

Nota Técnica 109155

Data de conclusão: 09/12/2022 11:32:39

Paciente

Idade: 62 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Viamão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 109155

CID: C34.9 - Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado

Diagnóstico: Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MESILATO DE OSIMERTINIBE

Via de administração: .

Posologia: osimertinibe 80 mg, 1 cp por dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MESILATO DE OSIMERTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia e tratamentos não medicamentosos (cirurgia, radioterapia).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MESILATO DE OSIMERTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MESILATO DE OSIMERTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MESILATO DE OSIMERTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O osimertinibe é um inibidor de tirosina quinase de terceira geração, que forma uma ligação covalente irreversível no EGFR. Esta medicação está aprovada para o tratamento de pacientes com mutação no gene EGFR, seja ela a deleção do exon 19 ou a mutação L858R no exon 21. Além disso, o osimertinibe também pode ser utilizado em pacientes com CPCNP que apresentam a variante T790M, já que essa mutação confere uma capacidade reduzida de ligação dos inibidores de tirosina quinases reversíveis (gefitinibe e erlotinibe) ao EGFR, reduzindo assim o efeito terapêutico desses fármacos e levando a progressão da doença (5).

O estudo de fase III FLAURA randomizou 556 pacientes com CPCNP avançado com mutação em EGFR virgens de tratamento para receberem osimertinibe ou tratamento com outro inibidor de tirosina quinase como gefitinibe ou erlotinibe (6). Este estudo incluiu inclusive pacientes com metástases no sistema nervoso central que apresentavam quadro neurológico estável. O grupo randomizado para tratamento com osimertinibe apresentou sobrevida livre de progressão de 18,9 meses em comparação com 10,2 meses no grupo de tratamento padrão [Hazard ratio (HR) de 0,46, com intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,37 a 0,57). O benefício em sobrevida livre de progressão foi consistente em todos os subgrupos, mesmo naqueles com metástases cerebrais. Publicação posterior relatou mediana de sobrevida global para o grupo osimertinibe de 38,6 meses em comparação com 31,8 meses para o grupo de tratamento padrão (HR de 0,80, IC95% de 0,64 a 0,997) (7). Os pacientes do grupo osimertinibe apresentaram taxa de resposta de 80% em relação a 76% do grupo de tratamento padrão. Além disso, o grupo osimertinibe apresentou menores índices de toxicidade de grau 3 ou superior em relação ao grupo de tratamento padrão (34% versus 45%).

Em relação a pacientes com mutação T790M sua eficácia clínica foi avaliada no estudo AURA3 (8). Este ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 3, randomizou 419 pacientes com CPCNP, com doença metastática, que apresentaram progressão em uso de inibidor de tirosina quinase e com mutação T790M. Os pacientes poderiam receber osimertinibe 80 mg por dia ou quimioterapia convencional. O desfecho primário do estudo foi sobrevida livre de progressão e este foi maior no grupo osimertinibe: 10,1 meses vs. 4,4 meses (HR 0,30; IC95% 0,23-0,41; $P < 0,001$). Este benefício também foi observado no grupo de pacientes com metástase em SNC: 8,5 meses vs. 4,2 meses (HR 0,32; IC95%, 0,21 a 0,49). A taxa de resposta na avaliação das lesões por exames de imagem também foi significativamente maior no grupo osimertinibe (71%; IC95%, 65 a 76) do que no grupo quimioterapia (31%; IC95%, 24 a 40). Cabe ressaltar que esta resposta foi majoritariamente estabilização da doença ou redução parcial das lesões, com somente 2% dos pacientes apresentando resposta completa. No momento final do estudo, o tempo de seguimento médio era de 8,3 meses e 140 pacientes do grupo osimertinibe haviam apresentado progressão (50%) vs. 110 pacientes do grupo quimioterapia (79%).

Os dados de sobrevida não foram reportados na primeira publicação do estudo, mas sim posteriormente (9). Estes dados devem ser vistos com cuidado, uma vez que se o paciente inicialmente randomizado para quimioterapia convencional apresentasse progressão da doença (desfecho primário) ele poderia cruzar para o braço de tratamento com osimertinibe. Dos 279 pacientes randomizados para osimertinibe, 188 morreram (67%). No grupo quimioterapia, 93 dos 140 pacientes morreram (66%), incluindo 66 pacientes que cruzaram para o grupo osimertinibe. A sobrevida média foi de 26,8 meses vs. 22,5 meses, nos dois grupos respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa (HR 0,87; IC95% 0,67 a 1,12;

