

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

Afatinibe para tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC), com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina

Elaborado por:

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - UATS DO HOSPITAL ALEMÃO
OSWALDO CRUZ - HAOC

Rio de Janeiro - RJ

Agosto/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS APRESENTADO PELO DEMANDANTE _____ **Erro!**
Indicador não definido.1
- FIGURA 2. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CONDUZIDA PELO PARECERISTA _____ 20
- FIGURA 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS PELO PARECERISTA SEGUNDO A ROB 2 _____ 325
- FIGURA 4. REDE PARA HISTOLOGIA ESCAMOSA, DESFECHOS SG E SLP. __ **Erro! Indicador não definido.**
- FIGURA 5. REDES PARA AS ANÁLISES DE SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO EM PACIENTES COM CPNPC DO TIPO NÃO-ESCAMOSO - ARMOIRY ET AL., 2018 **Erro! Indicador não definido.42**
- FIGURA 6. REDE PARA POPULAÇÃO DE CPNPN HISTOLOGIA ESCAMOSA DA REVISÃO DE CREQUIT ET AL., 2017 _____ **Erro! Indicador não definido.**
- FIGURA 7. GRÁFICO DE FLORESTA DE COMPARAÇÃO INDIRETA: TODOS OS EVENTOS ADVERSOS DE GRAU 3 A 5 USADOS EM TERAPIA SUBSEQUENTE À PRIMEIRA LINHA __ **Erro! Indicador não definido.**
- FIGURA 8. ESTRUTURA DO MODELO 1 (BASEADO NO CUSTO DAS INTERVENÇÕES) **Erro! Indicador não definido.64**
- FIGURA 9. ESTRUTURA DO MODELO 2 (BASEADO EM MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE). _____ 65
- FIGURA 10. DIFERENÇAS NO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONFORME SIMULAÇÕES PARA O MODELO 1 _____ 70
-

LISTA DE QUADRO

QUADRO 1. IDENTIFICAÇÃO DA(S) PROPOSTA(S) DE ATUALIZAÇÃO DO ROL ANALISADA(S) NO PRESENTE DOCUMENTO. _____	12
QUADRO 2. TRATAMENTOS ORAIS PARA CPNPC COBERTOS PELA ANS, CONFORME DUT _____	14
QUADRO 3. PERGUNTA ESTRUTURADA PELO DEMANDANTE PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO) _____	19
QUADRO 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO ESTABELECIDOS PELO DEMANDANTE _____	20
QUADRO 5. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO PROPONENTE _____	23
QUADRO 6. RISCO DE VIÉS AVALIADO PELO DEMANDANTE DO ESTUDO LUX-LUNG 8 SEGUNDO A ROB1, PARA OS DESFECHOS SG E SLP _____	59
QUADRO 7. RISCO DE VIÉS AVALIADO PELO DEMANDANTE DO ESTUDO LUX-LUNG 8 SEGUNDO A ROB1, PARA OS DESFECHOS PRO _____	59
QUADRO 8. RESULTADOS DA NMA DE CPNPC ESCAMOSO PARA SG _____	48
QUADRO 9. HR PARA SG (TRIÂNGULO INFERIOR) E OR PARA EA GRAVES (TRIÂNGULO SUPERIOR) COM SEUS ICR95% DERIVADOS DA NMA DE 13 TRATAMENTOS DE SEGUNDA LINHA PARA CPNPC DO TIPO SELVAGEM OU STATUS DESCONHECIDO PARA EGFR _____	59
QUADRO 10. VALORES SUCRA PARA O DESFECHO SG: TRATAMENTOS DE SEGUNDA LINHA PARA CPNPC HISTOLOGIA ESCAMOSA SELVAGEM OU STATUS EGFR DESCONHECIDO _____	590
QUADRO 11. RESULTADOS DA NMA DE CPNPC NÃO ESCAMOSO PARA SLP _____	591
QUADRO 12. HR PARA SLPG (TRIÂNGULO INFERIOR) E OR PARA RESPOSTA OBJETIVA (OBR, TRIÂNGULO SUPERIOR) COM SEUS ICR95% DERIVADOS DA NMA DE 13 TRATAMENTOS DE SEGUNDA LINHA PARA CPNPC DO TIPO SELVAGEM OU STATUS DESCONHECIDO PARA EGFR _____	592
QUADRO 13. VALORES SUCRA PARA O DESFECHO SLP: TRATAMENTOS DE SEGUNDA LINHA PARA CPNPC NÃO ESCAMOSO SELVAGEM OU STATUS EGFR DESCONHECIDO _____	593

QUADRO 14. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO AFATINIBE NO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO PROPONENTE _____ 599

QUADRO 15. PARÂMETROS POPULACIONAIS UTILIZADOS NA ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO _____ 59

QUADRO 16. DISTRIBUIÇÃO DOS CUSTOS DE UM PACIENTE INDIVIDUAL, AO LONGO DO TEMPO, EM FUNÇÃO DO ANO DE DIAGNÓSTICO – MODELO 1 _____ 59

QUADRO 17. DISTRIBUIÇÃO DOS CUSTOS DE UM PACIENTE INDIVIDUAL, AO LONGO DO TEMPO, EM FUNÇÃO DO ANO DE DIAGNÓSTICO – MODELO 2 _____ 68

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NA NMA **Erro! Indicador não definido.**

TABELA 2. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA NMA PARA HISTOLOGIA ESCAMOSA **Erro! Indicador não definido.**35

TABELA 3. CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO INCLUÍDA NA NMA DE HISTOLOGIA ESCAMOSA _____ **Erro! Indicador não definido.**36

TABELA 4. EFICÁCIA COMPARATIVA DE AFATINIBE VERSUS COMPARADORES PARA SLP CONSIDERANDO APENAS HISTOLOGIA ESCAMOSA _____ **Erro! Indicador não definido.**

TABELA 5. EFICÁCIA COMPARATIVA DE AFATINIBE VERSUS COMPARADORES PARA SG CONSIDERANDO APENAS HISTOLOGIA ESCAMOSA _____ **Erro! Indicador não definido.**

TABELA 6. RIGOR METODOLÓGICO DA REVISÃO SISTEMÁTICA SEGUNDO A AMSTAR-2 **Erro! Indicador não definido.**39

TABELA 7. ESTIMATIVAS DE SOBREVIDA MÉDIA (MESES) COM BASE EM ESTUDOS DE PACIENTES COM HISTOLOGIA ESCAMOSA _____ **Erro! Indicador não definido.**

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	8
2. Resumo Executivo.....	9
3. Condição clínica.....	12
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	12
3.2. Tratamento recomendado.....	12
4. A Tecnologia.....	16
4.1. Descrição.....	16
4.2. Ficha técnica.....	16
5. Análise da evidência.....	19
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	19
5.2. Avaliação crítica da demanda.....	22
5.3 Resultados incluídos.....	26
5.3.1 Resultados incluídos pelo demandante.....	26
5.3.2 Resultados incluídos pelo parecerista.....	Erro! Indicador não definido.
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	5656
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	6362
5.6. Avaliação por outras agências de ATS.....	7271
5.7. Implementação.....	7372
5.8. Considerações finais.....	7474
6. Referências.....	7575

ANEXO 1. Estratégias de Busca Utilizadas pelo Demandante	Erro! Indicador não definido.	<u>82</u>
ANEXO 2. Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020		82
ANEXO 3. Estratégias de Busca Utilizadas pelo Parecerista		89
ANEXO 4. Estudos excluídos pelo parecerista		92
ANEXO 5. Avaliação do rigor metodológico conforme a ferramenta AMSTAR-2 – SAMBROOK e colaboradores 2016	Erro! Indicador não definido.	<u>93</u>
ANEXO 6. Avaliação do rigor metodológico conforme a ferramenta AMSTAR-2 – ARMOIRY e colaboradores 2018	Erro! Indicador não definido.	
<u>ANEXO 7. Avaliação do rigor metodológico conforme a ferramenta AMSTAR-2 – CREQUIT e colaboradores 2017</u>	Erro! Indicador não definido.	
ANEXO 8. Avaliação do rigor metodológico conforme a ferramenta AMSTAR-2 – CONNOCK e colaboradores 2019	Erro! Indicador não definido.	
ANEXO 9. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....	Erro! Indicador não definido.	
ANEXO 10. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....		97
ANEXO 11. Declaração de potenciais conflitos de interesses		102

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PELO DEMANDANTE

ANEXO 2. ANÁLISE DE REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

ANEXO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PELO PARECERISTA

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS PELO PARECERISTA

ANEXO 5. AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO CONFORME A FERRAMENTA AMSTAR-2 – SAMBROOK E COLABORADORES 2016

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO CONFORME A FERRAMENTA AMSTAR-2 – ARMOIRY E COLABORADORES 2018

ANEXO 7. AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO CONFORME A FERRAMENTA AMSTAR-2 – CREQUIT E COLABORADORES 2017

ANEXO 8. AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO CONFORME A FERRAMENTA AMSTAR-2 – CONNOCK E COLABORADORES 2019

ANEXO 9. ANÁLISE DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

ANEXO 10. ANÁLISE DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

ANEXO 11. ANÁLISE DE ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

ANEXO 12. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Afatinibe (GIOTRIF®) para tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina, visando avaliar alteração de Diretriz de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar - DUT de tecnologia em saúde já existente no Rol.

Conforme DUT vigente, atualmente, afatinibe consta no Rol para tratamento de adultos com CPNPC, com histologia adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico - EGFR, como primeira linha terapêutica.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.73ac1bLP2fJjc	9589666	Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Afatinibe (GIOTRIF®)

Indicação: Câncer de Pulmão Não Pequenas Células - CPNPC, com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina

Introdução: O câncer de pulmão é a principal causa de morte evitável em todo o mundo. O câncer de pulmão não pequenas células - CPNPC, compreendendo carcinoma não escamoso (adenocarcinoma e outras histologias menos comuns) e carcinoma escamoso (epidermoide), é responsável por aproximadamente 85% dos todos os casos de câncer de pulmão. Muitas vezes é diagnosticado em um estágio avançado (III ou IV), especialmente agressivo, quando a ressecção cirúrgica não é mais factível e a terapia sistêmica torna-se elegível. Porém, a maioria dos pacientes com CPNPC avançado ou metastático experimenta progressão da doença após a primeira linha terapêutica (quimioterapia padrão à base de platina), necessitando de tratamento de segunda linha.

Estão cobertas pelo Rol vigente da ANS quimioterapia parenteral, sendo comumente utilizados regimes com platina associado a agente citotóxico (ex: docetaxel) como primeira linha de tratamento, podendo ser utilizada imunoterapia (ex: pembrolizumabe) associada ou em monoterapia. No caso de progressão, como segunda linha terapêutica para o tratamento do CPNPC escamoso há como opção docetaxel (associado ou não ao ramucirumabe – um antiangiogênico) ou imunoterapia, caso esta não tenha sido utilizada como tratamento de primeira linha. As alternativas terapêuticas como segunda linha terapêutica são limitadas e não há cobertura para antineoplásicos orais.

Pergunta: O uso de Afatinibe (GIOTRIF®) é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com CPNPC localmente avançado, metastático ou recorrente, histologia escamosa e em progressão após primeira linha de quimioterapia à base de platina quando comparado às terapias antineoplásicas endovenosas cobertas pelos planos de saúde?

