Nota Técnica 1704

Data de conclusão: 23/01/2020 09:28:36

Paciente

Idade: 85 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 5ª VF de Porto Alegre

Tecnologia 1704

CID: -

Diagnóstico: Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exames radiológicos e genéticos.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Osimertinibe

Via de administração: Via oral

Posologia: Osimertinibe 80 mg, via oral, uma vez por dia, uso contínuo, por tempo indeterminado.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: Osimertinibe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Alternativa disponível no SUS: radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia; quimioterapia paliativa; ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, seguida ou não por radioterapia craniana; radioterapia externa, associada ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas; radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Osimertinibe

Laboratório: Astrazeneca do Brasil LTDA

Marca Comercial: Tagrisso®

Apresentação: 40 mg ou 80 mg

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 21.263,77

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Osimertinibe

Dose Diária Recomendada: 80 mg

Preço Máximo de Venda ao Governo: 21.263,77

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: Tabela da CMED no site da ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Osimertinibe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Em pacientes com CPCNP que vem em uso de outros inibidores de tirosina quinase e que apresentam progressão da doença, cerca de 60% dos pacientes apresentam uma mutação pontual no gene que codifica o EGFR (variante T790M). A presença da variante T790M reduz a capacidade dos inibidores de tirosina quinases reversíveis (Gefitinibe e Erlotinibe) de se ligarem ao EGFR, reduzindo assim o efeito terapêutico desses fármacos e levando a progressão da doença (5). O Osimertinibe é um inibidor de tirosina quinase de terceira geração, que forma uma ligação covalente irreversível no EGFR, dessa forma não sendo tão influenciado pela variante T790M.

A sua eficácia clínica foi avaliada no estudo AURA3 (6). Este ensaio clínico randomizado, aberto, de fase III, 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 apresentados recentemente em um congresso de oncologia, como resumo (7). 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 (HR 0,87; IC95% 0,67 a 1,12; P=0,277).

Uma recente revisão sistemática com metanálise também avaliou a eficácia clínica deste fármaco nesse contexto com a inclusão de 9 ensaios clínicos do uso de Osimertinibe como tratamento de segunda linha ou além (8). Em relação à resposta terapêutica, a taxa de resposta completa nos pacientes positivos para variante T790M foi de apenas 3% (IC95%, 1–5%), com alta heterogeneidade entre o resultado dos estudos incluídos (I²=79%, P=0,003). A taxa de resposta parcial foi de 55% (IC95% 27-84%), também com alta heterogeneidade (I²=99%, P<0,00001). Doença estável foi observada em 14% dos casos (IC95% 5–22%),

(I2=94%, P<0,00001) e a sobrevida livre de progressão média nos pacientes tratados foi de 10,58 meses (IC 95% 9,20 a 11,97 meses), (I2=57%, P=0,07). Nesta revisão sistemática, o evento adverso de maior incidência foi diarreia com uma taxa 44% (IC95% 36–52%). O segundo foi rash cutâneo (42%, IC 95% 33–51%). Entre os eventos mais graves (grau ≥III) os mais comuns foram prolongamento do intervalo QT (2%, IC95% 1-3%), neutropenia (2%, IC 95% 1-3%), diarreia (1%, IC95% 01%), rash cutâneo (1%, IC95% 0-1%).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: A parte autora apresenta laudo médico informando que a paciente foi diagnosticada com adenocarcinoma de pulmão, estágio clínico IV, em 2014. Já ao diagnóstico, apresentava doença metastática à distância em ossos. Desde então iniciou tratamento no CACON do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com quimioterapia citotóxica (convencional, esquema Carboplatina-Paclitaxel) permanecendo com a doença estável tanto no sítio primário (pulmão) quanto nas metástases (ossos).

Em 2015, foi realizado exame de perfil molecular, sendo constatada mutação ativadora do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, na sigla em inglês). Baseado nesse resultado, foi iniciado um inibidor do EGFR (Gefitinibe). A paciente apresentou resposta ao tratamento com Gefitinibe até 2019, com adequado controle da doença. Porém, tomografias computadorizadas efetuadas no mês de novembro/2019 evidenciaram progressão da doença em pulmão, ossos e sistema nervoso central (SNC). Diante do quadro, foi realizada nova avaliação molecular através de biópsia líquida que mostrou mutação no EGFR variante T790M, evidenciando resistência adquirida ao Gefitinibe. Diante desta nova informação, foi indicado o tratamento com Osimertinibe.

O laudo médico atesta que este fármaco tem como efeito benéfico o fato de retardar a progressão e aumentar a taxa de controle e a resposta objetiva da doença. Ainda, segundo o referido atestado, “a autora apresenta os critérios descritos para o uso do medicamento, além de ter uma doença de evolução indolente (há 4 anos com doença metastática) e metástases cerebrais, podendo derivar grande benefício do uso de Osimertinibe”. É importante ressaltar que o laudo embasa essas afirmações em estudo clínicos (trazendo as referências e a descrição dos resultados principais).

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, a 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 ambas as linhas de tratamento que a paciente utilizou até agora (primeira linha, Carboplatina-Paclitaxel; segunda

linha Gefitinibe) estão incorporadas no SUS. É importante deixar claro que a avaliação da tecnologia deve ser vista dentro deste contexto: paciente com CPCNP, com doença metastática (incluindo SNC), que apresentou progressão em uso de inibidor de tirosina quina (Gefitinibe) e com mutação T790M.

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

Conclusão

Tecnologia: Osimertinibe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar das evidências científicas demonstrarem maior tempo de sobrevida livre de progressão nos portadores de CPCNP metastático com mutação T790M com o uso do Osimertinibe, faltam evidências de aumento na sobrevida global. Além disso, não encontramos análises econômicas para a realidade brasileira. Na estimativa simplificada apresentada acima, a custo-efetividade em muito excedeu os limiares que costumam ser discutidos na literatura, que oscilam entre 1 a 3 vezes o PIB per capita (o nosso PIB per capita é de R\$ 32.747,00, o que produz um limiar de aproximadamente R\$ 100.000,00) (14,15). Agências de avaliação de tecnologia em saúde de países de alta renda só consideraram a alternativa custo-efetiva após acordo comercial de redução de preço ou incorporaram o medicamento condicionado a reavaliação. Cabe também pontuar que o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário (cerca de 250 mil reais por ano), mesmo em uma decisão isolada, é elevado, o que poderá prejudicar o equilíbrio do sistema único de saúde.

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 - 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.
7 - Wu Y-L, Mok TS, Han J-Y, Ahn M-J, Delmonte A, Ramalingam SS, Kim S-W, Shepherd FA, Laskin J, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Su W-C, John T, Sebastian M, Mann H, Miranda M, Laus G, Rukazenzov Y, Papadimitrakopoulou VA. 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, Volume 30, Issue Supplement_9, November 2019.

8 - 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.

9 - 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>

10 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer (non-small-cell, EGFR and T790M positive, metastatic) - osimertinib (CDF Review of TA416) [ID1577]. In development [GID-TA10475]. Expected publication date: 22 April 2020. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10475>

11 - 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>.

12 - 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.

13 - 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.

14 - Soares PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. Cad Saude Publica. 2017 May 18;33(4):e00040717.

15 - Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? J Bras Econ Saúde 2016; 8:58-60

NatJus Responsável: TelessaúdeRS/UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS/UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Os autores da nota técnica declaram não possuir qualquer interesse na prescrição do tratamento postulado pela demanda e tampouco mantém vínculo, incluindo patrocínios diversos, com a indústria que o produz ou com o médico que assiste à parte autora.