linha de base) e nenhuma lesão nova. A duração da resposta foi avaliada do o tempo desde a data da primeira resposta documentada até a data de progressão documentada ou morte na ausência de progressão da doença.

O estudo AURA3 demonstrou uma duração de resposta de 9,7 (8,3 – 11,6) meses para o grupo Osimertinibe e 4,1 (3,0 – 5,6) meses para o grupo submetido a quimioterapia. (AKAMATSU, KATAKAMI *et al.*, 2018; LEE, NOVELLO, RYDEN *et al.*, 2018; MOK, WU *et al.*, 2016). Essa diferença na duração da resposta foi significativa ($p < 0,001$) e representou um *Ratio of Expected (HE)* de 6,22 (4,04 – 9,57) em favor do Osimertinibe.

Taxa de controle da doença

A taxa de controle da doença foi definida por Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1) avaliados por ressonância magnética ou tomografia computadorizada. Desta forma a

resposta completa foi definida como o desaparecimento de todas as lesões alvo e não-alvo e nenhuma lesão nova; a resposta parcial foi definida como a diminuição igual ou superior a 30% na soma dos diâmetros das lesões alvo (em comparação com a linha de base) e nenhuma lesão nova; a doença estável foi definida como ausência de retração suficiente para qualificar como uma resposta, assim como ausência de crescimento suficiente para qualificar como progressão; a doença progressiva foi considerada como o aumento igual ou superior a 20% na soma dos diâmetros dos da Síndrome de lise tumoral e um aumento absoluto na soma dos diâmetros igual ou superior a 5mm (em relação à soma mínima anterior) ou progressão dos CPNPC ou uma nova lesão. A taxa de controle da doença é a porcentagem de pacientes com melhor resposta de resposta completa, resposta parcial e doença estável em período igual ou superior há 6 semanas, antes de qualquer doença progressiva.

O estudo AURA3 demonstrou uma taxa de controle da doença de 93,6 % para o grupo Osimertinibe e 74,3 % para o grupo submetido a quimioterapia. (AKAMATSU, KATAKAMI *et al.*, 2018; LEE, NOVELLO, RYDEN *et al.*, 2018; MOK, WU *et al.*, 2016). Essa diferença na taxa de resposta objetiva foi significativa ($p < 0,001$) e representou um OR de 4,76 (2,64 – 8,48) em favor do Osimertinibe.

Redução do tumor

A redução do tumor foi definida por Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1) avaliados por ressonância magnética ou tomografia computadorizada. O tamanho do tumor foi calculado como a soma dos diâmetros mais longos (SLD) das lesões alvo. O encolhimento do tumor é a mudança percentual no tamanho do tumor a partir da linha de base usando a resposta do tumor RECIST v1.1.

O estudo AURA3 demonstrou uma redução do tumor de 46,1 % para o grupo Osimertinibe e 24,4 % para o grupo submetido a quimioterapia (AKAMATSU, KATAKAMI *et al.*, 2018; LEE, NOVELLO, RYDEN *et al.*, 2018; MOK, WU *et al.*, 2016). Essa diferença na taxa de resposta objetiva foi significativa ($p < 0,001$) e representou uma diferença nas médias de 21,62 (15,52 - 27,71) em favor do Osimertinibe.

Mortalidade

A mortalidade foi avaliada pelo número total de mortes durante o período de análise, a qual foi avaliação em frequência absoluta e relativa.

O estudo AURA3 demonstrou uma mortalidade de 12,5 % ($n = 35$) para o grupo Osimertinibe e 18,5 % ($n = 26$) para o grupo submetido a quimioterapia (AKAMATSU, KATAKAMI *et al.*, 2018; LEE, NOVELLO, RYDEN *et al.*, 2018; MOK, WU *et al.*, 2016).

Eventos adversos

Os eventos adversos foram mensurados por meio da avaliação sistemática conforme avaliação regular do investigador nas visitas do estudo.

O estudo AURA3 demonstrou uma ocorrência de eventos adversos de 97,85 % (n = 273) para o grupo Osimertinibe e 98,53 % (n = 136) para o grupo submetido a quimioterapia (AKAMATSU, KATAKAMI *et al.*, 2018; LEE, NOVELLO, RYDEN *et al.*, 2018; MOK, WU *et al.*, 2016). Os eventos adversos graves foram observados em 17,92 % (n = 50) para o grupo Osimertinibe e 25,74 % (n = 35) para o grupo submetido a quimioterapia. Eventos adversos fatais ocorreram em 1,43 % (n = 4) pacientes do grupo osimertinibe versus 0,73 % (n = 1) no grupo submetido a quimioterapia.

Avaliação da qualidade metodológica e qualidade geral da evidência

O proponente incluiu em sua análise 3 estudos, os quais foram avaliados de modo conjunto frente a avaliação da qualidade da evidência. 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.

Considerados os estudos acessados na busca de dados atualizada foi realizada a avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizadas foi conduzida, utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (HIGGINS, SAVOVIĆ e PAGE, 2016).