Evidências científicas: Estudo de comparação direta (ECR) mostra ganho de SLP (mediana de 2,4 meses [IC95% 1,9–2,9] vs 1,9 meses [IC95% 1,9–2,2]; HR: 0,82 [IC 95% 0,68-1,00], p = 0,0427) e de SG (mediana de 7,9 meses [IC 95% 7,2-8,7] vs 6,8 meses [5,9–7,8]; HR: 0,81 [IC 95%: 0,69–0,95], p = 0,0077) com afatinibe em relação ao erlotinibe. E estudos de comparações indiretas, mostram superioridade do afatinibe apenas contra erlotinibe e ao placebo. Em relação a imunoterápicos e antiangiogênicos, o afatinibe é inferior ou não difere estatisticamente, não mostrando benefícios em

termos de sobrevida. Em metanálise de comparações indiretas, o afatinibe mostrou aumento na sobrevida global quando comparado a placebo (HR 0,53 [ICr95% 0,39-0,73]), a docetaxel (HR 0,65 [ICr-95% 0,45-0,93]) e ao gefitinibe (HR 0,60; ICr95% 0,42-0,85)), não mostrando diferença em relação ao nivolumabe ou ao ramucirumabe + docetaxel. O afatinibe mostrou-se inferior para o desfecho sobrevida livre de progressão quando comparado ao nivolumabe (HR 2,15 [ICr95% 1,35-3,44]) e ao ramucirumabe + docetaxel (HR 1,75 [ICr95% 1,12-2,73]). Em relação a taxa de eventos adversos, o afatinibe apresentou maior taxa de diarreia e de manifestações cutâneas (grau 3 ou superior) quando comparado às demais terapias. Em relação a neutropenia ou neutropenia febril, a incidência de eventos foi inferior ao docetaxel e ao ramucirumabe + docetaxel, sendo semelhante às demais terapias.

Avaliação econômica: O tratamento com o afatinibe, em termos absolutos, resultou em sobrevida de 1,28 anos, equivalente a 0,79 anos de vida ajustados para qualidade (AVAQ). No modelo, o afatinibe foi o segundo fármaco com maior efetividade, somente inferior ao nivolumabe (1,01 vs. 0,79 AVAQs).

Em relação a custo-efetividade, o afatinibe exerceu dominância sobre o erlotinibe, o gefitinibe e o ramucirumabe + docetaxel, uma vez que estava associado a maior efetividade e menores custos. Em relação ao docetaxel, apresentou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente R\$ 18.000/ano de vida ganho (AVG) e de R\$ 30.000/AVAQ, valores correspondentes a 0,6 e 0,9 vezes o PIB per capita brasileiro (R\$ 32.747 em 2018), podendo ser considerada uma estratégia custo-efetiva frente ao docetaxel, quando adotado esse limiar. Em relação ao nivolumabe, quando comparado ao afatinibe, sua RCEI foi de aproximadamente R\$ 1,2 milhões/AVG e de 1,7 milhões/AVAQ. Apesar da maior efetividade em termos clínicos, devido ao alto custo da terapia, a estratégia não pode ser considerada custo-efetiva, apesar de atualmente coberta pela saúde suplementar.

Nos diferentes modelos simulados, o impacto orçamentário em 5 anos variou de um incremento de R\$ 2 milhões nos custos a uma economia de R\$ 174 milhões.

Avaliação de impacto orçamentário: os cenários apresentados mostram economia para sistema com a adoção da tecnologia em questão. Mesmo após variações na população alvo e nas quotas de mercado, os resultados de impacto orçamentário mostram-se negativos.

Experiência internacional: NICE e SMC não disponibilizam o medicamento à população porque não houve petição pelo demandante. O CADTH e O PBAC apenas deliberaram acerca do uso do medicamento para primeira linha CPNPC EGFR mutação positiva.

Considerações Finais: Há carência de dados de eficácia e segurança do medicamento em relação a alternativas terapêuticas disponibilizadas pela saúde suplementar brasileira. Os dados apresentados não sustentam a inclusão do item no rol.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte evitável em todo o mundo, pois, em 90% dos casos diagnosticados, está associado ao tabagismo. A sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% e 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento. No Brasil, entre 2005-2009, foi o tipo de câncer que mais fez vítimas entre os homens e foi o segundo mais letal entre as mulheres (BRASIL, 2014). Em média, o tempo de sobrevida varia de 7,0–8,3 meses, com taxa de sobrevida em 1 ano de 29%–37%, cujos pacientes progridem para tratamento com as demais linhas terapêuticas - isto é, para além da primeira linha (GORI *et al.*, 2011).

Existem dois principais tipos histológicos de câncer de pulmão: câncer de pulmão não pequenas células - CPNPC, que representa cerca de 85% de todos os casos de câncer de pulmão, e câncer de pulmão pequenas células, responsável por aproximadamente 15% dos casos (CORRALES *et al.*, 2017; LEIGHL, 2012). Este tem evolução clínica mais agressiva, enquanto o primeiro grupo agrega outros tipos histopatológicos. Assim, o CPNPC pode ser classificado em: i) carcinoma de células escamosas (epidermoide, responsável por cerca de 25 a 30% dos casos e altamente relacionado ao fumo) e ii) carcinoma de células não escamosas, que compreende o adenocarcinoma entre outras histologias menos comuns, como carcinoma de grandes células (KNUST, 2015; MOYA-HORNO *et al.*, 2018; ROSSI *et al.*, 2017)

A fim de uniformizar a descrição sobre a extensão de acometimento das neoplasias, os tumores são classificados, no momento do diagnóstico, em estádios de doença (I – doença inicial ao IV – doença metastática). O estadiamento representa diferentes fases de evolução da doença, que correspondem a diferentes prognósticos e necessidades terapêuticas, sendo uma das ferramentas norteadoras para o planejamento do tratamento. A extensão do tumor ao diagnóstico é imutável (KNUST, 2015).

A maioria dos pacientes com CPNPC apresenta doença avançada¹ no momento do diagnóstico, quando um tratamento com intenção curativa (cirurgia ou radioterapia) não é mais viável (ROSSI *et al.*, 2017). Assim, os regimes de quimioterapia à base de platina são o tratamento padrão de primeira linha para indivíduos com doença avançada que não possuem oncogenes identificáveis (isto é, alteração genética direcionada). No entanto, a eficácia de tais regimes atinge um platô (BRASIL, 2014; TAKEDA;

¹ Doença avançada é aquela que progride rapidamente ou é refratária ao tratamento de primeira linha (RECK; GARASSINO; *et al.*, 2018).

OKAMOTO; NAKAGAWA, 2015). Muitos pacientes apresentam recidiva e progressão da doença alguns meses após a primeira linha terapêutica e quanto mais rapidamente ocorre essa progressão, pior é o prognóstico (CORRALES *et al.*, 2017; GORI *et al.*, 2011). Cerca de 30% a 50% dos pacientes com CPNPC necessitam de segunda linha de tratamento (ARAUJO *et al.*, 2014; LEIGHL, 2012).

É importante destacar que muitas moléculas contribuem para os vários comportamentos biológicos de tumores malignos, de modo que a segurança e a eficácia do tratamento guardam relação não só com o subtipo histopatológico como também com as características moleculares do tumor. Assim, para melhor direcionamento da terapia, torna-se importante diferenciar os subtipos bem como se há presença de mutações específicas, como formas alteradas no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou rearranjos no gene da quinase de linfoma anaplásico (ALK) e translocações na proteína tirosina quinase proto-oncogênica ROS (ROS1) (BRASIL, 2014; TAKEDA; OKAMOTO; NAKAGAWA, 2015).

Destaca-se que o carcinoma de células escamosas é altamente relacionado ao fumo. Um tumor com uma alta taxa de mutação geral, mas que não é alvo de agentes específicos (TAGLIAMENTO *et al.*, 2018).

3.2. Tratamento recomendado

Dentre as primeiras opções de tratamento em pacientes com CPNPC avançado, metastático ou recorrente, estão a quimioterapia baseada em platina e as terapias alvo. Estas restritas àqueles com mutações específicas, de modo que para cada oncogene identificado, o tratamento é baseado na administração do respectivo inibidor (MOYA-HORNO *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2017).

Porém, o carcinoma de células escamosas (SCC) é altamente relacionado ao fumo, um tumor com alta taxa de mutação geral, com poucas mutações elegíveis às terapias alvo (TAGLIAMENTO *et al.*, 2018). Desta forma, a avaliação molecular é realizada em casos específicos, como em pacientes sem história de tabagismo, mas não é mandatória para direcionar o tratamento (DAABOUL; NICHOLAS; LAURIE, 2018; PLANCHARD *et al.*, 2019).

A primeira linha terapêutica para SCC consiste, na maior parte das vezes, de quimioterapia sistêmica (geralmente combinando um agente a base de platina com um agente citotóxico de

terceira geração) associada ou não à imunoterapia, ou mesmo de imunoterapia isolada (DAABOUL; NICHOLAS; LAURIE, 2018; PLANCHARD *et al.*, 2019).

Caso o paciente apresente progressão após primeira linha à base de platina e bom status performance, considera-se o tratamento ativo de segunda linha. Neste caso, as opções dependem do que foi utilizado na linha anterior (GONZÁLEZ L, PICHON-RIVIERE A, AUGUSTOVSKI F, GARCÍA MARTÍ S, ALCARAZ A, BARDACH A, 2017).

Para o tratamento de segunda linha em pacientes com SCC, até alguns anos, apenas erlotinibe (inibidor de tirosinoquinase) e docetaxel (quimioterápico) constavam como alternativas terapêuticas. Nivolumabe e pembrolizumabe² (imunoterápicos) foram aprovados para a indicação recentemente. (PAIK *et al.*, 2019). O arsenal terapêutico de segunda linha inclui principalmente quimioterápicos e imunoterápicos (NICE, 2020), mas antiangiogênicos (como ramucirumabe) também podem ser usados (MORABITO, 2018).

Importante destacar que embora as mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) sejam raramente encontradas no câncer de pulmão de células escamosas, a superexpressão de EGFR ocorre em mais de 80% dos casos, desempenhando um papel na fisiopatologia desse tipo de câncer e se tornando um fator prognóstico negativo. Assim, os inibidores de tirosinoquinase dirigidos contra EGFR (EGFR-TKI) passaram a ser alvos terapêuticos estudados para este tipo de câncer (TAGLIAMENTO *et al.*, 2018).

Apesar do erlotinibe ser uma opção terapêutica para a indicação em questão, não consta no rol vigente da ANS para tal uso, como mostrado abaixo.

Quadro 2. Tratamentos orais para CPNPC cobertos pela ANS, conforme DUT

Erlotinibe	Câncer de pulmão de não pequenas células não-escamoso. Indicado em primeira linha nos pacientes com doença metastática ou irrissecável com mutação nos éxons 19 ou 21 (EGFR)
Gefitinibe	Câncer de pulmão de não pequenas células não-escamoso. Indicado em primeira linha nos pacientes com doença metastática ou irrissecável com mutação nos éxons 19 ou 21 (EGFR)
Afatinibe	Primeira linha, para pacientes adultos, com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações no receptor do fator de crescimento epidermóide (EGFR), não tratados previamente com inibidores da tirosina quinase do EGFR

² Segundo a bula, pembrolizumabe é indicado desde que expressão tumoral do ligante a proteína 1 de morte celular programada (PD-L1) seja maior ou igual a 1% (KEYTRUDA: PEMBROLIZUMABE, 2020).

Gefitinibe, apesar de também ser um inibidor de tirosinoquinase, seu uso em bula está restrito a CPNPC com mutações de ativação do EGFR (IRESSA: GEFITINIBE, 2020). E afatinibe é o alvo deste relatório.

Logo, para tratamento de segunda linha do CPNPC escamoso, a cobertura na saúde suplementar se limita ao tratamento de suporte e às terapias injetáveis – docetaxel (quimioterápico), ramucirumabe (antiangiogênico indicado para CPNPC de qualquer tipo histológico) e os imunoterápicos supracitados.

