Nota Técnica 260410

Data de conclusão: 10/09/2024 17:30:18

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Rosa/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 Santo Angelo

Tecnologia 260410

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: VO

Posologia: Osimertinibe 80mg, tomar 1 comprimido 1x dia continuo até a progressão.

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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MESILATO DE OSIMERTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Sim. No SUS estão disponíveis outros esquemas como quimioterapia citotóxica e tratamentos não farmacológicos (2).

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 (4).
O estudo de fase III FLAURA randomizou 556 pacientes com CPCNP avançado com mutação em EGFR e não tratados para receberem osimertinibe ou tratamento com outro inibidor de tirosina quinase como gefitinibe ou erlotinibe (5). 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) (6). Os pacientes do grupo osimertinibe apresentaram taxa de resposta de 80% em relação a 76% do grupo de tratamento padrão. Além disso, o grupo osimerinibe 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 (7). Este ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 3, randomizou 419 pacientes 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% de 0,23 a 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% de 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% de 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 (8). 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% de 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% de 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 (9). 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 (I2=79%, P=0,003). A taxa de resposta parcial foi de 55% (IC95% 27 a 84%), também com alta heterogeneidade (I2=99%, P<0,00001). Doença estável foi observada em 14% dos casos (IC95% 5 a 22%), (I2=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), (I2=57%, P=0,07). Nesta revisão sistemática, o evento adverso de maior incidência foi diarréia 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 ?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%).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
MESILATO OSIMERTINIBE	DE80 MG COM REV13 CT BL AL AL X 30		R$ 30.617,62	R$ 398.029,06

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
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 janeiro de 2024 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 (10,11). 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 Canada? 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 (12).
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 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 (13).
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 (14).

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 nos portadores de CPCNP metastático com mutação T790M com o uso do osimertinibe comparado ao tratamento padrão com gefitinibe e erlotinibe; há incerteza sobre aumento da sobrevida global, mas é possível que exista benefício de baixa magnitude.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de

recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão [Internet]. Brasília – DF; Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_CAPulmao_26092014.pdf
3. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, Takigawa N, Tabata M, Ueoka H, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. J Thorac Oncol. maio de 2007;2(5):402–7.
4. 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 Oncology. 2019;15(24):2857–71.
5. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer. New England journal of medicine. 2018;378(2):113–25.
6. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. New England Journal of Medicine. 2020;382(1):41–50.
7. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer. New England Journal of Medicine. 2017;376(7):629–40.
8. Papadimitrakopoulou V, Mok T, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam S, et al. Osimertinib versus platinum–pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. Annals of Oncology. 2020;31(11):1536–44.
9. Yi L, Fan J, Qian R, Luo P, Zhang J. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR?mutated advanced NSCLC: A meta?analysis. International journal of cancer. 2019;145(1):284–94.
10. Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE [Internet]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta416
11. Recommendation | Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta654/chapter/1-Recommendation

12. Tagrisso for Non-Small Cell Lung Cancer – Details | CADTH [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancer-details
13. Wu B, Gu X, Zhang Q. Cost-effectiveness of osimertinib for EGFR mutation–positive non–small cell lung cancer after progression following first-line EGFR TKI therapy. Journal of Thoracic Oncology. 2018;13(2):184–93.
14. Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. Journal of Medical Economics. 2018;21(2):113–21.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - LAUDO6, ATESTMED5), trata-se de paciente sem histórico de tabagismo com diagnóstico em setembro de 2022 de adenocarcinoma de pulmão metastático. Avaliação molecular indicou mutação de EGFR. Foi submetido a tratamento com terapia alvo com gefitinibe entre outubro de 2022 e março de 2023, quando apresentou progressão da doença. Entre abril e novembro de 2023 realizou quimioterapia paliativa, porém novamente apresentou progressão do quadro. Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com osimertinibe.
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 ca?ncer de pulma?o são divididos em dois grupos, conforme seu tipo histopatolo?gico, com a finalidade de direcionar estratégias terape?uticas e estabelecer progno?stico: ca?ncer de pulma?o de pequenas ce?lulas (CPPC) e ca?ncer de pulma?o de ce?lulas na?o pequenas (CPNPC) (2). O tipo histológico adenocarcinoma e o tipo carcinoma epidermóide (ou escamoso) integra o grupo do CPNPC.
A seleção do tratamento dependerá do estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferências do paciente. Para pacientes no estágio clínico IV, as DDT do Câncer de Pulmão recomendam as seguintes abordagens terapêuticas: quimioterapia paliativa; ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, quando for o caso, 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 (2). A quimioterapia paliativa 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 medicamente possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico (2).
As diretrizes não especificam esquema para a quimioterapia paliativa de segunda linha; contudo, recomenda medicamentos antineopla?sicos em monoterapia e uso exclusivo em pacientes com boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1)(2). Para esses pacientes, não há possibilidade de cura e o prognóstico é reservado, com sobrevida global oscilando entre 7 e 9

meses (3).