Considerados os estudos acessados na busca de dados atualizada foi verificado um viés global com algumas considerações. Os estudos apresentaram baixo risco de viés na randomização, desvio das intervenções pretendidas, dados perdidos e mensuração do desfecho, assim como foi reportado um alto risco de viés na seleção do resultado reportado, resultando desta forma um viés global de alto risco conforme demonstra o Quadro 7.

Quadro 7. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0).

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
(MOK, WU <i>et al.</i> , 2016)	+	+	+	+	-	-
(AKAMATSU, KATAKAMI <i>et al.</i> , 2018)	+	+	+	+	-	-
(LEE, NOVELLO, RYDEN <i>et al.</i> , 2018)	+	+	+	+	-	-

 = baixo risco;
  = alto risco;
  = algumas preocupações.

Adicionalmente foi realizada a avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde, qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito (BRASIL, 2014a). Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

Ao ser realizada a avaliação do estudo AURA3 foi verificado que os desfechos taxa de resposta objetiva e duração da resposta apresentaram alta certeza da evidência; o desfecho taxa de controle da doença apresentou moderada certeza da evidência ; os desfechos sobrevida livre de progressão, redução do tumor, mortalidade, eventos adversos e eventos adversos graves apresentaram baixa certeza da evidência (Quadro 8). A análise completa detalhada da evidência conforme está disponível no ANEXO 3.

Quadro 8. Tabela de evidências grade resumida.

Desfechos	Certeza da evidência(GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
			Risco com [comparação]	Diferença de risco com [intervenção]
Sobrevida livre de progressão (em 19 meses)	⊕⊕○○ BAIXA ^a	HR 0.30 (0.23 para 0.41) [Sobrevida livre de progressão]	Baixo	
			33 por 100	39 mais por 100 (30 mais para 44 mais)
Taxa de resposta objetiva	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	OR 5.39 (3.47 para 8.48)	31 por 100	40 mais por 100 (30 mais para 48 mais)
Duração da resposta	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	HR 6.22 (4.04 para 9.57) [Duração da resposta]	Alto	
			70 por 100	59 menos por 100 (67 menos para 46 menos)
Taxa de controle da doença	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	OR 4.76 (2.64 para 8.84)	74 por 100	19 mais por 100 (14 mais para 22 mais)
Redução do tumor	⊕⊕○○ BAIXA ^a	-	A média redução do tumor foi 24,4 %	Média de 21.62 % menos (15.52 menos para 27.71 menos)
Mortalidade	⊕⊕○○ BAIXA ^a	OR 0.63 (0.36 para 1.10)	19 por 100	6 menos por 100 (11 menos para 1 mais)
Eventos adversos	⊕⊕○○ BAIXA ^a	OR 0.67 (0.13 para 3.40)	99 por 100	1 menos por 100 (9 menos para 1 mais)
Eventos adversos grave	⊕⊕○○ BAIXA ^a	OR 0.63 (0.38 para 1.02)	26 por 100	8 menos por 100 (14 menos para 0 menos)

a. Alto risco de viés pela ferramenta RoB-2 da Cochrane

3.4. Considerações gerais do PARECER TÉCNICOCIENTÍFICO (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, identificamos alguns pontos com algum tipo de inconsistência (ANEXO 1) (BRASIL, 2017a):

- 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 junho de 2018, 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 a avaliação metodológica foi realizada de forma global entre os estudos.
- 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 à pergunta de pesquisa de forma simplificada.

Os pontos de inconsistência não sugerem comprometimento dos resultados apresentados.

