

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos
em Saúde

Tagrisso[®] (osimertinibe) para o tratamento
adjuvante do câncer de pulmão não pequenas
células EGFR mutado

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Tagrisso® (osimertinibe) para o tratamento adjuvante
do câncer de pulmão não pequenas células EGFR
mutado

Rio de Janeiro - RJ

Janeiro/2024

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	9
2. RESUMO EXECUTIVO	10
3. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	18
3.1. EPIDEMIOLOGIA	18
3.2. SINTOMAS E DIAGNÓSTICO	19
3.3. CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO	19
3.4. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DO CPNPC	21
3.5. DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO DO CPNPC	22
3.6. AVANÇOS ASSISTENCIAIS E NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS	26
4. TECNOLOGIA	27
4.1. INDICAÇÃO.....	27
4.2. MECANISMO DE AÇÃO.....	27
4.3. POSOLOGIA	28
4.4. APROVAÇÃO E REGISTRO EM OUTROS PAÍSES	28
4.5. FICHA TÉCNICA.....	29
5. DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO E FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO.....	33
5.1. INCLUSÃO EM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO	33
5.2. FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO.....	34
.....	35
6. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	36
6.1. PERGUNTA ESTRUTURADA	36
6.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	37
6.3. BUSCA POR EVIDÊNCIAS	39
6.4. SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS	45
6.5. RESULTADOS.....	51
6.6 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	77
6.7 ELEMENTOS PÓS-TEXTO	80
6.8 REFERÊNCIAS.....	81
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	87
7.1 MÉTODOS.....	87

7.2 RESULTADOS	95
7.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	98
7.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO	100
7.5 REFERÊNCIAS	100
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	103
8.1 MÉTODOS	103
8.2 RESULTADOS	111
8.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	117
8.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO	119
8.5 REFERÊNCIAS	119
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	121
9.1 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	121
9.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A IMPLEMENTAÇÃO	125
9.3. CONCLUSÕES	126
10. ANEXOS	128

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidência estimada de neoplasias no Brasil para 2023.	18
Figura 2. Fluxograma terapêutico considerando tecnologias atualmente cobertas pelo Rol da ANS. .	35
Figura 3. Fluxograma terapêutico considerando a cobertura para a nova indicação do osimertinibe.	35
Figura 4. Fluxograma representando o processo de busca e seleção dos estudos pelo PROPONENTE.	46
Figura 5. Fluxograma representando o processo de atualização da busca e seleção dos estudos pelo PARECERISTA.....	47
Figura 6. Risco de viés dos estudos (PROponente).	63
Figura 7. Risco de viés dos estudos (PARECERISTA).....	63
Figura 8. Cenários de impacto orçamentário total, versão do PARECERISTA.....	115

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.	9
Quadro 2. Resumo executivo.	10
Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia.	29
Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOT) (versão do proponente e do parecerista).	36
Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista).	37
Quadro 6. Estratégias de busca completas em bases eletrônicas.	39
Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista).	42
Quadro 8. Busca realizada no ClinicalTrials.gov pelo PROPONENTE.	42
Quadro 9. Busca realizada no ClinicalTrials.gov pelo PARECERISTA.	43
Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versões do PROPONENTE e do PARECERISTA).	45
Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (PROponente).	48
Quadro 12. Estudos excluídos e razões para exclusão (PARECERISTA).	50
Quadro 13. Estudos incluídos pelo PROPONENTE.	52
Quadro 14. Características demográficas e clínicas dos pacientes no baseline do estudo ADAURA de acordo com Wu et al., 2020 (47).	53
Quadro 15. Resultados, por desfecho clínico do ECR ADAURA, a partir dos estudos incluídos pelo PROPONENTE na análise do PARECERISTA.	56
Quadro 16. Características do processo de avaliação do risco de viés.	64
Quadro 17. Componentes dos elementos pós-texto.	80
Quadro 18. Parâmetros da avaliação econômica.	87

Quadro 19. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.....	95
Quadro 20. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.....	97
Quadro 21. Componentes da discussão e conclusões.....	98
Quadro 22. Elementos pós-texto.....	100
Quadro 23. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).....	103
Quadro 24. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).....	109
Quadro 25. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.....	110
Quadro 26. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.	110
Quadro 27. Resumo dos resultados da AIO.....	112
Quadro 28. Parâmetros de custos e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).	113
Quadro 29. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).....	114
Quadro 30. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).....	116
Quadro 31. Componentes da discussão e das conclusões.....	117
Quadro 32. Elementos pós-texto.....	119
Quadro 33. Avaliação de outras agências de ATS.....	121

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estadiamento do câncer de pulmão (sistema TNM).	20
Tabela 2. Estadiamento por grupos do câncer de pulmão.	21
Tabela 3. Tratamentos para CPNPC disponíveis no sistema público e privado brasileiro.	24
Tabela 4. Terapias-alvo para CPNPC disponíveis no rol da ANS.	26
Tabela 5. Decisões de reembolso do osimertinibe em outros países.	29
Tabela 6. DUT 64 - texto atual e proposição de texto no caso de cobertura para o osimertinibe no tratamento adjuvante de câncer de pulmão.	33
Tabela 7. Cobertura de antineoplásicos orais para CPNPC na DUT 64.	34
Tabela 8. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE (PROPONENTE).	66
Tabela 9. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE (PARECERISTA).	68

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.....	128
Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.	134
Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).	139
Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).	139

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do OSIMERTINIBE PARA O TRATAMENTO ADJUVANTE APÓS RESSECÇÃO DO TUMOR EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (CPNPC) CUJO TUMOR APRESENTA MUTAÇÕES DE DELEÇÃO NO ÉXON 19 OU DE SUBSTITUIÇÃO NO ÉXON 21 (L858R) DOS RECEPTORES DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO (EGFR), visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2023.2.000166		AstraZeneca do Brasil Ltda

2. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo.

TECNOLOGIA	
Tagrisso® (osimertinibe) em adjuvância ao tratamento cirúrgico.	
INDICAÇÃO	
Tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) cujo tumor apresenta mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR).	
INTRODUÇÃO	
<p>Globalmente, o carcinoma de pulmão é o tipo de neoplasia com maior mortalidade e o segundo com maior incidência. No Brasil, representa o terceiro e quarto tipo de câncer mais incidente em homens e mulheres, respectivamente. Associado à sua alta incidência, o câncer de pulmão é um dos tipos de neoplasia mais agressiva, possuindo uma razão mortalidade/incidência de aproximadamente 0,95, com uma sobrevida em cinco anos estimada entre 10% e 15% apenas. Aproximadamente 85% dos casos correspondem a CPNPC. Para estes pacientes, é indicada a pesquisa molecular para mutações nos genes EGFR e ALK, as quais são marcadores oncogênicos que auxiliam na classificação, manejo e prognóstico da doença. Neste sentido, uma maior incidência de metástases cerebrais ou leptomenígeas tem sido relatada nos casos de câncer de pulmão positivo para mutação EGFR, incidindo, durante o curso da doença, em aproximadamente 40% (metástase cerebrais) e 5% (leptomenígeas) dos pacientes de CPNPC. O CPNPC no Brasil é diagnosticado geralmente em estágios avançados, sendo que aproximadamente 70% dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou metastática. No Brasil, 17% a 25% dos casos dos pacientes com CPNPC possuem mutação EGFR, sendo que entre pacientes com estágio IB-IIIa a porcentagem é de 17,3%. Dentre os sintomas mais comuns do câncer de pulmão, no geral, estão a tosse persistente, sangramento nas vias respiratórias, dor torácica, rouquidão, dispnéia, dor torácica, perda de peso e sensação de cansaço.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
População (P): Pacientes com CPNPC, em estágio IB a IIIA, com mutação do EGFR.	População (P): Pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), em estágio IB a IIIA, com mutação do EGFR.
Intervenção (I): Osimertinibe em adjuvância ao tratamento cirúrgico.	Intervenção (I): Osimertinibe em adjuvância ao tratamento cirúrgico.
Comparador (C): Cuidados usuais ou placebo.	Comparador (C): Cuidados usuais ou placebo.

<p>Desfechos (O): Eficácia: sobrevida livre de doença, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde.</p> <p>Segurança: eventos adversos totais e sérios, descontinuação por eventos adversos.</p>	<p>Desfechos (O): Eficácia: sobrevida livre de doença, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde.</p> <p>Segurança: eventos adversos totais e sérios, descontinuação por eventos adversos.</p>
<p>Tipos de estudos (S): Ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas.</p>	<p>Tipos de estudos (S): Ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados.</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>Os dados do desfecho primário do estudo ADAURA de sobrevida livre de doença (SLD) mostram que, no final de 24 meses, 90% dos pacientes no grupo osimertinibe (IC 95%: 84 a 93) e 44% daqueles no grupo placebo (IC 95%: 37 a 51) estavam vivos e livres de doença em 24 meses (HR para recidiva da doença ou morte: 0,17 [IC 99,06%: 0,11 a 0,26]; p-valor<0,001 qualidade da evidência alta). Em análise realizada com mais dois anos de acompanhamento do estudo ADAURA, o HR de SLD na comparação osimertinibe versus placebo foi de 0,23 (IC95% 0,18 a 0,30). Como desfecho secundário relevante, em 48 meses, a porcentagem de pacientes de estágio IB a IIIA vivos livres da doença foi de 73% (IC 95% 67 a 78) no grupo osimertinibe e de 38% (IC 95% 32 a 43) no grupo placebo, representando um número necessário para tratar (NNT) de 2,4 (certeza da evidência alta). Em relação a sobrevida global, 88% dos pacientes no grupo osimertinibe (IC 95% 83 a 91) e 78% no grupo placebo (IC 95% 73 a 82) estavam vivos após cinco anos; o risco de morte foi significativamente 51% menor no grupo osimertinibe que no grupo placebo (HR: 0,49; IC 95% 0,34 a 0,70; certeza da evidência alta).</p> <p>Em relação à segurança, os dados atualizados do estudo ADAURA, mostram que eventos adversos (EA) foram reportados em 330 pacientes (98%) do grupo osimertinibe e em 309 pacientes (90%) no grupo placebo, sendo a maior parte dos eventos de grau 1 ou 2 (eventos grau ≥ 3 ocorreram em 23% dos pacientes que receberam osimertinibe e em 14% dos pacientes que</p>	<p>As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia são baseadas em um ensaio de fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em pacientes adultos com mutação positiva de EGFR em estágio IB-IIIa completamente ressecado (definido como deleções éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição do éxon 21 [L858R]) CPNPC, o qual demonstrou que o tratamento adjuvante com osimertinibe resultou num prolongamento estatisticamente e clinicamente significativo da sobrevivência livre de doença (SLD) em comparação com o placebo e o benefício clínico se confirmou também para os desfechos secundários (sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde, eventos adversos totais e sérios, sobrevida livre de doença no SNC, recorrência locorregional ou local). O estudo foi considerado com baixo risco de viés e a evidência de alta qualidade.</p>

<p>receberam placebo). Apenas um evento adverso fatal (insuficiência respiratória após pneumonia causada por COVID-19) ocorreu no grupo osimertinibe, dois eventos fatais ocorreram no grupo placebo (embolia pulmonar e evento desconhecido). Análises de longo prazo mostram que a maioria dos pacientes em ambos os grupos relataram eventos adversos nos primeiros 12 meses de tratamento (99% dos pacientes no grupo osimertinibe, e 95% no grupo placebo). No geral, o perfil de segurança se manteve consistente com o que foi verificado inicialmente na análise primária e nos estudos de fase 3 de osimertinibe em câncer de pulmão de não pequenas células.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20231000166_PTC – Revisão Sistemática – páginas 2 e 3].</p>	
---	--

AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
----------------------------	--

<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>Foi avaliada a custo-utilidade do osimertinibe em comparação aos cuidados usuais, no tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com CPNPC cujo tumor apresenta mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição no éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR), que fizeram ou não quimioterapia adjuvante.</p> <p>O modelo foi adaptado para o contexto brasileiro, incluindo adaptação para o formato de Markov, a partir de análise econômica desenvolvida para o Reino Unido, tendo sido utilizada no processo de avaliação da tecnologia pelo <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE). O modelo, de custo-utilidade (custo por QALY ganho), possui ciclos mensais, e o horizonte de tempo é o período de vida, com censura dos participantes aos 100 anos de idade. A perspectiva de análise foi da saúde suplementar brasileira, sendo considerados custos apenas de responsabilidade de operadoras de planos de saúde, conforme Rol vigente. O desfecho primário foi custo por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho,</p>	<p>O estudo de custo-utilidade mostrou que o uso do osimertinibe é mais caro e mais efetivo na perspectiva da saúde suplementar que os cuidados usuais, considerado o comparador da análise. Falta, na descrição da metodologia da análise, transparência com relação a alguns parâmetros importantes como as probabilidades de transição geradas através de extrapolação de curvas de Kaplan Meier, e algumas referências estão incorretas para os dados de utilidade. A análise de sensibilidade determinística considerou os parâmetros principais, mas desconsiderou alguns pressupostos do modelo que podem trazer incertezas por terem como fonte a opinião de especialistas. Como resultado a análise apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 413.183,98. O demandante argumenta que esse valor poderia ser menor (R\$ 326.837,57/QALY) já que a maioria dos estados da federação possuem um acordo de isenção de impostos para a compra do osimertinibe.</p>

<p>expresso em reais, com aplicação de taxa de desconto de 5% para custos e para efetividade; o desfecho secundário de interesse foi o custo por ano de vida ganho (AVG). Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística de forma a avaliar a consistência dos resultados.</p> <p>A sobrevida total bruta foi de 14,84 anos com o uso de osimertinibe e de 11,17 anos com cuidados usuais. Os custos totais ao longo de todo o período do modelo foram de R\$ 1.354.442,43 e de R\$ 698.010,15 para osimertinibe e para cuidados usuais, respectivamente. Em relação ao número de QALYs ganhos, no modelo, pacientes em uso de osimertinibe obtiveram 7,66 QALY, frente a 6,07 nos cuidados usuais. O uso de osimertinibe esteve relacionado a um ganho de 1,59 QALYs, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 413.183,98 por QALY ganho. Considerando a taxa de desconto de 5%, o modelo resultou em uma estimativa de sobrevida de 9,40 anos para osimertinibe e de 7,56 anos para placebo, resultado em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 356.297,37 por AVG. Em um cenário alternativo, considerando a desoneração de ICMS conforme Convênio 132/2021, assumindo PF 0%, a RCUI foi de R\$ 326.837,57 por QALY, e a RCEI foi de R\$ 281.839,02 por AVG.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20231000166_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES – páginas 2 e 3].</p>	
---	--

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>Avaliação do impacto orçamentário utilizando a perspectiva da saúde suplementar brasileira, com horizonte temporal de cinco anos (2024 a 2028). Foi assumida como taxa de difusão da tecnologia 40% no primeiro ano, com incremento linear anual de 10% resultando em 80% no quinto ano. Foram considerados os custos atribuídos às operadoras de saúde, com aquisição dos medicamentos, custos de acompanhamento clínico regular e custos do</p>	<p>A análise realizada pelo proponente foi bem conduzida, com uma correção na população inicial, o que influencia o resultado.</p> <p>Nesse sentido, a AIO foi recalculada pelos pareceristas na planilha padrão da ANS, alcançando um resultado que variou de R\$ 3.279.156,06 a R\$ 13.116.624,25 no primeiro ano, e R\$ 15.129.654,43 a R\$ 40.407.999,12 no quinto ano, com uma média anual de R\$</p>

tratamento de complicações. Os custos anuais de tratamento foram derivados do modelo de custo-efetividade, de forma a captar os custos assistenciais, incluindo progressão na linha terapêutica, além das probabilidades de cada estado de saúde em questão. Comparou-se o cenário atual, sem cobertura do osimertinibe na adjuvância, com o cenário alternativo, no qual há incorporação do osimertinibe na adjuvância.

No cenário base foram estimados que 43 a 45 novos pacientes sejam elegíveis para o tratamento com osimertinibe na adjuvância anualmente, totalizando 221 pacientes incidentes entre 2024 e 2028. Destes, estimaram-se que 17 estarão em uso do medicamento no primeiro ano, totalizando 133 ao longo de cinco anos. A cobertura de osimertinibe na adjuvância geraria um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 5,1 milhões no primeiro ano e de R\$ 76 milhões acumulados em cinco anos, correspondendo a uma média anual de R\$ 0,30 centavos por beneficiário. Análises de sensibilidade mostraram valores consistentes, variando entre R\$ 52 milhões e R\$ 98 milhões em cinco anos, de acordo com os parâmetros clínicos e de custo do modelo. Considerando a isenção de ICMS para produtos oncológicos, assumindo PF 0%, em linha com convênio CONFAZ 132/2021, o impacto seria de aproximadamente R\$ 60,2 milhões.

Essa análise considerou premissas conservadoras, em especial em relação ao preço do osimertinibe, não sendo considerada a isenção de ICMS para produtos oncológicos, vigente na maioria das unidades da federação, assim como descontos atualmente aplicados às operadoras e instituições de saúde, haja vista que o osimertinibe já se encontra coberto pela ANS para outras indicações.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20231000166_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO – páginas 2 e 3].

9.737.392,41 a R\$ 30.266.345,93 ao final de 5 anos. As variações da análise de sensibilidade foram respeitadas e os únicos valores ajustados foram os da população inicial que passou de uma incidência média inicial de 44 para 56 pessoas.

<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>O osimertinibe no tratamento adjuvante de CPNPC, EGFR mutado, recebeu recomendação para cobertura/reembolso em diferentes países, incluindo Reino Unido, Canadá, Suécia, Escócia, Holanda, Itália e Alemanha. Até o presente momento, a tecnologia não foi avaliada pela CONITEC para a indicação proposta.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20231000166_PTC – Revisão Sistemática – página 3].</p>	<p>A agência canadense (CADTH) recomenda que osimertinibe seja reembolsado para terapia adjuvante após ressecção tumoral em pacientes com CPNPC em estágio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções no éxon 19 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição no éxon 21 (L858R). Osimertinibe deve ser reembolsado por um período total de 3 anos em pacientes que se beneficiam do tratamento e não tenham sintomas intoleráveis de toxicidade. Entretanto, o reembolso está condicionado à redução de preço. Seria necessária uma redução de preço de 82% para que o osimertinibe pudesse atingir uma RCEI de US\$ 50.000 por QALY em comparação com a vigilância ativa. Devido aos dados imaturos sobre a SG (janeiro, 2022), haveria alto grau de incerteza em relação aos ganhos de QALY. A agência estimou com base nos benefícios otimistas da SG associados à SLD, que uma redução de preço de 72% a 81% poderia ser suficiente para alcançar uma relação custo-eficácia com um limite de 50.000 dólares por QALY. Da mesma forma, se o cenário base do CADTH estivesse sobrestimando o benefício da SG, poderiam ser necessárias reduções adicionais de preços, superiores a 82%, para garantir a relação de custo-efetividade.</p> <p>Osimertinibe é recomendado para uso pelo NICE no <i>Cancer Drugs Fund</i> como tratamento adjuvante após ressecção completa do tumor em adultos CPNPC em estágio 1b a 3a, cujos tumores têm deleções do éxon 19 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou éxon 21 (L858R) mutações de substituição. É recomendado apenas se for utilizado por até 3 anos, ou antes, se houver recorrência da doença ou toxicidade inaceitável e a empresa fornece osimertinibe de acordo com o acordo de acesso gerido.</p> <p>Osimertinibe é aceito como monoterapia para o tratamento adjuvante após ressecção completa do tumor em pacientes adultos com CPNPC em estágio IB-IIIa, cujos tumores têm deleções do éxon 19 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (Ex19del) ou éxon 21 (L858R)</p>

	<p>mutações de substituição. Segundo <i>The Scottish Medicines Consortium</i> (SMC), o tratamento com osimertinibe está sujeito a uma regra de interrupção clínica de três anos.</p> <p>O Comitê do <i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS) considera que o benefício clínico do osimertinibe é substancial apenas como monoterapia no tratamento adjuvante após ressecção completa do tumor e após quimioterapia adjuvante, se indicado em doentes adultos com CPNPC em estágio IB-III A, cujos tumores têm deleções do éxon 19 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do éxon 21 (L858R).</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>O corpo de evidência identificado sendo gerado a partir do estudo ADAURA e análises derivadas do mesmo. Os dados de SLD mostram que, considerando a população global (estágio IB a IIIA), 89% dos pacientes no grupo osimertinibe (IC 95%: 85 a 92) e 52% daqueles no grupo placebo (IC 95%: 46 a 58) estavam vivos e livres de doença em 24 meses (HR para recidiva da doença ou morte: 0,20 [IC 99,12%: 0,14 a 0,30]; p-valor<0,001 qualidade da evidência alta). Em análise realizada com mais dois anos de acompanhamento, o HR de SLD na comparação osimertinibe versus placebo foi de 0,27 (IC95% 0,21 a 0,34). Em 48 meses, a porcentagem de pacientes vivos livres da doença foi de 70% (IC 95% 62 a 76) no grupo osimertinibe e de 29% (IC 95% 23 a 35) no grupo placebo, representando um número necessário para tratar (NNT) de 2,4 (certeza da evidência alta). O tratamento foi bem tolerado e não houve deterioração na qualidade de vida com seu uso, preocupação frequente com o uso de quimioterápicos.</p> <p>Através do modelo de custo-utilidade para a avaliação econômica do osimertinibe no tratamento adjuvante de CPNPC na saúde suplementar brasileira, foi calculado um resultado de R\$ 413.183,98 /QALY de osimertinibe versus cuidados usuais. Este resultado se baseou em parâmetros de custos adequados à população brasileira da saúde</p>	<p>As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia são baseadas em um ensaio de fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, o qual demonstrou que o tratamento adjuvante com osimertinibe resultou num prolongamento estatisticamente e clinicamente significativo da sobrevivência livre de doença (SLD) em comparação com o placebo, e o benefício clínico se confirmou também para os desfechos secundários (sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde, eventos adversos totais e sérios, SLD no SNC, recorrência locoregional ou local). O estudo foi avaliado com baixo risco de viés e evidência de alta qualidade.</p> <p>O estudo de custo-utilidade mostrou um cenário de maior custo e maior efetividade com o uso de osimertinibe em comparação aos cuidados usuais, considerando a perspectiva da saúde suplementar. O ICER encontrado foi de R\$413.183,98.</p> <p>O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do osimertinibe foi de – R\$ 151,3 milhões em comparação com o cenário atual de cuidados usuais, em um horizonte temporal de 5 anos (difusão de 80% a 100%).</p>

suplementar, além das métricas de efetividade serem oriundas de estudos avaliando a população de interesse. Como limitação é importante salientar a ausência de dados de utilidade oriundos da população brasileira, sendo optado pelo uso de parâmetros dos estudos ADAURA e FLAURA.

A estimativa de impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 76 milhões. A análise de sensibilidade determinística univariável foram realizadas para 15 parâmetros, resultando em impacto orçamentário relativamente estável, variando entre R\$ 52 milhões e R\$ 98 milhões em cinco anos. A variável com maior impacto no modelo foi a taxa de difusão, que, mesmo em um cenário de alta difusão (80 a 100%) resultou em aproximadamente R\$ 118,4 milhões.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Epidemiologia

Globalmente, carcinoma de pulmão é o tipo de neoplasia com maior mortalidade e o segundo com maior incidência, logo após do câncer de mama (1). Dentre os fatores de risco associados ao câncer de pulmão, pode ser citado, principalmente, o tabagismo (2).

No mundo, a incidência ajustada pela idade do câncer de pulmão é de 22,4 novos casos por 100 mil habitantes para o ano de 2020 (1). Sua taxa de mortalidade é de 18,0 óbitos a cada 100 mil habitantes (3). No Brasil, representa o terceiro e quarto tipo de câncer mais incidente em homens e mulheres, respectivamente (Figura 1). Sem considerar os tumores de pele não melanoma, os cânceres de traqueia, brônquio e pulmão ocupam a quarta posição entre os tipos de câncer mais frequentes. Na Região Sul, são observadas as taxas de incidência mais elevadas para homens e mulheres. Em homens, é a segunda neoplasia mais frequente nas Regiões Sul (31,54 por 100 mil) e Nordeste (12,29 por 100 mil). Nas Regiões Sudeste (17,25 por 100 mil), Centro-oeste (15,27 por 100 mil) e Norte (9,08 por 100 mil), ocupa a terceira posição. Entre as mulheres, é o terceiro câncer mais frequente na Região Sul (20,98 por 100 mil). Já nas Regiões Sudeste (13,57 por 100 mil), Centro-oeste (13,29 por 100 mil) e Norte (6,72 por 100 mil), ocupa a quarta posição. Na Região Nordeste (10,44 por 100 mil), é o quinto mais frequente (4).