P=0,277). A sobrevida estimada em 24 e 36 meses foi de 55% versus 43% e 37% versus 30%, respectivamente. Após o ajuste do cruzamento descrito acima, ainda não houve diferença estatisticamente significativa para sobrevida global (HR de 0,54, IC95% de 0,18 a 1,6). O tempo para a primeira terapia subsequente ou morte mostrou uma vantagem clinicamente significativa para o uso do osimertinibe (HR 0,21; IC95% 0,16 a 0,28; P<0,001). No momento de análise dos dados, 99/136 (73%) pacientes no braço de platina-pemetrexed passaram para osimertinibe, 66/99 (67%) dos quais morreram. Os eventos adversos mais comuns possivelmente relacionados ao tratamento do estudo foram diarreia (32%; grau ≥ 3 , 1%) e erupção cutânea (termo agrupado; 32%; grau ≥ 3 , <1%) no braço de osimertinibe, versus náusea (47%; grau ≥ 3 , 3%) no braço de platina-pemetrexed.

Uma revisão sistemática com metanálise também avaliou a eficácia clínica deste fármaco, com a inclusão de 9 ensaios clínicos do uso de osimertinibe como tratamento de segunda linha ou além (10). Em relação à resposta terapêutica, a taxa de resposta completa nos pacientes positivos para variante T790M foi de apenas 3% (IC95% 1 a 5%), com alta heterogeneidade entre o resultado dos estudos incluídos ($I^2=79\%$, P=0,003). A taxa de resposta parcial foi de 55% (IC95% 27 a 84%), também com alta heterogeneidade ($I^2=99\%$, P<0,00001). Doença estável foi observada em 14% dos casos (IC95% 5 a 22%), ($I^2=94\%$, P<0,00001) e a sobrevida livre de progressão média nos pacientes tratados foi de 10,58 meses (IC95% 9,20 a 11,97 meses), ($I^2=57\%$, P=0,07). Nesta revisão sistemática, o evento adverso de maior incidência foi diarreia com uma taxa 44% (IC95% 36 a 52%). O segundo foi rash cutâneo (42%; IC 95% 33 a 51%). Entre os eventos mais graves (grau $\geq III$) os mais comuns foram prolongamento do intervalo QT (2%; IC95% 1 a 3%), neutropenia (2%; IC95% 1 a 3%), diarreia (1%; IC95% 0 a 1%), rash cutâneo (1% IC95% 0 a 1%).

O osimertinibe é produzido pela empresa Astrazeneca do Brasil LTDA sob o nome comercial Tagrisso® na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 40 mg ou 80 mg. Em consulta à tabela da CMED em outubro de 2022 e de acordo com a prescrição médica juntada ao processo, elaboramos a tabela acima com o custo anual do tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico avaliou o osimertinibe pela primeira vez em 2016 e revisou a sua recomendação em 2020 (11,12). O comitê recomendou o uso de osimertinibe como uma opção para tratamento de pacientes com CPNPC positivo para mutação EGFR, localmente avançado ou metastático, não tratado. Essa recomendação está condicionada ao fornecimento do medicamento sob acordo comercial (com desconto) que conseguiu colocar o osimertinibe em estimativas de custo-benefício dentro do que o NICE considera um uso aceitável dos recursos do NHS.

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá avaliou o uso do osimertinibe nesse mesmo cenário clínico, e estimou benefício do fármaco; apesar disso, como a razão incremental foi de cerca de 266 mil dólares canadenses por QALY ganho, esta não foi considerada uma alternativa custo-efetiva e foi determinado que para sua incorporação seria necessário uma substancial redução de preço (13).

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de osimertinibe na condição em questão para a realidade brasileira. Em um estudo que simulou a realidade dos EUA e da China, o osimertinibe foi comparado com quimioterapia convencional e foram construídos modelos para todos os pacientes e outro para aqueles com metástase em SNC. Para a realidade dos EUA, a razão incremental de custo-efetividade foi cerca de 233 mil dólares por QALY ganho para todos os pacientes e cerca de 240 mil dólares por QALY ganho para os pacientes com metástase em SNC. Para a realidade chinesa, estes valores foram de 48 mil dólares por QALY ganho para todos os pacientes e cerca de 53 mil dólares por QALY ganho para os pacientes com metástase em SNC. Os autores concluíram que em ambas as realidades é improvável que o tratamento com osimertinibe seja custo-efetivo e que se o preço do

medicamento diminuir, o resultado econômico poderia se tornar favorável (14).