4. Avaliação econômica em saúde (AES)

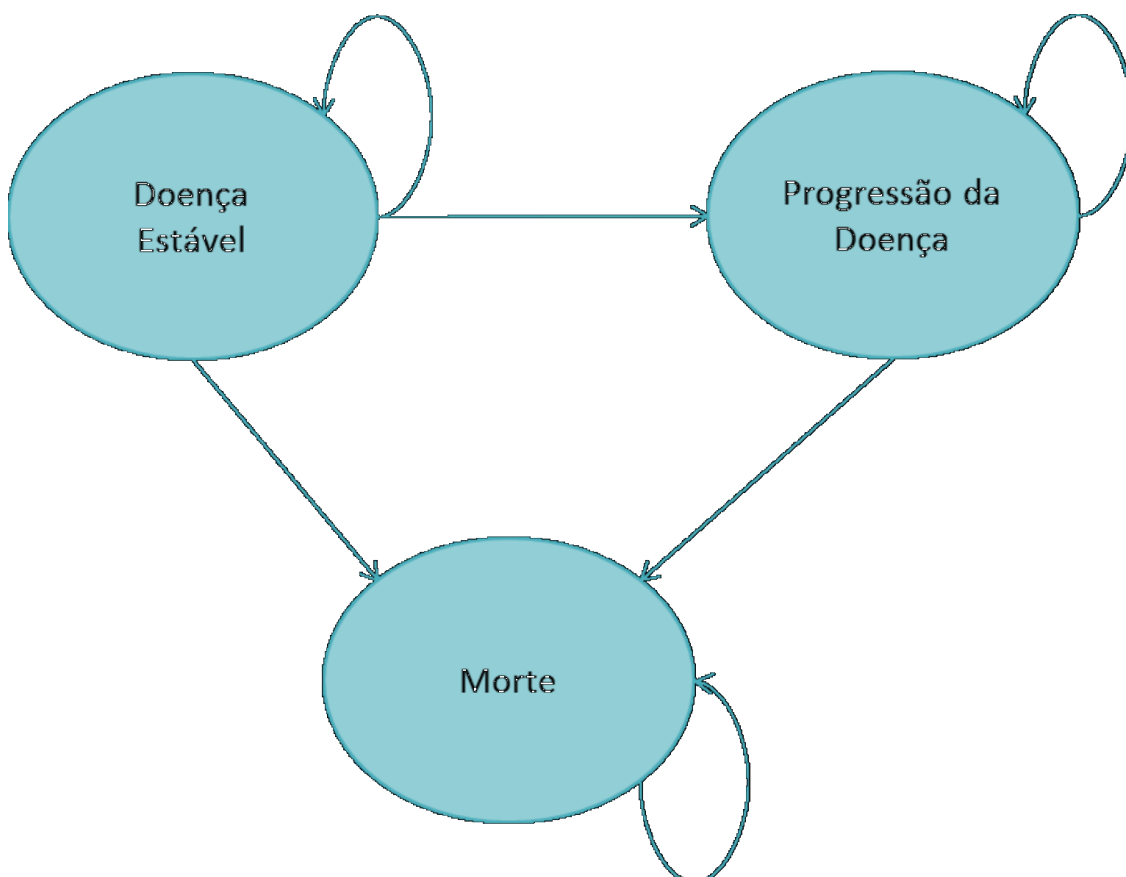
O objetivo desta seção do relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre custo-efetividade do osimertinibe (TAGRISSO™) no tratamento de 2ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

4.1. Evidência

O proponente avaliou a custo-efetividade de TAGRISSO® (osimertinibe) no tratamento de segunda linha (terceira etapa) de CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação EGFR-T790M positiva.

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 4. **ESTRUTURA DO MODELO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA.**). 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 salvos” (AV, sigla em inglês LY) e “anos de vida ajustados para qualidade” (AVAQ, sigla em inglês QALY). Os dados que controlam a transição entre estados de saúde do modelo foram obtidos a partir das curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) do estudo AURA 3, para osimertinibe e pemetrexede + cisplatina, e do estudo de Herbst e colaboradores (2015), para bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina. Os dados obtidos foram parametrizados para a projeção por um período superior ao do estudo por meio de uma série de distribuições paramétricas (Weibull, log-normal, exponencial, log-logística, Gompertz, exponencial por partes e gamma).

Dados de utilidade são utilizados para se quantificar a qualidade de vida de um paciente, onde zero representa a morte e um representa um estado de saúde plena. Os dados utilizados no modelo econômico são provenientes do estudo AURA2 e estão apresentados no Quadro 9.

Quadro 9. Dados de utilidade do modelo.

Estados de saúde	Valor	Erro padrão
Doença estável	0,815	0,015
Progressão da doença	0,678	0,050
Morte	0,000	0,000

O proponente demonstrou sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar. O preço do TAGRISSO® (osimertinibe) e seus comparadores foi obtido pela lista oficial publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço fábrica com 18% de ICMS (PF 18%), com atualização de maio de 2018 (**QUADRO 10**).

Quadro 10. Custo unitário dos tratamentos ativos.

Medicamento	Produto	Quantidade	Custo/caixa
Osimertinibe 80 mg	TAGRISSO®	30 comprimidos	R\$ 29.378,68
Pemetrexede 100 mg	Alimta®	1 frasco (100 ml)	R\$ 1.460,60
Cisplatina 1 mg/ml	C-Platin®	1 frasco (100 ml)	R\$ 260,40
Bevacizumabe 25 mg/ml	Avastin®	1 frasco (4 ml)	R\$ 1.633,85
Paclitaxel 6 mg/ml	Taxol®	1 frasco (16,7 ml)	R\$ 2.764,35

O proponente também indicou os custos de Medicação pré-QT, custo de infusão e os custos relacionados ao tratamento dos eventos adversos foram obtidos por meio de microcusteio, com padrões

de tratamento determinados através da opinião de especialistas, e custeados com base na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM 5ª edição). Os custos de monitoramento utilizados no modelo foram estimados de acordo com a opinião de especialistas e custeados através da CBHPM 5ª edição, a qual está no anexo 1 do documento submetido.

O osimertinibe apresentou um custo incremental de R\$ 245.432,65 quando comparado a pemetrexede + cisplatina, e uma economia de R\$ 1.949,82 quando comparado a bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina. Além disso, o tratamento com TAGRISSO® (osimertinibe) foi capaz de promover um ganho em efetividade em relação a todos os comparadores e desfechos da análise.