Nesse quesito, é importante frisar o artigo 21 da Resolução Normativa 428/2017 da ANS, o qual dispõe:

“Art. 21. O Plano Ambulatorial compreende os atendimentos realizados em consultório ou em ambulatório, definidos e listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, não incluindo internação hospitalar ou procedimentos para fins de diagnóstico ou terapia que, embora prescindam de internação, demandem o apoio de estrutura hospitalar por período superior a 12 (doze) horas, ou serviços como unidade de terapia intensiva e unidades similares, observadas as seguintes exigências:

X – cobertura de quimioterapia oncológica ambulatorial, entendida como aquela baseada na administração de medicamentos para tratamento do câncer, incluindo medicamentos para o controle de efeitos adversos relacionados ao tratamento e adjuvantes (medicamentos empregados de forma associada aos quimioterápicos citostáticos com a finalidade de intensificar seu desempenho ou de atuar de forma sinérgica ao tratamento) que, independentemente da via de administração e da classe terapêutica, necessitem, conforme prescrição do médico assistente, ser administrados sob intervenção ou supervisão direta de profissionais de saúde dentro de estabelecimento de Saúde.”

A solicitação em questão trata-se da incorporação da alteração de DUT, com previsão de uso e cobertura do afatinibe também para tratamento de CPNPC escamoso, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina. Por esse motivo, essa será a tecnologia e a indicação alvo de avaliação deste parecer.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O afatinibe é um bloqueador potente, seletivo e irreversível da família ErbB. Por meio de uma ligação covalente, o afatinibe promove o bloqueio irreversível da sinalização dos homo e heterodímeros formados pelos membros da família ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4.

A sinalização anômala da via ErbB contribui para o fenótipo maligno de subgrupos de pacientes nos vários tipos de câncer, como o carcinoma de células escamosas. O afatinibe, como agente único, bloqueia efetivamente a sinalização do receptor de ErbB resultando na inibição do crescimento ou regressão tumoral, mesmo na ausência de mutações do EGFR.

4.2. Ficha técnica

Tipo: medicamento

Princípio ativo: afatinibe (como dimaleato de afatinibe)

Nome comercial: GIOTRIF®

Apresentação: Comprimidos revestidos de 30 mg e 40 mg: embalagem com 28 comprimidos.

Detentor do registro: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Fabricante: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa: Afatinibe é indicado, como primeira linha, para pacientes adultos, com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), não tratados previamente com inibidores da tirosina quinase do EGFR.

Também é indicado para o tratamento de pacientes com CPNPC, com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

Indicação proposta pelo proponente: tratamento de pacientes com CPNPC, com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

Posologia e forma de administração: 40 mg uma vez ao dia, por via oral, para pacientes com CPNPC escamoso localmente avançado ou metastático, que tenham recebido esquema de quimioterapia baseada em platina anteriormente

Patente: PI 0913379-8 B1 – Data de depósito: 05/06/2009. Patente válida.

Contraindicações: Para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao afatinibe ou aos excipientes da fórmula.

Precauções: Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto estiverem em tratamento com Afatinibe. Afatinibe está classificado na categoria B de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Em pacientes com fatores cardíacos de risco e naqueles com condições que possam afetar a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), deve-se considerar o monitoramento cardíaco, incluindo-se uma avaliação da FEVE no período basal e durante o tratamento com Afatinibe. Em pacientes que desenvolvem sinais/sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento, deve-se considerar o monitoramento cardíaco incluindo-se avaliação da FEVE.

A administração de inibidores fortes da Glicoproteína-P (P-gp) antes do tratamento com Afatinibe deve ser feita com cautela, pois pode levar a um aumento da exposição ao afatinibe. Caso seja necessário o tratamento com inibidores da P-gp, estes devem ser administrados simultaneamente ou após o afatinibe. O tratamento concomitante com indutores fortes de P-gp pode reduzir a exposição ao afatinibe.

Afatinibe deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de ceratite, ceratite ulcerativa ou casos graves de olho seco. O uso de lentes de contato também é um fator de risco para ceratite e ulceração. Em casos de sintomas como inflamação aguda do olho ou apresentando piora, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão borrada, dor no olho e/ou olho vermelho, o paciente deve ser prontamente encaminhado ao oftalmologista. Deve-se interromper ou descontinuar o tratamento caso o diagnóstico de ceratite ulcerativa seja confirmado.

Eventos adversos: Afatinibe pode causar diarreia, inclusive na forma grave. Diarreia de grau 3 ocorreu mais frequentemente nas 6 primeiras semanas de tratamento, quando podem ser usados agentes antidiarreicos. Os pacientes podem requerer interrupção e redução de dose, ou descontinuação do

tratamento. E aqueles que evoluírem para desidratação podem necessitar de administração intravenosa de eletrólitos e fluidos.

Também foi relatado rash acneiforme eritematoso, leve ou moderado, que pode ocorrer ou piorar em áreas expostas ao sol. Neste caso, é aconselhável o uso de roupas protetoras e/ou protetor solar. Os pacientes com reações cutâneas prolongadas ou graves podem também requerer interrupção temporária do tratamento, redução de dose, intervenções terapêuticas adicionais e encaminhamento a especialistas com experiência no manejo de tais reações dermatológicas. O tratamento deve ser interrompido ou descontinuado caso o paciente apresente condições graves de bolhas na pele, pele bolhosa ou esfoliativa.

Houve relatos de eventos de doença pulmonar intersticial (DPI) ou semelhantes à DPI (como infiltrado pulmonar, pneumonite, síndrome do desconforto respiratório agudo, alveolite alérgica), incluindo casos fatais em pacientes recebendo Aftinibe para o tratamento de CPNPC. Deve-se realizar uma avaliação cuidadosa de todos os pacientes com início agudo e/ou piora inexplicável dos sintomas pulmonares (dispneia, tosse, febre) para exclusão de DPI. O tratamento deve ser interrompido, enquanto estes sintomas são investigados. Caso o diagnóstico de DPI seja confirmado, deve-se instituir tratamento apropriado conforme necessário e interromper permanentemente o tratamento com Afatinibe.

Insuficiência hepática, incluindo casos fatais, foi relatada durante o tratamento com GIOTRIF em menos de 1% dos pacientes. Recomenda-se a realização periódica de testes de função hepática, em pacientes com doença hepática pré-existente. O tratamento pode precisar ser interrompido em pacientes que apresentem piora da função hepática. Deve-se descontinuar o tratamento em pacientes que desenvolveram insuficiência hepática grave durante o tratamento com Afatinibe.

Foram relatados casos de perfuração gastrointestinal, incluindo casos fatais, durante o tratamento com Afatinibe em 0,2% dos pacientes. Neste caso, o tratamento deve ser permanentemente descontinuado.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Afatinibe para câncer de pulmão não pequenas células – CPNPC localmente avançado ou metastático, com histologia escamosa, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências: O afatinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático com progressão após uso de platina, quando comparado com as demais alternativas terapêuticas de segunda linha (docetaxel, erlotinibe, gefitinibe³, nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe⁴ e placebo/ausência de tratamento)? A estruturação encontra-se no Quadro 3 abaixo.

Quadro 3. Pergunta estruturada pelo demandante para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com CPNPC escamoso, localmente avançado ou metastático (estágios IIIB e IV), com progressão após primeira linha de tratamento com quimioterapia sistêmica a base de platina
Intervenção (tecnologia)	Afatinibe
Comparação	Tratamentos de segunda linha para o CPNPC escamoso: <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel, pembrolizumabe, atezolizumabe, nivolumabe (alternativas vigentes na ANS); • Outros tratamentos ativos aprovados no Brasil: erlotinibe e gefitinibe³; • Placebo ou ausência de tratamento.
Desfechos (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global - SG • Sobrevida livre de progressão - SLP • Qualidade de vida - QoL • Eventos adversos - EA • Avaliação econômica: utilização de recursos, razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental
Tipo de estudo, segundo o proponente	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos de intervenção comparados (ensaios clínicos e revisões sistemáticas de ensaios clínicos)

³ Segundo a bula registrada na Anvisa, gefitinibe está restrito para CPNPC com mutações de ativação do EGFR (IRESSA: GEFITINIBE, 2020). Na ANS, não há previsão de cobertura para a segunda linha, apenas para primeira linha de CPNPC não escamoso.

⁴ Segundo a bula registrada na Anvisa, atezolizumabe não está permitido para tratamento de CPNPC no Brasil. Há previsão apenas para ser usado no câncer de mama triplo-negativo (TECENTRIQ: ATEZOLIZUMABE, 2020). Desse modo, não há previsão de cobertura para a indicação em tela. .

	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliações econômicas (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-minimização, e avaliação de impacto orçamentário)
--	---

Fonte: dossiê Boehringer

As buscas feitas pelo demandante (vide Anexo 1) foram realizadas em outubro de 2018 nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, Embase e *Cochrane Controlled Register of Trials* (CENTRAL). A estratégia de busca montada pelo demandante utilizou termos MESH para CPNPC, carcinoma de células escamosas e tipos de estudo ("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mesh], "Carcinoma, Squamous Cell"[mesh], "randomized controlled trial"[mesh] e "Network Meta-Analysis"[mesh]), o conceito suplementar de afatinibe ("afatinib" [Supplementary Concept]) e sinônimos. O demandante realizou buscas com intuito de recuperar evidências que avaliassem eficácia e segurança, mas também a parte econômica (houve busca por Cost-Benefit Analysis[mesh] OR "Cost Effectiveness" OR "Cost Utility" OR "Cost minimization" OR "Economic Evaluation" OR "economic analysis" or "Budget impact").

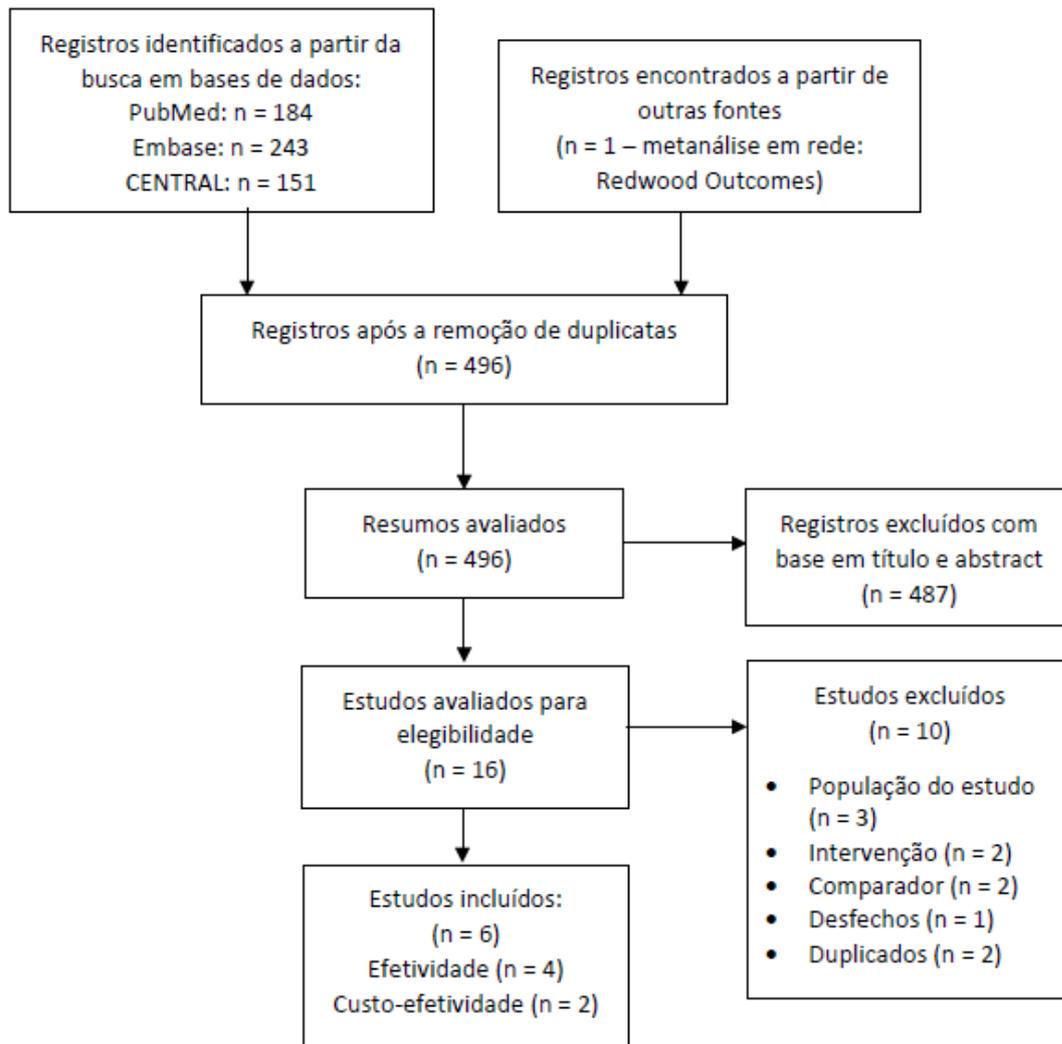
Após a realização da busca nas bases de dados, o demandante localizou 495 títulos (incluindo duplicatas), dos quais, após aplicação dos critérios de elegibilidade (descritos no Quadro 3), foram incluídos seis estudos, conforme fluxograma abaixo.