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Instituto Nacional de Câncer, 2023.⁴

Figura 1. Incidência estimada de neoplasias no Brasil para 2023.

Atualmente a neoplasia de pulmão representa uma das causas mais importantes de óbito por câncer no Brasil. Associado à sua alta incidência, o câncer de pulmão é um dos tipos de neoplasia mais agressiva. Em 2020 ocorreram 28.618 óbitos por câncer de pulmão, frente a uma estimativa de incidência de 30.200 casos, gerando uma razão mortalidade/incidência de 0,95 (4,5).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, páginas 11 e 12].

3.2. Sintomas e diagnóstico

A maioria dos pacientes com câncer de pulmão é diagnosticada já em estágio avançado, uma vez que não é comum a apresentação de sinais e sintomas da doença nos estágios iniciais. No Brasil, cerca de 70% dos casos de câncer de pulmão são diagnosticados já como localmente avançados ou metastáticos (6). Dentre os sintomas do câncer de pulmão mais frequentemente observados estão a tosse persistente, presença de sangramento pelas vias respiratórias, dor torácica - que costuma piorar com respiração profunda, tosse ou riso, rouquidão, dispneia (falta de ar), perda de peso e apetite, dor óssea, dificuldade de engolir, obstrução da veia cava superior, infecções como bronquite e pneumonia que não desaparecem ou são recorrentes e sensação de cansaço ou fraqueza (7,8).

O documento das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão traz a informação sobre o processo de diagnóstico da doença, que deve ser feito com a investigação de sintomas respiratórios (tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise) e constitucionais (fadiga e emagrecimento), ou por achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito. Sendo que o diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral (9). Uma vez obtida a confirmação da malignidade e do tipo histopatológico, deve-se realizar o estadiamento clínico por tomografias de tórax e abdome total com contraste, e no caso de tumor não escamoso, prosseguir com a pesquisa de mutações-alvo (10).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, página 12].

3.3. Classificação e estadiamento

A classificação baseada no perfil histológico divide os casos em câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC), este último representando 85% dos casos (11,12). O CPNPC pode ainda ser classificado de acordo com a disseminação da doença, seguindo o

sistema internacional de estadiamento TNM, onde T a extensão do tumor primário; N descreve o grau de envolvimento de linfonodos; e M descreve a presença de metástases (Tabela 1) (13,14).

Tabela 1. Estadiamento do câncer de pulmão (sistema TNM).

T – TUMOR PRIMÁRIO	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm no maior diâmetro, circundado por pulmão e pleura visceral: T1mi - adenocarcinoma minimamente invasivo com padrão predominantemente lepidico e invasão ≤ 5mm T1a – tumor ≤ 1 cm T1b – tumor > 1 cm mas ≤ 2 cm T1c – tumor > 2 cm mas ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm mas ≤ 5 cm ou qualquer destes achados: envolvimento do brônquio principal sem envolvimento da carina, invasão da pleura visceral, associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende para a região hilar. T2a – tumor > 3cm mas ≤ 4 cm T2b – tumor > 4cm mas ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm mas ≤ 7cm ou que invade qualquer uma das seguintes estruturas: pleura parietal, parede torácica, nervo frênico, pericárdio parietal, ou nódulo(s) tumoral (ais) isolado(s) no mesmo lobo do tumor primário.
T4	Tumor >7cm ou de qualquer tamanho que invade qualquer uma das seguintes estruturas: diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, traqueia, esôfago, corpo vertebral, carina; nódulo(s) tumoral(ais) isolado(s) em outro lobo ipsilateral ao tumor primário.
N – LINFONODOS	
NX	Linfonodo regional não foi avaliado.
N0	Sem metástase em linfonodo regional.
N1	Metástase em linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou hilar ipsilateral e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta.
N2	Metástase em linfonodo mediastinal ipsilateral e/ou subcarinal
N3	Metástase em linfonodo mediastinal contralateral; hilar contralateral; escalênico ipsilateral ou contralateral; ou supraclavicular.
M – METÁSTASES À DISTÂNCIA	
MX	Metástase à distância não estudada
M0	Sem evidência de metástase à distância
M1	Metástase à distância: M1a – Nódulo (s) tumoral (ais) em lobo contralateral; tumor com nódulo pleural ou derrame pleural ou pericárdico maligno. M1b – Metástase à distância extratorácica de único órgão. M1c – Múltiplas metástases à distância em único ou múltiplos órgãos.

Fonte: American Joint Committee on Cancer.¹³

A classificação do CPNPC também é feita agrupando a classificação TNM por estágio, conforme indicado na Tabela 2.

Tabela 2. Estadiamento por grupos do câncer de pulmão.

	N0	N1	N2	N3
T1a(mi)	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVa	IVa	IVa	IVa
M1b	IVa	IVa	IVa	IVa
M1c	IVb	IVb	IVb	IVb

Fonte: American Joint Committee on Cancer.¹³

O estadiamento é importante, uma vez que define principalmente a ressecabilidade do tumor, e está associado com importantes definições terapêuticas e prognósticas.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, páginas 13 e 14].

3.4. Características genéticas do CPNPC

Aproximadamente 62% das alterações moleculares observadas no CPNPC do tipo adenocarcinoma orientam o tratamento, por essa razão, a identificação de mutações é importante para classificação e manejo da doença, possibilitando melhor prognóstico para os pacientes. As mutações mais frequentes nos tumores de CPNPC ocorrem nos genes EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico, do inglês *epidermal growth factor receptor*) e KRAS (gene homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten, do inglês *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) (15-18).

O EGFR é uma proteína transmembrana que quando ativada de forma ligante independente devido a mutações, inibe a apoptose de células tumorais e contribui para o crescimento e progressão do tumor. Em alguns casos, o EGFR também pode interagir com a via das integrinas, ativando as metaloproteinases para alterar a adesão celular, estimulando a invasão celular, e assim promover surgimento de metástases (19).

As principais mutações observadas no gene codificador do EGFR são deleções no éxon 19, a mutação L858R do éxon 21 e a mutação T790M do éxon 20 (20,21). Estudos que avaliaram a frequência de

mutações no EGFR no Brasil em pacientes com câncer de pulmão apontam que elas ocorrem entre 17% e 25% dos casos (6). Um estudo recente, em um centro oncológico de referência do Brasil, aponta a frequência de mutações em EGFR em 17,3% dos pacientes com CPNPC estágio IB-III A (22). Uma característica importante desses pacientes com mutação em EGFR é a suscetibilidade ao desenvolvimento de metástases no SNC, o que resulta em pior prognóstico. Foi verificado risco aproximadamente duas vezes maior de desenvolvimento deste tipo de metástase quando comparado a pacientes sem mutações (23).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, página 14].

3.5. Diretrizes para o tratamento do CPNPC

As opções de tratamento para câncer de pulmão são a cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas (como por exemplo a quimioterapia, imunoterapia e terapias - alvo). De acordo com a DDT do Ministério da Saúde, a cirurgia é a modalidade terapêutica com maior potencial curativo para os casos de CPNPC com doença localizada (estágios I, II e IIIA), sendo indicada para esses pacientes, contudo o diagnóstico tardio acaba tornando a maioria dos pacientes inelegíveis a essa terapia, tanto no SUS quanto na Saúde Suplementar. A radioterapia externa tem indicação nos casos de CPNPC em qualquer estágio tumoral, com finalidade curativa ou paliativa e em uso associado ou combinado com a cirurgia ou a quimioterapia. No tratamento quimioterápico, de acordo com a DDT vigente, o esquema terapêutico padrão para a quimioterapia inicial ou adjuvante é associação de cisplatina com o etoposídeo. Além deste, vários outros esquemas podem ser usados com finalidade paliativa. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, tipo histológico, perfil de toxicidade clínica, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais (9).

Na mesma linha, demais diretrizes clínico assistenciais ressaltam a importância da quimioterapia adjuvante na maioria das situações. O NCCN resalta a importância do tratamento quimioterápico adjuvante para a maioria dos pacientes, sendo prescindível apenas em pacientes de baixo risco em estágio I ou IIA e com margens cirúrgicas não comprometidas; a SBOC, por sua vez, indica para todos a partir do estágio IIA (10,24). É válido ressaltar que ambas as diretrizes já indicam o uso do osimertinibe para pacientes estágio IB a IIIA com mutação EGFR, independentemente de ter sido realizada quimioterapia adjuvante.

Embora a cirurgia tenha potencial curativo, é alto o percentual de pacientes que realiza o procedimento e em torno de 5 anos depois apresenta recorrência da doença ou vai a óbito. Entre 45% dos pacientes estágio IB e 76% dos pacientes com estágio III acabam por ter um desses desfechos, independente da quimioterapia adjuvante pós-operatória utilizada (25). Assim, tem-se buscado outras opções de tratamento para a adjuvância dos pacientes, sendo os inibidores de tirosina quinase (TKI), como o EGFR-TKI, uma das opções, caso o paciente seja portador de mutações ativadores deste gene (26-28).

Alguns estudos com outros inibidores de tirosina-quinase, como erlotinibe e gefitinibe, foram realizados previamente no cenário de adjuvância, considerando o desfecho de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG). O estudo RADIANT, estudo fase III, duplo-cego, avaliou 973 pacientes com CPNPC, EGFRm, estágio IB-IIIa, ressecados, em tratamento com erlotinibe versus placebo, randomizados 2:1. O estudo não demonstrou diferença estatística significativa para SLD (HR 0,90; IC 95%, 0,74 - 1,10; $p = 0,324$), e teve dado de SG imaturo (29). O estudo CTONG1104, fase III, avaliou um total de 222 pacientes com CPNPC, estágio II-IIIa, completamente ressecados, EGFRm, sendo randomizados 1:1 para gefitinibe versus vinorelbina mais cisplatina. O estudo demonstrou uma redução de risco de 40% para SLD (30), e não houve diferença estatisticamente significativa para SG (HR 0,92; IC 95%, 0,62 - 1,36; $p = 0,674$) (31). Os estudos fase III com inibidores de TKI no cenário de adjuvância demonstram uma redução de risco em SLD na ordem de 40%, e dados não comprovados de SG.

A Tabela 3 descreve os tratamentos disponíveis no Brasil e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento do CPNPC.

Tabela 3. Tratamentos para CPNPC disponíveis no sistema público e privado brasileiro.

Droga	Indicação	Cobertura na ANS	Incorporado no SUS
Quimioterapia			
Cisplatina	Terapia neoadjuvante e adjuvante para doença em estágio inicial; combinado com quimioterapia para doença localmente avançada e usado como tratamento sistêmico paliativo.	Sim	Sim
Carboplatina		Sim	Sim
Paclitaxel		Sim	Sim
Docetaxel		Sim	Sim
Gencitabina		Sim	Sim
Pemetrexede		Sim	Não
Vismodegibe		Sim	Sim
Antiangiogênicos			
Bevacizumabe	CPNPC não escamoso, localmente avançado, metastático ou recorrente (em primeira linha combinado à platina (com ou sem atezolizumabe, para pacientes previamente tratados com TKI) ou a erlotinibe em <i>EGFR</i> mutado).	Sim	Não
Ramucirumabe	CPNPC, <i>EGFR</i> mutado, combinado a erlotinibe como primeira linha. CPNPC localmente avançado ou metastático, combinado a docetaxel, em segunda linha.	Sim	Não
Nintedanibe	CPNPC adenocarcinoma, localmente avançado, metastático ou recorrente, como segunda linha, combinado com docetaxel.	Sim	Não
Terapia alvo			
Gefitinibe	CPNPC não escamoso, metastático ou irresecável, <i>EGFR</i> mutado.	Sim	Sim
Erlotinibe	CPNPC não escamoso, metastático ou irresecável, <i>EGFR</i> mutado.	Sim	Sim
Afatinibe	CPNPC adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, <i>EGFR</i> mutado.	Sim	Não
Osimertinibe	CPNPC avançado ou metastático, <i>EGFR</i> mutado.	Sim	Não

Osimertinibe	Tratamento adjuvante de CPNPC positivo para mutação EGFR, com ou sem quimioterapia adjuvante prévia.	Não	Não
Crizotinibe	CPNPC avançado ou metastático, ALK mutado	Sim	Sim
Alectinibe	CPNPC avançado ou metastático, ALK mutado	Sim	Não
Dabrafenibe	CPNPC metastático BRAF mutado	Não	Não
Trametinibe	CPNPC metastático BRAF mutado	Não	Não
Larotrectinibe	CPNPC metastático com mutação em NTRK1, NTRK2 ou NTRK3	Não	Não
Brigatinibe	CPNPC localmente avançado ou metastático	Sim	Não
Lorlatinibe	CPNPC localmente avançado ou metastático ALK mutado	Sim	Não
Imunoterapia			
Nivolumabe	CPNPC ressecável (≥ 4 cm ou nódulo positivo) como terapia neoadjuvante em combinação com QTX dupla a base de platina. CPNPC metastático não-EGFR, não-ALK, em combinação a ipilumamabe e platina, primeira linha CPNPC metastático, segunda linha	Sim	Não
Pembrolizumabe	CPNPC não escamoso, metastático, não EGFR ou ALK mutados, em primeira linha CPNPC adjuvante após ressecção e quimioterapia à base de platina CPNPC escamoso, metastático, com expressão PDL1 $\geq 1\%$ (pacientes EGFR ou ALK-mutados devem ter recebido terapia alvo anteriormente)	Sim	Não
Atezolizumabe	CPNPC avançado ou metastático (combinado ou não a bevacizumabe e platina), segunda linha. CPNPC metastático com expressão PD-L1 $\geq 50\%$ (ou 10% das células imunes infiltrantes), não EGFR ou ALK mutados. CPNPC adjuvante após ressecção e quimioterapia em platina, com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$)	Sim	Não
Durvalumabe	Terapia de consolidação após quimiorradioterapia para doença localmente avançada.	Sim	Não

ALK: *anaplastic lymphoma kinase*; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; BRAF: *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; CPNPC: câncer de pulmão de células não pequenas; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; NTRK: *neurotrophic tyrosine receptor kinase*; PD-L1: *programmed cell death ligand 1*; QTX: quimioterapia; SUS: sistema único de saúde; TKI: *tyrosine kinase inhibitor*.
Atualizado com decisões recentes da CONITEC e da ANS.

Fonte: Adaptado de Mathias et al., 2020 (32).

[Informações transferidas do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, páginas 15 a 17].

3.6. Avanços assistenciais e necessidades não atendidas

Atualmente o câncer de pulmão é uma das neoplasias com maior gama de necessidades não atendidas no país. Apesar da redução observada no tabagismo nas últimas décadas, o câncer de pulmão segue como a quarta neoplasia mais frequente, possuindo elevada mortalidade principalmente devido à ausência de estratégias efetivas de rastreamento, e notado atraso diagnóstico e dificuldades observadas na jornada do paciente.

Nas últimas duas décadas observa-se o desenvolvimento de terapias-alvo cada vez mais efetivas para o tratamento desta doença, que comprovadamente prolongam a sobrevida do paciente com câncer de pulmão, em especial em estágios avançados. A formulação oral dessas terapias, assim como o menor perfil de eventos adversos, tem colaborado para maior adesão ao tratamento, equidade terapêutica e maior qualidade de vida do paciente e de seus familiares.

As recentes atualizações do Rol da ANS incorporaram diversos medicamentos orais para o tratamento de câncer de pulmão, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Terapias-alvo para CPNPC disponíveis no rol da ANS.

	Tratamento adjuvante	Tratamento paliativo (tumor avançado ou metastático)
EGFR mutado	Não há	Afatinibe Erlotinibe Gefitinibe Osimertinibe
ALK mutado	Não há	Alectinibe Crizotinibe
Expressão PD-L1	Atezolizumabe	Atezolizumabe Pembrolizumabe

ALK: anaplastic lymphoma kinase; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; CPNPC: câncer de pulmão de células não pequenas; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; PD-L1: *programmed cell death ligand 1*.

Há cobertura também do nintedanibe – terapia oral – para tumor avançado ou metastático.

Atezolizumabe não foi avaliado pela ANS, possuindo cobertura conforme bula; no tratamento adjuvante, o atezolizumabe é limitado para tumores com expressão de PD-L1.

Fonte: elaboração própria.

Como observado, apesar do estágio não-metastático representar a possibilidade de cura do câncer de pulmão através do tratamento definitivo (e.g. cirurgia, radioterapia e tratamento adjuvante), atualmente não há terapias alvo-direcionadas específicas para tumores com mutações EGFR no rol da ANS. Dessa forma, pacientes com CPNPC EGFRm que tiveram ressecção tumoral, com ou sem

quimioterapia adjuvante prévia, seguem para vigilância e acompanhamento, estando, portanto, susceptíveis às taxas de recorrência e óbito da doença.

A mutação EGFR é uma das mutações mais comuns no CPNPC. O osimertinibe já está coberto pelo Rol para a população de pacientes metastáticos com gene EGFR mutado, junto a outras três alternativas: afatinibe, erlotinibe e gefitinibe. Desses medicamentos, somente o osimertinibe mostrou ganho de sobrevida global, tanto em cenário metastático quanto em cenário adjuvante, sendo, portanto, uma alternativa efetiva para pacientes com tumores ainda ressecáveis (estágios IB a IIIA), aumentando a taxa de cura destes pacientes. Adicionalmente, por possuir maior penetração hematoencefálica, é um medicamento importante no tratamento e prevenção de metástases no SNC (33).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, páginas 17 a 19].

4. TECNOLOGIA

4.1. Indicação

O osimertinibe é um EGFR-TKI indicado para (34):

- Tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) 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 primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos 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.

4.2. Mecanismo de ação

Tagrisso® (osimertinibe) é um EGFR-TKI irreversível, potente e seletivo dos EGFRs que abrigam mutações sensíveis aos EGFR-TKIs de primeira e segunda geração ou mutação T790M TKI-resistente.

Sua ação provoca a inibição da atividade do receptor, promovendo a redução do crescimento celular e diminuição da carga tumoral (34).

4.3. Posologia

O osimertinibe está disponível na forma de comprimidos revestidos nas formulações de 40 e 80 mg. A dose recomendada é de 80 mg, uma vez ao dia, por via oral. Os pacientes no contexto de adjuvância devem receber o tratamento até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável, sendo que a duração de tratamento por mais de 3 anos não foi estudada (34).

4.4. Aprovação e registro em outros países

Em 2015, o osimertinibe foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações em EGFR T790M. Este medicamento foi registrado na ANVISA em 2016 (35-37). Em 2018, a ANVISA aprovou o osimertinibe como tratamento de primeira linha, para CPNPC localmente avançado ou metastático, com mutação identificada em EGFR (38).

Em 2020, o osimertinibe recebeu a aprovação para tratamento adjuvante de pacientes com CPNPC em estágios iniciais, EGFR mutado, recendo a designação de *Breakthrough Therapy* pelo FDA (39). Em 2021, o EMA também aprovou o uso de osimertinibe como tratamento adjuvante para pacientes com CPNPC, com mutação em EGFR, após ressecção do tumor (40). Em 2021, a ANVISA aprovou o osimertinibe como tratamento adjuvante de pacientes com CPNPC, EGFR mutado, após ressecção (41).

A Tabela 5 apresenta a decisão de órgãos responsáveis pela recomendação de reembolso e/ou cobertura do osimertinibe como tratamento adjuvante de adultos com CPNPC estágio IB a IIIA, que possuem deleção em EGFR do éxon 19 ou mutação L858R. Entre elas, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, recomendou em janeiro de 2022, o uso da medicação como parte do programa “Cancer Drugs Fund” (42). A agência sueca de Benefícios Odontológicos e Farmacêuticos (*Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket - TLV*), aprovou o uso do medicamento ainda em 2017 de forma a já englobar o uso adjuvante (43). A agência do Canadá, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), aprovou a recomendação do osimertinibe em janeiro de 2022, considerando a duração de tratamento de no máximo 3 anos, interrupção do tratamento em caso de progressão, e, ainda, a aprovação ocorreu sob condições de negociação do valor da terapia (44).

Tabela 5. Decisões de reembolso do osimertinibe em outros países.

País	Órgão responsável	Resumo da decisão
Reino Unido	NICE	Aprovado em janeiro de 2022 como parte do programa “Cancer Drugs Fund”, o uso rotineiro ainda está em avaliação. ³⁸
Suécia	TLV	Aprovação dada ao osimertinibe em 2017 englobou automaticamente o uso adjuvante. ³⁹
Canadá	CADTH	Aprovação condicional em janeiro de 2022. ⁴⁰
Escócia	SMC	Aprovação em outubro de 2021. ⁴¹
Finlândia	Kela	Na Instituição de Seguro Social Kela, teve aprovação de reembolso especial em fevereiro de 2023. ⁴²
Holanda	Ministério da Saúde, Previdência e Esporte	Aprovação do reembolso em fevereiro de 2022, sob decisão temporária até dezembro de 2025. ⁴³
Itália	AIFA	Aprovação em setembro de 2022. ⁴⁴
Alemanha	G-BA	Aprovação em dezembro de 2021. ⁴⁵

AIFA: *Agenzia Italiana del farmaco*; CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; G-BA: *Gemeinsame Bundesausschuss*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; TLV: *Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket*.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, páginas 20 e 22].

4.5. Ficha técnica

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia.

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	Osimertinibe (sob a forma de mesilato de osimertinibe)
3	Nome comercial	Tagrisso®
4	Fabricante	AstraZeneca AB – Gärtunavägen – Södertälje – Suécia
5	Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil Ltda.
6	Apresentação	Comprimidos revestidos de 40 mg ou 80 mg em embalagens com 30 comprimidos.

7	Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) 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 primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos 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.
8	Indicação proposta pelo proponente	Tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).
9	Posologia e forma de administração	A dose recomendada de Tagrisso® é de 80 mg de osimertinibe, uma vez ao dia.
10	Requisitos obrigatórios	Ao se considerar o uso de Tagrisso® como terapia adjuvante após a ressecção do tumor em pacientes com CPNPC, o resultado positivo da mutação EGFR (mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R)) indica elegibilidade para o tratamento. Um teste validado deve ser realizado em um laboratório clínico usando DNA de tecido tumoral de biópsia ou amostra cirúrgica.
11	Contraindicações	Hipersensibilidade conhecida ao osimertinibe ou a qualquer outro excipiente contido na fórmula do medicamento. Tagrisso® não deve ser coadministrado com Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>).
12	Precauções	<p><u>Doença Pulmonar Intersticial (DPI)</u> - Reações adversas de DPI grave, de ameaça à vida ou fatal (por exemplo, pneumonite) foram observadas em estudos clínicos em pacientes tratados com Tagrisso®. Suspenda o medicamento 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.</p> <p><u>Eritema multiforme (EM), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)</u> - Casos de EM e NET têm sido incomumente relatados e casos de SSJ têm sido raramente relatados, em associação com Tagrisso®. Antes de iniciar o tratamento, os</p>

	<p>pacientes devem ser avisados sobre sinais e sintomas de EM, SSJ e NET. Se sinais e sintomas sugestivos de EM aparecerem, um monitoramento cuidadoso do paciente e a interrupção ou descontinuação do medicamento devem ser consideradas. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos de SSJ ou NET, o medicamento deve ser interrompido. Tagrisso® deve ser descontinuado imediatamente se SSJ ou NET forem diagnosticados.</p> <p><u>Prolongamento do intervalo QTc</u> - 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 o medicamento 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 msec, e então, reinicie o medicamento em uma dose reduzida, conforme indicação em bula. 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.</p> <p><u>Alterações na contratilidade cardíaca</u> - 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 Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), o monitoramento cardíaco, incluindo uma avaliação da FEVE no início e durante o tratamento, deve ser considerado. Assim como par os pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento.</p> <p><u>Ceratite</u> - 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.</p> <p><u>Anemia aplásica (ou aplástica)</u> - Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas de anemia aplásica, incluindo, mas não se limitando a febre persistente, hematomas, sangramento e palidez. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de anemia aplásica, deve ser considerada a monitorização cuidadosa do paciente e a interrupção ou descontinuação do</p>
--	--

		<p>medicamento. Tagrisso® deve ser descontinuado em pacientes com anemia aplásica confirmada.</p> <p><u>Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas</u> - Não influencia ou não influencia significativamente a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.</p> <p><u>Contracepção em homens e mulheres</u> - 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: 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.</p> <p><u>Gravidez</u> - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Com base em seu mecanismo de ação e nos dados pré-clínicos, o medicamento pode causar danos ao feto quando administrados a mulheres grávidas. O uso de Tagrisso® não é recomendado durante a gravidez e por mulheres com potencial de engravidar que não estejam utilizando contraceptivos.</p> <p><u>Lactação</u> - Não se sabe se Tagrisso® ou seus metabólitos são excretados no leite humano. O risco para crianças lactentes não pode ser excluído. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Tagrisso®.</p> <p><u>Fertilidade</u> - Não existem dados sobre o efeito de Tagrisso® na fertilidade humana.</p> <p><u>Diabetes</u> - Este medicamento contém açúcar (147 mg/comprimidos de 40 mg e 295 mg/comprimidos de 80 mg), portanto, deve ser usado com cautela e a critério médico em pacientes portadores de diabetes.</p>
13	Eventos adversos	Os eventos adversos descritos na bula são referentes ao estudo ADAURA e foram descritos nesse relatório.