Este resultado indica que apesar de apresentar maior custo incremental, o tratamento com TAGRISSO® (osimertinibe) apresenta ganhos significativos de anos de vida e QALY em relação a pemetrexede + cisplatina, e um cenário dominante, com resultados de anos de vida e QALY favoráveis e menor custo, quando comparado a bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina.

Quadro 11. Razões de custo-efetividade incrementais (R\$/QALY) obtidas pelo proponente

Comparador	Custos	SG	SLP	QALY	RCEI (LY)	RCEI (PFLY)	RCEI (QALY)
Osimertinibe	413.328,53	3,6395	0,9688	2,6001	-	-	-
Pemetrexede + cisplatina	167.895,88	1,7978	0,5087	1,2876	133.266	533.445	186.995
Bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina	415.278,35	1,8711	0,7234	1,3650	Domina nte	Domina nte	Domina nte

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.

Na comparação entre osimertinibe e pemetrexede + cisplatina, para os desfechos de AVAQ e AV, os parâmetros de maior impacto no resultado do modelo são:

- Parâmetro de escala: Osimertinibe (SG): O parâmetro de escala da curva de SG do osimertinibe 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.
- Parâmetro de escala: Osimertinibe (SLP): O parâmetro de escala da curva de SLP do osimertinibe e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, ao aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui.

- Taxa de desconto: A taxa de desconto e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, ao aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui.

Na comparação entre osimertinibe e bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina, para os desfechos de QALY e LY, os parâmetros de maior impacto no resultado do modelo são:

- Parâmetro de escala: Osimertinibe (SLP): O parâmetro de escala da curva de SLP do osimertinibe e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, ao aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui;
- Parâmetro de escala: Bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina (SLP): O parâmetro de escala da curva de SLP do bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina 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;
- Peso (kg): O peso do paciente 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.
- Superfície corporal (m²): O peso do paciente 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 limiar de disposição a pagar, desta forma a adoção deste fator deve ser utilizada como ponto referencial e não elemento crítico na tomada de decisão.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 100% dos resultados permaneceram no quadrante 1, onde o TAGRISSO® (osimertinibe) apresentou maior custo com ganho em QALY e LY quando comparado ao pemetrexede + cisplatina.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 59,9% dos resultados permaneceram no quadrante 1, onde o TAGRISSO® (osimertinibe) apresentou maior custo com ganho em

QALY quando comparado ao bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina. Além disso, 40,1 % dos resultados apresentaram menor custo e ganho em QALY.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 61,5% dos resultados permaneceram no quadrante 1, onde o TAGRISSO® (osimertinibe) apresentou maior custo com ganho em LY quando comparado ao bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina. Além disso, 38,5% dos resultados apresentaram menor custo e ganho em LY.

4.2. Avaliação crítica da demanda

Foi realizada a avaliação crítica da demanda da avaliação econômica, tendo utilizado o roteiro disponível no

Anexo 3. CERTEZA DA EVIDÊNCIA CONFORME GRADE.

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de vieses	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Novo Sobrevida livre de progressão (seguimento: média 19 meses)

3	ECR	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	279 participantes	140 participantes	HR 0.30 (0.23 para 0.41) [Sobrevida livre de progressão]	39 mais por 100 (de 30 mais para 44 mais)	⊕⊕⊕ ○ BAIXA	CRÍTICO
							-	33.3%		39 mais por 100 (de 30 mais para 44 mais)		

Taxa de resposta objetiva

3	ECR	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	associação muito forte	197/279 (70.6%)	44/140 (31.4%)	OR 5.39 (3.47 para 8.48)	40 mais por 100 (de 30 mais para 48 mais)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	CRÍTICO
---	-----	--------------------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	-----------------	----------------	---------------------------------------	--	------------------	---------

Duração da resposta (seguimento: média 19 meses)

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de vieses	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ECR	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	associação muito forte	279 participantes	140 participantes	HR 6.22 (4.04 para 9.57) [Duração da resposta]	59 menos por 100 (de 67 menos para 46 menos)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	CRÍTICO
							-	70.0%		59 menos por 100 (de 67 menos para 46 menos)		

Taxa de controle da doença

2	ECR	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	forte associação	258/279 (92.5%)	104/140 (74.3%)	OR 4.76 (2.64 para 8.84)	19 mais por 100 (de 14 mais para 22 mais)	⊕⊕⊕ ○ MODERADA	CRÍTICO
---	-----	--------------------------	-----------	-----------	-----------	------------------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---	----------------------	---------

Redução do tumor

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de vieses	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ECR	mu ito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	279	140	-	Mé dia de 21.62 % meno s (15.5 2 meno s para 27.71 meno s)	⊕⊕○ ○ BAIXA	CRÍTICO

Mortalidade

1	ECR	mu ito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	35/279 (12.5%)	26/140 (18.6%)	OR 0.63 (0.36 para 1.10)	6 meno s por 100 (de 11 meno s para 1 mais)	⊕⊕○ ○ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	---------------------------------	--------------	--------------	--------------	--------	-------------------	-------------------	--	---	-------------------	---------