Quadro 3. Critérios de elegibilidade estabelecidos e apresentados pelo demandante

<p>Critérios de Inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • População com CPNPC do tipo escamoso que progrediu após primeira linha de tratamento. Caso o estudo contemplasse parcialmente a população de interesse, o artigo seria incluído se a efetividade ou a custo-efetividade para a população específica pudesse ser avaliada; • Avaliação do afatinibe; • Presença de comparador (ativo ou não); • Avaliação de desfechos clínicos (por exemplo: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos, qualidade de vida), ou avaliação de custo-efetividade ou custo-utilidade.; • Estudos experimentais (considerados revisões sistemáticas de ensaios clínicos), ou avaliações econômicas; • Publicações em inglês, português, espanhol ou italiano.
<p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não foram explicitados

Fonte: dossiê Boehringer

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos apresentado pelo demandante



Fonte: dossiê Boehringer

Dos estudos incluídos, quatro versavam sobre eficácia e segurança (dos quais, dois ensaios clínicos randomizados – ECR e duas revisões sistemáticas – RS) e dois sobre a parte econômica.

Destaca-se que durante a seleção, não houve restrição quanto ao status de publicação, poderiam ser incluídos textos completos ou resumos de congressos, desde que os dados não fossem duplicados.

A avaliação do risco de viés foi conduzida utilizando a ferramenta RoB 1 para os ECR e o AMSTAR 2 para as RS. Para os principais desfechos apresentados, a qualidade geral da evidência foi graduada segundo o método GRADE.

5.2. Avaliação crítica da demanda

A revisão sistemática – RS submetida pelo proponente teve sua qualidade avaliada, segundo a ferramenta de avaliação de Revisão Sistemática de Ensaio Clínicos Randomizados recomendada pela ANS. A avaliação encontra-se no **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

A revisão apresentada pelo demandante não limitou comparador e ateve-se à população com CPNPC do tipo escamoso que progrediu após primeira linha de tratamento. Os termos utilizados pelo demandante foram verificados pelo parecerista e as estratégias replicadas. Para o Embase, a estratégia apresentada não foi passível de replicação, pois não estava no formato adequado para a base, mas sim para o Pubmed. Não obstante os termos utilizados não estivessem inadequados, para seleção do tipo de estudo, poderiam ter sido utilizados filtros validados para ECR e RS. O demandante apresentou busca para parte econômica. Contudo, cabe destacar que estudos de avaliação econômica são contexto-específicos e não transponíveis de uma realidade para outra. Portanto, não era necessário ter sido feita e os dois estudos incluídos não foram considerados. Apesar de o demandante informar que não houve limite de data de publicação ou idioma, nos critérios de elegibilidade ele destaca que apenas estudos em inglês, português, espanhol e italiano foram considerados. Denotando, a restrição de idioma.

Novas estratégias de busca foram realizadas pelo parecerista em agosto de 2020 nas mesmas bases de dados com a utilização, quando possível, de filtros validados para tipo de estudo e outros sinônimos a fim de torná-la mais sensibilizada. Ao final, os resultados foram comparados. Artigos elegíveis publicados após a data de busca realizada pelo demandante (outubro/2018) também foram considerados. As estratégias aplicadas pelo parecerista e seus respectivos resultados encontram-se no Anexo 3.

A triagem e a seleção dos estudos foram realizadas pelo parecerista com auxílio do *software online* Rayyan. Os critérios de elegibilidade estabelecidos pelo demandante foram observados, exceto os quesitos referentes a avaliações econômicas (pelo exposto acima), assim como a delimitação do tipo de estudo. A

Figura 2. Fluxograma da seleção das evidências conduzida pelo parecerista

traz o fluxograma de seleção das evidências conduzido pelo parecerista. As referências excluídas e as respectivas justificativas são apresentadas no

Figura 2. Fluxograma da seleção das evidências conduzida pelo parecerista

O Quadro 5 traz as referências selecionadas pelo proponente e a respectiva avaliação do parecerista quanto à adequação. Aquelas consideradas não elegíveis segundo o parecerista possuem o motivo para exclusão.

Observados os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelo demandante, apenas mais duas referências (ARMOIRY *et al.*, 2018; CRÉQUIT *et al.*, 2017), publicadas até a data das buscas feitas pelo demandante, foram incluídas pelo parecerista. Outro estudo foi considerado elegível (CONNOCK *et al.*, 2019), mas publicado após a data em que a busca da RS foi realizada pelo proponente. Três estudos incluídos pelo demandante foram excluídos pelo parecerista (como justificado no quadro abaixo).

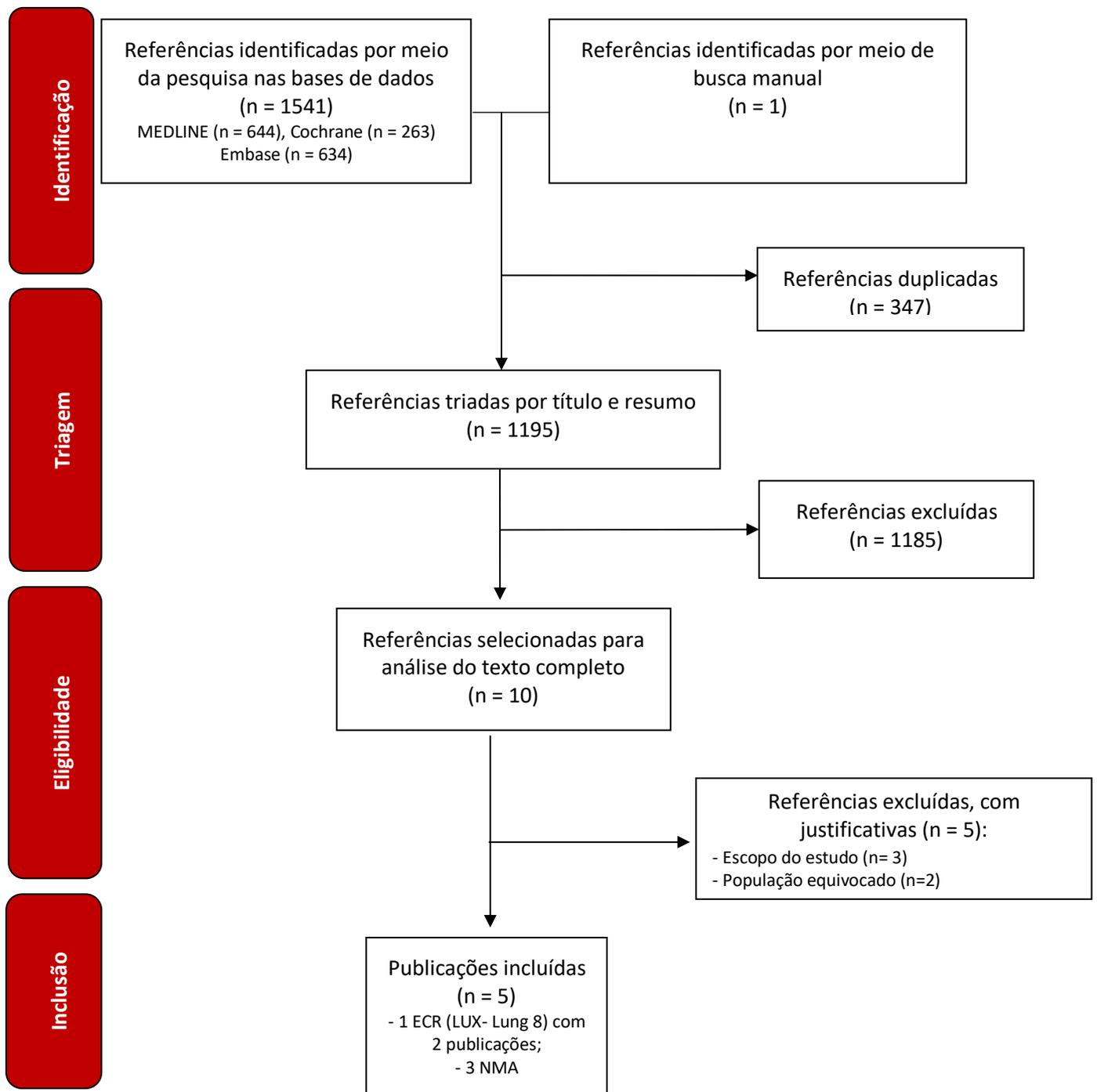
Apesar de os resultados das novas buscas terem sido mais abrangentes e ter ocorrido divergências em relação à seleção apresentada pelo proponente, os achados finais (resultados encontrados) não se modificaram muito em relação ao apresentado.

Quadro 5 – Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação pelo parecerista		
	Incluídos	Excluídos - Motivo	Casos Especiais
(SORIA <i>et al.</i> , 2015)	X		O estudo não deveria ser selecionado. O ECR (LUX-Lung 8) compara Afatinibe a Erlotinibe (medicamento para o qual não há previsão de uso pela saúde suplementar como segunda linha de tratamento para CPNPC escamoso). Contudo, como é o único ECR para a indicação em questão que avalia desfechos de interesse e para o qual é necessário para conformação de NMA, foi incluído.
(SAMBROOK J., 2016)	X		
(FELIP <i>et al.</i> , 2018)	X		Trata-se de análise complementar do estudo LUX-Lung 8, que avalia impacto nos sintomas e qualidade de vida. O estudo também não seria selecionado (por motivo supracitado). Porém, como traz desfechos de interesse para a indicação em questão, foi incluído.