Fonte: Bula do Tagrisso® (34). Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180254>

Comentários gerais sobre a ficha técnica
Nenhum comentário adicional.

5. DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO E FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO

5.1. Inclusão em diretriz de utilização

No sistema de saúde suplementar do Brasil, o tratamento com antineoplásicos orais está previsto na Diretriz de Utilização (DUT) nº 64 (Terapia Antineoplásica Oral para o Tratamento do Câncer), que já contempla o osimertinibe para indicação diferente à atual proposta. A alteração seria realizada no texto atual da DUT 64, com proposição apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. DUT 64 - texto atual e proposição de texto no caso de cobertura para o osimertinibe no tratamento adjuvante de câncer de pulmão.

	Substância	Localização	Indicação
Versão atual	Osimertinibe	Pulmão	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
Nova versão	Osimertinibe	Pulmão	Tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) 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 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.

CPNPC: câncer de pulmão de células não pequenas; DUT: diretriz de utilização.

Fonte: elaboração própria.

Na Tabela 7 apresentamos as terapias cobertas no Rol, considerando a incorporação para a nova indicação do osimertinibe.

Tabela 7. Cobertura de antineoplásicos orais para CPNPC na DUT 64.

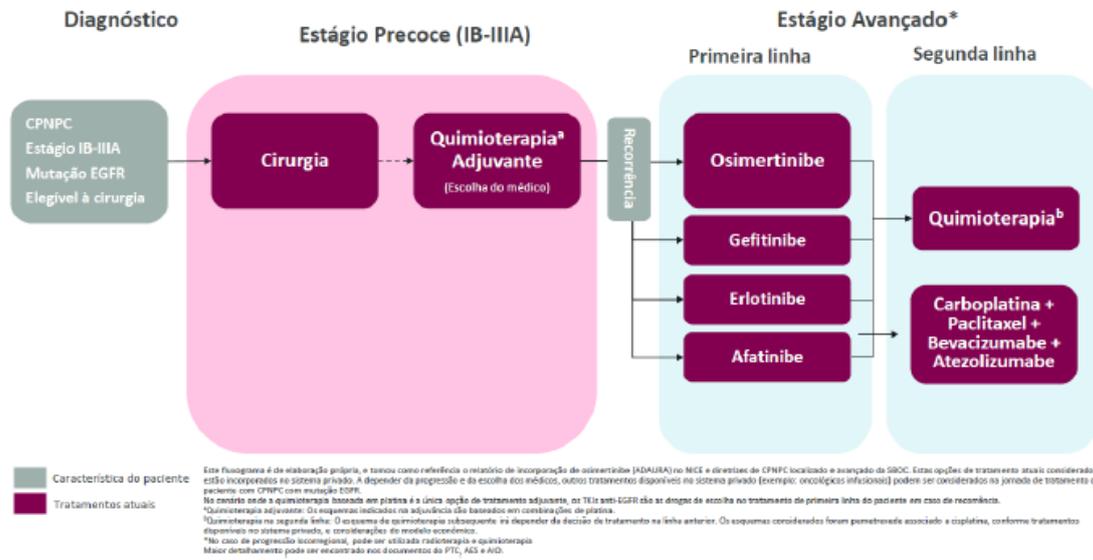
	Tratamento adjuvante	Tratamento paliativo (tumor avançado ou metastático)
EGFR mutado	Osimertinibe (indicação proposta)	Afatinibe Erlotinibe Gefitinibe Osimertinibe
ALK mutado	Não há	Alectinibe Crizotinibe
Não mutação específico	Não há	Vinorelbina Nintedanibe (em segunda linha associado a docetaxel)

ALK: *anaplastic lymphoma kinase*; CPNPC: câncer de pulmão de células não pequenas; DUT: diretriz de utilização; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, página 25].

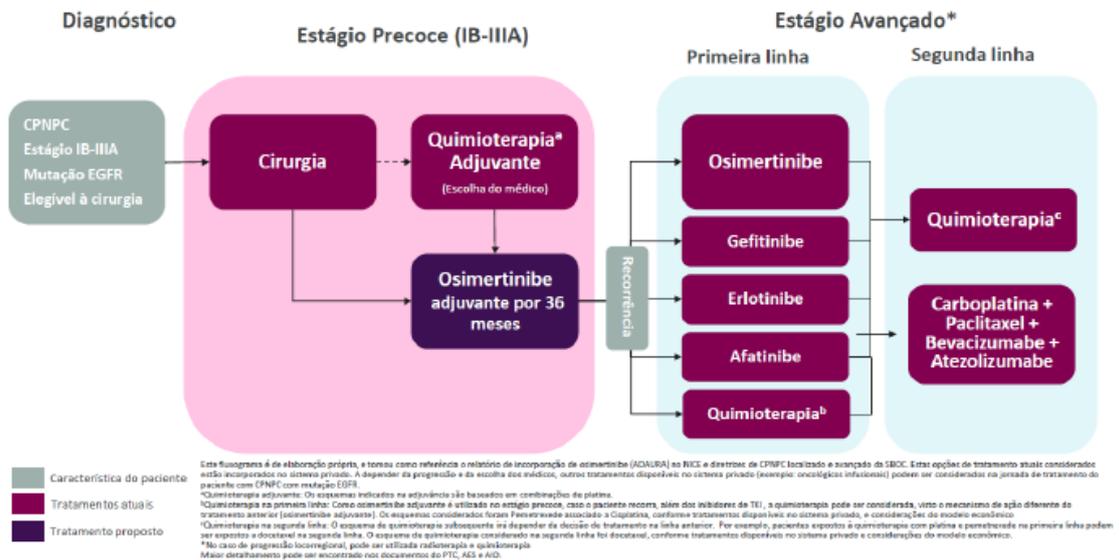
5.2. Fluxograma terapêutico

Apesar de não haver um fluxograma formal para o tratamento do CPNPC, apresentamos, a seguir, fluxograma terapêutico exemplificativo para a população-alvo do presente pedido de incorporação (estágio IB a IIIA, paciente elegível à cirurgia e com mutação EGFR éxon 19 ou 21), baseado no NCCN e SBOC, e adequado às terapias cobertas atualmente pela ANS. O fluxograma atual está apresentado na Figura 2, enquanto a nova proposição é apresentada na Figura 3.



ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; CPNPC: Câncer de pulmão não pequenas células; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico;
 Quimioterapia é indicada para pacientes em alto risco ou a partir do estágio IIB.
 Fonte: elaboração própria.

Figura 2. Fluxograma terapêutico considerando tecnologias atualmente cobertas pelo Rol da ANS.



CPNPC: Câncer de pulmão não pequenas células; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico;
 Quimioterapia é indicada para pacientes em alto risco ou a partir do estágio IIB.
 Fonte: elaboração própria.

Figura 3. Fluxograma terapêutico considerando a cobertura para a nova indicação do osimertinibe.

[Texto e figuras transferidas do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, páginas 26 e 27].

6. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas (45) ou de parecer técnico-científico (PTC) (46).

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

() Revisão sistemática.

(X) Parecer técnico-científico (PTC).

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Nenhum comentário adicional.

6.1. Pergunta estruturada

Osimertinibe utilizado em adjuvância ao tratamento cirúrgico é mais eficaz e seguro do que cuidados usuais e placebo para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, em estágio IB a IIIA, com mutação do EGFR?

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOT) (versão do proponente e do parecerista).

Componente	Proponente	Parecerista
População	Pacientes com CPNPC, em estágio IB a IIIA, com mutação do EGFR.	Pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), em estágio IB a IIIA, com mutação do EGFR.
Intervenção	Osimertinibe em adjuvância ao tratamento cirúrgico.	Osimertinibe em adjuvância ao tratamento cirúrgico.
Comparador	Cuidados usuais ou placebo.	Cuidados usuais ou placebo.
Desfechos (outcomes)	Eficácia: sobrevida livre de doença, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde.	Eficácia: sobrevida livre de doença, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde.

	Segurança: eventos adversos totais e sérios, descontinuação por eventos adversos.	Segurança: eventos adversos totais e sérios, descontinuação por eventos adversos.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado ou revisões sistemáticas.	Ensaio clínico randomizado ou revisões sistemáticas.

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICOT

Nenhum comentário adicional.

6.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOT estruturada no item 6.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no Quadro 5.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista).

Critérios	Proponente	Parecerista
Inclusão (PICOT)	<p>P: Pacientes com CPNPC, em estágio IB a IIIA, com mutação do EGFR.</p> <p>I: Osimertinibe em adjuvância ao tratamento cirúrgico.</p> <p>C: Cuidados usuais ou placebo.</p> <p>O: Eficácia: sobrevida livre de doença, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde.</p> <p>Segurança: eventos adversos totais e sérios, descontinuação por eventos adversos.</p> <p>T: Ensaio clínico randomizado ou revisões sistemáticas.</p>	<p>P: Pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), em estágio IB a IIIA, com mutação do EGFR.</p> <p>I: Osimertinibe em adjuvância ao tratamento cirúrgico.</p> <p>C: Cuidados usuais ou placebo.</p> <p>O: Eficácia: sobrevida livre de doença, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde.</p> <p>Segurança: eventos adversos totais e sérios, descontinuação por eventos adversos.</p> <p>T: Ensaio clínico randomizado ou revisões sistemáticas.</p>
Exclusão (PICOT)	Critérios que não atendessem ao acrônimo PICOT.	Critérios que não atendessem ao acrônimo PICOT.
Outros critérios	Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação.	Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade

Nenhum comentário adicional.

6.3. Busca por evidências

Quadro 6. Estratégias de busca completas em bases eletrônicas.

ID	MEDLINE via PubMed	Resultados encontrados pelo proponente (19/06/2023)	Resultados encontrados pelos pareceristas (14/12/2023)	Atualização das buscas pelos pareceristas (19/06/2023 até 14/12/2023)
#1 CPNPC	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" 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 "Non- Small-Cell Lung Carcinoma" 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 "Nonsmall Cell Lung Cancer"	97.492	101.012	3.953
#2 Osimertinibe	"osimertinib"[Supplementary Concept] OR "osimertinib" OR "AZD9291" OR "AZD-9291" OR "tagrisso"	2.602	2.845	274
#3 Ensaios clínicos randomizados	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	1.011.611	1.038.462	31.220
#4 Revisões sistemáticas	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic Cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	270.493	291.549	22.228
#5 Delineamentos	#3 OR #4	1.214.307	1.257.711	48.492

#6 Combinação	#1 AND #2 AND #5	153	168	16
ID	Embase	Resultados encontrados pelo proponente (19/06/2023)	Resultados encontrados pelos pareceristas (14/12/2023)	Atualização das buscas pelos pareceristas (19/06/2023 até 14/12/2023)
#1 CPNPC	'non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'carcinoma, non-small-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung cancer' OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma'	220.844	230.752	11.951
#2 Osimertinibe	'osimertinib'/exp OR 'azd 9291' OR 'azd9291' OR 'mereletinib' OR 'n [2 [[2 (dimethylamino) ethyl] (methyl) amino] 4 methoxy 5 [[4 (1 methyl 1h indol 3 yl) 2 pyrimidinyl] amino] phenyl] 2 propenamide' OR 'n [2 [[2 (dimethylamino) ethyl] (methyl) amino] 4 methoxy 5 [[4 (1 methyl 1h indol 3 yl) 2 pyrimidinyl] amino] phenyl] acrylamide' OR 'n [2 [[2 (dimethylamino) ethyl] (methyl) amino] 4 methoxy 5 [[4 (1 methyl 1h indol 3 yl) pyrimidin 2 yl] amino] phenyl] acrylamide' OR 'n [2 [[2 (dimethylamino) ethyl] (methyl) amino] 4 methoxy 5 [[4 (1 methyl 1h indol 3 yl) pyrimidin 2 yl] amino] phenyl] prop 2 enamide' OR 'osimertinib' OR 'osimertinib mesilate' OR 'osimertinib mesylate' OR 'tagrisso'	7.561	8.423	962
#3 Ensaios clínicos randomizados	'randomized controlled trial':it OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab	1.123.491	1.161.157	49.208
#4 Revisões sistemáticas	'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic reviews' OR 'systematic reviews as topic' OR 'network meta-analysis'/exp OR 'network meta-analyses' OR 'network meta-analysis' OR 'network metaanalyses' OR 'network metaanalysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'meta analysis (topic)/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta-analysis as topic' OR 'metaanalyses' OR 'mixed treatment comparison'	719.096	759.308	55.441

#5 Delineamento	#3 OR #4	1.691.646	1.761.745	93.945
#6 Combinação	#1 AND #2 AND #5	585	654	78
ID	Cochrane CENTRAL	Resultados encontrados pelo proponente (19/06/2023)	Resultados encontrados pelos pareceristas (14/12/2023)	Atualização das buscas pelos pareceristas (19/06/2023 até 14/12/2023)
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small- Cell Lung] explode all trees	5.751	5.892	5.892
#2	"Non-Small-Cell Lung Carcinomas"	25	25	0
#3	"Lung Carcinoma, Non-Small-Cell"	12	15	3
#4	"Carcinoma, Non Small Cell Lung"	5.860	6.005	129
#5	"Carcinoma, Non-Small Cell Lung"	5.860	6.005	129
#6	"Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"	1	1	0
#7	"Non-Small Cell Lung Carcinoma"	735	741	4
#8	"Carcinomas, Non-Small-Cell Lung"	30	33	2
#9	"Nonsmall Cell Lung Cancer"	10.245	10.590	345
#10	"Non Small Cell Lung Carcinoma"	735	741	4
#11	"Non-Small-Cell Lung Carcinoma"	735	741	4
#12	"Non-Small Cell Lung Cancer"	14.724	15.202	480
#13 CPNPC	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	15.577	16.073	497
#14	Osimertinib	411	442	31
#15	Tagrisso	23	23	0
#16	AZD9291	45	47	2
#17 Osimertinibe	#12 OR #13 OR #14 / Correção: #14 OR #15 OR #16	418	451	33
#18 Combinação	#11 AND #16 Correção: #13 AND #17	387	420	33

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca

O PROPONENTE realizou busca por ensaios clínicos randomizados (ECR) ou revisões sistemáticas (RS) nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL, no dia 19 de junho de 2023. Não foram consideradas restrições de data e idioma de publicação.

Na estratégia utilizada para a busca na base Cochrane CENTRAL, o PROPONENTE cometeu equívoco ao combinar os termos correspondentes à tecnologia (Osimertinibe, Tagrisso e AZD9291) e ao final ao combinar os blocos (#17 e #18), o que foi corrigido pelo PARECERISTA.

O PARECERISTA avaliou as estratégias de buscas elaboradas pelo PROPONENTE. Foram conferidos os termos padronizados indexados (MeSH para PubMed, Emtree para Embase), seus sinônimos e termos livres pertinentes ao tema utilizados na construção de cada bloco. Em seguida, as estratégias foram validadas em uma nova busca (14/12/2023) realizada nas três bases de dados e por meio de uma avaliação quantitativa dos resultados encontrados.

O PARECERISTA considerou como adequadas as estratégias elaboradas pelo PROPONENTE. As buscas foram atualizadas utilizando filtro de datas (19/06/2023 até 14/12/2023). Todos os resultados recuperados foram avaliados pelo PARECERISTA.

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista).

Fonte	Proponente	Parecerista
1	ClinicalTrials.gov	ClinicalTrials.gov
2	Não informado	Busca manual em listas de referências incluídas

Quadro 8. Busca realizada no ClinicalTrials.gov pelo PROPONENTE.

Termos utilizados	Resultados
Termos relacionados à doença e ao medicamento osimertinibe, para identificar estudos não localizados na busca em bases de dados ou, ainda, estudos em andamento.	Foram identificados sete protocolos de estudos, dos quais um atenderia aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática (NCT02511106). Os resultados de um desses protocolos (NCT02511106, referente ao estudo ADAURA) já foram publicados, e incluídos nessa revisão sistemática.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, páginas 30 e 31].

Quadro 9. Busca realizada no ClinicalTrials.gov pelo PARECERISTA.

Termos utilizados	Resultados
Busca realizada em 26/12/2023: Carcinoma Non-small-cell Lung osimertinib Applied Filters: Active, not recruiting; Completed; Terminated. Study Type: Interventional. Study Phase: Phase 3, Phase 4.	Foram identificados 16 protocolos, dentre eles o estudo ADAURA (NCT02511106). Nenhum deles, exceto o estudo mencionado, atendeu aos critérios de inclusão.

Nº	Protocolo CT	Título	Selecionado (SIM/ NÃO)	Motivo
1	NCT02296125	AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	NÃO	Comparador
2	NCT02474355	Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC	NÃO	População
3	NCT03853551	Osimertinib Study in Indian Patients	NÃO	População
4	NCT02411448	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Previously Untreated Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC (RELAY)	NÃO	Intervenção
5	NCT04035486	A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy as 1st Line Treatment in Patients With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA2)	NÃO	População e intervenção
6	NCT04816214	Study Evaluating Efficacy and Safety of Capmatinib in Combination With Osimertinib in Adult Subjects With Non-small Cell Lung Cancers as Second Line Therapy	NÃO	Intervenção
7	NCT02454933	Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours	NÃO	Intervenção e comparador
8	NCT02959749	Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer	NÃO	População e intervenção
9	NCT02511106	AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete	NÃO	Incluído pelo proponente

		Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy.		
10	NCT03521154	A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib Following Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (LAURA)	NÃO	População e intervenção
11	NCT05493501	Aumolertinib With Chemotherapy or Alone Compared With Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer	NÃO	Intervenção e comparador
12	NCT04487080	A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	NÃO	População e intervenção
13	NCT02151981	AZD9291 (Osimertinib) Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	NÃO	Intervenção
14	NCT05388669	A Study of Lazertinib With Subcutaneous Amivantamab Compared With Intravenous Amivantamab in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	NÃO	Intervenção e comparador
15	NCT04988295	A Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination With Platinum-Based Chemotherapy Compared With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure (MARIPOSA-2)	NÃO	Intervenção
16	NCT04413201	AFAMOSI: Efficacy and Safety of Afatinib Followed by Osimertinib Compared to Osimertinib in Patients With EGFR mutated/T790M Mutation Negative Nonsquamous NSCLC	NÃO	Intervenção

Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Carcinoma%20Non-small-cell%20Lung&intr=osimertinib&aggFilters=phase:3%204,status:com%20ter%20act,studyType:int&limit=100>

Comentários gerais sobre buscas adicionais

Nenhum comentário adicional.

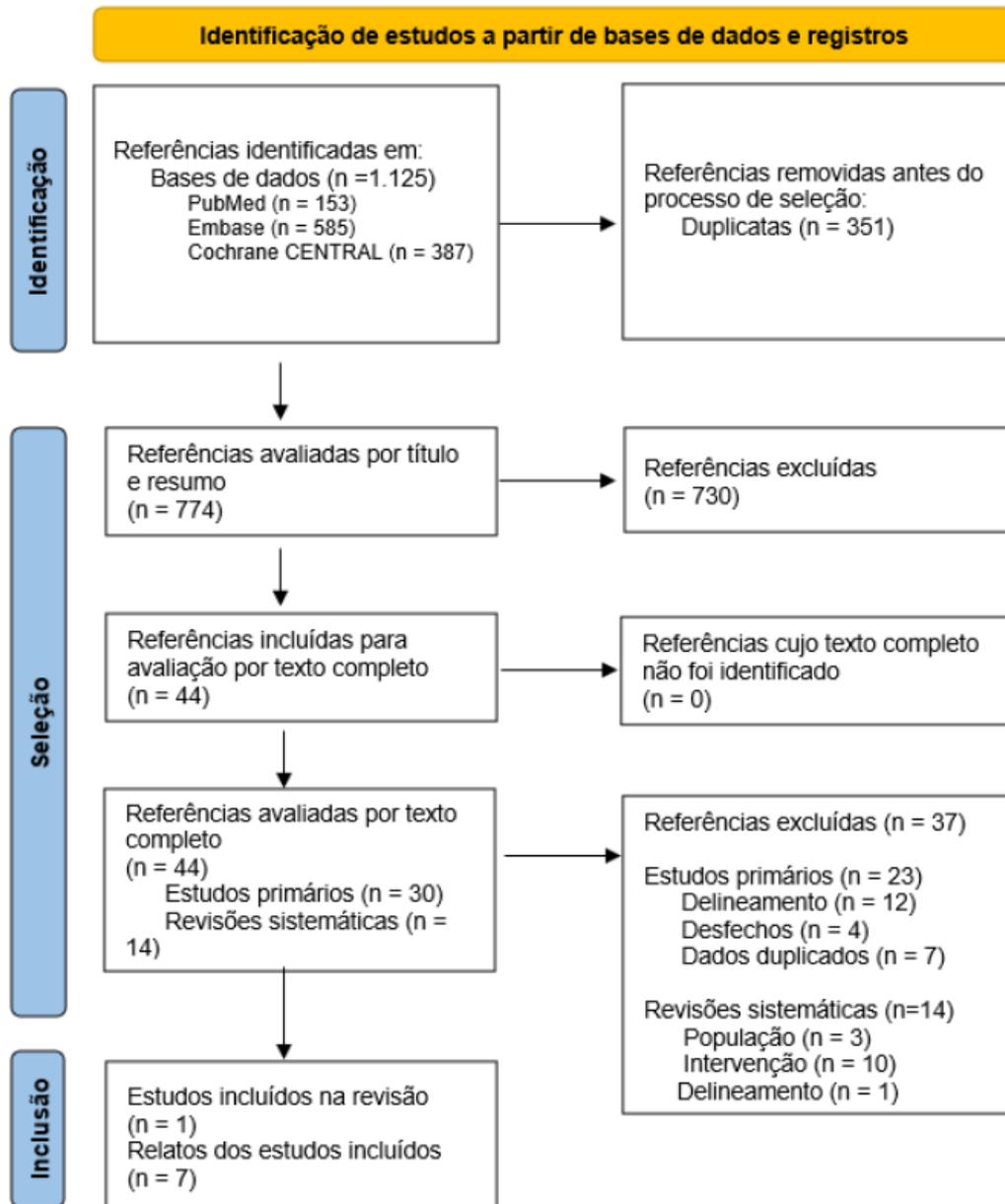
6.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versões do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Plataforma	Não informado	Inadequado	EndNote e Rayyan Intelligent Systematic Review
Revisores envolvidos	Dois revisores independentes	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Terceiro revisor consultado em casos de discrepância	Adequado	Consenso entre os dois revisores
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Organização dos dados	Não informado	Inadequado	Microsoft Office Excel®
Revisores envolvidos	Realizada por um revisor e conferida por segundo revisor	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Não informado	Inadequado	Consenso entre os dois revisores

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
<p>O PROPONENTE não informou quais gerenciadores de referências, ferramentas ou plataformas foram utilizadas na etapa de seleção dos estudos e nem o software utilizado no processo de extração dos dados. É recomendado utilizar uma planilha para extração dos dados.</p> <p>A etapa de extração de dados dos estudos selecionados pode ser realizada por um avaliador, segundo as Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos (46). Contudo, para minimizar a ocorrência de erros, os quais podem causar impacto nos resultados de um estudo, sugere-se que a extração seja feita por dois avaliadores independentes, se possível, e que as discordâncias sejam resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.</p>

O PARECERISTA utilizou o gerenciador de referências EndNote para unir os resultados das buscas nas três bases de dados e excluir duplicatas. A seguir exportou os resultados para o Rayyan, onde foi realizada a seleção por títulos e resumos. As referências selecionadas nessa etapa foram avaliadas por leitura do texto completo e as selecionadas ao final tiveram seus dados extraídos para uma planilha do Microsoft Office Excel. As etapas de seleção e extração de dados foram realizadas por dois revisores independentes, com divergências solucionadas em consenso.