Eventos adversos

3	ECR	mu ito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	273/279 (97.8%)	134/136 (98.5%)	OR 0.67 (0.13 para 3.40)	1 meno s por 100 (de 9 meno s para 1 mais)	⊕⊕○ ○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	---------------------------------	--------------	--------------	--------------	--------	--------------------	--------------------	--	---	-------------------	------------

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de vieses	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eventos adversos grave

3	ECR	mu ito gra ve ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	50/279 (17.9%)	35/136 (25.7%)	OR 0.63 (0.38 para 1.02)	8 meno s por 100 (de 14 meno s para 0 meno s)	⊕⊕○ ○ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	-------------------------------------	--------------	--------------	--------------	--------	-------------------	-------------------	--	--	-------------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

a. Alto risco de viés pela ferramenta RoB-2 da Cochrane

Todos os estudos incluídos fazem parte do estudo AURA3.

ANEXO 4, 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 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. AURA3 mediana de 8,3 meses de SLP), 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 impacta 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 ao Sistema Único de Saúde há inúmeras possibilidade de contextos e localização para o tratamento, principalmente por ser um modelo de segunda linha de 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 estipulado 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.

Outro fator fundamental é considerar que o “lifetime” deve ser relacionado somente para o tratamento de segunda-linha, o período de 15 anos extrapola os dados apresentados no PTC.

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.

O proponente apresenta a frequência de eventos adversos, no entanto o modelo não considera o evento adverso como fator para exclusão do modelo. Desta forma, pode haver uma superestimação da quantidade de ciclos em que cada paciente permanece no modelo.

Alguns custos foram estimados por meio da tabela CBHPM do ano de 2015, há versões mais atualizadas da mesma tabela, o que pode indicar uma subestimação dos custos. Assim como não relatam se os custos foram ajustados para valores atuais.

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 2ª linha 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 a população adulta coberta pelo SSS. A esta população, aplicou-se a incidência de câncer de pulmão de 0,0235%, seguida da proporção de pacientes com CPNPC de 85% e da proporção de pacientes com CPNPC avançado de 80,60%. Destes, 68,80% apresentam histologia não-escamosa; 75% são testados para mutação EGFR e 25,4% são positivos após o teste. Dos pacientes EGFR positivo, 73% são elegíveis ao tratamento de segunda linha e assumiu-se que todos os pacientes são testados para verificar a mutação T790M, e destes 60% a 76% dos testes são considerados válidos. Para a presente análise, assumiu-se que 76% dos pacientes apresentam de testes válidos e em média 55% apresentam T790M positivo. Desta forma a população inicial da análise foi composta por 230 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 12), assim como para o pós-implementação do osimertinibe (Quadro 13).

Quadro 12. Market-share do cenário pré-implementação.

Parâmetros	2019	2021	2022	2023	2024
Cenário base – pré-implementação					
Osimertinibe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
PEM + CIS	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%
BEVA + PAC + CIS	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%
Cenário alternativo - pré-implementação					
Osimertinibe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
PEM + CIS	96,00%	96,00%	96,00%	96,00%	96,00%

BEVA + PAC + CIS	4,00%	4,00%	4,00%	4,00%	4,00%
---------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Quadro 13. Market-share do cenário pós-implantação.

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Cenário base – pós-implantação					
Osimertinibe	30,00%	35,00%	40,00%	45,00%	50,00%
PEM + CIS	35,00%	32,50%	30,00%	27,50%	25,00%
BEVA + PAC + CIS	35,00%	32,50%	30,00%	27,50%	25,00%
Cenário alternativo - pós-implantação					
Osimertinibe	30,00%	35,00%	40,00%	45,00%	50,00%
PEM + CIS	67,20%	62,40%	57,60%	52,80%	48,00%
BEVA + PAC + CIS	2,80%	2,60%	2,40%	2,20%	2,00%

De acordo com o proponente, ao considerar um cenário com de participação de mercado do osimertinibe de 30%, 35%, 40%, 45% e 50% do primeiro ao quinto ano, respectivamente, a análise de impacto orçamentário apresentou um impacto incremental de R\$ 5,33 e R\$ 9,68 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 13,87 e R\$ 25,99 milhões no quinto ano, considerando os cenários com participação de mercado igualmente distribuídas para os comparadores e a participação de mercado baseada em opinião de especialistas, respectivamente.

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 5.

Com relação a população do estudo é verificado uma ampla variedade de estudos para chegar à população final de 237, a qual poderia ser reduzida 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.

6. Avaliação por outras agências de ATS

Foram avaliados os sítios eletrônicos das agências de ATS internacionais. As recomendações das agências de ATS estão sumarizadas no Quadro 14.

Quadro 14. Recomendações de agências de ATS.

Agência de ATS	Recomendação
CADTH	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 Osimertinibe não é custo-efetivo ao ser comparado a quimioterapia.
IQWiG	Não possui
NICE	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.
PBAC	Em avaliação
SBU	Não possui
MSAC	Em avaliação
SIGN	Não possui
SMC	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- T790+.