Na perspectiva do sistema de saúde inglês, um estudo foi desenvolvido para informar o NICE sobre a custo-efetividade do osimertinibe comparado com quimioterapia em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, com a mutação T790M que progrediram durante o uso de inibidor de tirosina quinase. Neste estudo, a razão incremental de custo-efetividade foi cerca de £ 42 mil por QALY ganho, quando comparada com quimioterapia convencional (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e sobrevida global para pacientes com deleção do exon 19 ou a mutação L858R no exon 21. Aumento de sobrevida livre de progressão de cerca de 6 meses para pacientes com mutação T790M e aumento da taxa de resposta ao tratamento; incerteza quanto à sobrevida global para esse grupo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: MESILATO DE OSIMERTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem evidências científicas que demonstram maior tempo de sobrevida livre de progressão e sobrevida global pacientes portadores de CPCNP metastático com deleção do exon 19 ou mutação L858R no exon 21 do gene EGFR. Além disso, existem evidências que demonstram aumento de sobrevida livre de progressão em pacientes com mutação T790M no mesmo gene. Para essa última situação há incerteza sobre aumento da sobrevida global, mas é possível que exista benefício de baixa magnitude.

Entretanto, o medicamento apresenta um custo excessivo (cerca de 350 mil reais por ano) e agências de avaliação de tecnologia em saúde de países de alta renda só consideraram esta tecnologia custo-efetiva após acordo comercial de redução de preço. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração destes aspectos econômicos, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1 - INCA: Estimativa 2018 - Incidência de câncer no Brasil. 2018.
2 - Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_CAPulmao_26092014.pdf
3 - Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002 Jan 10;346(2):92-8.
4 - Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014 Jul 31;511(7511):543-50.

- 5 - Franek J, Cappelleri JC, Larkin-Kaiser KA, Wilner KD, Sandin R. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2019 Aug;15(24):2857-2871.
- 6 - Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113. Epub 2017 Nov 18.
- 7 - Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41. Epub 2019 Nov 21.
- 8 - Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640.
- 9 - Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, Kim SW, Shepherd FA, Laskin J, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Su WC, John T, Sebastian M, Mann H, Miranda M, Laus G, Rukazenzov Y, Wu YL. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1536-1544.
- 10 - Yi L, Fan J, Qian R, Luo P, Zhang J. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2019 Jul 1;145(1):284-294.
- 11 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA416]. Published date: 26 October 2016. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta416>
- 12 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer Technology appraisal guidance [TA654]. Published: 14 October 2020. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta654/chapter/1-Recommendation>
- 13 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Tagrisso for Non-Small Cell Lung Cancer. Disponível em <https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancer-details>.
- 14 - Wu B1, Gu X2, Zhang Q3. Cost-Effectiveness of Osimertinib for EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer after Progression following First-Line EGFR TKI Therapy. *J Thorac Oncol*. 2018 Feb;13(2):184-193.
- 15 - Bertranou E1, Bodnar C2, Dansk V1, Greystoke A3, Large S1, Dyer M2. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. *J Med Econ*. 2018 Feb;21(2):113-121.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos (Evento 1 - LAUDO17, LAUDO18, LAUDO26, ATESTMED22 e Evento 24 - LAUDO7) descrevendo ser portadora de neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões (CID10: C34). A parte autora teve seu diagnóstico já com evidências de doença metastática óssea. Foi submetido à biópsia líquida que revelou mutação no gene EGFR de variante L858R. Já foi tratado com 4 ciclos de paclitaxel e carboplatina até maio de 2022. Após isso, realizou tratamento radioterápico de metástase óssea. Apresentou progressão de doença em junho de 2022 iniciando quimioterapia

com gencitabina e radioterapia de metástase de coluna cervical. Nessa situação pleiteia tratamento com osimertinibe.

O câncer de pulmão não-pequenas células (CPCNP) é o terceiro tipo de câncer mais comum no Brasil, com cerca de 35 mil novos casos todos os anos. É um dos tumores com maior letalidade, com cerca de 32 mil óbitos ao ano (1, 2). A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do paciente. Doença localizada é aquela confinada ao hemitórax de origem, mediastino e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais, passíveis de tratamento por um mesmo campo de irradiação. A presença de derrame pleural ipsilateral enseja prognóstico intermediário entre casos de doença localizada e doença extensa. Doença extensa é aquela disseminada além da fossa supraclavicular ipsilateral, incluindo-se os casos de metástases à distância (2). Uma vez detectadas metástases, a doença é incurável e o tratamento com quimioterapia está associado a sobrevida de cerca de 9 meses (3).

Cerca de 30% dos tumores apresentam alterações específicas em seu material genético chamados de driver mutations ou mutações patogênicas (4). As mais comuns são as alterações no gene EGFR, que ocorrem em cerca de 20% dos pacientes. Atualmente, o conhecimento dessas mutações pode impactar na escolha e na resposta ao tratamento. Pelas informações apresentadas no processo, o paciente apresenta um carcinoma de pulmão não-pequenas células (CPCNP) com metástases a distância (estágio clínico IV). Para este cenário clínico, o SUS tem diversas opções terapêuticas, sendo que a primeira linha de tratamento (carboplatina e paclitaxel) é o tratamento que a paciente vem recebendo.