Fonte: elaboração própria.

Figura 4. Fluxograma representando o processo de busca e seleção dos estudos pelo PROPONENTE.

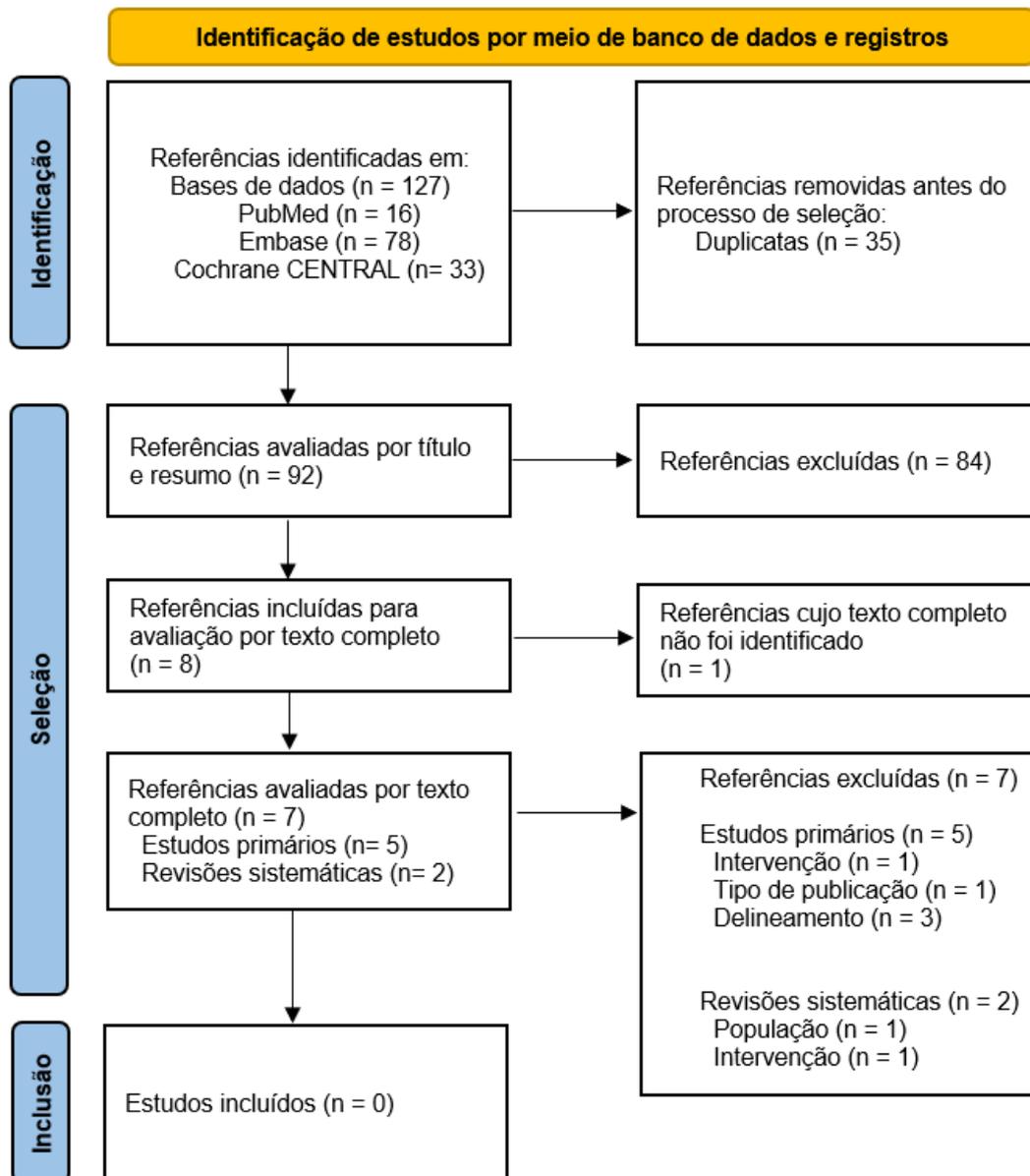


Figura 5. Fluxograma representando o processo de atualização da busca e seleção dos estudos pelo PARECERISTA.

Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

Nenhum comentário adicional.

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (PROPONENTE).

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Wu 2021 ¹	A plain language summary of results from the ADAURA study: osimertinib after surgery for patients who have early-stage EGFR-mutated non-small cell lung cancer	Delineamento
Wu 2018 ²	ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection	Delineamento
Tsuboi 2020 ³	Osimertinib adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR mutated (EGFRm) NSCLC (ADAURA): Central nervous system (CNS) disease recurrence	Desfecho
Tsuboi 2021 ⁴	Neoadjuvant Osimertinib with/without Chemotherapy vs Chemotherapy for EGFR Mutated Resectable NSCLC: NeoADAURA	Delineamento
Tsuboi 2019 ⁵	Frequency of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in stage IB-IIIa EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (NSCLC) after complete tumour resection	Desfecho
Tsuboi 2022 ⁶	Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from ADAURA	Dados duplicados
Reck 2020 ⁷	Frequency of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in stage IB-IIIa EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) after complete tumour resection	Desfecho
Patil 2022 ⁸	Adjuvant osimertinib in EGFR mutant early stage NSCLC: does HRQOL influence decisions?	Delineamento
Osoegawa 2022 ⁹	First Line Osimertinib in Lung Cancer Patients with Postoperative Recurrence	Delineamento
Ortega-Franco 2022 ¹⁰	ADAURA: The Splash of Osimertinib in Adjuvant EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer	Delineamento
Majem 2021 ¹¹	Patient-Reported Outcomes from ADAURA: osimertinib as Adjuvant Therapy in Patients with Resected EGFR Mutated (EGFRm) NSCLC	Dados duplicados
John 2020 ¹²	Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIa EGFR mutation-positive (EGFRm) NSCLC after complete tumour resection: ADAURA	Dados duplicados
Herbst 2020 ¹³	Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB-IIIa EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA	Dados duplicados
Herbst 2017 ¹⁴	Adaaura: PHIII, double-blind, randomized study of osimertinib vs placebo in EGFR mutation-positive NSCLC post-tumor resection	Delineamento
Choi 2021 ¹⁵	Cost evaluation of adjunctive osimertinib use in resected epidermal growth factor receptorpositive non-small cell lung cancer	Delineamento
Cheema 2021 ¹⁶	Modelling long-term survival outcomes in patients with stage (stg) IB-IIIa EGFR-mutated NSCLC from the ADAURA trial	Delineamento
Rose 2020 ¹⁷	Osimertinib Called ""Home Run"" for EGFR-Mutant NSCLC"	Delineamento
Schmid 2021 ¹⁸	Prevalence, Treatment Patterns and Long-Term Clinical Outcomes of Patients with EGFR Positive Resected Stage IB-IIIa NSCLC	Delineamento
Wu, 2022 ¹⁹	Osimertinib as adjuvant therapy in patients with resected EGFR-mutated stage IB-IIIa non-small cell lung cancer: updated results from ADAURA	Dados duplicados

Zhao, 2022 ²⁰	Efficacy and safety of adjuvant EGFR-TKIs for resected non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis based on randomized control trials	Intervenção
Zhang, 2022 ²¹	Deconstructing ADAURA: It is Time to Forgo Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Resected IB-IIIa EGFR+ NSCLC (Except with RB Alterations?) When Adopting Adjuvant Osimertinib	Delineamento
Raphael, 2019 ²²	Adjuvant epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (tkis) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): A systematic review and meta-Analysis	Intervenção
Liu, 2020 ²³	The efficacy and safety of osimertinib in treating nonsmall cell lung cancer: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis	Intervenção
Li, 2022 ²⁴	Efficacy and safety of osimertinib for patients with EGFR-mutated NSCLC: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies	População
Jie, 2020 ²⁵	The role of adjuvant targeted therapy for postoperative EGFR mutant non-small cell lung cancer: A network meta-analysis	Intervenção
Cui, 2022 ²⁶	A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with EGFR mutation of resected non-small cell lung cancer	Intervenção
Cheng, 2019 ²⁷	A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer	Intervenção
Chen, 2021 ²⁸	Adjuvant EGFR-TKIs for Patients With Resected EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 1,283 Patients	Intervenção
Chen, 2018 ²⁹	Curative effectiveness and safety of osimertinib in the treatment for non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of the experimental evidence	População
Wu, 2022 ³⁰	Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes from ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR Mutated NSCLC	Dados duplicados
Li, 2022 ³¹	Efficacy of adjuvant EGFR inhibitors and impact of clinical factors in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: A meta-Analysis	Intervenção
Gil-Sierra, 2023 ³²	Efficacy of therapies in non-small-cell lung cancer with egfr exon 20 insertion mutations: a systematic review	População
Zhao, 2023 ³³	Epidermal growth factor receptor inhibitors as adjuvant treatment for patients with resected non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials	Intervenção
Lian, 2023 ³⁴	The Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in Reduction of Mortality from Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis	Intervenção
Tsutani, 2023 ³⁵	Adjuvant Osimertinib vs. Placebo in Completely Resected Stage IA2-IA3 EGFR-Mutated NSCLC: ADAURA2	Delineamento
Chmielecki, 2023 ³⁶	Analysis of acquired resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer from the AURA3 trial	Desfecho
John, 2022 ³⁷	LBA5 Long-term tolerability of adjuvant osimertinib in patients with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) from ADAURA. Ann Oncol. 2022;33:S1548.	Dados duplicados

[Informações transferidas do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, Apêndice 1, páginas 85 e 86].

Quadro 12. Estudos excluídos e razões para exclusão (PARECERISTA).

Nº	Estudo (autor, ano)	Título	Motivo
1	Almutairi et al, 2023	EPH133 Real-World Effectiveness of Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with EGFR Mutation: Systematic Review and Meta-Analysis.	Sem informação sobre a população elegível. Resumo de congresso.
2	Chen et al, 2023	A real-world study comparing perioperative chemotherapy and EGFR-tyrosine kinase inhibitors for treatment of resected stage III EGFR-mutant adenocarcinoma.	Intervenção e outro delineamento de estudo.
3	Feng et al, 2023	Characteristics of Real-World Study: Taking the Observational Study of Osimertinib in Patients with EGRF Mutation-Positive NSCLC as an Example.	Artigo não recuperado na íntegra. Solicitação ao autor por e-mail e ResearchGate sem resposta.
4	Herbst et al, 2023	Overall survival analysis from the ADAURA trial of adjuvant osimertinib in patients with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC).	Resumo para sessão plenária. Apresenta dados do estudo ADAURA.
5	Muthusamy et al, 2023	Clinical and financial implications of ADUARA trial on a real-world population.	Outro delineamento de estudo. Apresenta dados do estudo ADAURA.
6	Soo et al, 2023	TARGET: A Phase II, Open-Label, Single-Arm Study of 5-Year Adjuvant Osimertinib in Completely Resected EGFR-Mutated Stage II to IIIB NSCLC Post Complete Surgical Resection	Protocolo de estudo fase II. Sem resultados para extração.
7	Zhang et al, 2023	Rational application of EGFR-TKI adjuvant therapy in patients with completely resected stage IB-IIIa EGFR-mutant NSCLC: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized controlled trials.	Intervenção.

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão

O ensaio clínico randomizado de fase III ADAURA (NCT02511106) ainda está em andamento com previsão de finalização no ano de 2030 e o TARGET (NCT05526755) é um estudo fase II que avalia pacientes com CPNPC em estágio II a IIIB.

6.5. Resultados

6.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE incluiu sete publicações em seu PTC (Quadro 13) (47-53), todos os estudos são relacionados ao ensaio clínico randomizado de fase III ADAURA (NCT02511106), duplo cego e controlado por placebo, conduzido com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de osimertinibe no tratamento adjuvante de pacientes com CPNPC com mutação do EGFR.

Nas buscas nas bases bibliográficas, o PARECERISTA identificou sete publicações que atenderam aos critérios de elegibilidade adotados neste RAC, das quais nenhuma foi incluída. Três delas eram resumos de congressos: uma com população não reportada (Almutairi et al, 2023) e duas relacionadas ao ECR ADAURA já incluído pelo PROPONENTE (Herbst et al, 2023 e Muthusamy et al, 2023). Uma referência não pôde ser avaliada por falta de acesso ao texto completo (Feng et al, 2023), apesar de tentativas de contato com os autores. Das três publicações restantes, após realizar a leitura completa do texto, o PARECERISTA optou por não as incluir. Uma foi excluída por comparar intervenções diferentes sem apresentar análise de subgrupo específica para osimertinibe (Chen et al, 2023); uma revisão sistemática com meta-análise analisou vários inibidores de tirosina quinase, porém o único ECR que avaliou osimertinibe foi o do ADAURA (Zhang et al, 2023) e uma terceira publicação referida ao ECR TARGET apresentava um ensaio em fase II, ainda sem resultados (Soo et al, 2023).

Na atualização das buscas por novos ensaios clínicos, o PARECERISTA identificou no registro Clinical Trials.gov 16 ensaios clínicos que atenderam aos critérios de elegibilidade adotados neste RAC, dos quais nenhum foi incluído. O ECR ADAURA já havia sido incluído pelo PROPONENTE e os outros não atenderam aos critérios da população alvo e/ou correspondiam a diferentes intervenções ou comparadores (Quadro 9).

O PROPONENTE descreveu as características da população que participa do único ensaio identificado, o ECR ADAURA e elas são apresentadas no Quadro 14.

Quadro 13. Estudos incluídos pelo PROPONENTE.

AUTOR / ANO	POPULAÇÃO	DESFECHOS	RESULTADOS PUBLICADOS
Wu et al., 2020 (47)	n= 682 (1:1) osimertinibe n=339 placebo n=343	SLD, SG, EA totais e sérios, descontinuação por EA	Dados até 17 /01/2020
Herbst et al., 2023 (48)	n= 682 (1:1) osimertinibe n=339 placebo n=343	SLD, SG, EA totais e sérios, descontinuação por EA	Atualização até 11/04/2022
Jie et al., 2022 (49)	NR	SLD, SG, EA totais e sérios, descontinuação por EA	Complementa resultados
Majem et al., 2022 (50)	n= 682 (1:1) osimertinibe n=339 placebo n=343	QVRS	Dados até 17 /01/2020
John et al., 2023 (51)	n= 682 (1:1) osimertinibe n=339 placebo n=343	QVRS, EA totais e sérios, descontinuação por EA	Atualização até 11/04/2022
Wu et al., 2022 (52)	n= 410/682 (1:1) osimertinibe n=203 placebo n=207	SLD (com ou sem quimioterapia)	Análise exploratória
Tsuboi et al., 2023 (53)	n= 682 (1:1) osimertinibe n=339 placebo n=343	SG, EA totais e sérios	Dados até 27/01/2023

SLD=Sobrevida Livre de Doença, SG=Sobrevida Global, EA=Eventos Adversos, QVRS=Qualidade de Vida relacionada à Saúde.

[Quadro elaborado pelo PARECERISTA a partir do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000149_PTC - Revisão Sistemática, página 32-37].

Quadro 14. Características demográficas e clínicas dos pacientes no baseline do estudo ADAURA de acordo com Wu et al., 2020 (47).

	Osimertinibe (n = 339)	Placebo (n = 343)
Sexo		
Feminino	68	72
Idade (anos)		
Mediana	64	62
Intervalo	30 a 86	31 a 82
Tabagismo		
Histórico		
Sim	32	25
Não	68	75
Status		
Passado	31	24
Nunca	68	75
Atual	1	1
Maço/ano – meses		
Mediana	22	18
Intervalo	0 a 360	0 a 130
Raça		
Asiático	64	64
Não-asiático	36	36
Status de desempenho da OMS^a		
0	64	64
1	36	36
Estágio AJCC^b		
IB	32	32
II	34	34
IIIA	35	34
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	96	97
Adenocarcinoma acinar	25	24
Adenocarcinoma papilífero maligno	13	13

Adenocarcinoma maligno	54	55
Adenocarcinoma bronqueolveolar	3	4
Adenocarcinoma sólido com formação de muco	1	1
Não-adenocarcinoma	4	3
Carcinoma de glândula brônquica (sem outra especificação)	< 1	1
Carcinoma adenoescamoso maligno	1	1
Outros	2	1
Tipo de ressecção do câncer de pulmão		
Lobectomia	97	94
Outros	< 4	6
Ressecção em manga	<1	1
Bilobectomia	2	2
Pneumonectomia	1	3
Linfonodos regionais		
N0	41	42
N1	29	28
N2	31	30
Tipo de mutação EGFR na randomização ^c		
Ex19del	55	55
L858R	45	45
p.Thr790Met	1	1
Quimioterapia adjuvante		
Sim	60	60
Não	40	40

^a Um status de desempenho da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 0 indica que o paciente está totalmente ativo e capaz de realizar todas as atividades pré-doença sem restrições, e um status de desempenho da OMS de 1 indica que o paciente está restrito em atividade física extenuante, mas é capaz de deambular e realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária, como o trabalho doméstico leve ou trabalho de escritório.

^b O estadiamento foi determinado de acordo com a sétima edição do Cancer Staging Manual of the American Joint Comitê de Câncer (AJCC).

^c O status mutacional do EGFR na randomização foi testado centralmente. Os pacientes podem ter tido mais de uma mutação EGFR.

Dados são apresentados como % de pacientes, exceto quando indicado de outra forma.

EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; Ex19del: deleção no éxon 19; L858R: mutação de ponto no éxon 21 (p.Leu858Arg); p.Thr790Met: mutação de resistência T790M.

Fonte: adaptada de Wu et al., 2020.⁴⁸

[Tabela transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000149_PTC - Revisão Sistemática, páginas 35-36]

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos pelo PROPONENTE atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos na síntese de evidências (PTC).

Destaca-se, entretanto, que todos os estudos estão relacionados ao ECR ADAURA, apresentando resultados de eficácia, segurança e qualidade de vida aos três anos de seguimento (Wu, 2020; Majem, 2022) (47,50), que foram atualizados dois anos depois, completando cinco anos de seguimento (Herbst, 2022; John, 2023) (48,51), houve também uma subanálise em uma coorte de população chinesa (Jie, 2022) (49) complementando os resultados publicados inicialmente. Análises exploratórias pré-especificadas foram apresentados em publicações mais recentes (Wu, 2022; Tsuboi, 2023) (52,53).

Por esse motivo, foram analisados pelo PARECERISTA os dados por desfecho clínico do ECR ADAURA para a síntese de resultados.

Na busca atualizada pelo PARECERISTA e depois da análise, não foram incluídos resultados de novos estudos.

No ECR ADAURA o tratamento foi planejado para 3 anos, a menos que o câncer voltasse ou o paciente interrompesse o tratamento devido a outros critérios de descontinuação, como efeitos colaterais. A análise dos dados primários foi reportada em 2020 (*follow up* de três anos), e em 2022, foi realizada uma análise atualizada dos dados coletados durante o estudo (*follow up* adicional de dois anos).

6.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados foram reportados nas páginas 32 a 72 do dossiê de evidências clínicas submetido pelo PROPONENTE (20232000166_PTC - Revisão Sistemática). Apresentam-se predominantemente na forma narrativa, além de 24 figuras e 10 tabelas.

De acordo com o PICOT do PROPONENTE, consideram-se desfechos de eficácia: sobrevida livre de doença, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde, e segurança: eventos adversos totais e sérios, descontinuação por eventos adversos.

Os resultados por desfecho de eficácia e segurança do ECR ADAURA foram apresentados pelo PROPONENTE por estudo, de forma separada e narrativa seguindo a ordem cronológica das publicações.

No Quadro 15 o PARECERISTA apresenta os resultados reportados nos estudos incluídos, relacionados ao ECR ADAURA, por desfecho clínico relevante.

Quadro 15. Resultados, por desfecho clínico do ECR ADAURA, a partir dos estudos incluídos pelo PROPONENTE na análise do PARECERISTA.