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 necessária 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 segunda linha utilizando TAGRISSO™ (osimertinibe) em pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR-T790M, cuja doença tenha progredido quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs é baseada em três publicações. Estas publicações são baseadas em ensaios clínicos randomizados oriundos do estudo AURA3, ou seja, síntese da evidência é baseada somente em um Ensaio Clínico Randomizado (AKAMATSU, KATAKAMI *et al.*, 2018; LEE, NOVELLO, RYDEN *et al.*, 2018; MOK, WU *et al.*, 2016). A qualidade metodológica foi apresentada como alta certeza da evidência para os desfechos taxa de resposta objetiva e duração da resposta apresentaram; moderada certeza da evidência para taxa de controle da doença; e baixa certeza da evidência para sobrevida livre de progressão, redução do tumor, mortalidade, eventos adversos e eventos adversos grave.

A SLP de 10,1 meses para o grupo Osimertinibe e 4,4 meses para o grupo submetido a QT. A taxa de resposta objetiva de 70,6 % para o grupo Osimertinibe e 31,4 % para o grupo submetido a QT. A mortalidade foi de 12,5 % para o grupo Osimertinibe e 18,5 % para o grupo submetido a QT.

Pacientes tratados com TAGRISSO™ (osimertinibe) relataram eventos adversos em 97 % dos pacientes e o grupo QT apresentou 98 %. EAs fatais ocorreram em 1,43 % dos pacientes do grupo osimertinibe e em 0,73 % dos pacientes do grupo QT.

Os resultados da análise de custo-efetividade indicam que o osimertinibe leva a custo incremental de R\$ 245.432,65 quando comparado a pemetrexede + cisplatina, e uma economia de R\$ 1.949,82 quando comparado a bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina. Além disso, o tratamento com TAGRISSO® (osimertinibe) foi capaz de promover um ganho em efetividade em relação a todos os comparadores e desfechos da análise.

A análise de impacto orçamentário, considerando um cenário com de participação de mercado do osimertinibe de 30%, 35%, 40%, 45% e 50% do primeiro ao quinto ano, respectivamente, a análise de impacto orçamentário apresentou um impacto incremental de R\$ 5,33 e R\$ 9,68 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 13,87 e R\$ 25,99 milhões no quinto ano, considerando os cenários com participação de mercado igualmente distribuídas para os comparadores e a participação de mercado baseada em opinião de especialistas, respectivamente.

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.
- AKAMATSU, H.; KATAKAMI, N.; OKAMOTO, I.; KATO, T.; KIM, Y. H.; IMAMURA, F. *et al.* Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA3 trial. **Cancer Sci**, v. 109, n. 6, p. 1930-1938, Jun 2018.
- ARAÚJO, 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. **Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. SAÚDE, M. d. Brasília: Ministério da Saúde 2014a.
- _____. **MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA Nº 957, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014** 2014b.
- _____. **Ministério da Saúde. Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (adaptado)**. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. e. I. E. D. m. Brasília: Ministério da Saúde 2017a.
- _____. **PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – TAGRISSO (osimertinibe)**. GGMED, G.-G. d. M. e. P. B. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA 2017b.
- _____. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia**. 2014c.

- 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.
- 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.
- 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.
- HIGGINS, J.; SAVOVIĆ, J.; PAGE, M. **Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0): Version 2016**.
- 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.

- 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.
- 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.
- LEE, C. K.; NOVELLO, S.; RYDÉN, 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.
- 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.
- MAMESAYA, N.; KENMOTSU, H.; TAKAHASHI, T. Successful osimertinib rechallenge in a patient with advanced non-small cell lung cancer following osimertinib-induced interstitial lung disease after treatment with nivolumab. **Invest New Drugs**, v. 35, n. 6, p. 839-841, Dec 2017.
- 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.
- MITSUDOMI, T.; AHN, M. J.; BAZHENOVA, L.; BLACKHALL, F.; HIDA, T.; MAJEM TARRUELLA, M. *et al.* Overall survival (OS) in patients (pts) with EGFR T790M-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with osimertinib: Results from two phase II studies. **Annals of Oncology**, v. 28, p. v482, 2017.
- MOK, T.; AHN, M.-J.; HAN, J.-Y.; KANG, J. H.; KATAKAMI, N.; KIM, H. *et al.* CNS response to osimertinib in patients (pts) with T790M-positive advanced NSCLC: Data from a randomized phase III trial (AURA3). **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 15_suppl, p. 9005-9005, 2017/05/20 2017.