<p>(YANG <i>et al.</i>, 2017)</p>		<p>Trata-se de uma RS de ECR e Coortes. Segundo os critérios de elegibilidade estabelecidos pelo demandante, seriam selecionadas apenas RS de ECR. Ademais, os comparadores estabelecidos são Gefitinibe e Erlotinibe, ambos não elencados na saúde suplementar para a indicação em questão. Por fim, os resultados de Afatinibe vs. os dois EGFR-TKI são provenientes de 4 estudos, dos quais dois abordam tratamento de primeira linha, um agrupa as diferentes linhas terapêuticas e o LUX-Lung-8 (único sobre segunda linha). A RS a traz os resultados agrupados, sem diferenciar as linhas. Por todo o exposto, não é um estudo de interesse.</p>	
<p>(PIGNATA <i>et al.</i>, 2017)</p>		<p>Estudos de avaliação econômica sob a perspectiva do sistema de saúde francês – não transponível de uma realidade para outra</p>	
<p>(ZHU <i>et al.</i>, 2018)</p>		<p>Estudos de avaliação econômica sob a perspectiva do sistema de saúde chinês – não transponível de uma realidade para outra</p>	

Figura 2. Fluxograma da seleção das evidências conduzida pelo parecerista



A seguir destacam-se as principais limitações e fortalezas identificadas na RS apresentada pelo proponente:

- A pergunta PICO feita pelo demandante não fixa um único comparador, o que deixou a pergunta ampla, porém teve a previsão de incluir alternativas não cobertas pela saúde suplementar.
- O demandante restringiu a busca por ECR e NMA. Contudo, estudos observacionais e de *real world evidence* (RWE) poderiam ser úteis neste contexto e auxiliar a tomada de decisão.
- Considerando os critérios de elegibilidade estabelecidos pelo demandante, a seleção dos estudos não foi inadequada. A maioria dos estudos eficácia e segurança elegíveis sobre o tema foram incluídos. Mas, a equipe parecerista identificou mais três elegíveis: todos NMA, que trazem comparações de interesse. Dois deles seriam passíveis de eleição na busca realizada pelo demandante, pois datam de antes de outubro de 2018. Observa-se ainda que demandante incluiu um estudo que fora excluído pelo parecerista (conforme quadro 5).
- O demandante considerou o ECR como de baixo risco viés, mas na avaliação do parecerista o estudo teve risco incerto. Três dos cinco domínios avaliados pela RoB2 foram penalizados, além do cegamento. Adiante há a discussão sobre a avaliação do risco de viés.

O demandante apresentou a graduação geral das evidências primárias segundo o método GRADE como baixa a muito baixa, pelo fato de não haver comparações diretas a placebo (qualidade da evidência baixa), docetaxel (qualidade da evidência baixa), erlotinibe (qualidade da evidência moderada), gefitinibe (qualidade da evidência baixa), nivolumabe (qualidade da evidência muito baixa) e ramucirumabe+docetaxel (qualidade da evidência muito baixa). O que foi considerado adequado.

Cabe destacar que a para a comparação com erlotinibe, a evidencia também é baixa para SLP, pois o resultado é limítrofe, tocando a linha de nulidade. (SORIA *et al.*, 2015).

5.3. Resultados dos estudos incluídos

5.3.1 Resultados apresentados pelo demandante

Abaixo descreve-se, por tipo de estudo, os resultados, a avaliação do risco de viés e a graduação geral da evidência primária segundo o GRADE, conforme apresentado pelo proponente. E na sequência, os comentários do parecerista. Destaca-se que para a NMA, os comentários do parecerista são apresentados à medida que os estudos são descritos.

5.3.1.1 ECR

O ECR incluído, LUX-Lung 8, com duas publicações (FELIP *et al.*, 2018; SORIA *et al.*, 2015) é um estudo fase 3, multicêntrico, aberto, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do afatinibe em relação ao erlotinibe em pacientes com carcinoma do pulmão de células escamosas avançado (estágio IIIB ou IV) previamente tratados (isto é, como segunda linha terapêutica).

O estudo incluiu 795 adultos com carcinoma de células escamosas que progrediram após pelo menos quatro ciclos de quimioterapia à base de platina, que foram randomizados na proporção de 1:1 receber afatinibe 40 mg/dia (n=398) ou erlotinibe 150 mg/dia (n=397) até a progressão da doença. A randomização foi feita por uma central web interativa, estratificada por origem étnica (leste asiático vs. não) para mitigar o risco de desbalanço quanto à mutação EGFR. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada por um comitê central independente e o desfecho secundário principal a sobrevida global- SG. Foram avaliados ainda resposta objetiva (proporção de pacientes com resposta completa ou parcial), proporção de pacientes com doença controlada ou estável, redução tumoral e desfechos relatados pelos pacientes – PRO.

A mediana de seguimento no momento da análise primária da SLP foi de 6,7 meses (IQR: 3,1–10,2), momento em que a triagem dos participantes ainda não havia sido concluída. Já no momento da análise primária da SG a mediana de seguimento foi de 18,4 meses [IQR 13,8-22,4]. Os desfechos de eficácia foram avaliados por intenção de tratar, já os de segurança na população que recebeu pelo menos uma dose dos medicamentos em avaliação.

As características basais dos pacientes foram, em geral, balanceadas entre os grupos. A maioria eram homens (84%) com idade mediana de 64,5 anos, fumantes ou que já haviam fumado (n=751). Histologia tumoral escamosa correspondia a 96% dos casos e os demais, mista. Em relação ao estágio, 12% eram IIIB e 88% eram estágio IV. Entre os pacientes randomizados, apenas 6 do grupo afatinibe e 2 do grupo erlotinibe não receberam a intervenção.

Na análise complementar do estudo LUX-Lung 8 (FELIP *et al.*, 2018) são apresentados desfechos reportados pelo paciente relacionados a sintomas (entre eles: melhora nos sintomas de tosse, dispneia e dor) e qualidade de vida - QoL. Os desfechos foram avaliados de acordo com o questionário *Quality of Life Questionnaire C30* (QLQ-C30) e seu módulo específico para câncer de pulmão (QLQ-LC13). Foram avaliados a porcentagem de pacientes que melhorou, o tempo de

deterioração e as alterações percebidas ao longo do tempo (os resultados foram avaliados na primeira visita de cada ciclo de tratamento, isto é, a cada 28 dias até a progressão ou 28 dias após a descontinuação, com taxa de resposta de 68,7% a 99% aproximadamente).

5.3.1.1.1 Desfechos

Sobrevida livre de progressão – SLP

Na análise primária (com acompanhamento mediano de 6,7 meses), a SLP foi mais longa com afatinibe do que com erlotinibe, porém limítrofe (mediana de 2,4 meses [IC95% 1,9–2,9] vs 1,9 meses [IC95% 1,9–2,2]; HR: 0,82 [IC 95% 0,68-1,00], $p = 0,0427$) (SORIA *et al.*, 2015).

Na segunda análise, quando todos os pacientes haviam sido randomizados e 299 eventos de SLP haviam ocorrido no grupo de afatinibe e 306 no grupo de erlotinibe, a SLP mediana foi de 2,6 meses [IC 95% 2,0–2,9] com afatinibe e 1,9 meses [IC95% 1,9–2,1] com erlotinibe; HR: 0,81 [IC 95% 0,69–0,96], $p = 0,0103$) (SORIA *et al.*, 2015).

Sobrevida global – SG

Após um acompanhamento mediano de 18,4 meses (IQR 13,8–22,4), a SG foi significativamente maior no grupo de afatinibe do que no grupo de erlotinibe (mediana de 7,9 meses [IC 95% 7,2-8,7] vs 6,8 meses [5,9–7,8]; HR: 0,81 [IC 95%: 0,69–0,95], $p = 0,0077$). Estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida em 6 meses (63,6% [IC 95%: 58,6–68,2] vs 54,6% [49,5–59,4]; $p = 0,099$), 12 meses (36,4% [IC 95% 31,6-41,2] vs 28,2% [23,8-32,09]; $p = 0,0155$) e 18 meses (22,0% [IC 95% 17,6–26,7] vs 14,4% [10,7–18,6]; $p = 0,0132$), foram todos significativamente melhores com afatinibe do que com erlotinibe (SORIA *et al.*, 2015).

Taxa de resposta objetiva

A proporção de pacientes com resposta objetiva não diferiu significativamente entre os grupos (22 [6%] vs. 11 [3%]; $p = 0,0551$). Contudo, a duração mediana de resposta objetiva foi de 7,3 meses (IC 95% 3,7–16,5) no grupo de afatinibe versus 3,7 meses (2,6–10,2) no grupo de erlotinibe (SORIA *et al.*, 2015).

Controle da doença

O controle da doença melhorou significativamente no grupo afatinibe em comparação com o grupo erlotinibe (201 [51%] de 398 pacientes vs. 157 [40%] de 397; $p = 0,02020$) (SORIA *et al.*, 2015).

Redução tumoral

A redução do tumor ocorreu em 103 (26%) de 398 pacientes no grupo de afatinibe e 90 (23%) de 397 pacientes no grupo de erlotinibe (SORIA *et al.*, 2015).

Perfil de segurança

Os perfis de eventos adversos foram semelhantes em cada grupo: 224 (57%) de 392 pacientes no grupo de afatinibe versus 227 (57%) de 395 no grupo de erlotinibe tiveram eventos adversos de grau 3 ou superior. Os eventos adversos graves (todas as causas) foram semelhantes nos dois grupos (173 [44%] de 392 pacientes no grupo de afatinibe vs 174 [44%] de 395 pacientes no grupo de erlotinibe); 47 (12%) versus 22 (6%) foram atribuíveis ao medicamento em estudo. Noventa e nove (25%) pacientes no grupo de afatinibe versus 64 (16%) no grupo de erlotinibe tiveram eventos adversos de grau 3 relacionados ao medicamento, e cinco (1%) versus dois (<1%) tiveram eventos de grau 4 (SORIA *et al.*, 2015).

Foram registradas incidências mais altas de diarreia de grau 3 relacionada ao tratamento com afatinibe (39 [10%] vs 9 [2%]), de estomatite de grau 3 com afatinibe (16 [4%] vs nenhum) e erupção cutânea ou acne de grau 3 com erlotinibe (23 [6%] vs 41 [10%]). Os eventos adversos mais comuns (> dois pacientes) foram diarreia, erupção cutânea ou acne, fadiga, estomatite, desidratação e prurido (SORIA *et al.*, 2015).

Setenta e nove (20%) versus 67 (17%) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Seis pacientes morreram no grupo de afatinibe como resultado de eventos adversos considerados relacionados ao tratamento pelo investigador (2 de doença pulmonar intersticial, 1 de insuficiência respiratória, 1 de pneumonia, 1 de insuficiência renal aguda e 1 de deterioração geral da saúde física) em comparação com cinco no grupo erlotinibe (pneumonia, peritonite, doença pulmonar intersticial, pneumonite e obstrução intestinal foram as causas) (SORIA *et al.*, 2015).

Desfechos reportados pelos pacientes - PRO

A porcentagem de pacientes que melhorou durante a terapia, o tempo de deterioração (TTD) e as mudanças ao longo do tempo foram analisados para sintomas pré-especificados relacionados ao câncer de pulmão e ao estado de saúde global (GHS) (FELIP *et al.*, 2018).

A pontuação basal média (SD) para GHS / QoL foi 60,8 (21,0) para o braço do afatinibe e 60,2 (21,6) para o braço do erlotinibe; pontuações mais altas refletem melhor GHS / QoL. Significativamente mais pacientes que receberam afatinibe versus erlotinibe tiveram melhoraram a pontuação para GHS/QoL (36% versus 28%; $P = 0,041$) e tosse (43% vs. 35%; $P = 0,029$) (FELIP *et al.*, 2018).

