

Nota Técnica 72822

Data de conclusão: 19/04/2022 09:39:59

Paciente

Idade: 69 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 72822

CID: C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões

Diagnóstico: Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões

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: VO

Posologia: osimertinibe 80 mg/dia. Tomar 80 mg por via oral diariamente.

Uso contínuo? Sim

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: são diversos os esquemas de quimioterapia sistêmica recomendados pelo DDT do Ministério da Saúde com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposide, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento. Contudo, esclarece-se que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, já que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

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: 26.146,59

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 EGFR (EGFR-ITK) irreversível de terceira geração, que mostrou uma atividade em pacientes que apresentam progressão da doença quando em uso de inibidores de EGFR de primeira e segunda geração, quando a mutação de resistência T790M foi identificada (4).

O ensaio clínico de fase 3, aberto, que avaliou o uso deste medicamento neste contexto clínico, foi o estudo AURA3 (5). Foram incluídos 419 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado T790M positivo, que tiveram progressão da doença após terapia de primeira linha com EGFR-ITK, em uma proporção de 2:1 receber osimertinibe ou pemetrexede mais carboplatina ou cisplatina a cada 3 semanas por até seis ciclos; pemetrexede de manutenção foi permitido. Em todos os pacientes, a doença progrediu durante o recebimento da terapia com EGFR-TKI de primeira linha. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão. A duração mediana da sobrevida livre de progressão foi significativamente maior com osimertinibe do que com a terapia com platina mais pemetrexede (10,1 meses vs. 4,4 meses; taxa de risco 0,30; IC95% 0,23 a 0,41; $P < 0,001$). A taxa de resposta objetiva também foi significativamente maior com osimertinibe (71%; IC95% 65 a 76) do que com terapia de platina mais pemetrexede (31%; IC95% 24 a 40) (razão de chances para resposta objetiva de 5,39; IC95% 3,47 a 8,48; $P < 0,001$). A proporção de pacientes com eventos adversos de grau 3 ou superior foi menor com osimertinibe (23%) do que com a terapia com platina mais pemetrexede (47%).

Em 2020, foi publicada a análise dos dados de sobrevida global do estudo AURA3 (6). No momento da análise destes dados, 188 pacientes (67%) que receberam osimertinibe versus 93 (66%) que receberam pemetrexede e platina morreram. A razão de risco (HR) foi de 0,87 (IC95% 0,67 a 1,12; $P = 0,277$); a sobrevida global mediana foi de 26,8 meses (IC95% 23,5 a 31,5) versus 22,5 meses (IC95% 20,2 a 28,8) para osimertinibe e platina-pemetrexede, respectivamente. Estes dados devem ser vistos com cuidado, uma vez que poderia haver migração do grupo quimioterapia para o grupo osimertinibe se houvesse progressão da doença - de fato, 99/136 (73%) pacientes no braço de platina-pemetrexede passaram para osimertinibe, 66/99 (67%) dos quais morreram. Após controlar os dados para esse possível viés de confusão, foi observado um HR de 0,54 (IC95% 0,18 a 1,6) para sobrevida global, favorecendo o tratamento com osimertinibe.

Duas revisões sistemáticas também já avaliaram esta questão de pesquisa (7,8). A primeira

incluiu 47 estudos, dos quais 14 estudos foram usados para comparar a eficácia entre osimertinibe e outros EGFR-TKI ou quimioterapia (7). Pacientes tratados com osimertinibe apresentaram maior sobrevida global e sobrevida livre de progressão (HR 0,56 e 0,38, $P < 0,001$, respectivamente). Dentre os pacientes com a mutação T790, a taxa de resposta parcial com o medicamento foi de 55% e 25% dos pacientes permaneceram com doença estável. A incidência de eventos adversos graves variou de 0% a 5%, sendo o mais comum pneumonia (3%). A segunda revisão sistemática (8), incluiu somente estudos de pacientes com NSCLC avançado com mutação T790M adquirida. Um total de 1.050 pacientes foram incluídos na meta-análise. A taxa de resposta objetiva combinada de osimertinibe foi de 0,64 (IC95% 0,60 a 0,69), e a taxa de doença controlada foi de 0,89 (IC95% 0,86 a 0,92), A taxa de sobrevida livre de progressão em seis meses foi de 0,69 (IC95% 0,58 a 0,79), a taxa de sobrevida livre de progressão em um ano foi de 0,33 (IC95% 0,20 a 0,46). A sobrevida global em um ano foi de 0,69 (IC95% 0,55 a 0,84). A taxa de incidência combinada de eventos adversos de grau \geq III foi de 0,25 (IC95% 0,09 a 0,40).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta ao tratamento, aumento do tempo de sobrevida livre de progressão e do tempo de sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: MESILATO DE OSIMERTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica de boa qualidade demonstrando que o uso do osimertinibe no cenário clínico da parte autora resulta em benefícios como aumento da taxa de resposta ao tratamento, aumento da sobrevida livre de doença e aumento da sobrevida global.