Desfechos	Resultados	Interpretação
Sobrevida Livre de Doença (48)	<p>Follow-up 3 anos População total (IB-III A) HR: 0,20 (IC 99,12%: 0,14 – 0,30) P<0.001</p> <p>Estágio II-III A HR: 0,17 (IC 99,6%: 0,11 – 0,26) P<0.001</p> <p>Follow-up adicional de 2 anos População total (IB-III A) HR: 0,27 (IC 95%: 0,21 – 0,34) A taxa de SLD em 4 anos foi de 73% (osimertinibe) e 38% (placebo)</p> <p>Estágio II-III A HR: 0,23 (IC 95%: 0,18 – 0,30) A taxa de SLD em 4 anos foi de 70% (osimertinibe) e 29% (placebo)</p>	<p>Segundo os resultados após o seguimento de três anos, os pacientes em estágio IB-III A que receberam osimertinibe apresentaram uma diminuição de risco na progressão da doença de 80% em comparação aos que receberam placebo. Quando analisada a população em estágio II-III A, a diminuição de risco na progressão da doença foi de 83% entre os que receberam osimertinibe em comparação aos que receberam placebo. Ambos resultados estatisticamente significativos.</p> <p>Após o seguimento adicional de dois anos, os pacientes que receberam osimertinibe apresentaram uma diminuição de risco na progressão da doença de 73% em comparação aos que receberam placebo. Quando analisada a população em estágio II-III A, a diminuição de risco na progressão da doença foi de 77% entre os que receberam osimertinibe em comparação aos que receberam placebo. Ambos resultados estatisticamente significativos.</p>

<p>Sobrevida Global (53)</p>	<p>Follow-up 5 anos População total (IB-III A) Osimertinibe= 88% Placebo= 78% HR: 0,49 (IC 95,03%: 0,34 – 0,70) P<0.001</p> <p>Estágio II-III A Osimertinibe= 85% Placebo= 73% HR: 0,49 (IC 95,03%: 0,33 – 0,73) P<0.001</p>	<p>Segundo os resultados após o seguimento de cinco anos, os pacientes em estágio IB-III A quanto os pacientes em estágio II-III A que receberam osimertinibe apresentaram uma diminuição do risco de morte de 51% em comparação aos que receberam placebo.</p> <p>Ambos resultados estatisticamente significativos.</p>
<p>Eventos Adversos Totais e sérios (48, 51)</p>	<p>EA totais Osimertinibe= 98% (330) Placebo= 90% (309)</p> <p>EA de grau ≥ 3 Osimertinibe= 23% Placebo= 14%</p> <p>EA sérios Osimertinibe= 20% Placebo= 14%</p> <p>EA relacionados ao medicamento em estudo (todos os graus) Osimertinibe= 91% Placebo= 58%</p>	<p>Os EA mais comumente relatados (de todas as causalidades) foram diarreia (osimertinibe 47% vs placebo 20%), paroníquia (27% vs 1%) e pele seca (25% vs 7%). Doença pulmonar intersticial foi relatada no grupo de osimertinibe 11(3%), mas nenhum caso no grupo placebo 0 (0%); a maioria dos EA foram de grau 1 ou 2 e nenhum foi fatal.</p> <p>Os EAs de grau ≥ 3 mais comuns foram diarreia (n= 9, 3%), estomatite (n = 6, 2%), pneumonia (n = 4, 1%) e prolongamento do intervalo QTc (n = 4, 1%) no grupo osimertinibe, que também foram relatados em um (<1%), zero, quatro (1%) e um (<1%) pacientes no grupo placebo, respectivamente. Os efeitos cardíacos foram relatados em 19 (6%) e nove (3%) pacientes nos grupos de osimertinibe e placebo, respectivamente.</p> <p>Entre os EAs sérios, mais frequentemente relatados estão pneumonia, relatada em cinco pacientes (1%) no grupo de</p>

		osimertinibe e em quatro pacientes (1%) no grupo de placebo.
Qualidade de vida (50,51)	<p>Média basal (DP) scores</p> <p>PCS</p> <p>Osimertinibe= 47,09 (7,4)</p> <p>Placebo= 46,61 (7,4)</p> <p>MCS</p> <p>Osimertinibe= 46,37 (10,4)</p> <p>Placebo= 46,82 (10,8)</p> <p>MMMR ajustado pela DMQ</p> <p>A seguir são apresentadas as medidas para PCS e MCS no baseline e na semana 96:</p> <p>PCS</p> <p>Osimertinibe= 1,13 (IC 95%: 0,54–1,72)</p> <p>Placebo= 2,31 (IC 95%: 1,70–2,91)</p> <p>MCS</p> <p>Osimertinibe= 1,34 (IC 95%: 0,60–2,08)</p> <p>Placebo= 2,68 (IC 95%: 1,92–3,44)</p> <p>As diferenças encontradas foram:</p> <p>PCS = -1.18 (-2.02 a -0.34)</p> <p>MCS = -1.34 (-2.40 a -0.28)</p> <p>Tempo de Deterioração (TDD)</p> <p>População total (IB-III A)</p> <p>Sem deterioração clinicamente significativa ou morte:</p>	<p>A QVRS foi avaliada usando o questionário de saúde SF-36 versão 2, que mede o estado geral de saúde de um paciente com um período recordatório de 4 semanas. O SF-36 coleta pontuações de 36 itens em oito domínios de saúde [Funcionamento Físico, Limitações de Papel – Físico, Vitalidade, Percepções Gerais de Saúde, Dor Corporal, Função Social, Limitações de Papel - Emocional e Saúde Mental] e produz duas pontuações agregadas ponderadas, o resumo do componente físico (PCS) e o resumo do componente mental (MCS).</p> <p>A pesquisa SF-36 mediu a QVRS no início do estudo, na semana 12, na semana 24 e a cada 24 semanas até a recorrência, conclusão do tratamento ou descontinuação. Data limite de dados: 11/04/2022.</p> <p>Com base nas definições do manual de pontuação SF-36 (3ª edição) se consideram diferenças clinicamente significativas, os valores ± 2 para PCS e ± 3 para MCS, nos componentes físico e mental, respectivamente.</p> <p>Segundo os resultados apresentados, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nos componentes PCS e MCS avaliados pelo SF-36, bem como para qualquer dos domínios da saúde avaliados (Tabela 1, Ref. 50), quando comparados o osimertinibe e o placebo.</p> <p>O TDD foi definido como o tempo desde a randomização até a primeira piora clinicamente importante, confirmada na avaliação subsequente, ou morte por</p>

	<p>PCS: Osimertinibe= 81%, Placebo= 84%</p> <p>MCS: Osimertinibe= 81%, Placebo= 81%</p> <p>Com deterioração clinicamente significativa ou morte:</p> <p>PCS: HR=1,17 (IC 95% 0,82–1,67)</p> <p>MCS: HR=0,98 (IC 95% 0,70–1,39)</p>	<p>qualquer causa na ausência de piora clinicamente importante, desde que a morte tenha ocorrido dentro de duas consultas de avaliação a partir da última avaliação de QVRS, e independentemente de o paciente ter abandonado o tratamento do estudo ou recebido outra terapia anticâncer antes da deterioração dos sintomas⁵⁰.</p> <p>Os resultados mostraram que os pacientes não experimentaram uma deterioração clinicamente significativa ou morte, em ambos os braços de tratamento tanto na avaliação do componente PCS quanto do MCS. Entre os que apresentaram deterioração clinicamente significativa ou morte, não houve diferença estatisticamente significativa entre os braços osimertinibe e placebo para ambos os componentes avaliados PCS e MCS.</p> <p>O estudo também encontrou que não houve diferenças entre os braços osimertinibe e placebo no TTD para todos os domínios de saúde do SF-36, com HRs variando de 0,68 a 1,19.</p>
<p>Sobrevida Livre de Doença no SNC (48)</p>	<p>Follow-up 3 anos População total (IB-III A) HR: 0,18 (IC 95%: 0,10 – 0,33)</p> <p>Follow-up adicional de 2 anos População total (IB-III A) HR: 0,36 (IC 95%: 0,23 – 0,57)</p> <p>Estágio II-III A HR: 0,24 (IC 95%: 0,14 - 0,42)</p>	<p>Segundo os resultados após o seguimento de três anos, os pacientes em estágio IB-III A que receberam osimertinibe apresentaram uma diminuição de risco na progressão da doença no SNC de 82% em comparação aos que receberam placebo.</p> <p>Após o seguimento adicional de dois anos, os pacientes que receberam osimertinibe apresentaram uma diminuição de risco na progressão da doença no SNC de 64% em comparação aos que receberam placebo. Quando analisada a</p>

		população em estágio II-IIIa, a diminuição de risco na progressão da doença no SNC foi de 76% entre os que receberam osimertinibe em comparação aos que receberam placebo. Ambos resultados estatisticamente significativos.
Recorrência local/regional e distante (48)	<p>População total (IB-IIIa) Osimertinibe= 27% (93/339) Placebo= 60% (205/343)</p> <p>Metástase locorregional Osimertinibe= 12% (42/339) Placebo= 23% (78/343)</p> <p>Metástase distante Osimertinibe= 13% (45/339) Placebo= 31% (107/343)</p> <p>Metástase locorregional e distante Osimertinibe= 2% (6/339) Placebo= 6% (20/343)</p>	Menos pacientes tiveram recorrência da doença com osimertinibe do que com placebo nos locais de recorrência mais comuns: pulmão, SNC, gânglios linfáticos e ossos.

SLD=Sobrevida Livre de Doença, SG=Sobrevida Global, EA=Eventos Adversos, DP=Desvio padrão, QVRS=Qualidade de Vida relacionada à Saúde, MMR=Modelo Misto de Medidas Repetidas, DMQ=Diferença dos mínimos quadrados, TDD= Tempo de Deterioração.

[Quadro elaborado a partir dos resultados apresentados em formato de texto no documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000149_PTC - Revisão Sistemática, página 32-72].

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

Os resultados do ECR ADAURA foram analisados em dois períodos de seguimento (*follow up* de três anos e posteriormente nos dois anos seguintes), foram apresentados os valores estimados dos desfechos de forma separada no Quadro 15. Adicionalmente, vale esclarecer que para alguns desfechos o período de seguimento total não chegou a completar os cinco anos.

Para todos os desfechos clínicos avaliados mostraram benefício clínico com o uso de osimertinibe, estatisticamente significativo, apresentando diminuição de risco de morte, de progressão da doença em geral e no SNC e menor recorrência de metástase. A qualidade de vida não apresentou diferenças clinicamente significativas entre os grupos de tratamento e placebo.

Os EA relacionados ao medicamento em estudo, em todos os graus, segundo avaliação dos pesquisadores, estiveram presentes em 98% dos pacientes tratados com osimertinibe e 58% do grupo placebo. Houve diferença entre os grupos quanto aos EA de grau ≥ 3 e EA sérios de 6% a mais com o osimertinibe comparado ao placebo.

Parece pertinente destacar que os resultados avaliados correspondem a um único ensaio clínico randomizado multicêntrico de fase III ADAURA (NCT02511106), com previsão de finalização para completude dos dados no ano de 2030. Isto consitui uma limitação quanto à validade externa dos resultados encontrados. Por outro lado, alerta para a necessidade do monitoramento dos dados até o término do estudo, considerado o uso prolongado do tratamento e os níveis de tolerabilidade dos pacientes ao longo dos anos.

Nesse sentido, seria recomendável direcionar a indicação do tratamento (osimertinibe 80mg, via oral, 1 vez ao dia) para o perfil dos pacientes que reúnem as características da coorte avaliada no ECR ADAURA, conforme descrevemos a seguir:

- Pacientes adultos (≥ 18 anos) com CPNPC de estágio IB-III A (AJCC 7ª edição) ou estágio IIA a IIIB (AJCC 8ª edição) completamente ressecado com uma mutação de sensibilização EGFR confirmada (deleção do éxon 19 e/ou mutação de substituição do éxon 21 L858R), com ou sem quimioterapia adjuvante pós-operatória. [O estudo ADAURA excluiu pacientes que receberam qualquer outro tratamento anterior (ou seja, quimioterapia pré-operatória, radioterapia pré ou pós-operatória e inibidores de tirosina quinase de EGFR)].
- Os pacientes devem iniciar o tratamento com osimertinibe dentro de 10 semanas após a ressecção cirúrgica completa se a quimioterapia adjuvante não tiver sido administrada [para

garantir que a cura pós-operatória completa ocorreu], ou dentro de 26 semanas se a quimioterapia adjuvante (quimioterapia dupla à base de platina, máximo de 4 ciclos) tiver sido administrada [para garantir que os pacientes se recuperem das toxicidades da terapia].

- Os pacientes devem ter um status de desempenho da OMS de 0 ou 1 (equivalente a ECOG 0 ou 1) e não apresentar comorbidades relevantes significativas. [O estudo ADAURA excluiu pacientes com status de desempenho da OMS > 1 e pacientes com doença cardíaca ou pulmonar significativa (como: prolongamento do intervalo QTc, doença pulmonar intersticial)].
- Os pacientes devem ser monitorados regularmente quanto à toxicidade e recorrência da doença. [No estudo ADAURA, os pacientes foram monitorados quanto à segurança no início do estudo e nas semanas 2, 4 e 12, e depois a cada 12 semanas até que o tratamento fosse concluído ou descontinuado. As avaliações radiológicas para recorrência da doença ocorreram às 12 e 24 semanas, e depois a cada 24 semanas até o ano 5, e depois anualmente].
- O tratamento com osimertinibe deve ser interrompido em caso de recorrência da doença ou toxicidade inaceitável, conforme foi realizado no estudo ADAURA.

AJCC= American Joint Committee on Cancer, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

6.5.3 Risco de viés e qualidade metodológica dos estudos incluídos

6.5.3.1 Risco de viés

O PROPONENTE avaliou o risco de viés de acordo com a ferramenta *Risk of Bias* 2.0 (Rob-2.0) (54). Foram avaliados os desfechos de maior relevância clínica: SLD, SG, eventos adversos e qualidade de vida (Figura 6). Os estudos de subanálise ou resumos de congresso não foram avaliados formalmente.

Na sequência é apresentada a avaliação do risco de viés pelo PARECERISTA (Figura 7).

A avaliação de viés dos desfechos foi realizada a partir das publicações do estudo de ADAURA. A avaliação do desfecho de sobrevida livre de doença e eventos adversos levou em consideração os estudos Wu et al., 2020 (47) (análise em 24 meses) e Herbst et al., 2023 (48) (análise em 48 meses). No desfecho de sobrevida global a avaliação levou em consideração o estudo Tsuboi et al., 2023 (53). O desfecho de qualidade de vida foi avaliado pelos estudos Majem et al., 2022 (50) e John et al., 2023

(51). O estudo ADAURA apresentou baixo risco de viés em todos os desfechos avaliados, devido a sua metodologia robusta, não sendo identificados vieses na condução e reporte dos achados do estudo.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Sobrevida livre de doença (24 e 48 meses)	+	+	+	+	+	+
Eventos adversos (24 e 48 meses)	+	+	+	+	+	+
Sobrevida global (60 meses)	+	+	+	+	+	+
Qualidade de vida (24 e 48 meses)	+	+	+	+	+	+

Círculos verdes representam baixo risco de viés, círculos amarelos representam algumas preocupações e círculos vermelhos representam alto risco de viés.

D1: Viés no processo de randomização;

D2: Desvios da intervenção pretendida;

D3: Viés devido a dados faltantes;

D4: Viés na aferição dos desfechos; D5: Viés no relato dos desfechos.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 6. Risco de viés dos estudos (PROPONENTE).

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, página 72].

<u>Desfechos</u>	<u>Publicações</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Avaliação Global</u>	
Sobrevida livre de doença (24 e 48 meses)	Wu et al., 2020 e Herbst et al., 2023	+	+	+	+	+	+	+
Sobrevida global (60 meses)	Tsuboi et al., 2023	+	+	+	+	+	+	!
Eventos adversos (24 e 48 meses)	Wu et al., 2020 e Herbst et al., 2023	+	+	+	+	+	+	-
Qualidade de vida (24 e 48 meses)	Majem et al., 2022 e John et al., 2023	+	+	+	+	+	+	
		+	+	+	+	+	+	
								D1
								D2
								D3
								D4
								D5

Figura 7. Risco de viés dos estudos (PARECERISTA).

Quadro 16. Características do processo de avaliação do risco de viés.

Crítérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Ferramenta	RoB 2.0	Adequado	RoB 2.0
Revisores envolvidos	Dois revisores independentes	Adequado	Um revisor
Resolução divergências	Terceiro revisor em caso de discrepância	Adequado	Um revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés
<p>As avaliações do PROPONENTE e do PARECERISTA foram concordantes.</p> <p>De acordo com o PARECERISTA, todos os cinco domínios avaliados foram considerados com baixo risco de viés. A randomização foi realizada por meio de números aleatórios gerados via Sistema Interativo de Resposta de Voz (IVRS)/ Sistema Interativo de Resposta Web (IWRS). O protocolo do estudo informou que a sequência de alocação foi ocultada e administrada centralmente. As características no baseline foram equilibradas entre os dois grupos. O estudo ADAURA foi duplo-cego, sendo que o medicamento ativo e os comprimidos de placebo eram idênticos e foram apresentados na mesma embalagem para garantir o cegamento. Foi utilizada análise de intenção de tratar. Os dados que produziram os resultados apresentados para os desfechos foram analisados e revisados pelo Comitê Independente de Monitoramento de Dados (IDMC), de acordo com o plano de análise pré-especificado no protocolo do estudo.</p>

6.5.3.2 Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio da metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (55) para os desfechos de maior relevância clínica: SLD, SG, qualidade de vida e eventos adversos.

Segundo o PROPONENTE, a qualidade da evidência foi classificada como alta para todos os desfechos. Por se tratar de ensaios clínicos randomizados, a análise da qualidade da evidência partiu da

classificação alta, não ocorrendo penalização em outros domínios. A avaliação completa é apresentada na Tabela 1.

A qualidade da evidência realizada pelo PARECERISTA também foi considerada como alta para todos os desfechos avaliados (Tabela 2).

Tabela 8. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE (PROPONENTE).

Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
Sobrevida global em estágio II a IIIA^A							
470 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	Tamanho de efeito grande	⊕⊕⊕⊕ Alta	A mediana de seguimento foi de 59,9 meses para o grupo osimertinibe e 56,2 meses para o grupo placebo. O percentual de pacientes em estágio II a IIIA que estavam vivos ao final de cinco anos foi de 85% no grupo osimertinibe (IC 95% 79 a 89) e 73% no grupo placebo (IC 95% 66 a 78). O risco de morte foi 51% menor no grupo osimertinibe que no grupo placebo, com Hazard Ratio (HR) de 0,49 (IC 95% 0,33 a 0,73; p<0,001).
Sobrevida global em estágio IB a IIIA^A							
682 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	Tamanho de efeito grande	⊕⊕⊕⊕ Alta	A mediana de seguimento foi de 60,4 meses para o grupo osimertinibe e 59,4 meses para o grupo placebo. O percentual de pacientes em estágio IB a IIIA que estavam vivos ao final de 60 meses foi de 88% no grupo osimertinibe (IC 95% 83 a 91) e 78% no grupo placebo (IC 95% 73 a 82). O risco de morte foi 51% menor no grupo osimertinibe que no grupo placebo, com Hazard Ratio (HR) de 0,49 (IC 95% 0,34 a 0,70; p<0,001).
Sobrevida livre de doença em CPNPC estágio II a IIIA^B							
470 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	Tamanho de efeito grande	⊕⊕⊕⊕ Alta	A mediana de seguimento para SLD foi de 44,2 meses para o grupo osimertinibe e 19,6 meses para o grupo placebo. O percentual de pacientes em estágio II a IIIA que estavam vivos e sem doença ao final de 48 meses foi de 70% no grupo osimertinibe (IC 95% 62 a 76) e 29% no grupo placebo (IC 95% 23 a 35). O risco de recidiva da doença ou morte foi 77% menor no grupo osimertinibe que no grupo placebo, com Hazard Ratio (HR) de 0,23 (IC 95% 0,18 a 0,30; p<0,001).
Sobrevida livre de doença em CPNPC estágio IB – IIIA^B							
682 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	Tamanho de efeito grande	⊕⊕⊕⊕ Alta	O percentual de pacientes que estavam vivos e sem doença ao final de 48 meses foi de 73% (IC95% 67 a 78) no grupo osimertinibe e 38% (IC95% 32 a 43%) no grupo placebo (HR para recidiva da doença ou morte de 0,27; IC 95% 0,21 a 0,34; p<0,001). Esta taxa de risco equivale a uma redução de 80% no risco de recidiva da doença ou

							de morte, indicando que a SLD geral foi maior nos pacientes do grupo osimertinibe do que no grupo placebo.
Eventos adversos^B							
680 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	De modo geral, 680 pacientes foram incluídos na análise de segurança e de eventos adversos (337 pacientes no grupo osimertinibe e 343 pacientes no grupo placebo). Os eventos adversos foram relatados em 329 pacientes (985) no grupo osimertinibe e em 306 pacientes (89%) no grupo placebo. Eventos adversos de grau 3 foi maior foram relatados em 68 pacientes (20%) no grupo osimertinibe e em 46 pacientes (13%) no grupo placebo. Eventos adversos sérios foram relatados em 54 pacientes (16%) no grupo osimertinibe e em 42 pacientes (12%) no grupo placebo.
Qualidade de vida^C							
682 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	No geral, os dados demonstraram que a qualidade de vida foi mantida com o tratamento adjuvante com osimertinibe, sem diferenças clinicamente significativas em relação ao placebo nos resumos de componentes do SF-36 e nas pontuações individuais dos domínios de saúde.
^A Os desfecho de sobrevida global foram analisados no estudo de Tsuboi et al., 2023 ⁵⁵ ^B Os desfechos de SLD e eventos adversos foram analisados no estudo de Wu et al., 2020. ⁴⁸ ^C O desfecho de qualidade de vida foi avaliado no estudo de Madjem et al., 2022. ⁵² Se utilizou a média do somatório dos domínios do instrumento SF-36 como desfecho de qualidade de vida. CPNPC: câncer de pulmão de pequenas células; ECR: ensaio clínico randomizado; SLD: sobrevida livre da doença. Fonte: Elaboração própria.							

[Tabela transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000166_PTC – Revisão Sistemática, páginas 74 e 75].

Tabela 9. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE (PARECERISTA).

Pergunta: Osimertinibe utilizado em adjuvância ao tratamento cirúrgico é mais eficaz e seguro do que cuidados usuais e placebo para o tratamento de pacientes com CPNPC, em estágio IB a IIIA, com mutação do EGFR?

Avaliação de certeza							Sumário dos resultados	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida global em estágio II a IIIA

1ª	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A duração mediana do acompanhamento para sobrevida global em todos os pacientes com doença em estágio II a IIIA foi de 59,9 meses (intervalo de 0 a 82) no grupo de osimertinibe e 56,2 meses (intervalo de 1 a 86) no grupo de placebo. A sobrevida global em 5 anos foi de 85% (IC95%, 79 a 89) no grupo osimertinibe e 73% (IC 95%, 66 a 78) no grupo placebo; os pacientes em estágio II-IIIa que receberam osimertinibe apresentaram uma diminuição no risco de morte de 51% em comparação aos que receberam placebo (HR; 0,49; IC 95% 0,33-0,73; p<0.001).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	---------

Avaliação de certeza							Sumário dos resultados	Certeza da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida global em estágio IB a IIIA

1ª	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A duração mediana do acompanhamento para sobrevida global em todos os pacientes foi de 60,4 meses (variação de 0 a 82) no grupo de osimertinibe e de 59,4 meses (variação de 1 a 86) no grupo de placebo. A sobrevida global em 5 anos foi de 88% (IC 95%, 83 a 91) no grupo osimertinibe e 78% (IC 95%, 73 a 82) no grupo placebo; os pacientes em estágio IB-IIIa que receberam osimertinibe apresentaram uma diminuição do risco de morte de 51% em comparação aos que receberam placebo (HR: 0,49; IC 95% 0,34-0,70; p<0,001).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	---------

Sobrevida livre de doença em CPNPC estágio II a IIIA

Avaliação de certeza							Sumário dos resultados	Certeza da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1 ^b	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A duração mediana do acompanhamento para sobrevida livre de doença foi de 44,2 meses para o grupo osimertinibe e 19,6 meses para o grupo placebo. O percentual de pacientes em estágio II a IIIA que estavam vivos e sem doença ao final de 48 meses foi de 70% no grupo osimertinibe (IC 95% 62 a 76) e 29% no grupo placebo (IC 95% 23 a 35). O risco de recidiva da doença ou morte foi 77% menor no grupo osimertinibe que no grupo placebo (HR: 0,23; IC 95%: 0,18-0,30; p<0,001).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Sobrevida livre de doença em CPNPC estágio IB – IIIA

Avaliação de certeza							Sumário dos resultados	Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1 ^b	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A sobrevida livre de doença aos 48 meses foi de 73% (IC95% 67 a 78) no grupo osimertinibe e 38% (IC95% 32 a 43%) no grupo placebo (HR: 0,27; IC 95% 0,21-0,34; p<0,001). O risco de recidiva da doença ou morte foi 73% menor no grupo osimertinibe que no grupo placebo.	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Eventos Adversos Totais e Sérios

1 ^c	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>Os EA mais comumente relatados (de todas as causalidades) foram diarreia (osimertinibe 47% vs placebo 20%), paroníquia (27% vs 1%) e pele seca (25% vs 7%). Doença pulmonar intersticial foi relatada no grupo de osimertinibe 11(3%), mas nenhum caso no grupo placebo 0 (0%); a maioria dos EA foram de grau 1 ou 2 e nenhum foi fatal. Os EAs de grau ≥ 3 mais comuns foram diarreia (n= 9, 3%), estomatite (n = 6, 2%), pneumonia (n = 4, 1%) e prolongamento do intervalo QTc (n = 4, 1%) no grupo osimertinibe, que também foram relatados em um (<1%), zero, quatro (1%) e um (<1%) pacientes no grupo placebo, respectivamente. Os efeitos cardíacos foram relatados em 19 (6%) e nove (3%) pacientes nos grupos de osimertinibe e placebo, respectivamente.</p> <p>EA totais</p> <p>Osimertinibe= 98% (330)</p> <p>Placebo= 90% (309)</p> <p>EA de grau ≥ 3</p> <p>Osimertinibe= 23%</p> <p>Placebo= 14%</p> <p>EA sérios</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----------------	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	---------

Avaliação de certeza							Sumário dos resultados	Certeza da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							Osimertinibe= 20% Placebo= 14% EA relacionados ao medicamento em estudo (todos os graus) Osimertinibe= 91% Placebo= 58%		

Qualidade de vida relacionada com saúde

1 ^d	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>A pesquisa SF-36 mediu a QVRS no início do estudo, na semana 12, na semana 24 e a cada 24 semanas até a recorrência, conclusão do tratamento ou descontinuação. Data limite de dados: 11/04/2022.</p> <p>Não foram observadas diferenças clinicamente significativas para qualquer domínio da saúde com osimertinibe em comparação com placebo (segundo as definições do manual de pontuação SF-36, 3ª edição).</p> <p>Média basal (DP) scores</p> <p>PCS</p> <p>Osimertinibe= 47,09 (7,4)</p> <p>Placebo= 46,61 (7,4)</p> <p>MCS</p> <p>Osimertinibe= 46,37 (10,4)</p> <p>Placebo= 46,82 (10,8)</p> <p>MMMR ajustado pela DMQ</p> <p>A seguir são apresentadas as medidas para PCS e MCS no baseline e na semana 96:</p> <p>PCS</p> <p>Osimertinibe= 1,13 (IC 95%: 0,54–1,72)</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----------------	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	---------

Avaliação de certeza							Sumário dos resultados	Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							Placebo= 2,31 (IC 95%: 1,70–2,91) MCS Osimertinibe= 1,34 (IC 95%: 0,60–2,08) Placebo= 2,68 (IC 95%: 1,92–3,44) As diferenças encontradas foram: PCS = -1.18 (-2.02 a -0.34) MCS = -1.34 (-2.40 a -0.28)		

Referências:

- Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, Wang J, Goldman JW, Lu S, Su WC, Marinis F, Shepherd FA, Lee, KH, Le NT, Dechaphunkul A, Kowalski D, Poole L, Bolanos A, Rukazenkov Y, Wu YL. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2304594; 2023.
- Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2020;383(18):1711–23.
- Herbst RS, Wu Y-L, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial. J Clin Oncol. 2023;JCO.22.02186.
- John T, Grohé C, Goldman JW, Shepherd FA, de Marinis F, et al. Three-Year Safety, Tolerability, and Health-Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients With Resected Stage IB to IIIa EGFR-Mutated NSCLC: Updated Analysis From the Phase 3 ADAURA Trial. J Thorac Oncol. 2023;24:S1556-0864(23)00574-9.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 72 p.: il.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

A avaliação da qualidade da evidência foi classificada como alta para os todos os desfechos pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA.