Afatinibe atrasou significativamente o TTD na dispneia (mediana 2.6 vs. 1.9 meses, $P = 0.008$), mas não na tosse (4,5 vs. 3,7 meses, $P = 0.256$) ou dor (2,5 vs. 2,4 meses, $P = 0.869$). As alterações nos escores médios (ao longo do tempo) favoreceram o afatinibe para tosse (diferença média de 3,60; $P = 0,0022$), dispneia (diferença média de 3,25; $P = 0,0007$), dor (diferença média de 2,72; $P = 0,0224$), GHS/QoL (diferença média de 1,95; $P = 0,0320$) e todas as escalas funcionais. As diferenças nos eventos adversos entre afatinibe e erlotinibe, especificamente diarreia, não afetaram o GHS/QoL (FELIP *et al.*, 2018).

5.3.1.1.2 Qualidade metodológica e graduação geral da evidência

O estudo foi considerado de boa qualidade metodológica pelo demandante (Quadro 6). Ele ressalta que, apesar da ausência de cegamento dos participantes e equipe do estudo, esta não deve interferir nos desfechos objetivos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, os quais foram avaliados por comitê independente, de modo que a falta de cegamento não deve ser considerada como risco de viés para esses desfechos.

Para desfechos reportados pelo paciente há um maior grau de subjetividade, assim, o cegamento passa a ser viés importante. Especialmente por esses eventos não poderem ser submetidos a um comitê independente para avaliação dos mesmos. Além disso, as perdas correspondem à taxa de não resposta dos questionários; nesse caso as perdas foram superiores àquelas para sobrevida e progressão da doença. Para esses desfechos, o estudo teve a qualidade rebaixada, como mostra o quadro 7.

Quadro 6. Risco de viés avaliado pelo demandante do estudo LUX-Lung 8 segundo a ROB1, para os desfechos SG e SLP

Domínio	Julgamento
Sequência de randomização	Baixo risco de viés
Sigilo da alocação	Baixo risco de viés
Cegamento de participantes	Alto risco de viés
Cegamento de avaliador de desfecho	Baixo risco de viés
Perdas de seguimento	Baixo risco de viés
Relato seletivo de desfechos	Baixo risco de viés
Outros vieses	Baixo risco de viés

Fonte: dossiê Boehringer

Quadro 7. Risco de viés avaliado pelo demandante do estudo LUX-Lung 8 segundo a ROB1, para os desfechos PRO

Domínio	Julgamento
Sequência de randomização	Baixo risco de viés
Sigilo da alocação	Baixo risco de viés
Cegamento de participantes	Alto risco de viés
Cegamento de avaliador de desfecho	Alto risco de viés
Perdas de seguimento	Alto risco de viés
Relato seletivo de desfechos	Baixo risco de viés
Outros vieses	Baixo risco de viés

Fonte: dossiê Boehringer

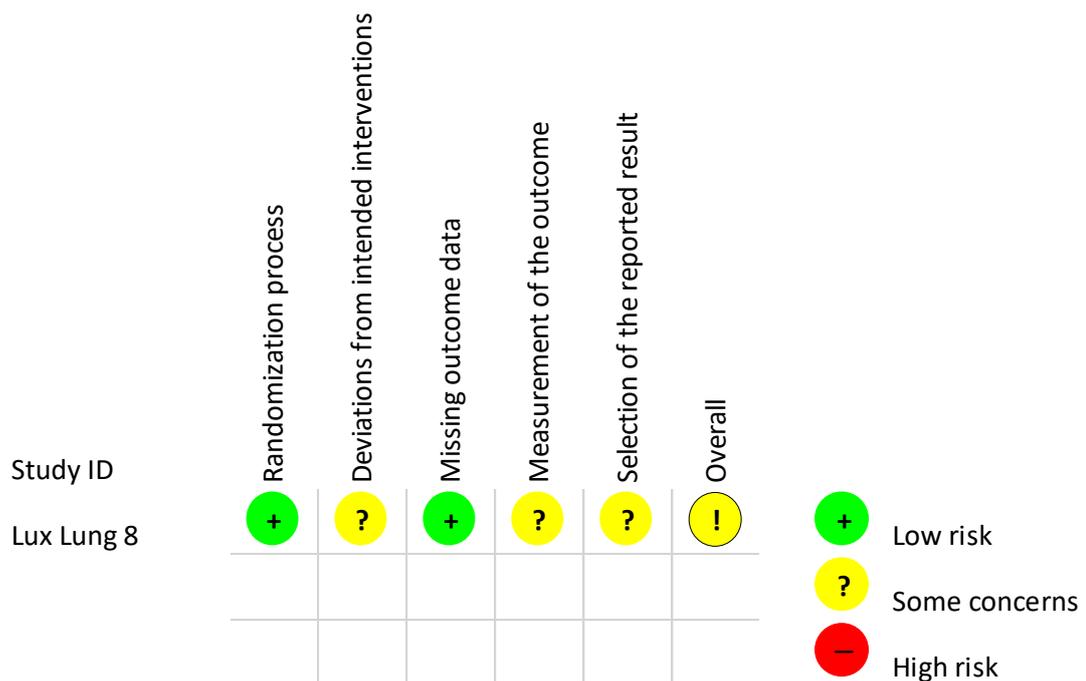
5.3.1.1.3 Comentários do parecerista sobre o estudo LUX-Lung 8

A seguir destacamos as principais limitações encontradas: i) desfecho avaliado como primário não é o melhor, pois a magnitude do efeito na SLP pode ser maior do que na SG, tornando mais viável a demonstração do efeito favorável do medicamento. A SG é o desfecho mais confiável, preferido e robusto, por não estar sujeito a viés de análise; ii) o estudo não foi cegado, o que diminui a sua qualidade; iii) as perdas de seguimento são consideráveis para desfechos como PRO; iv) o comparador avaliado não consta no rol da ANS. A rigor, o estudo não deveria ser selecionado, porém como é o único ECR para a indicação de interesse foi considerado para subsidiar e fundamentar o uso de NMA.

5.3.1.1.3.1 Avaliação da qualidade metodológica segundo o parecerista

Apesar de o demandante ter considerado o estudo de baixo risco de viés, os pontos acima denotam algumas fraquezas. Na avaliação do parecerista, o estudo apresentou risco de viés incerto, devido à mensuração de desfechos e resultados. A avaliação foi realizada com a ferramenta ROB 2 (Figura 3).

Figura 3. Avaliação do risco de viés pelo parecerista segundo a ROB 2



5.3.1.2 NMA

O demandante incluiu uma NMA (SAMBROOK J., 2016) bayesiana realizada pela consultoria *Redwood Outcomes Health Consulting Inc.* em 2016 a pedido do próprio demandante. Esta NMA teve por objetivo comparar a segurança e a eficácia do afatinibe frente a intervenções competidoras (comparadores diversos) em pacientes com CPNPC do tipo escamoso e que haviam recebido terapia prévia baseada em platina.

Estudos relevantes foram identificados por meio de RS cuja busca foi realizada no Medline, Embase e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, bem como na literatura cinzenta. As buscas foram restritas ao idioma inglês e compreenderam o período de 2000 a 2015. A triagem foi feita de forma independente e em duplicata.

Foram usados modelos de efeitos fixos e aleatórios e feitas análises separadas para: i) histologia escamosa; ii) células escamosas mais tumores não adenocarcinoma; e iii) população mista (que compreendeu evidências sobre CPNPC escamosas quanto não adenocarcinoma. Os desfechos primários de interesse foram sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) e os secundários: resposta completa, parcial e objetiva, assim como eventos adversos de grau 3 ou superior - diarreia, erupção cutânea/acne, fadiga, neutropenia, neutropenia febril, náusea, vômito, estomatite, trombocitopenia e infecções.

O risco de viés dos estudos primários foi analisado pela ferramenta da ROB1 (Tabela 1). Praticamente nenhum estudo tinha cegamento dos participantes e da equipe envolvida no cuidado dos pacientes, com alto risco de viés de performance; assim como falta de clareza quanto ao cegamento na avaliação de desfecho. Poucos estudos contemplaram avaliação por intenção de tratar.

Os principais comparadores ao afatinibe consistiram em docetaxel, erlotinibe, gefitinibe, ramucirumabe mais docetaxel, nivolumabe e melhores cuidados de suporte. Na rede, foram incluídos 13 ECR, mas relativos à histologia escamosa foram apenas cinco estudos. Abaixo são relatados apenas os dados relativos à população de interesse.

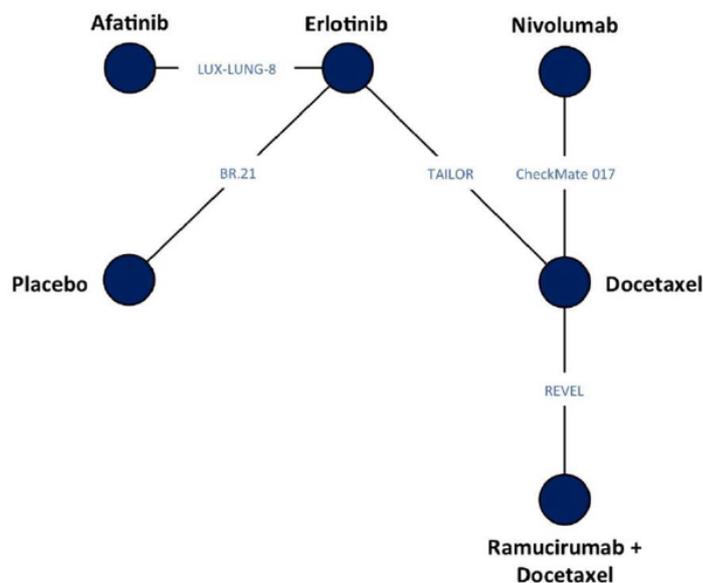
As tabelas 2 e 3 trazem as características dos estudos incluídos na NMA para histologia escamosa e as características basais da população contemplada. A maioria dos estudos tinha uma minoria de pacientes com histologia escamosa, com exceção de dois estudos, que foram conduzidos inteiramente em pacientes com histologia escamosa. A rede específica para histologia escamosa para os desfechos SG e SLP encontra-se esboçada na figura 4 (abaixo).