- MOK, T. S.; WU, Y.-L.; AHN, M.-J.; GARASSINO, M. C.; KIM, H. R.; RAMALINGAM, S. S. *et al.* Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 7, p. 629-640, 2016.
- 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, 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.; 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.
- STEWART, B.; WILD, C. **IARC World Cancer Report 2014**: WHO Press 2014.
- WANG, H.; PAN, R.; ZHANG, X.; SI, X.; WANG, M.; ZHANG, L. Abivertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC and its subsequent treatment with osimertinib. **Thorac Cancer**, v. 11, n. 3, p. 594-602, Mar 2020.
- 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.; JENKINS, S.; RAMALINGAM, S.; HAN, J. Y.; DELMONTE, A.; HSIA, T. C. *et al.* Osimertinib vs platinum-pemetrexed for T790M-mutation positive advanced NSCLC (AURA3): plasma CTDNA analysis. **Journal of thoracic oncology**, v. 12, n. 1, p. S386-, 2017.
- WU, Y. L.; MOK, T. S. K.; HAN, J. Y.; AHN, M. J.; DELMONTE, A.; RAMALINGAM, S. S. *et al.* Overall survival (OS) from the AURA3 phase III study: Osimertinib vs platinum-pemetrexed (plt-pem) in patients (pts) with EGFR T790M advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI). **Annals of Oncology**, v. 30, p. ix158-, 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 2ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, metastático, EGFR-T790+

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.
Informações preliminares							
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				7 a 8
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				7 a 8
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				10 a 22

Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				24
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	x				24 a 25
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			x		25 a 26
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.			x		25
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				25
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				25
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				26
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				26 a 27
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				24 26 a 27
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder à pergunta de pesquisa.			x		NA

	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				30
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				55
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		53 a 54
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				40 a 43
	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				40 a 43
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	x				46
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				46
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				46

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
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				47 a 50

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 junho de 2018, 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 a avaliação de qualidade metodológica foi apresentada de forma conjunta dos 3 artigos.
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 à pergunta de pesquisa de forma simplificada.

Anexo 2. Resultado dos estudos incluídos

Autor	Desenho do estudo, origem	População	Intervenção e comparador	Resultados
(AKAMATSU, KATAKAMI <i>et al.</i> , 2018)	Ensaio Clínico Randomizado, fase III AURA3 NCT02151981 Open trial	63 participantes Análise de subgrupo dos Japoneses	Osimertinibe QT (pemetrexede intravenoso + carboplatina ou cisplatina)	<u>Sobrevida livre de Progressão</u> - Osimertinibe – 12,5 meses (95% CI, 6,9 - NA) - QT – Hazard ratio 0,27 (95% CI, 0,13-0,56) <u>Taxa de resposta Objetiva</u> - Osimertinibe – 70,7 % - QT – 36,4 % <u>Segurança</u> Qualquer evento adverso - Osimertinibe – 97,8 % - QT – 99,3 % Qualquer evento adverso sério - Osimertinibe – 17,9 % - QT – 25,7 %
(LEE, NOVELLO, RYDEN <i>et al.</i> , 2018)	Ensaio Clínico Randomizado AURA3 NCT02151981	419 participantes	Osimertinibe	<u>Segurança</u> Tosse Odds ratio de 1,51 (95% CI, 0,87 - 2,61) favorecendo a redução de sintomas para o

	Open trial		<p>QT (pemetrexede intravenoso + carboplatina ou cisplatina)</p>	<p>grupo Osimertinibe quando comparado a QT (p = 0,144)</p> <p>Dor no peito Odds ratio de 1,66 (95% CI, 0,83 – 3,34) favorecendo a redução de sintomas para o grupo Osimertinibe quando comparado a QT (p = 0,149)</p> <p>Dispneia Odds ratio de 2,71 (95% CI, 1,60 – 4,38) favorecendo a redução de sintomas para o grupo Osimertinibe quando comparado a QT (p < 0,001)</p> <p>Fadiga Odds ratio de 1,96 (95% CI, 1,20 – 3,22) favorecendo a redução de sintomas para o grupo Osimertinibe quando comparado a QT (p < 0,001)</p> <p>Perda de apetite Odds ratio de 2,5 (95% CI, 1,31 – 4,84) favorecendo a redução de sintomas para o</p>
--	------------	--	--	---

				grupo Osimertinibe quando comparado a QT (p < 0,001)
(MOK, WU <i>et al.</i> , 2016)	<p>Ensaio Clínico Randomizado</p> <p>AURA3 NCT02151981</p> <p>Open trial</p>	419 participantes	<p>Osimertinibe</p> <p>QT (pemetrexede intravenoso + carboplatina ou cisplatina)</p>	<p><u>Sobrevida livre de Progressão</u></p> <p>- Osimertinibe – 10,1 meses (95% CI, 8,3 – 12,3)</p> <p>- QT – 4,4 meses (95% IC, 4,2 – 5,6)</p> <p><u>Taxa de resposta Objetiva</u></p> <p>- Osimertinibe – 71 % (65 – 76 %)</p> <p>- QT – 31 % (24 – 40 %)</p> <p><u>Segurança</u></p> <p>Qualquer evento adverso</p> <p>- Osimertinibe – 98 %</p> <p>- QT – 99 %</p> <p>Qualquer evento adverso sério</p> <p>- Osimertinibe – 23 %</p> <p>- QT – 47 %</p>

Anexo 3. Certeza da evidência conforme grade.