6.6 Discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	<p>As evidências apresentadas pelo PROPONENTE foram geradas a partir do estudo ADAURA e análises derivadas do mesmo. Os dados de SLD mostram que, considerando a população global (estágio IB a IIIA), 89% dos pacientes no grupo osimertinibe (IC 95%: 85 a 92) e 52% daqueles no grupo placebo (IC 95%: 46 a 58) estavam vivos e livres de doença em 24 meses (HR para recidiva da doença ou morte: 0,20 [IC 99,12%: 0,14 a 0,30]; p-valor<0,001 qualidade da evidência alta). Em análise realizada com mais dois anos de acompanhamento do estudo ADAURA, o HR de SLD na comparação osimertinibe versus placebo foi de 0,27 (IC95% 0,21 a 0,34). Em 48 meses, a porcentagem de pacientes vivos livres da doença foi de 70% (IC 95% 62 a 76) no grupo osimertinibe e de 29% (IC 95% 23 a 35) no grupo placebo, representando um número necessário para tratar (NNT) de 2,4 (certeza da evidência alta). O tratamento foi bem tolerado e não houve deterioração na qualidade de vida com seu uso, preocupação frequente com o uso de quimioterápicos.</p>	<p>O PROPONENTE realizou a sumarização dos principais achados de um estudo primário. Foi analisada a classificação do risco de viés pelo ROB-2, instrumento utilizado na avaliação de qualidade dos estudos randomizados, apresentando baixo risco de viés em todos os desfechos avaliados. A avaliação do PARECERISTA foi coincidente com essa classificação.</p> <p>Na avaliação do corpo da evidência pelo GRADE, não houve divergências entre o relato e interpretação dos resultados pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA. A qualidade da evidência foi classificada como alta para todos os desfechos.</p>
Limitações	<p>Apesar da alta confiança nos resultados, foram detalhadas pelo PROPONENTE as principais limitações:</p>	<p>O PROPONENTE tratou das limitações de forma detalhada em suas considerações sobre a revisão de literatura. O PARECERISTA apontou parte</p>

	<p>A população primária do estudo consistiu em pacientes com estágio II a IIIA e não do estágio IB a IIIA. O motivo principal dessa decisão foi do ponto de vista do desenho do estudo, uma vez que pacientes com estágio IB possuem abordagem terapêutica diferente (muitas vezes não realizando quimioterapia adjuvante) e menor taxa de eventos, o que poderia repercutir tanto em poder estatístico quanto em conclusões não consistentes. Contudo, é importante salientar que a amostra de pacientes com estágio IB apresentou benefício clinicamente significativo e com magnitude de efeito semelhante aos estágios II a IIIA.</p> <p>O desfecho primário é a SLD e não sobrevida global. Embora o desfecho considerado padrão ouro em estudos de câncer de pulmão seja a SG, existem algumas desvantagens no uso deste desfecho, como necessidade de acompanhamento por longo período, grande número de pacientes, o efeito das sucessivas linhas de tratamento e o risco de óbito por outras causas além do câncer. Assim, desfechos como a sobrevida livre de doença têm sido utilizados para a avaliação de tratamentos. No câncer de pulmão, há alta correlação entre a progressão e óbito por câncer, uma vez que a mortalidade é alta e a janela terapêutica curativa estreita. Contudo, dados recentemente publicados de acompanhamento de cinco anos do estudo ADAURA, mostrou importante impacto na sobrevida global, com redução de 51% no risco em comparação ao placebo; alta qualidade da evidência).</p> <p>Um ponto adicional de limitação pode ser o fato de o ADAURA ser um estudo único; por ser um medicamento novo e inovador para uma indicação estrita, cenários como esse são esperados. Contudo, convém ressaltar que: a) o osimertinibe já possui eficácia</p>	delas também nos comentários sobre os resultados.
--	---	---

	<p>comprovada para pacientes com CPNPC avançado, com mutação EGFR, mesmo tipo de tumor em avaliação; b) apesar de ser um estudo único, teve uma base de pacientes multicêntrica e representativa; c) houve boa distribuição dos principais fatores prognósticos (estágio, presença de linfonodos regionais, mutação), com consistência entre os resultados de subgrupos avaliado; d) houve consistência nos resultados na avaliação de 2, 4 e 5 anos; e) mostrou grande redução na mortalidade em cinco anos.</p>	
<p>Conclusões</p>	<p>O PROPONENTE ressalta que o tamanho de efeito observado é muito grande para o tratamento de neoplasias. O risco de recidiva da doença ou morte foi 83% menor no grupo osimertinibe que no grupo placebo, mesmo com ajuste para comparações múltiplas (maior intervalo de confiança), a estimativa se mantém extremamente relevante e precisa. O efeito foi observado ao longo de quatro anos, período bastante relevante para câncer de pulmão, que possui níveis elevados de mortalidade. Esse dado foi reforçado na análise de cinco anos, o qual mostrou redução na mortalidade na ordem de 51%. A qualidade do estudo foi adequada, com baixo risco de viés, o que mantém elevada confiança na estimativa.</p> <p>Destaca a atuação do osimertinibe a nível do SNC, apontando uma redução de mais de 80% no risco de desenvolver metástases no SNC.</p> <p>Sobre a necessidade no sistema de saúde, destaca que não há tratamento adjuvante específico coberto pela Saúde Suplementar para pacientes com CPNPC com mutação EGFR no estágio inicial com intuito curativo de tratamento; em comparação, para CPNPC avançado com EGFR mutado há quatro medicamentos cobertos no Rol, incluindo o próprio osimertinibe.</p>	<p>A conclusão está alinhada ao objetivo e é fundamentada pelos achados apresentados no PTC do PROPONENTE. Também está consonante com as evidências clínicas sumarizadas pelo PARECERISTA. Contudo, é necessário validar as evidências disponíveis quanto à segurança para a indicação proposta.</p>

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Nenhum comentário adicional.

6.7 Elementos pós-texto

Quadro 17. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências utilizadas foram citadas.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.

6.8 Referências

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. World cancer report: cancer research for cancer development. Geneva: IARC; 2020.
2. Mustafa M, Azizi ARJ, Illzam El, Nazirah A, Sharifa S, Abbas Sa. Lung cancer: risk factors, management, and prognosis. IOSR. 2016;15(10):94–101.
3. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cancer today [Internet]. Global Cancer Observatory. Lyon; 2020 [capturado em 1 mar. 2023]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today>.
4. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
5. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
6. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. J bras pneumol. 2018;44(1):55–64.
7. Birring SS, Peake MD. Symptoms and the early diagnosis of lung cancer. Thorax. 2005;60(4):268–9.
8. American Cancer Society. Signs and symptoms of lung cancer [Internet]. Lung Cancer: Early Detection, Diagnosis, and Staging. Kennesaw; 2019 [capturado em 10 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
10. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. Version 3. Plymouth: NCCN; 2023.
11. Rodriguez-Canales J, Parra-Cuentas E, Wistuba II. Diagnosis and molecular classification of lung cancer. Cancer Treat Res. 2016;170:25–46.
12. American Cancer Society. Key statistics for lung cancer [Internet]. Lung Cancer: about lung cancer. Kennesaw; 2023 [capturado em 10 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>.

13. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Chicago: AJCC; 2018.
14. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):138–55.
15. Genova C, Rossi G, Tagliamento M, Rijavec E, Biello F, Cerbone L, et al. Targeted therapy of oncogenic-driven advanced non-small cell lung cancer: recent advances and new perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(4):367–83.
16. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, Berry LD, Dias-Santagata D, Wistuba II, et al. Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the Lung Cancer Mutation Consortium experience. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):768–77.
17. Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(2):201–5.
18. Inamura K, Ninomiya H, Ishikawa Y, Matsubara O. Is the epidermal growth factor receptor status in lung cancers reflected in clinicopathologic features? *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(1):66–72.
19. da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:49–69.
20. Castañeda-González JP, Chaves JJ, Parra-Medina R. Multiple mutations in the EGFR gene in lung cancer: a systematic review. *Transl Lung Cancer Res.* 2022;11(10):2148–63.
21. Pi C, Xu C-R, Zhang M-F, Peng X-X, Wei X-W, Gao X, et al. EGFR mutations in early-stage and advanced-stage lung adenocarcinoma: Analysis based on large-scale data from China. *Thorac Cancer.* 2018;9(7):814–9.
22. Alves Pinto I, de Oliveira Cavagna R, Virginio da Silva AL, Dias JM, Santana IV, Souza LC, et al. *EGFR* Mutations and PD-L1 Expression in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Data From a Single Center in Brazil. *Oncologist.* 2022;27(11):e899–907.
23. Li L, Luo S, Lin H, Yang H, Chen H, Liao Z, et al. Correlation between EGFR mutation status and the incidence of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2017;9(8):2510–20.

24. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Pulmão não-pequenas células: doença localizada e localmente avançada. São Paulo: SBOC; 2022.
25. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–9.
26. Jie GL, Lu HL, Liu SY, Zhang JT, Zhong W-Z, Yang X, et al. 359P The role of adjuvant targeted therapy for postoperative EGFR mutant non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Ann Oncol*. 2020;31:S1379.
27. Huang Q, Li J, Sun Y, Wang R, Cheng X, Chen H. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant treatment for operable non-small cell lung cancer by a meta-analysis. *Chest*. 2016;149(6):1384–92.
28. Cheng H, Li X-J, Wang X-J, Chen Z-W, Wang R-Q, Zhong H-C, et al. A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;137:7–13.
29. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4007-4014.
30. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):139-148.
31. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-III A (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):713-722.
32. Mathias C, Prado GF, Mascarenhas E, Ugalde PA, Zimmer Gelatti AC, Carvalho ES, et al. Lung cancer in Brazil. *J Thorac Oncol*. 2020;15(2):170–5.
33. Liam C-K. Central nervous system activity of first-line osimertinib in epidermal growth factor receptor-mutant advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*. 2019;7(3):61–61.
34. AstraZeneca Brasil Ltda. Tagrisso TM (osimertinibe): [bula do profissional]. Cotia: AstraZeneca; 2023.

35. European Medicines Agency. Tagrisso (osimertinib) [Bula]. EMA; 2016.
36. U.S Food and Drug administration. Tagrisso (osimertinib) [Bula]. FDA; 2018.
37. AstraZeneca Brasil Ltda. Tagrisso: [bula do profissional] [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília; 2023 [capturado em 10 mar. 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351779407201507/>.
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Tagrisso: nova indicação para Câncer de Pulmão (CPNPC) [Internet]. ANVISA. 2022 [capturado em 10 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/nova-indicacao-para-cancer-de-pulmao-cpnpc>.
39. U. S. Food and Drug Administration. Office of the Commissioner. FDA approves first adjuvant therapy for most common type of lung cancer [Internet]. FDA News Release. FDA; 2020 [capturado em 3 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-adjuvant-therapy-most-common-type-lung-cancer>.
40. European Medicines Agency. Tagrisso (osimertinib) - An overview of Tagrisso and why it is authorised in the EU. EMA; 2021.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Novos tratamentos disponíveis. Agência aprova dois medicamentos inéditos [Internet]. ANVISA. 2022 [capturado em 10 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/agencia-aprova-dois-medicamentos-ineditos>
42. National Institute for Health and Care Excellence. Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection [Internet]. London: NICE; 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta761/chapter/1-Recommendations>.
43. Tandvårds-och Läkemedelsförmånsverket. Tagrisso ingår i högkostnadsskyddet [Internet]. Stockholm; 2017 [capturado em 6 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2017-10-03-tagrisso-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html>.
44. CADTH reimbursement recommendation: Osimertinib (Tagrisso). Can J Helth Technol. 2022;2(1):1–17.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas:

elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.

46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.

47. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711–23.

48. Herbst RS, Wu Y-L, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB–IIIA non–small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial. *J Clin Oncol*. 2023;JCO.22.02186.

49. Jie W, Wu Y-L, Lu S, Wang Q, Li S, Zhong W, et al. 85P Adjuvant osimertinib in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation-positive (EGFRm) NSCLC after complete tumour resection: ADAURA China subgroup analysis. *Ann Oncol*. 2022;33:S73.

50. Majem M, Goldman JW, John T, Grohe C, Laktionov K, Kim S-W, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with resected epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer who received adjuvant osimertinib in the phase III ADAURA trial. *Clin Cancer Res*. 2022;28(11):2286–96.

51. John T, Grohé C, Goldman JW, Shepherd FA, de Marinis F, et al. Three-Year Safety, Tolerability, and Health-Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients With Resected Stage IB to IIIA EGFR-Mutated NSCLC: Updated Analysis From the Phase 3 ADAURA Trial. *J Thorac Oncol*. 2023;24:S1556-0864(23)00574-9.

52. Wu Y-L, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Kim S-W, et al. Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADAURA: Osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR-mutated NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):423–33.

53. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, Wang J, Goldman JW, Lu S, Su WC, Marinis F, Shepherd FA, Lee, KH, Le NT, Dechaphunkul A, Kowalski D, Poole L, Bolanos A, Rukazenzov Y, Wu YL. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *NEJM* DOI: 10.1056/NEJMoa2304594; 2023.

54. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
55. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (X) Custo-*utility*
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
<p>O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-utilidade. Essa escolha de análise foi correta pois além da tecnologia apresentar um custo e uma efetividade superiores ao comparador há disponibilidade de dados de utilidade como medida de efetividade.</p>

7.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no Quadro 19.

Quadro 18. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Foi adotada a perspectiva da Saúde Suplementar como fonte pagadora de serviços de saúde	Adequada
Horizonte temporal	37 anos	Tempo adequado: Sim

		Horizonte por toda a vida (<i>lifetime</i>), considerando o acompanhamento do paciente até os 100 anos de idade. Consistente com o caráter crônico e recorrente da doença
População-alvo	Pacientes adultos com CPNPC, em estágio IB e IIIA, ressecados, com mutação EGFR	Alinhado ao PICOT: Sim
Tecnologia	Osimertinibe em adjuvância ao tratamento cirúrgico.	Alinhado ao PICOT: Sim
Comparador	Cuidados usuais ou placebo	Alinhado ao PICOT: Sim Há uma lacuna terapêutica para o tratamento adjuvante em estágios IB a IIIA. Os cuidados foram definidos como manejo da doença com hospitalizações e eventos adversos. São iguais para os dois braços
Taxa de desconto anual	5% (custos e desfechos)	Apropriado: Sim Consistente com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde
Desfechos de saúde	O modelo adota os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) como seu desfecho em saúde. Para tanto, são considerados os impactos na qualidade de vida em cada um dos	Apropriado: Sim Entretanto, apesar da escolha do desfecho ser consistente com contexto a análise, nos artigos propostos como referência para esse dado e enviados pelo demandante não constam os valores utilizados na análise. Não há outra referência no documento para esses

	<p>estados de saúde do modelo. Eventos adversos não foram considerados como efetividades.</p>	<p>valores utilizados. Também não foram apresentados os parâmetros de variação de sensibilidade adotados, o que nesse caso é particularmente importante pois a variável de utilidade teve alto impacto na análise.</p>
<p>Mensuração da efetividade</p>	<p>Probabilidades de transição: o dossiê descreve que as probabilidades de transição foram extraídas de dois estudos e uma base de dados.</p>	<p>Apropriado: Não</p> <p>Apesar de serem apropriadas as escolhas das medidas de efetividade absoluta não há menção dos gráficos de curvas de Kaplan Meier para cada uma das probabilidades descritas a não ser um gráfico de exemplo. Não fica claro se todas as probabilidades vieram de curvas de Kaplan Meier ou foram também calculadas por medidas de efetividade relativa. Não há uma descrição detalhada sobre a extrapolação das curvas realizada, para cada um dos parâmetros, sendo apenas descrito que foi escolhida a de melhor ajuste, mas não há transparência com esse dado, onde apenas foi mencionado que foi feito o mesmo que na submissão ao NICE.</p>
<p>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)</p>	<p>Foi descrito que os dados de utilidade foram extraídos de duas publicações (Soria et al. 2018 e Yi-Long Wu et al. 2020) (57, 47).</p>	<p>Apropriado: Não</p> <p>Não foi encontrado nas publicações da referência os valores utilizados na análise, tampouco foram indicados valores máximos e mínimos para a análise de sensibilidade. O valor de utilidade do paciente sem progressão é indicado como o mesmo da progressão locorregional. Aparentemente parece incoerente, mas não foram</p>

		encontrados, na referência, os valores para verificação
Estimativa de recursos e custos	Foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados no contexto da Saúde Suplementar	<p>Apropriado: Sim</p> <p>Todos os componentes de custos foram descritos detalhadamente, trazendo sua quantificação e fontes, juntamente com ilustração dos <i>guidelines</i> de fluxo de tratamento. Foi feita a análise principal com o PF18% e o demandante construiu um cenário com PF0% indicando um acordo de desoneração do ICMS para produtos oncológicos assinado por todas as unidades da federação com exceção de DF, GO e RR.</p> <p>Contudo, notam-se inconsistências menores em valores de custos descritos nas tabelas do apêndice, como na tabela suplementar 8, onde valores da Ondansetrona e da Dipirona não foram corrigidos pela inflação, e na tabela suplementar 11, onde o custo final da consulta médica indica um valor equivalente a duas consultas, sendo que é indicado apenas uma na coluna de quantidade. Tais inconsistências não devem alterar as respostas finais do modelo. Os custos do modelo seguiram o padrão D-TISS (58).</p>
Unidade monetária	Reais (R\$)	Apropriado: Sim
Modelagem	Modelo de Markov, com ciclos mensais, considerando	Modelo adequado para avaliar o desenho de estudo incluído: Sim

	<p>cinco estados de saúde, mutuamente exclusivos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida Livre de Progressão 2. Recidiva Locorregional; 3. Doença metastática primeira linha; 4. Doença metastática segunda linha; 5. Morte; 	<p>A estrutura é consistente com a história natural da doença.</p>
<p>Pressupostos do modelo</p>	<p>Principais pressupostos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probabilidade de morte do paciente livre de progressão ou com recidiva locorregional é igual à da população geral. • A proporção de pacientes elegíveis ao tratamento de segunda linha do tipo IMpower150 (atezolizumabe, bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel), foi definida em painel de especialistas • Foi considerado que 95% dos pacientes que permaneceram no estado livre de doença 	<p>Apropriado: Sim</p> <p>Boa parte dos pressupostos estão alinhados com os <i>guidelines</i> de oncologia da SBOC e com os estudos apresentados.</p> <p>Contudo, algumas premissas foram extraídas de painel de especialistas o que traz alguma incerteza para o modelo. A reunião com o especialista convidado pela ANS indicou que o IMpower150 não é utilizado na prática já que após a progressão o uso de biológicos tende a não ser efetivo. Ao zerar os custos do IMpower50, as variações no ICER foram pequenas, e sem poder de modificar a decisão.</p>

	<p>após 60 meses, são tratados como curados não havendo mais chance de migrar para estados de transição relativos à progressão da doença. A premissa também foi validada por especialistas no modelo do NICE.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O padrão de utilização de recursos do manejo de eventos adversos foi determinado por especialista. • Após a progressão locorregional da doença, os pacientes em uso do osimertinibe passam a receber quimiorradioterapia • Pacientes que tem metástase após 48 meses do início do tratamento com o osimertinibe, 80% deles fazem o retratamento com o medicamento. 	
<p>Métodos analíticos</p>	<p>Aparentemente foram adotadas probabilidades extraídas de curvas de Kaplan-Meier que foram</p>	<p>Apropriado: Não</p> <p>As curvas e os métodos de extrapolação não foram descritos de maneira transparente para serem avaliados. Faltou descrição de</p>

	<p>extrapoladas em todas as transições, já que não foram mencionadas medidas de efetividade relativa como OR ou RR, tampouco valores de probabilidades por ciclo. Adotou-se uma taxa de desconto compatível com as diretrizes metodológicas e correção de meio-ciclo.</p>	<p>parâmetros de avaliação de escolha de curvas como o método AIC e BIC. Tampouco as curvas estão presentes no dossiê em sua totalidade para uma inspeção visual. Apenas a título de exemplo, são apresentadas as curvas de sobrevida livre de doença (Figura 4).</p>
<p>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</p>	<p>O modelo foi elaborado em Microsoft Excel®</p>	<p>Apropriado: Sim</p> <p>O modelo encaminhado permite a inspeção de suas fórmulas e foram posteriormente compartilhados os códigos em <i>visual basic</i> para condução de simulações. Ressalta-se, algumas aparentes incoerências nas legendas de alguns gráficos de sobrevida, bem como um desajuste do dado de extrapolação da sobrevida da primeira linha metastática para a segunda.</p>

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

Em relação à estrutura do modelo, o estudo FLAURA traz diferentes resultados de progressão para segunda linha metastática para os pacientes que possuem ou não metástase cerebral, com duas curvas de Kaplan Meier distintas. O modelo desenhado pelo demandante apresenta apenas uma transição. Como o relatório não descreve em detalhes as curvas utilizadas, tampouco os métodos de extrapolação, presume-se com incerteza que foi considerada a curva de progressão geral considerando as duas situações, com e sem metástase.

O estudo FLAURA foi utilizado para alimentar as probabilidades de transição a partir da população que desenvolveu metástase em primeira linha. O estudo foi utilizado como fonte para as

probabilidades de transição para óbito tanto da população metastática em primeira linha quanto em segunda linha, assim como a transição da primeira para a segunda linha metastática. No entanto, os comparadores desse estudo são medicamentos como o gefitinibe ou erlotinibe, diferente do placebo que foi considerado no PICO do dossiê. O relatório não contém nenhuma explicação quanto a esse fato, que talvez pudesse indicar que para a população metastática esse seria o comparador mais adequado.

Ainda em relação a falta de transparência com a extrapolação das curvas, a planilha do Excel permitiu simulações com diferentes formatos de curvas para cada uma das probabilidades de transição. A extrapolação da curva de progressão do braço placebo da 1ª linha metastático para a 2ª linha possui pouca relação visual com a curva de Kaplan Meier real. Isso pode indicar erros metodológicos na extrapolação do dado, que nesse caso beneficia o osimertinibe, pois na curva de extrapolação do placebo os pacientes progridem mais rápido que no Kaplan Meier do estudo.

Outro ponto é que os valores referenciados como utilidade não foram encontrados nas publicações indicadas. O valor de utilidade para o paciente livre de doença foi considerado o mesmo daquele que teve uma progressão locorregional. Esse pressuposto parece inapropriado, mas não é comentado no dossiê. No entanto, ele é conservador já que no braço comparador mais pacientes progridem e teriam seu acúmulo de QALY prejudicado caso um valor menor de utilidade para os pacientes progredidos fosse considerado. Outro pressuposto assumido e baseado em painel de especialista foi que a mortalidade dos pacientes com progressão locorregional é igual a sobrevida geral da população. Apesar de incerto, tal afirmação não foi testada na análise de sensibilidade para avaliar seu impacto no modelo. Isso seria importante já que o impacto do medicamento se mostrou mais significativo no desfecho de progressão do que sobrevida global.