Tabela 1 – Risco de viés dos estudos primários incluídos na NMA

Estudo	Viés de Seleção	Viés de performance	Viés de aferição	Viés de atrito (<i>attrition bias</i>)	Viés de relato seletivo	Outros vieses
Brahmer e col 2015 (CheckMate 017)[38]	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Cufer e col 2006 (SIGN)[67]	Baixo	Alto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo
Garassino e col 2013 (TAILOR)[37]	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Garon e col 2014 (REVEL)[61]	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Kawaguchi e col 2014 (DELTA)[64]	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Kim e col 2008 (INTEREST)[65]	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Lee e col 2010 (ISTANA)[68]	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Maruyama e col 2008/Sekine e col 2009 (V-15-32) ^[70, 71]	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Shepherd e col 2000 (TAX 317)[36]	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo
Shepherd e col 2005/ Leon and Lee 2012 (BR.21)[62, 63]	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Soria e col 2015 (LUX-LUNG 8)[29]	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Thatcher e col 2005 (ISEL)[66]	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Baixo

Fonte: dossiê Boehringer

Figura 4 – Rede para histologia escamosa, desfechos SG e SLP



Fonte: dossiê Boehringer

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos na NMA para histologia escamosa

Estudo	Informações do Tratamento			Informações do Ensaio Clínico			Duração do tratamento em meses (mediana)	Duração do follow-up em meses (mediana)	Critérios de elegibilidade
	Tamanho de Amostra	Tratamento 1	Tratamento 2	Fase	Cegamento	Crossover			
Evidência específica de histologia escamosa (população total ou subgrupo reportado)									
Brahmer e col 2015 (CheckMate 017)[38]	272	Nivolumabe 3 mg/kg a cada 14 dias	Docetaxel 75 mg/m ² a cada 21 dias	3	Aberto	NR	NR	NR	Pacientes com 18 anos ou mais, estágio IIIb/IV de CPNPC, que tinham recebido um esquema prévio de quimioterapia baseada em platina
Garassino e col 2013 (TAILOR)[37]	222	Docetaxel 75 mg/m ² a cada 21 dias*	Erlotinibe 150 mg diário	3	Aberto	Não	NR	33	Pacientes com 18 anos ou mais, com ECOG entre 0 e 2, tendo recebido ao menos um esquema prévio de quimioterapia com platina
Garon e col 2014 (REVEL)[61]	1253	Ramucirumabe + Docetaxel 10 mg/kg, 75 mg/m ² a cada 21 dias	Placebo + Docetaxel 75 mg/m ² a cada 21 dias	3	Duplo-cego	Sim	NR	9,5	Pacientes com ECOG entre 0 e 1 e CPNPC estágio IV
Shepherd e col 2005/Leon e Lee 2012 (BR.21)[62, 63]	731	Erlotinibe 150 mg diário	Placebo	3	Duplo-cego	NR	NR	NR	Pacientes com 18 anos ou mais, com ECOG entre 0 e 3, que tivessem recebido um ou dois esquemas de quimioterapia prévio, não elegíveis a outra quimioterapia
Soria e col 2015 (LUX-LUNG 8)[29]	795	Afatinibe 40 mg diário	Erlotinibe 150 mg diário	3	Aberto	NR	NR	NR	Pacientes com 18 anos ou mais, estágio IIB/IV de CPNPC, que tivessem recebido ao menos um esquema de quimioterapia baseado em platina
Estudos com evidência não-adenocarcinoma (população total ou subgrupo reportado)									

Fonte: dossiê Boehringer

NR: não reportado; *: pacientes poderiam receber docetaxel na dose de 35 mg/m² a cada 28 dias

Tabela 3 – Características basais da população incluída na NMA de histologia escamosa

Estudo	Tratamento	N	Idade (anos), mediana (range)	Homens, n (%)	Caucasianos, n (%)	Asiáticos, n (%)	Status Definição	Status			Estadiamento TNM			Escamoso, n (%)	Tabagista ativo ou prévio, n (%)	Quimioterapia prévia, n (%)
								0, n (%)	1, n (%)	2, n (%)	IIIA, n (%)	IIIB, n (%)	IV, n (%)			
Evidência específica de histologia escamosa (população total ou subgrupo reportado)																
Brahmer e col 2015 (CheckMate 017)[38]	Nivolumabe	135	62 (39, 85)	111 (82,2)	122 (90,4)	4 (3,0)	ECOG	27 (20,0)	106 (78,5)	NR	NR	29 (21,5)	105 (77,8)	135 (100)	121 (89,6)	135 (100)
	Docetaxel	137	64 (42, 84)	97 (70,8)	130 (94,9)	2 (1,5)	ECOG	37 (27,0)	100 (73,0)	NR	NR	24 (17,5)	112 (81,8)	137 (100)	129 (94,2)	137 (100)
Garassino e col 2013 (TAILOR)[37]	Docetaxel	110	67	73 (66,4)	109 (99,1)	1 (0,9)	ECOG	53 (48,2)	50 (45,5)	7 (6,4)	NR	NR	NR	23 (20,9)	80 (72,7)	110 (100)
	Erlotinibe	109	66	77 (70,6)	108 (99,1)	1 (0,9)	ECOG	52 (47,7)	48 (44,0)	9 (8,3)	NR	NR	NR	31 (28,4)	90 (82,6)	109 (100)
Garon e col 2014 (REVEL)[61]	Ramucirumabe + Docetaxel	628	62 (21, 85)	419 (66,7)	526 (83,8)	74 (11,8)	ECOG	207 (33,0)	420 (66,9)	NR	0 (0)	0 (0)	628 (100)	157 (25,0)	518 (82,5)	628 (100)
	Docetaxel	625	61 (25, 86)	415 (66,4)	503 (80,5)	86 (13,8)	ECOG	199 (31,8)	425 (68,0)	NR	0 (0)	0 (0)	625 (100)	171 (27,4)	483 (77,3)	625 (100)
Shepherd e col 2005/Leon e Lee 2012 (BR.21)[62, 63]	Erlotinibe	488	62 (34, 87)	315 (64,5)	NR	63 (12,9)	ECOG	64 (13,1)	256 (52,5)	126 (25,8)	NR	NR	NR	144 (29,5)	358 (73,4)	449 (92,0)
	Placebo	243	59 (32, 89)	160 (65,8)	NR	30 (12,3)	ECOG	34 (14,0)	132 (54,3)	56 (23,0)	NR	NR	NR	78 (32,1)	187 (77,0)	223 (91,8)
Soria e col 2015 (LUX-LUNG 8)[29]	Afatinibe	398	65 (36, 84)	335 (84,2)	NR	88 (22,1)	ECOG	126 (31,7)	269 (67,6)	3 (0,8)	1 (0,3)	48 (12,1)	349 (87,7)	381 (95,7)	362 (91,0)	398 (100)
	Erlotinibe	397	64 (35, 88)	331 (83,4)	NR	87 (21,9)	ECOG	134 (33,8)	262 (66,0)	1 (0,3)	4 (1,0)	48 (12,1)	345 (86,9)	382 (96,2)	365 (92,0)	397 (100)
Estudos com evidência não-adenocarcinoma (população total ou subgrupo reportado)																

Fonte: dossiê Boehringer

NR: não reportado

5.3.1.1.2 Desfechos

Sobrevida livre de progressão - SLP

O afatinibe foi superior ao erlotinibe (HR: 0,81, ICr 95%: 0,69 – 0,95) e ao placebo (HR: 0,39, ICr 95%: 0,27 – 0,56). Por outro lado, a HR foi maior para afatinibe comparado ao nivolumabe (HR 2,28, ICr 95% 1,19 – 4,43), denotando mais progressão com o afatinibe. As comparações com as demais opções terapêuticas não mostraram significância estatística (conforme Tabela 4).

Tabela 4: Eficácia comparativa de afatinibe versus comparadores para SLP considerando apenas histologia escamosa

Docetaxel	0.71 (0.39, 1.28)	0.57 (0.32, 1.01)	1.61 (1.23, 2.12)	0.27 (0.14, 0.53)	1.32 (1.05, 1.65)
1.42 (0.78, 2.59)	Afatinibe	0.81 (0.69, 0.95)	2.28 (1.19, 4.43)	0.39 (0.27, 0.56)	1.86 (0.99, 3.54)
1.75 (0.99, 3.14)	1.24 (1.05, 1.46)	Erlotinibe	2.82 (1.50, 5.37)	0.48 (0.35, 0.66)	2.31 (1.24, 4.29)
0.62 (0.47, 0.81)	0.44 (0.23, 0.84)	0.35 (0.19, 0.66)	Nivolumabe	0.17 (0.08, 0.34)	0.82 (0.57, 1.17)
3.64 (1.89, 7.04)	2.57 (1.79, 3.69)	2.08 (1.50, 2.88)	5.89 (2.90, 12.00)	Placebo	4.80 (2.40, 9.64)
0.76 (0.60, 0.95)	0.54 (0.28, 1.01)	0.43 (0.23, 0.81)	1.23 (0.86, 1.75)	0.21 (0.10, 0.42)	Ramucirumabe + Docetaxel

Cada célula provê um hazard ratio (com intervalo de credibilidade [ICr] de 95%) para o tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Valores em negrito obtiveram significância estatística, considerando um nível de 0,05.

Fonte: dossiê Boehringer

Sobrevida global – SG

O afatinibe foi significativamente melhor que o erlotinibe (HR: 0,81, ICr 95%: 0,69 – 0,95) e o placebo (HR: 0,49, ICr 95%: 0,34 – 0,69). Mas a comparação com os demais tratamentos não mostrou diferenças estatisticamente significativas, conforme tabela 5.

Tabela 5: Eficácia comparativa de afatinibe versus comparadores para SG considerando apenas histologia escamosa

Docetaxel	1,11 (0,60, 2,05)	0,90 (0,49, 1,63)	1,69 (1,26, 2,27)	0,54 (0,28, 1,05)	1,14 (0,89, 1,46)
0,90 (0,49, 1,68)	Afatinibe	0,81 (0,69, 0,95)	1,52 (0,77, 3,03)	0,49 (0,34, 0,69)	1,02 (0,53, 1,99)
1,11 (0,61, 2,04)	1,24 (1,05, 1,45)	Erlotinibe	1,88 (0,97, 3,67)	0,60 (0,44, 0,82)	1,26 (0,66, 2,40)
0,59 (0,44, 0,79)	0,66 (0,33, 1,30)	0,53 (qu0,27, 1,03)	Nivolumabe	0,32 (0,15, 0,66)	0,67 (0,46, 0,99)
1,85 (0,95, 3,62)	2,06 (1,45, 2,91)	1,66 (1,22, 2,27)	3,13 (1,51, 6,51)	Placebo	2,10 (1,03, 4,30)
0,88 (0,69, 1,12)	0,98 (0,50, 1,90)	0,79 (0,42, 1,51)	1,49 (1,01, 2,19)	0,48 (0,23, 0,97)	Ramucirumabe + Docetaxel

Cada célula provê um hazard ratio (com intervalo de credibilidade [ICr] de 95%) para o tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Valores em negrito obtiveram significância estatística, considerando um nível de 0,05.

Fonte: dossiê Boehringer

Taxa de resposta

Com relação à taxa de resposta, o afatinibe mostrou aumento estatisticamente significativo na resposta objetiva quando comparado ao erlotinibe e aos melhores cuidados de suporte. Em contrapartida, nenhuma outra comparação incluindo afatinibe foi estatisticamente significativa.

Foi estimado aumento estatisticamente significativo nas probabilidades de resposta parcial quando o afatinibe foi comparado com o placebo. Todas as outras comparações envolvendo o fármaco não foram estatisticamente significativas.

Perfil de segurança

Em termos de segurança, o afatinibe teve menos probabilidade de resultar em eventos adversos de grau geral ≥ 3 em comparação com docetaxel e placebo (estatisticamente não significativo). Em contraste, houve um aumento da probabilidade de eventos adversos eventos com afatinibe em relação a erlotinibe, gefitinibe e nivolumabe.

Importante destacar que os dados para segurança são provenientes da rede completa. Segundo o demandante, não seria esperado que houvesse diferenças importantes em termos de eventos adversos de acordo com os subtipos histológicos.

5.3.1.1.3 Qualidade metodológica

Segundo o demandante, a NMA atendeu a maioria dos critérios avaliados na AMSTAR-2 (Tabela 6).

Tabela 6: Rigor metodológico da revisão sistemática segundo a AMSTAR-2

Questão	Avaliação
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	YES
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	NO ^a
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	YES
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	YES
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	YES
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	YES
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	PARTIAL YES ^b
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	YES
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? RCTs	YES
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	NO
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	YES
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	NO
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	YES
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	YES
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	--- ^c
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	YES

^aNão há menção de protocolo no estudo.

^bHá justificativa das exclusões, mas não apresenta lista com os estudos

^cNão é possível avaliar em metanálises em rede, em especial com poucos estudos no total

Fonte: dossiê Boehringer

5.3.1.1.3 Comentários do parecerista acerca da NMA de SAMBROOK e colaboradores, 2016

Ainda que a NMA apresentada não tenha sido publicada, não tenha havia protocolo prévio e tenha sido elaborada a pedido da indústria, os dados mostram superioridade da intervenção de interesse apenas contra o erlotinibe (como já mostrado no estudo LUX-Lung 8), placebo e cuidados de suporte. A eficácia é inferior à imunoterapia e a combinação de ramucirumabe mais docetaxel para desfechos

como a SLP. Com relação à segurança, o afatinibe possui menor taxa de neutropenia e neutropenia febril em relação aos docetaxel. Em contrapartida, maior risco de diarreia e manifestações cutâneas em relação ao docetaxel e à imunoterapia.