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Novo Sobrevida livre de progressão (seguimento: média 19 meses)

3	ECR	muito grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	279 participantes	140 participantes	HR 0.30 (0.23 para 0.41) [Sobrevida livre de progressão]	39 mais por 100 (de 30 mais para 44 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
							-	33.3%		39 mais por 100 (de 30 mais para 44 mais)		

Taxa de resposta objetiva

3	ECR	muito grave	não grave	não grave	não grave	associação muito forte	197/279 (70.6%)	44/140 (31.4%)	OR 5.39 (3.47 para 8.48)	40 mais por 100 (de 30 mais para 48 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	-----	-------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------------------	-------------------	------------------------------------	---	--------------	---------

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Duração da resposta (seguimento: média 19 meses)

2	ECR	muito grave	não grave	não grave	não grave	associação muito forte	279 participantes	140 participantes	HR 6.22 (4.04 para 9.57) [Duração da resposta]	59 menos por 100 (de 67 menos para 46 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
							-	70.0%				

Taxa de controle da doença

2	ECR	muito grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	258/279 (92.5%)	104/140 (74.3%)	OR 4.76 (2.64 para 8.84)	19 mais por 100 (de 14 mais para 22 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-----	-------------	-----------	-----------	-----------	------------------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---	------------------	---------

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Redução do tumor

1	ECR	muito grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	279	140	-	Média de 21.62 % menos (15.52 menos para 27.71 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	-------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	--	---------------	---------

Mortalidade

1	ECR	muito grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	35/279 (12.5%)	26/140 (18.6%)	OR 0.63 (0.36 para 1.10)	6 menos por 100 (de 11 menos para 1 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	-------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	---------------------------------	--	---------------	---------

Eventos adversos

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ECR	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	273/279 (97.8%)	134/136 (98.5%)	OR 0.67 (0.13 para 3.40)	1 menos por 100 (de 9 menos para 1 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Eventos adversos grave

3	ECR	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	50/279 (17.9%)	35/136 (25.7%)	OR 0.63 (0.38 para 1.02)	8 menos por 100 (de 14 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	--	---------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

a. Alto risco de viés pela ferramenta RoB-2 da Cochrane

Todos os estudos incluídos fazem parte do estudo AURA3.

ANEXO 4. 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 2ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, metastático, EGFR-T790+

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.
Elementos de identificação							
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
Métodos analíticos							

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				13
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. 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.	x				14 a 18
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				10 a 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			NA
Resultados							

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		32 a 41
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				18 a 20
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				20 a 28
Discussão							
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		29
Outros							
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					30
-------------	----	--	---	--	--	--	--	----

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 outubro; 6(4): 895-898.

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

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
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. Deve ser levado em conta que se trata de um tratamento de segunda linha, o qual deve considerar como tempo de horizonte temporal somente após o início da segunda linha de tratamento.

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 5. 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 2ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, metastático, EGFR-T790+

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.
Definições fundamentais da análise							
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				5
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
Cenários a serem avaliados							
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	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				7
Definição de subgrupos							
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
Custos							
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	
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X				7 a 13
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				13 a 14
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				14
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		NA
Outros							
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.

ANEXO 6. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES.

Tecnologia: osimertinibe (TAGRISSO™)

Indicação: Tratamento 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

1. Você já aceitou de alguma instituição, que pode ser beneficiada ou prejudicada financeiramente pela análise técnica da tecnologia, algum dos benefícios abaixo?	
<ul style="list-style-type: none"> • Reembolso por comparecimento a eventos relacionados à tecnologia • Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino • Financiamento para redação de artigos ou editoriais • Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área • Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe • Algum outro benefício financeiro 	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
<ul style="list-style-type: none"> • Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa, de alguma forma, ser beneficiada ou prejudicada pela análise técnica da tecnologia? 	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
<ul style="list-style-type: none"> • Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada à proposta em análise? 	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
2. Você já atuou como perito judicial na área tema da tecnologia em análise?	
<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	
3. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na análise técnica da tecnologia?	
<ul style="list-style-type: none"> • Instituição privada com ou sem fins lucrativos • Organização governamental ou não-governamental • Produtor, distribuidor ou detentor de registro • Partido político • Comitê, sociedade ou grupo de trabalho • Outro grupo de interesse 	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não
4. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico com a análise técnica da tecnologia?	
<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	
5. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados com a análise técnica da tecnologia?	
<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	
6. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	
<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	
7. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	
<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	
8. Sua família ou pessoas que mantenham relações próximas possui(em) alguns dos conflitos de interesse listados acima?	
<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	

Caso você tenha respondido “sim” a qualquer uma das perguntas anteriores, favor especificar:

Nome:

Nome: _____

Confirmo que todas as informações declaradas são verdadeiras e completas. Comprometo-me a informar se houver qualquer mudança em alguma das questões deste formulário que possa influenciar o interesse durante o desenvolvimento das atividades.

Data: 28 de agosto de 2020

Assinatura: _____

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas (Apêndice A: Modelo de declaração de potenciais conflitos de interesses). Brasília, Ministério da Saúde, 2016. (adaptado).