No arquivo apresentado do modelo, a análise dos gráficos de extrapolação mostrou a curva de sobrevida dos pacientes metastáticos de primeira linha comparada com a sobrevida geral da população. Os pacientes doentes com câncer metastático, são mostrados na curva como vivendo mais do que a população geral em qualquer das distribuições de curva escolhidas para a simulação. Esse resultado não parece condizente com a lógica clínica da doença. No entanto um outro gráfico observado na planilha de sobrevida global, apresenta a população com câncer com uma sobrevida menor do que a população geral, o que nesse caso mostra coerência. O horizonte temporal não foi uma variável mostrada no diagrama de tornado apresentado. Foi considerada a possibilidade de os pacientes viverem até os 100 anos de idade no modelo, onde o traço do Markov verificado mostrou que nessa idade entre 1% e 2% dos pacientes ainda estariam vivos. Dado a expectativa média do

brasileiro ser perto de 73 anos de idade, uma análise de sensibilidade reduzindo o horizonte temporal seria importante de verificar.

7.2 Resultados

Quadro 19. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Os parâmetros de custos e utilidade do modelo foram descritos em tabelas. As probabilidades de transição foram geradas a partir de curvas de Kaplan Meier de dois estudos.	Não apropriado. Nas referências dos parâmetros de utilidade descritos não foram encontrados os valores indicados nas tabelas. O valor de utilidade do paciente sem doença é o mesmo dos pacientes com sobrevida locorregional, o que pode ser inadequado. As curvas de Kaplan Meier bem como as extrapolações não estão detalhadamente descritas no dossiê.
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	O modelo compartilhado apresenta os custos e efetividade médios de cada estado de saúde, assim como os custos e efetividade incremental da tecnologia proposta. Como custo de aquisição, obteve-se a estimativa de R\$ 39.567 por cada apresentação de osimertinibe	Apropriado. Foram informadas razões de custo-efetividade incremental por anos de vida ganho e ano de vida ganho com qualidade. O preço PF18% da tabela CMED foi utilizado, mas um cenário foi construído com o PF0% alegando que a maioria dos estados da federação possuem isenção para medicamentos oncológicos.
Análise de sensibilidade	Na análise de incertezas foi conduzida uma análise de cenário variando o preço do	Não apropriado.

	<p>medicamento de acordo com a tabela CMED de PF18% (caso base) para PF0%. Também foi construída uma análise de sensibilidade determinística (Gráfico de Tornado) e probabilística (Monte Carlo).</p> <p>Em todas as variações, o medicamento é mais caro e mais efetivo com um RCEI em torno dos R\$400.000/QALY</p>	<p>Depois do custo de aquisição do medicamento, a variável que mais impactou o resultado foi a utilidade do estado sobrevida livre de doença. Esse impacto e a incerteza dessa variável não foi discutida no dossiê, tampouco a obtenção do valor do parâmetro, onde na referência mencionada não consta o valor do parâmetro. Alguns pressupostos acordados em painel de especialistas por terem maior grau de incerteza, tal qual porcentagem de cura e período no qual pacientes livres de doença seriam considerados curados poderiam ter sido testados em análise de sensibilidade determinística, mas não foram. Ao zerar a proporção de pacientes que usam o IMpower50, o ICER sobe para R\$449.000/QALY.</p> <p>Valores de RCEI para diferentes distribuições probabilísticas para as curvas de Kaplan Meier, também não foram apresentados na análise de sensibilidade. Os limites superiores e inferiores variados em cada variável, também não foram informados.</p>
<p>Caracterização da heterogeneidade</p>	<p>Não considerado</p>	<p>Apropriado.</p> <p>Embora seja importante a consideração da heterogeneidade, considera-se que a PICO seja restrita o suficiente para ter suporte nos valores médios apresentados.</p>

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente

As diferenças de custo mais importantes entre as alternativas terapêuticas estão no estado de sobrevida livre de progressão, principalmente devido ao custo de tratamento inicial que dura até 3 anos ou até a progressão. A proporção de pacientes que progride é menor no braço do osimertinibe, aumentando a diferença de custos nesse estado de transição. Porém, nos estados de transição de metástase a distância, os pacientes são tratados com osimertinibe novamente. Nesses estados (1ª e 2ª linha) o custo no braço de cuidados usuais é maior já que a proporção de pacientes progredidos também é maior. Porém o custo dessa proporção de pacientes que progrediram para a metástase e fizeram retratamento não é suficiente para torná-la uma alternativa mais barata e mais efetiva. Do mesmo modo, em termos absolutos, a maior diferença em QALY também acontece no estado de sobrevida livre de doença, já que a maior proporção de pacientes se encontra nesse estado ao longo do modelo. Similar ao que acontece com os custos, no braço de cuidados usuais, o acúmulo de QALY é maior nos estados de progressão (locorregional e metastático), porém com valores proporcionalmente inferiores devido ao menor valor de utilidade relativos a esses estados. O impacto em QALY dos eventos adversos é irrisório. Alguns custos de medicamentos utilizados no tratamento da progressão do câncer foram testados pelo parecerista, que atualizou os valores com alguns da tabela CMED mais atual. Essas variações produziram alterações no valor do ICER de no máximo R\$10.000/QALY o que tem um impacto bem reduzido na decisão final sobre incorporação.

Quadro 20. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI (R\$/QALY)
Osimertinibe	7,66	1,59	R\$ 1.354.442,3	R\$ 656.432,28	413.183,98
Cuidados Usuais	6,07		R\$ 698.010,15	-	

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

Apesar do custo mais alto do braço cuidados usuais em alguns estados de transição (metástase a distância em primeira e segunda linha) o custo proporcional de pacientes que progrediram para a metástase e fizeram retratamento não é suficiente para tornar o uso do medicamento uma alternativa mais barata e mais efetiva. O mesmo pode se dizer para a efetividade. Vale ressaltar que o osimertinibe está coberto pelo Rol da ANS para retratamento dos pacientes já em progressão locorregional. O demandante considerou no modelo esse retratamento apenas a partir da progressão metastática. Essa escolha metodológica é conservadora pois como no braço de cuidados usuais a proporção de pacientes com progressão locorregional é maior, usar o osimertinibe precocemente tornaria esse braço mais caro e diminuiria o custo-incremental favorecendo o valor da razão de custo-efetividade incremental. O maior impacto na diferença de custo e efetividade no modelo está relacionado com a progressão da doença, muito mais do que com a sobrevida global dos pacientes. Além disso, na análise de cenário considerando o PF0% dos medicamentos, alegado pelo demandante como a situação da maioria dos estados brasileiros via acordo CONFAZ 132/2021, o ICER diminui para R\$ 326.837,57/QALY. Outra argumentação é que as economias de custo que geram o uso medicamento tem a ver com os estados pós progressão, que são populados em ciclos avançados do modelo, já que o gasto maior inicial com o medicamento acontece no máximo até 3 anos. Nesses ciclos posteriores, existiria uma maior penalização pela taxa de desconto e o ICER considerando esse parâmetro com valor zero seria de R\$221.636,17/QALY.

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 21. Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	O PROPONENTE concluiu que o osimertinibe é uma tecnologia com maior custo e maior efetividade do que os cuidados usuais.	Mesmo diante das ressalvas do proponente com relação as economias geradas em estágios pós progressão, e penalizadas pela taxa de desconto, os impactos em efetividade são concentrados nos ciclos iniciais do modelo

		quando a penalização do desconto é menor, o que equilibraria de algum modo essa situação
Limitações	O PROPONENTE destaca que devido à falta de dados disponíveis na literatura brasileira, foi preciso buscar na literatura internacional a fundamentação das probabilidades de transição e utilidade.	Esses dados de utilidade citados não possuem correspondência com as referências mencionadas em questão. Outra limitação é que alguns parâmetros estimados por painel de especialistas e conseqüentemente com maior incerteza não foram testados na análise de sensibilidade.
Generalização dos achados Implicações para a prática	O PROPONENTE destaca que pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas em estágio IB a IIIA tem uma lacuna terapêutica no ROL da Agência Nacional de Saúde Suplementar. A inclusão do osimertinibe oferece aos pacientes uma opção que em alguns casos pode levar a cura.	As implicações citadas estão coerentes com as normas vigentes de acesso aos tratamentos de RCU na saúde suplementar. Quanto a cura dos pacientes, esse pressuposto foi assumido através de painel de especialistas. Outra questão com a generalização é que os resultados relativos ao Preço Fábrica de 0% que tem o valor de ICER reduzido só são generalizáveis para alguns estados da federação com exceção do Distrito Federal, Goiás e Roraima.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

A discussão do texto não aborda de maneira ampla as incertezas do modelo, tampouco esclarece alguns pressupostos que aparentemente poderiam gerar interpretações incoerentes como a utilidade do paciente progredido (locorregional) ser a mesma do paciente livre de doença ou o fato da mudança de comparador do estudo FLAURA que traz dados de pacientes metastáticos e não usa mais o placebo de comparador como no estudo ADAURA. As conclusões do estudo são baseadas na alta efetividade do medicamento, e suas possibilidades de cura.

7.4 Elementos pós-texto

Quadro 22. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Inadequado	Inadequado Algumas informações fundamentais do modelo não foram encontradas nas referências mencionadas como os dados de utilidade, por exemplo.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Sem comentários adicionais.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no Anexo 1.

7.5 Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
2. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–9.

3. Herbst RS, Wu Y-L, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial. *J Clin Oncol.* 2023;JCO.22.02186.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2o ed. Brasília: MS; 2014.
5. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711–23.
6. AstraZeneca Brasil Ltda. Tagrisso : [bula do profissional] [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília; 2023 [capturado em 10 mar. 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351779407201507/>.
7. Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1637-42.
8. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. Version 3. Plymouth: NCCN; 2023.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection [Internet]. London: NICE; 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta761/chapter/1-Recommendations>.
10. Brasil. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2010 . Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=245419>.
11. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep* 1970;54:225.
12. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Pulmão não-pequenas células: doença localizada e localmente avançada. São Paulo: SBOC; 2022.

13. Potter D, Brothers R, Kolacevski A, Koskimaki JE, McNutt A, Miller RS, et al. Development of CancerLinQ, a Health Information Learning Platform From Multiple Electronic Health Record Systems to Support Improved Quality of Care. *JCO Clin Cancer Informatics*. 2020 Oct;4(4):929–37.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2018 [capturado em 30 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>.
15. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-25.
16. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. D-TISS - Painel dos Dados do TISS [Internet]. 2021 [acessado em 20 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/d-tiss-painel-dos-dados-do-tiss>
17. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288-2301.
18. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Anexo II - Diretrizes de Utilização Para Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar (RN 465/2021). Diretriz de utilização número 64: Terapia Antineoplásica Oral para o Tratamento do Câncer. 2021.
19. Brasil. Ministério da Fazenda. Conselho Nacional de Política Fazendária. Convênio ICMS 132/2023 [Internet]. Altera o Convênio ICMS nº 162/94, que autoriza os Estados e o Distrito Federal conceder isenção do ICMS nas operações com medicamentos destinados ao tratamento de câncer. 2021;(Seção Disponível em: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

8.1 Métodos

Quadro 23. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde suplementar como fonte pagadora de serviços de saúde	Adequado	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Osimertinibe	Adequado	Osimertinibe
Comparador	Cuidados Usuais	Adequado	Cuidados Usuais
Cenários	O cenário referência (A) assume que os pacientes utilizam	Adequado	Foram adotados os mesmos cenários propostos.

	<p>somente cuidados usuais como opção terapêutica. E o cenário projetado (B) simula a incorporação de osimertinibe como uma nova opção terapêutica.</p>		
Participação no mercado	<p>A participação de osimertinibe no mercado nacional foi estimada em um cenário base (40% a 80%) e outros dois cenários de sensibilidade: um cenário inferior, que considera o osimertinibe variando de 20% a 40% ao longo de 5 anos e outro cenário superior que considera uma variação de 80% a 100%.</p>	Adequado	<p>Foram propostos os mesmos cenários com os valores de participação de mercado. Considerando que há uma lacuna terapêutica, o cenário de incorporação superior que chega a 100% ao final de 5 anos é o mais relevante.</p>
<i>População</i>			
População	<p>Pacientes adultos com CPNPC, em estágio IB a IIIA, após</p>	Apropriado	<p>Pacientes adultos com CPNPC, em estágio IB a IIIA,</p>

	cirurgia, com mutação EGFR.		após cirurgia, com mutação EGFR.
Cálculo da população elegível	<p>A estimativa da população elegível ao tratamento se deu por meio do método epidemiológico. Na população adulta de beneficiários da Saúde Suplementar (38.672.581). A partir da incidência de câncer de pulmão, aplicou-se a incidência média do subtipo CPNPC (88%), depois a incidência com adenocarcinoma (45%), os que tinham diagnóstico no estágio IB a IIIA (20,9%). Desses os que fazem cirurgia (49,2%), assumindo que 100% teriam acesso ao diagnóstico a mutação EGFR, aplicou-se a incidência de 17,3%</p>	<p>Inadequado. As estimativas são provenientes de estudos publicados e em sua maioria, alinhadas ao nosso contexto. Da mesma forma, considera-se que uma meta-análise de proporção alteraria pouco a incerteza das estimativas médias, devido ao pequeno número de estudos. Entretanto, as estimativas iniciais de câncer de pulmão foram feitas pelo INCA considerando a população total, e não apenas a população adulta. Esses ajustes para a população total foram feitos pelo parecerista na planilha da ANS.</p>	<p>Foi realizada uma atualização dos valores baseados na tabela da ANS mais atual, mas o impacto nos resultados para a tomada de decisão é pequeno.</p>

	de pacientes mudados.		
Subgrupos	Não considerado	Adequado	A condição de saúde não apresenta heterogeneidades populacionais que trazem a necessidade de uma análise de subgrupo
<i>Custos</i>			
Componentes e fontes (tecnologia)	Os custos utilizados na análise de impacto orçamentário levaram em consideração os custos resultantes do modelo de custo efetividade de 5 anos de horizonte. Estes consideraram as progressões da doença bem como a mortalidade dos pacientes. Os custos de aquisição são baseados nos valores de PF18% aprovados pela CMED.	Adequado.	Consistente com o modelo de avaliação econômica, apesar de este apresentar algumas incertezas relacionadas as curvas de extrapolação que expressam as probabilidades de transição do modelo. Foram considerados os mesmos custos incluídos no modelo respeitando as proporções de pacientes que circulam entre os estados de transição.
Componentes e fontes (comparadores)	Os custos utilizados na análise de impacto orçamentário	Apropriado	Consistente com o modelo de avaliação econômica, apesar de este apresentar algumas incertezas

	<p>levaram em consideração os custos resultantes do modelo de custo efetividade de 5 anos de horizonte. Estes consideraram as progressões da doença bem como a mortalidade dos pacientes. Os custos de aquisição são baseados nos valores de PF18% aprovados pela CMED. Os custos em saúde relacionados a doença foram retirados da tabela D-TISS.</p>		<p>relacionadas as curvas de extrapolação que expressam as probabilidades de transição do modelo. Foram considerados os mesmos custos incluídos no modelo respeitando as proporções de pacientes que circulam entre os estados de transição.</p>
<p>Custos associados</p>	<p>Foram considerados custos associados ao tratamento clínico e complicações como metástases cerebrais</p>	<p>Adequado. As estimativas do custo associados foram consideradas através da dos custos extraídos da avaliação econômica que incluía as probabilidades ao longo dos anos de cada uma das coortes de desenvolver as complicações e os desfechos de progressão.</p>	<p>As estimativas do custo associados foram consideradas através dos custos extraídos da avaliação econômica que incluía as probabilidades ao longo dos anos de cada uma das coortes de desenvolver as complicações e os desfechos de progressão</p>

Custos não incluídos	Custos indiretos e de complicações (ex: cirurgia)	Adequado. A incerteza sobre a superioridade dos tratamentos é consistente com a consideração isolada dos custos de aquisição e administração da tecnologia.	Custos indiretos e de complicações (ex: cirurgia)
Ajustes	Não adotado	Adequado	Não adotado

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

De maneira geral, os métodos apresentados na análise de impacto orçamentário estão bem desenhados e adequados a realização do estudo, com exceção da população inicial do estudo que foi recalculada, o que muda os resultados finais do modelo. No entanto, o desenho da análise é estritamente dependente dos resultados da avaliação econômica. O demandante utilizou os resultados de custo dessa análise nos primeiros 5 anos de horizonte para expressar os custos nos dois braços de análise do impacto orçamentário. Essa metodologia tem a vantagem de considerar todos os custos em saúde economizados e gastos derivados das consequências em saúde da doença levando em conta as probabilidades dos eventos. Esse método torna a estimativa resultante mais precisa do impacto orçamentário amplo na saúde, e não apenas no gasto com a compra da nova intervenção. Porém é preciso que a avaliação econômica esteja precisa metodologicamente, principalmente com a estimativa de custos. Na análise de sensibilidade determinística da avaliação econômica, apenas o custo de aquisição do osimertinibe resultou em um impacto significativo no modelo, o que sugere que incertezas relacionadas aos outros componentes dos custos produziram alterações menores nos resultados do impacto orçamentário. Em resumo, a maior alteração proposta pelo parecerista se relaciona a população elegível, que foi recalculada apresentando novos valores de impacto orçamentário.

Quadro 24. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).

Proponente		Parecerista	
Ano	População (Acumulada)	Ano	População (Acumulada)
Ano 1	43	Ano 1	56
Ano 2	87	Ano 2	112
Ano 3	132	Ano 3	168
Ano 4	176	Ano 4	225
Ano 5	221	Ano 5	282
Total	660	Total	842
Média anual	132	Média anual	168

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente

As possíveis incertezas das estimativas epidemiológicas foram todas abordadas na análise de sensibilidade determinística e as alterações produzidas no impacto orçamentário foram reportadas. A população inicial de incidência de câncer de pulmão realizada pelo INCA é calculada sobre a população total e não apenas a população adulta. Essa correção impactou os resultados finais no modelo. As variações populacionais produziram variações de resultados de R\$ 48 milhões a R\$ 148 milhões em 5 anos. Os limites inferior e superior desses parâmetros foram em sua maioria extraídos da literatura. A tabela mostra a proporção de novos pacientes incidentes no modelo que consta no dossiê do proponente e a proposta pelo parecerista. No entanto os pacientes continuariam a usar o medicamento nos anos seguintes e essa população se acumularia ao longo dos anos. O proponente não mostra esses números no dossiê, no entanto descreve esses fenômenos de acúmulo no texto, e o cálculo é realizado com eles na planilha apresentada. A proporção de pacientes que sobreviveria para os próximos anos e estariam do segundo ano em diante ainda vivos e fazendo uso do medicamento é considerado de maneira ponderada ao utilizar os custos da avaliação econômica que considerou a mortalidade e as progressões.

Quadro 25. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário de Referência (atual)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de osimertinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Em uso de cuidados usuais	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Difusão Gradual (projetado)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de osimertinibe	40,0%	50,0%	60,0%	70,0%	80,0%
Em uso de cuidados usuais	60,0%	50,0%	40,0%	30,0%	20,0%
Cenário Alta Difusão (projetado)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de osimertinibe	80,0%	85,0%	90,0%	95,0%	100,0%
Em uso de cuidados usuais	20,0%	15,0%	10,0%	5,0%	0,0%
Cenário Baixa Difusão (projetado)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de osimertinibe	20,0%	25,0%	30,0%	35,0%	40,0%
Em uso de cuidados usuais	80,0%	75,0%	70,0%	65,0%	60,0%

Quadro 26. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

Cenário de Referência (atual)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de osimertinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Em uso de cuidados usuais	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Difusão Gradual (projetado)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de osimertinibe	40,0%	50,0%	60,0%	70,0%	80,0%
Em uso de cuidados usuais	60,0%	50,0%	40,0%	30,0%	20,0%
Cenário Alta Difusão (projetado)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de osimertinibe	80,0%	85,0%	90,0%	95,0%	100,0%
Em uso de cuidados usuais	20,0%	15,0%	10,0%	5,0%	0,0%
Cenário Baixa Difusão (projetado)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de osimertinibe	20,0%	25,0%	30,0%	35,0%	40,0%
Em uso de cuidados usuais	80,0%	75,0%	70,0%	65,0%	60,0%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

Como cenário base o demandante propôs uma difusão que variava de 40 a 80% de taxa de incorporação. No entanto, dada a lacuna terapêutica afirmada no dossiê, pode-se sugerir que a incorporação inicial seja mais elevada, podendo chegar a 100% no quinto ano. Esse cenário foi trabalhado pelo demandante na análise de sensibilidade e o seu resultado foi reportado no dossiê.

8.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

(X) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

() Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

O proponente apresentou uma análise de impacto orçamentário coerente em termos de estimativa populacional (todas as estimativas foram referenciadas) e com cenários de participação no mercado apropriados com resultados reportados com transparência. No entanto os custos da avaliação de impacto orçamentário foram importados da avaliação econômica, que pode conter algumas incertezas referentes ao método. Análise de sensibilidade dessa avaliação mostraram o custo do osimertinibe como a variável de maior impacto, onde outras variáveis de custo e relativas a probabilidades de transição tinham impacto menor.

Quadro 27. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Impacto por cenário	<p>Impacto acumulado em 5 anos:</p> <p>Cenário de referência: R\$ 97.284.918,70</p> <p>Cenário Difusão Gradual: R\$ 173.165.456,48</p> <p>Cenário Alta Difusão: R\$ 215.684.263,51</p> <p>Cenário Baixa Difusão: R\$ 135.225.187,59</p>	Adequado	<p>Impacto acumulado em 5 anos:</p> <p>Cenário de referência: R\$ 123.842.446,14</p> <p>Cenário Difusão Gradual: R\$ 220.893.435,96</p> <p>Cenário Alta Difusão: R\$ 275.174.175,80</p> <p>Cenário Baixa Difusão: R\$ 172.529.408,17</p>
Impacto incremental	<p>Impacto incremental acumulado em 5 anos:</p> <p>Cenário Difusão Gradual: R\$ 75.880.537,78</p> <p>Cenário Alta Difusão: R\$ 118.399.344,81</p> <p>Cenário Baixa Difusão: R\$ 37.940.268,89</p>	Adequado	<p>Impacto incremental acumulado em 5 anos:</p> <p>Cenário Difusão Gradual: R\$ 97.050.989,82</p> <p>Cenário Alta Difusão: R\$ 151.331.729,66</p> <p>Cenário Baixa Difusão: R\$ 48.686.962,03</p>
Caracterização da incerteza	<p>Uma análise de sensibilidade determinística foi realizada com os parâmetros encontrados na literatura para variar os</p>	Adequado	<p>Uma análise de cenários considerando variações na participação de mercado, foi conduzida.</p>

	parâmetros mais importantes. A taxa de difusão da tecnologia também foi variada em dois cenários.		
--	---	--	--

Quadro 28. Parâmetros de custos e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).

Proponente e Parecerista			
Item	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Osimertinibe 80mg	R\$ 39.567,12	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa
Custo anual da doença estável	R\$ 7.354,80	±20%	D-TISS-ANS
Custo anual progressão loco regional	R\$ 14.402,14	±20%	D-TISS-ANS
Custo anual doença metastática com metástase no SNC	R\$ 38.205,86	±20%	D-TISS-ANS
Custo anual doença metastática sem SNC	R\$ 29.840,37	±20%	D-TISS-ANS
Pemetrexede 100mg	R\$2.066,63	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa
Cisplatina 1mg/ml	R\$359,54	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa
Docetaxel 20mg/ml	R\$5.223,18	Não aplicado	PF 0% da lista CMED/Anvisa
Atezolizumabe 1.200mg	R\$32.818,9	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa
Bevacizumabe 25mg/ml	R\$ 8.519,53	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa

Carboplatina 10mg/ml	R\$906,24	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa
Paclitaxel 6mg/ml	R\$3.911,3	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

Os parâmetros de custo para os 5 anos de modelo foram extraídos dos resultados da análise de custo-efetividade. Esses custos foram ponderados pelas taxas de progressão e mortalidade ao longo do horizonte temporal. Todos os custos de procedimento foram extraídos da fonte D-TISS-ANS e os custos dos medicamentos foram extraídos da tabela da CMED com PF 18% em sua maioria, quando não disponível foi usado o PF 0%. Como os custos foram extraídos das análises econômicas, alguns custos de medicamentos utilizados no tratamento da progressão do câncer foram testados pelo parecerista que atualizou com alguns valores mais atuais da tabela CMED. Essas variações produziram alterações no valor do ICER de no máximo R\$10.000/QALY, o que produz um impacto bem reduzido na decisão final sobre incorporação. Essa pequena variação, faz supor que o impacto dessas variações no impacto orçamentário incremental final também é de baixa relevância.