Apesar disso, o medicamento possui custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Nessa linha, agências de análise de tecnologia internacionais foram desfavoráveis à sua incorporação, exceto mediante redução importante de preço. Com isso, pode-se inferir que seu custo está além de um limiar de custo-efetividade razoável para um país de média renda, como o Brasil.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]; 2020. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2 - Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão, 2014. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_CAPulmao_26092014.pdf
3 - Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, Yoshizawa A, Menju T, Nakayama E, Mino N, Iwakiri S, Sato K, Miyahara R, Okubo K, Manabe T, Date H. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. Ann Surg Oncol. 2010;17(3):889.
4 - Di Noia V, D'Aveni A, D'Argento E, Rossi S, Ghirardelli P, Bortolotti L, Vavassori V, Bria E,

Ceresoli GL. Treating disease progression with osimertinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: novel targeted agents and combination strategies. *ESMO Open*. 2021 Dec;6(6):100280.

5 - 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.

6 - 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.

7 - Liu J, Li X, Shao Y, Guo X, He J. The efficacy and safety of osimertinib in treating nonsmall cell lung cancer: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 21;99(34):e21826.

8 - Cui S, Zhang Y, Liu L, Li Y, Zhou R, Huang X, Cao S, Huo X, Wang N. The efficacy and safety of Osimertinib in advanced non-small cell lung cancer patients with Thr790Met resistance mutations: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Feb;10(2):1851-1860.

9 - Nargesi S, Dolatshahi Z, Rezapour A, Alipour V, Souresrafil A, Farabi H, Javadmoosavi SA, Safakhah M, Moradi N. Cost-effectiveness of osimertinib in the treatment of advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021 Dec 12:1-12.

10 - National Institute for Health and Care Excellence. Osimertinib for treating EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA653]. Published: 14 October 2020. Disponível em

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta653/chapter/1-Recommendations>

11 - Scottish Medicines Consortium. osimertinib (Tagrisso®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/osimertinib-tagrisso-fullsubmission-121417/>

12 - 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>

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 laudo médico informando ser portador de adenocarcinoma de pulmão, com diagnóstico em 2017. Ao diagnóstico, apresentava lesão única no pulmão direito, que foi tratada com cirurgia (segmentectomia pulmonar em abril de 2017). Em 2018, apresentou recidiva da doença - lesão óssea em íliaco esquerdo. Em avaliação genética do tumor, foi identificada deleção do éxon 19 do gene EGFR. Foi, então, tratado com radioterapia da lesão óssea (terapia local, junho e julho de 2018) e com os medicamentos afatinibe e denosumabe (terapia sistêmica, de agosto de 2018 a novembro de 2020). Em novembro de 2020, o tratamento foi interrompido porque não era mais possível mensurar a doença em exames de imagem. Em maio de 2021, houve progressão da doença identificada em tomografias. Em virtude de o paciente não ter progredido previamente aos inibidores de tirosina quinase de EGFR de primeira geração (afatinibe), o paciente passou a ser

tratado com gefitinibe (maio a outubro de 2021); entretanto, houve progressão de doença. Frente à progressão ao inibidor de tirosina quinase de primeira geração de EGFR, o paciente foi avaliado por meio de biópsia líquida para o status da mutação T790M. O exame foi realizado em novembro de 2021 e detectou a mutação de resistência, motivo pela qual é pleiteado o tratamento com osimertinibe. Segundo o laudo médico juntado ao processo, o uso deste medicamento cursa com altas taxas de resposta objetiva, aumento de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global com excelente perfil de eventos adversos/toxicidade.

No Brasil, o câncer de pulmão está entre as neoplasias mais prevalentes e entre os tumores com maior mortalidade tanto entre homens quanto entre mulheres (1). Os casos de câncer de pulmão são divididos em dois grupos, conforme seu tipo histopatológico, com a finalidade de direcionar estratégias terapêuticas e estabelecer prognóstico: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) (2). O caso em tela foi diagnosticado com CPNPC, mais precisamente adenocarcinoma.

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG), condições clínicas e preferência do paciente. O esquema terapêutico padrão para a quimioterapia prévia ou adjuvante é associação de cisplatina com etoposídeo. A quimioterapia adjuvante (realizada após tratamento cirúrgico) confere maior sobrevida para doentes com doença localizada operados. Em pacientes com doença avançada ou metastática ao diagnóstico, a quimioterapia é paliativa e resulta em modesto incremento na sobrevida mediana (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura. Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposídeo, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja indicada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de ECOG. Quando medicamento possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico (2).

Para o subtipo adenocarcinoma, a presença de mutações específicas podem direcionar o tratamento e melhorar o prognóstico. A mutação do gene ALK (sigla derivada do inglês, que corresponde a quinase de linfoma anaplásico) ocorre em cerca de 5% dos CPNPC do tipo adenocarcinoma e está associada a características clínicas específicas, incluindo ausência de história de tabagismo, idade mais jovem e células com anel de sinete ou histologia acinar. A triagem para essa alteração genética é importante, pois os tumores "positivos para ALK" podem ser sensíveis à terapia com inibidores direcionados para ALK (3). Além disso, a mutação do gene que codifica o EGFR prediz resposta aos inibidores do sítio da tirosina-quinase associada ao EGFR (EGFR-ITK), como o erlotinibe, o gefitinibe e o medicamento pleiteado no processo.