Quadro 29. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).

Proponente				
Período	Cenário de Referência	Cenário Difusão Gradual	Cenário Alta Difusão	Cenário Baixa Difusão
2024	R\$ 7.971.972,96	R\$ 13.090.043,61	R\$ 18.208.114,25	R\$ 10.531.008,28
2025	R\$ 14.995.537,14	R\$ 25.522.745,59	R\$ 34.113.044,45	R\$ 20.259.141,36
2026	R\$ 20.513.156,35	R\$ 37.516.915,84	R\$ 49.072.229,63	R\$ 29.015.036,10
2027	R\$ 25.034.939,84	R\$ 44.723.162,60	R\$ 53.858.334,48	R\$ 34.879.051,22
2028	R\$ 28.769.312,41	R\$ 52.312.588,85	R\$ 60.432.540,71	R\$ 40.540.950,63
Total	R\$ 97.284.918,70	R\$ 173.165.456,48	R\$ 215.684.263,51	R\$ 135.225.187,59
Parecerista				

Período	Cenário de Referência	Cenário Difusão Gradual	Cenário Alta Difusão	Cenário Baixa Difusão
2024	R\$ 10.215.311,70	R\$ 16.773.623,82	R\$ 23.331.935,95	R\$ 13.494.467,76
2025	R\$ 19.179.349,87	R\$ 32.655.408,29	R\$ 43.647.611,83	R\$ 25.921.632,50
2026	R\$ 26.164.518,90	R\$ 47.924.488,18	R\$ 62.692.659,36	R\$ 37.065.490,00
2027	R\$ 31.831.197,46	R\$ 57.003.205,09	R\$ 68.641.901,34	R\$ 44.466.095,26
2028	R\$ 36.452.068,22	R\$ 66.536.710,58	R\$ 76.860.067,34	R\$ 51.581.722,65
Total	R\$ 123.842.446,14	R\$ 220.893.435,96	R\$ 275.174.175,80	R\$ 172.529.408,17

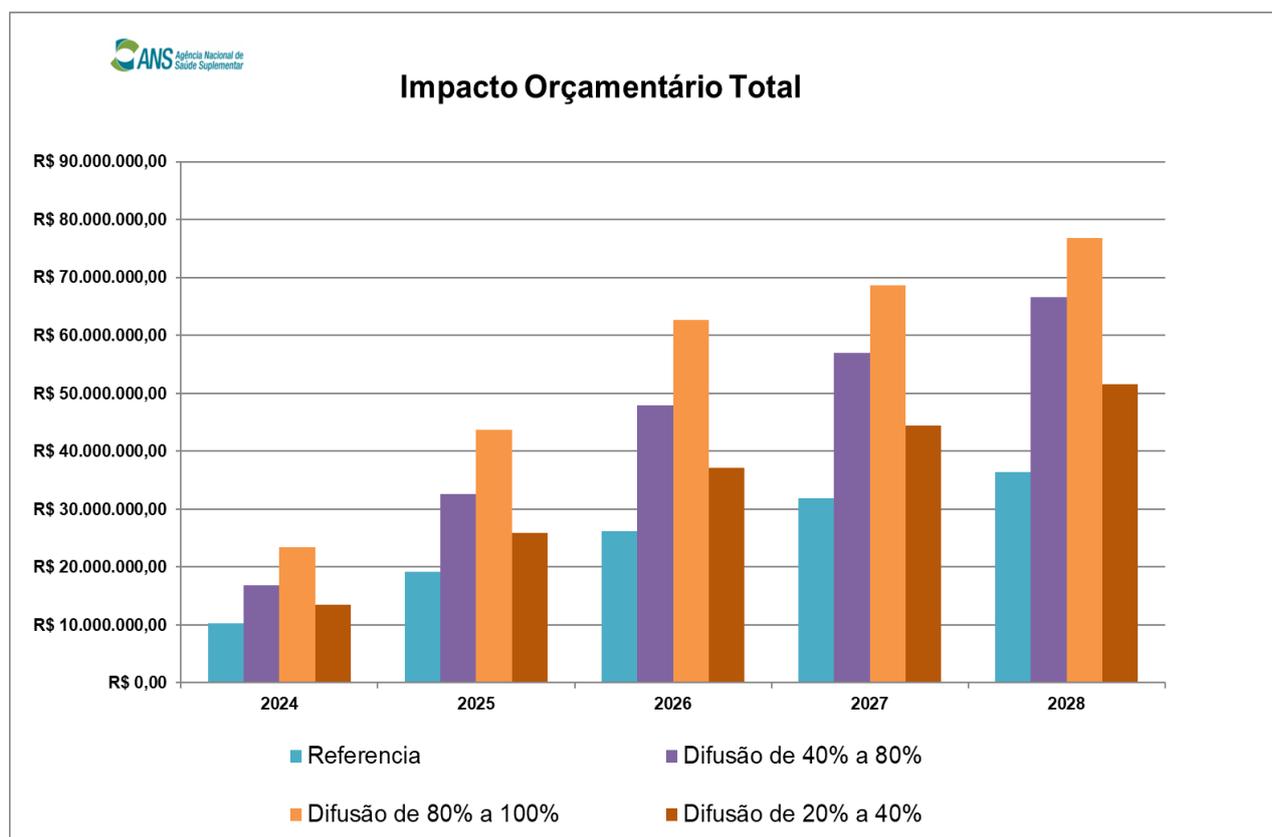


Figura 8. Cenários de impacto orçamentário total, versão do PARECERISTA.

Comentários sobre o impacto orçamentário total

Para o impacto orçamentário total, foram construídos principalmente cenários em que variaram a taxa de difusão da tecnologia. Já que o medicamento pretende preencher uma lacuna terapêutica, o cenário agressivo de maior taxa de difusão parece o mais provável começando em 80% e finalizando em 100% ao final de 5 anos. Isso representaria um gasto de R\$ 275 milhões utilizando o osimertinibe na indicação proposta.

Quadro 30. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).

Proponente			
Período	Cenário Difusão Gradual	Cenário Alta Difusão	Cenário Baixa Difusão
2024	R\$ 5.118.070,65	R\$ 10.236.141,29	R\$ 2.559.035,32
2025	R\$ 10.527.208,45	R\$ 19.117.507,30	R\$ 5.263.604,22
2026	R\$ 17.003.759,48	R\$ 28.559.073,27	R\$ 8.501.879,74
2027	R\$ 19.688.222,76	R\$ 28.823.394,64	R\$ 9.844.111,38
2028	R\$ 23.543.276,44	R\$ 31.663.228,30	R\$ 11.771.638,22
Total	R\$ 75.880.537,78	R\$ 118.399.344,81	R\$ 37.940.268,89
Média	R\$ 15.176.107,56	R\$ 23.679.868,96	R\$ 7.588.053,78
Parecerista			
Período	Cenário Difusão Gradual	Cenário Alta Difusão	Cenário Baixa Difusão
2024	R\$ 6.558.312,13	R\$ 13.116.624,25	R\$ 3.279.156,06
2025	R\$ 13.476.058,42	R\$ 24.468.261,96	R\$ 6.742.282,63
2026	R\$ 21.759.969,28	R\$ 36.528.140,46	R\$ 10.900.971,10
2027	R\$ 25.172.007,63	R\$ 36.810.703,88	R\$ 12.634.897,80
2028	R\$ 30.084.642,36	R\$ 40.407.999,12	R\$ 15.129.654,43
Total	R\$ 97.050.989,82	R\$ 151.331.729,66	R\$ 48.686.962,03
Média	R\$ 19.410.197,96	R\$ 30.266.345,93	R\$ 9.737.392,41

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

A análise proposta foi construída em dois cenários, além do de referência (difusão gradual), que produziu um impacto orçamentário incremental de R\$97 milhões de reais. O cenário de baixa difusão, que tem uma taxa de até 40% no final do horizonte, mostrou um impacto restrito de R\$49 milhões, enquanto o provável cenário de alta difusão, mostrou um impacto de R\$151 milhões de reais em 5 anos.

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 31. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	O impacto orçamentário incremental foi de R\$ 76 milhões para o caso base com um custo anual médio de R\$0,30 por beneficiário. A análise de sensibilidade determinística mostrou resultados que variaram entre R\$ 52 milhões e R\$ 98 milhões. A variação na taxa de difusão elevou o impacto a R\$ 118 milhões no cenário de incorporação mais agressivo.	A estimativa populacional é baseada em evidências da literatura mas a incidência inicial de câncer de pulmão foi corrigida para a população geral e não apenas a adulta. A incerteza maior do modelo são os custos estimados ao longo de horizonte que foram extraídos do modelo de custo-efetividade apresentado, a fim de considerar a mortalidade e a progressão dos pacientes ao longo dos anos. O modelo de custo-efetividade possui algumas incertezas quanto as probabilidades de transição entre os estados, baseadas em curvas de Kaplan Meier extrapoladas que não foram descritas com transparência no dossiê e algumas apresentam inconsistências quando observadas na planilha do Excel. A análise de sensibilidade do modelo sugere que esses parâmetros têm impacto pequeno na estimativa de custos final.

<p>Limitações</p>	<p>Considerando os cenários propostos de análise de incerteza, o impacto incremental do cenário acumulado em 5 anos poderá variar entre R\$ 38 milhões a R\$114 milhões, sendo o cenário entre 77 e R\$ 114 milhões o mais provável.</p>	<p>Uma limitação da análise de impacto orçamentário para esse caso, é que o Osimertinibe é um tratamento que possui um custo maior que o comparador nos 3 primeiros anos iniciais. Nos anos seguintes o tratamento é interrompido e eventos de progressão são prevenidos evitando custos adicionais. Nesse horizonte além dos 3 anos iniciais a alternativa do osimertinibe possui custos menores que o comparador e o horizonte limitado a 5 anos da análise não capturam esse benefício. Ainda assim, vale reiterar que as extrapolações das curvas de probabilidade de transição do modelo de custo-efetividade que impacta diretamente a análise de impacto orçamentário apresentam incertezas quanto a transparência no dossiê e inconsistências na planilha do Excel.</p>
<p>Generalização dos achados Implicações para a prática</p>	<p>O PROPONENTE conclui que o osimertinibe está associado a um incremento de custos quando comparado aos cuidados usuais trazendo benefícios clínicos com potencial curativo.</p>	<p>É importante destacar que o cenário com taxa de difusão maior seria a mais provável dado o potencial curativo e a lacuna terapêutica preenchida. O demandante propõe que os valores calculados podem ser até 26% menores dada a isenção de imposto que tem direito o medicamento na maioria dos estados saindo de um impacto de R\$100 milhões para R\$75 milhões.</p>

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

Ressalta-se que a inclusão do tratamento proposto pode estar associada a um impacto incremental positivo ao final de 5 anos de R\$ 48 milhões a R\$ 151 milhões. As incertezas quanto a taxa de difusão

são as que produziram maior impacto nos resultados finais. Incertezas quanto as probabilidades de transição produziram impactos menores. Se confirmada a isenção de imposto, o impacto orçamentário pode ter valores até 26% menores. As diferenças principais entre o cenário do parecerista e do proponente são devido a diferenças na população inicial calculada através da planilha da ANS.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 32. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências utilizadas foram citadas.

8.5 Referências

1. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Câncer de pulmão no Brasil. *J bras pneumol.* 2018;44(1):55–64.
2. Alves Pinto I, de Oliveira Cavagna R, Virginio da Silva AL, Dias JM, Santana IV, Souza LC, et al. *EGFR* Mutations and PD-L1 expression in early-stage non-small cell lung cancer: a real-world data from a single center in Brazil. *Oncologist.* 2022;27(11):e899–907.
3. AstraZeneca Brasil Ltda. Tagrisso : [bula do profissional] [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília; 2023 [capturado em 10 mar. 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351779407201507/>.

4. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(7):1223–38.
5. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5–14.
6. Mascarenhas E, Gelatti AC, Araújo LH, Baldotto C, Mathias C, Zukin M, et al. Comprehensive genomic profiling of Brazilian non-small cell lung cancer patients (GBOT 0118/ LACOG0418). *Thorac Cancer*. 2021;12(5):580–7.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da população [Internet]. Estatísticas. Rio de Janeiro; 2020 [capturado em 31 maio. 2023]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
8. Agência Nacional de Saúde Suplementar. TabNet Linux 2.6a: beneficiários por operadora [Internet]. ANS Tabnet. Brasília; 2023 [capturado em 31 maio. 2023]. Disponível em: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_cc.def.
9. Brasil. Ministério da Fazenda. Conselho Nacional de Política Fazendária. Convênio ICMS 132/2023 [Internet]. Altera o Convênio ICMS nº 162/94, que autoriza os Estados e o Distrito Federal conceder isenção do ICMS nas operações com medicamentos destinados ao tratamento de câncer. 2021;(Seção Disponível em: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21).
10. Ferreira CG, Abadi MD, de Mendonça Batista P, Serra FB, Peixoto RB, et al. Demographic and Clinical Outcomes of Brazilian Patients With Stage III or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Real-World Evidence Study on the Basis of Deterministic Linkage Approach. *JCO Glob Oncol*. 2021;7:1454-1461.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

9.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 33. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Parecerista
<p>CADTH, Canadá http://www.cadthca/</p>	<p>A agência do Canadá, <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH), aprovou a recomendação do osimertinibe em janeiro de 2022, considerando a duração de tratamento de no máximo 3 anos, interrupção do tratamento em caso de progressão, e, ainda, a aprovação ocorreu sob condições de negociação do valor da terapia</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20232000166_PTC - Revisão Sistemática– página 21].</p>	<p>A agência canadense recomenda que osimertinibe seja reembolsado para terapia adjuvante após ressecção tumoral em pacientes com CPNPC em estágio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções no éxon 19 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição no éxon 21 (L858R).</p> <p>O tratamento deve ser iniciado dentro de 10 semanas após a ressecção cirúrgica completa se a quimioterapia adjuvante não foi administrada, ou dentro de 26 semanas se quimioterapia adjuvante (à base de platina quimioterapia dupla, máximo de 4 ciclos) foi administrada. Os pacientes devem ter um status de desempenho da OMS de 0 ou 1 (equivalente a ECOG 0 ou 1) e não apresentarem comorbidades relevantes. Osimertinibe deve ser reembolsado por um período total de 3 anos em pacientes que</p>

		<p>continuam a receber tratamento clínico, se beneficiam do tratamento e não apresentam sintomas intoleráveis de toxicidade.</p> <p>Entretanto, o reembolso está condicionado à redução de preço.</p> <p>Seria necessária uma redução de preço de 82% para que o osimertinibe pudesse atingir uma RCEI de US\$ 50.000 por QALY em comparação com a vigilância ativa.</p> <p>Devido aos dados imaturos sobre a SG (janeiro, 2022), haveria um alto grau de incerteza em relação aos ganhos de QALY. A agência estimou com base nos benefícios otimistas da OS associados à SLD, que uma redução de preço de 72% a 81% poderia ser suficiente para alcançar uma relação custo-eficácia com um limite de 50.000 dólares por QALY. Da mesma forma, se o cenário base do CADTH estivesse sobrestimando o benefício da SG, poderiam ser necessárias reduções adicionais de preços, superiores a 82%, para garantir a relação de custo-efetividade.</p> <p>Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default</p>
--	--	--

		https://files/DRR/2022/PC0246-Tagrisso.pdf
<p>Conitec, Brasil http://conitec.gov.br</p>	<p>Não apresentado</p>	<p>O emprego do osimertinibe no tratamento adjuvante de câncer de pulmão de células não pequenas com mutação EGFR não foi apreciado pela Conitec nem foi abordado no PCDT de câncer de pulmão.</p>
<p>NICE, Inglaterra www.nice.org.uk</p>	<p><i>O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, recomendou em janeiro de 2022, o uso da medicação como parte do programa “Cancer Drugs Fund”.</i></p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20232000166_PTC - Revisão Sistemática– página 21].</p>	<p>O PROPONENTE relatou a recomendação final e as considerações mais relevantes. Osimertinibe é recomendado para uso no <i>Cancer Drugs Fund</i> como tratamento adjuvante após ressecção completa do tumor em adultos com CPNPC em estágio 1b a 3a, cujos tumores têm deleções do éxon 19 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou éxon 21 (L858R) mutações de substituição. É recomendado apenas se o osimertinibe for interrompido aos 3 anos, ou antes, se houver recorrência da doença ou toxicidade inaceitável e a empresa fornecer o osimertinibe de acordo com o contrato de acesso gerenciado.</p> <p>Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidanc</p>

		e/TA761/chapter/1-Recommendations
<p>PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home</p>	<p>Não apresentado</p>	<p>O <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC) não tem recomendação do medicamento para tratamento adjuvante de estágio IB a IIA, apenas para tratamento do câncer de pulmão avançado estágio IIIB ou IV.</p> <p>Disponível em: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/osimertinib-psd-july-2020.docx</p>
<p>SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</p>	<p>Aprovação em outubro de 2021.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20232000166_PTC - Revisão Sistemática– página 21].</p>	<p>O PROPONENTE relatou a recomendação final da SMC. Foi aprovado com a restrição do tratamento com osimertinibe sujeito a uma regra de interrupção clínica de três anos.</p> <p>Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/osimertinib-tagrisso-full-smc2383/</p>
<p>Haute Autorité de santé (HAS), França https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2986129/en/home</p>	<p>Não apresentado</p>	<p>O PROPONENTE relatou a recomendação final e as considerações mais relevantes. Parecer favorável ao reembolso apenas no tratamento adjuvante</p>

		<p>após ressecção completa do tumor e após quimioterapia adjuvante se indicado em pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) estágio IB-III A cujos tumores apresentam deleções no éxon 19 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do éxon 21 (L858R)</p> <p>Disponível em:</p> <p>https://www.has-sante.fr/icms/p_3313529/en/tagri_sso-osimertinib-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnpc</p>
--	--	--

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Conitec: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*, HAS: *Haute Autorité de Santé*.

9.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, nem de equipamentos, outras tecnologias (diagnósticas ou terapêuticas), insumos ou capacitação de recursos humanos especificamente requeridos para a correta utilização do osimertinibe e que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS. De toda forma, vale ressaltar que o osimertinibe deve ser prescrito por médicos com formação no tratamento do câncer e com experiência no tratamento do CPNPC, já que os pacientes devem ser monitorados regularmente e o tratamento deve ser interrompido em pacientes com toxicidade inaceitável ou perante a recorrência da doença.

9.3. Conclusões

As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia são baseadas em um ensaio de fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em pacientes adultos com mutação positiva de EGFR em estágio IB-IIIa completamente ressecado (definido como deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição do éxon 21 [L858R]) CPNPC, o qual demonstrou que o tratamento adjuvante com osimertinibe resultou num prolongamento estatisticamente e clinicamente significativo da sobrevivência livre de doença (SLD) em comparação com o placebo e o benefício clínico se confirmou também para os desfechos secundários (sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde, eventos adversos totais e sérios, sobrevida livre de doença no SNC, recorrência locoregional ou local). O estudo foi considerado com baixo risco de viés e a evidência de alta qualidade.

No que se refere às evidências clínicas oriundas de um único estudo (ADAURA N = 682), os resultados após três anos e dois anos adicionais de seguimento, demonstraram diminuição de risco de morte, de progressão da doença em geral e no SNC e menor recorrência de metástase. A qualidade de vida não apresentou diferenças clinicamente significativas entre os grupos de tratamento e placebo. Houve diferença pequena entre os grupos quanto aos EA de grau ≥ 3 e EA sérios de 6% a mais com o osimertinibe comparado ao placebo. O corpo da evidência, apesar de ser baseada em um único ensaio clínico multicêntrico, foi considerada robusta e classificada como alta.

O estudo de custo-utilidade mostrou um cenário de maior custo e maior efetividade com o uso de osimertinibe em comparação aos cuidados usuais, considerando a perspectiva da saúde suplementar. O ICER encontrado foi de R\$413.183,98.

Nesse caso, observa-se uma falta de transparência na descrição metodológica da análise, onde faltam detalhes sobre a extrapolação das curvas que definem as probabilidades de transição do modelo, na descrição do comparador nas fases após a progressão metastática e nas publicações referenciadas que embasaram os dados de utilidades. A análise da planilha do modelo identificou algumas inconsistências principalmente nas curvas extrapoladas relacionadas a progressão metastática de primeira linha. No entanto a análise de sensibilidade determinística mostrou um peso menor nessas variáveis para o resultado da decisão. As utilidades mostraram um peso significativo, mas a referência do dado está inadequada. O resultado mostrado apresentou uma razão de custo-utilidade incremental com valor perto de R\$413 mil/QALY com a sugestão que pode ser até 26% menor caso seja considerada a isenção de imposto do acordo já tratado com a maioria dos estados. Ainda assim seria um valor elevado, acima dos R\$300 mil/QALY.

Segundo estudo do proponente, o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do osimertinibe foi de – R\$ 75.880.537,78 em comparação com o cenário atual de cuidados usuais, em um horizonte temporal de 5 anos.

Todos os custos da análise de impacto orçamentário foram importados da análise de custo-utilidade. Sendo assim, boa parte das incertezas também compõe os resultados do impacto orçamentário. No entanto, como já mencionado a análise de sensibilidade mostrou um impacto menor dessas variáveis no resultado. Com relação aos custos, o preço do medicamento foi o que apresentou o maior impacto nos resultados finais. A análise de sensibilidade consegue cobrir as incertezas onde a taxa de difusão é a que apresenta o maior impacto. Os resultados variaram entre R\$ 38 milhões e R\$ 114 milhões em 5 anos para as taxas de difusão conservadora e agressiva, com um impacto no caso base de R\$ 77 milhões para o período. O curto horizonte da análise penaliza o medicamento durante o tratamento apenas nos três anos iniciais, evitando custos relacionados à progressão para um período mais longo. Ou seja, em horizontes superiores, apesar de não demonstrado na análise, o uso do medicamento poderia apresentar economia para o paciente em relação aos cuidados usuais, mas esse benefício não foi demonstrado na análise.

Na revisão realizada pelos pareceristas, o impacto orçamentário em 5 anos alcançou R\$ 151.331.729,66 no cenário de alta difusão (até 100%), o mais provável dado o potencial curativo e a lacuna terapêutica preenchida, para uma população média de 56 pacientes. A maior alteração proposta pelos pareceristas se relaciona à população elegível, que foi recalculada, apresentando novos valores de impacto orçamentário.

10. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				9
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				12
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				12/13
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				13
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				12
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				15
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				16

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				13
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				14
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.			X		25/26
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				21-25;38-48
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				21-25;38-48
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				21-25;38-48

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				X	
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.				X	
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	X				15,17-18
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				14,15,18,19
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.		X			19

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				27-29
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		29-33
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	X				31-33
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			X		34
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				35

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				X	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.			X		36-37
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	X				

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 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
10	Não	Não foi referenciado corretamente a fonte dos valores de utilidade usados na análise
18	Não	Os métodos de extrapolação de curvas não são corretamente descritos com transparência no dossiê.
20	Parcial	O modelo possui vários pressupostos baseados em opinião de especialistas o que atribui um alto grau de incerteza. Esses parâmetros não foram avaliados na análise de sensibilidade.
22	Parcial	Não foram consideradas limitações do modelo na discussão sobre as incertezas relativas aos pressupostos baseados em painel de especialistas, bem como discutida as variáveis de mais impacto no resultado final
25	Parcial	Não foi inserido corretamente a referência relativa aos valores de utilidade usados no modelo.

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				9
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				10 - 12
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				8
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	X				10
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				10
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	X				10

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				13
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	X				15, 21, 22
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	X				14, 22
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	X				11,12

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.n e
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				13-16-18
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				13-16-18
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				13-16-18
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				X	
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.	X				31-41

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.n e
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	X				10-20
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				22
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				23
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		25,26
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	X				27,28
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				28

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				X	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	X				30
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	X				

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" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
21	Parcial	Não foram feitas variações de preço de alguns medicamentos que tinham diferentes preços vindos de diferentes marcas da tabela da CMED

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).