O parecerista também avaliou a RS com NMA por meio da ferramenta AMSTAR 2.0 (anexo 5) e esta foi considerada de baixa qualidade metodológica. Entre as principais limitações destacam-se: não há descrição a respeito de um protocolo prévio de pesquisa; não justifica a restrição de idioma; não fornece lista dos estudos excluídos, não avalia viés de publicação, não relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na NMA, não avalia o potencial impacto do risco de viés para a NMA, tampouco discute como tais limitações impactam nos seus resultados.

Cabe destacar que as fraquezas metodológicas não invalidam os resultados, pois dados não denotam superioridade em termos de eficácia e segurança do afatinibe em relação a maioria das intervenções de interesse.

5.3.2 Resultados dos estudos incluídos pelo parecerista

5.3.2.1 NMA

A primeira NMA incluída (ARMOIRY *et al.*, 2018) comparou a eficácia e segurança dos tratamentos licenciados para segunda linha terapêutica para CPNPC em estágio avançado/metastático, com expressão negativa (ou predominantemente negativa) de ALK e EGFR. Foram incluídos 11 ECR (46 publicações) cujos participantes (n=7.581) estavam recebendo tratamentos de segunda e ou terceira linha para a doença em questão (histologia escamosa ou não). A maioria era restrita a segunda linha terapêutica. Foram incluídos apenas artigos que avaliavam o medicamento para a sua indicação específica e na dose aprovada segundo a *European Medicines Agency - EMA*. As buscas foram restritas ao idioma inglês e rodadas nas bases MEDLINE; EMBASE e Web of Science entre janeiro de 2000 e julho de 2017. Também houve busca manual. Três revisores independentes realizaram o processo de seleção e dois revisores independentes extraíram os dados. Os conflitos foram resolvidos por consenso ou, no caso da extração, também puderam ser solucionados por um terceiro revisor. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado por meio da ROB 1 (a maioria dos estudos [n=9] foi classificada como de alto risco principalmente devido a problemas no cegamento ou a outras fontes de viés – conforme consta no Anexo 6). Os desfechos avaliados foram sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos – EA de grau 3-5 relacionados aos

medicamentos. Os dados de sobrevida foram mensurados em HR e os EA em RR. As meta-análises foram realizadas pela metodologia frequentista utilizando, em regra, o modelo de efeitos aleatórios; quando o número de estudos era muito baixo, foi utilizado o modelo de efeitos fixos. Ao final, as intervenções foram classificadas de acordo com SUCRA - *surface under the cumulative ranking curve*.

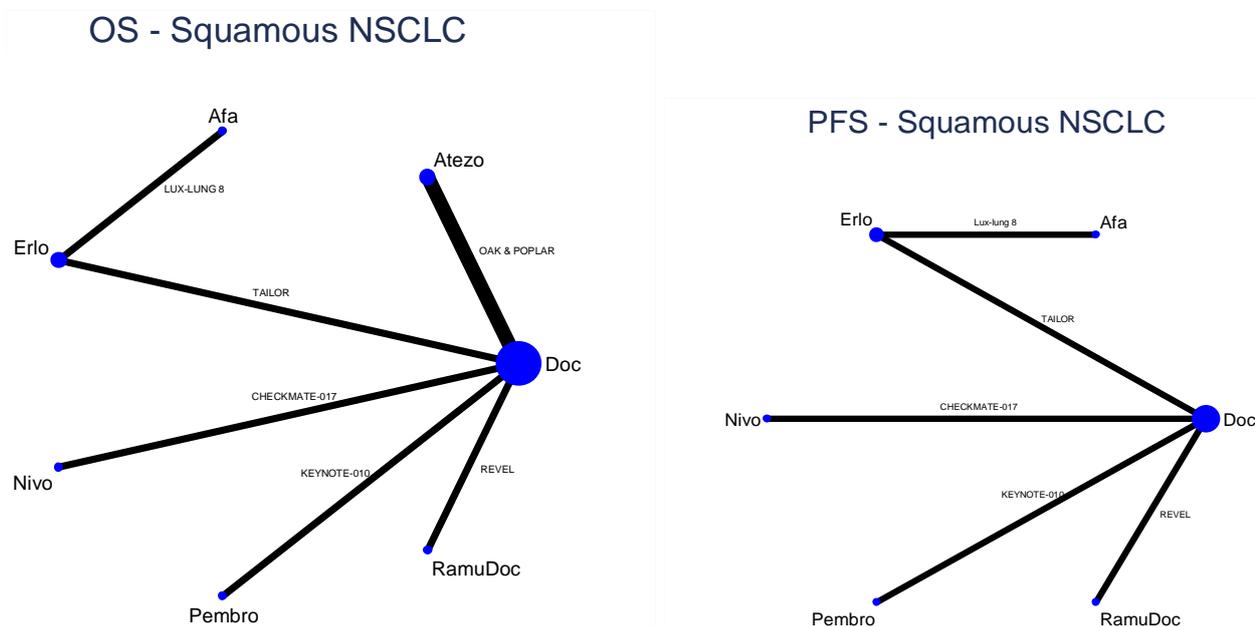
Não houve nenhuma evidência sugerindo que o pressuposto de transitividade foi violado para a rede, avaliado pela distribuição dos modificadores de efeito entre os estudos (idade, sexo, *status performance*, estágio IIIB vs. IV na inclusão e número de linhas anteriores) e as dosagens de comparadores comuns usados como âncora. Sempre que possível, o *node-splitting* foi usado para avaliar a inconsistência entre evidências diretas e indiretas (ARMOIRY *et al.*, 2018).

Esta revisão não diferenciou o tipo histológico na sua pergunta PICO e previu como comparadores docetaxel, pemetrexede, ramucirumabe + docetaxel, erlotinibe, nintedanibe + docetaxel, afatinibe, nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe. Logo, havia possibilidades de comparações para usos diferentes daquele de interesse. Como é o caso do Pemetrexede - específico para histologia não escamosa (ALIMTA: PEMETREXEDE, 2020), da associação de Nintedanibe mais Docetaxel - específico para adenocarcinoma (OFEV: ESILATO DE NINTEDANIBE, 2020) e do Atezolizumabe – que não possui registro no País para a indicação em análise (TECENTRIQ: ATEZOLIZUMABE, 2020). Desta forma, estes resultados não serão reportados. (ARMOIRY *et al.*, 2018).

Foram feitas análises de subgrupos, de acordo com a histologia (escamoso e não escamoso) e estágio tumoral. Abaixo serão reportados os resultados para CPNPC do tipo escamoso.

Apesar da revisão ter incluído desfechos de segurança, estes não foram avaliados para o subgrupo, devido à escassez de dados (ARMOIRY *et al.*, 2018). As redes para as análises de sobrevida global e sobrevida livre de progressão conduzidas para o subgrupo são apresentadas na Figura 5.

Figura 5. Redes para as análises de sobrevida global e sobrevida livre de progressão em pacientes com CPNPC do tipo não-escamoso - Armoiry et al., 2018



Fonte: (ARMOIRY *et al.*, 2018)

Erlo: erlotinibe; NinteDoc: nintedanibe + docetaxel; Nivo: nivolumabe; Pembro: pembrolizumabe; Peme: pemetrexede; RamuDoc: ramucirumabe + docetaxel; Atezo: atezolizumabe; Doc: docetaxel

Os autores discutem que o baixo número de estudos por comparação limitou a interpretação dos achados e que a aplicabilidade dos resultados da revisão pode ser limitada devido a um cenário em mudança para o tratamento de primeira linha, com o surgimento da imunoterapia, que está se tornando tratamento padrão neste cenário. Este é o caso do Pembrolizumabe, que demonstrou melhores resultados em comparação com a quimioterapia à base de platina em pessoas com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ (ARMOIRY *et al.*, 2018).

Avaliação do risco de viés de Armoiry, 2018

Como supracitado, o demandante não apresentou uma avaliação formal da qualidade metodológica das meta-análises em rede. Este estudo foi avaliado pelo parecerista por meio da ferramenta AMSTAR 2.0 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**9). Apesar deste estudo apresentar mais informações que o anterior, também foi pontuado como de baixa qualidade metodológica porque os resultados provieram da análise de subgrupo e algumas avaliações estatísticas só foram planejadas para a avaliação principal. Ademais, não foi fornecida lista dos estudos excluídos, apenas listadas as justificativas no *flowchart* e citam que não é descartado o viés de publicação, sem avaliação detalhada

da temática. O estudo aponta que devido à escassez de evidências, não foi possível avaliar se o risco de viés devido à falta de cegamento ou se patrocínio da indústria afetou os resultados do NMA.

A segunda NMA (CRÉQUIT *et al.*, 2017) foi bayesiana de efeitos randômicos e teve por objetivo avaliar a eficácia e a tolerância dos tratamentos de segunda linha (quaisquer) para CPNPC avançado selvagem ou *status* desconhecido para EGFR. Para tanto, foi feita busca em junho de 2017 no MEDLINE, no EMBASE, na Cochrane CENTRAL, no ClinicalTrials.gov e o site do FDA, bem como outras fontes. Não houve restrição de data, idioma ou *status* de publicação. Foi feita busca manual e por literatura cinzenta. Dois revisores, independentemente, selecionaram os ECR (publicados ou não), extraíram os dados e avaliaram o risco de viés (por meio da RoB 1). Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os desfechos primários avaliados foram sobrevida global e sobrevida livre de progressão (mensurados por HR), já os desfechos secundários incluíram resposta objetiva (completa ou parcial), número de eventos adversos graves e qualidade de vida - QoL, mensurados por OR, a exceção do último. Os dados de QoL não foram sumarizados porque diversas escalas foram utilizadas.

Esta NMA foi abrangente e considerou estudos com terapia tanto de segunda quanto de terceira linha. Se um estudo com três ou mais braços comparasse um medicamento com duas dosagens diferentes de outro medicamento, foi coletada apenas a informação sobre a dose usual ou a correspondente a um esquema de administração de 3 semanas. Estudos comparando diferentes esquemas de administração do mesmo medicamento e aqueles que avaliaram combinações de diferentes medicamentos quimioterápicos foram excluídos (CRÉQUIT *et al.*, 2017).

A rede foi construída por modelo de efeitos randômicos. O pressuposto de transitividade foi assumido após avaliação da heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos primários incluídos e da similaridade na distribuição dos potenciais modificadores de efeito entre os diferentes pares de comparações. E a inconsistência foi avaliada tanto para o *loop* quanto para rede por modelo de interação de tempos de tratamento (CRÉQUIT *et al.*, 2017). Ao final, os tratamentos foram ranqueados por meio do SUCRA.

Na rede como um todo, foram incluídos 102 estudos (87 publicados e 15 não publicados, a maioria de financiamento privado - da indústria farmacêutica), que incluíram 36.058 participantes e avaliaram 61 diferentes medicamentos ou suas combinações. Foram conduzidas duas análises, uma considerando os medicamentos separadamente e outra agrupando-os em cinco categorias terapêuticas: i) quimioterapia citotóxica em monoterapia, ii) tratamento alvo, iii) imunoterapia, iv) a combinação de

uma quimioterapia citotóxica e um agente direcionado; e v) a combinação de dois tratamentos alvo. A presença de efeitos de pequenos estudos (que podem dar resultados mais favoráveis para os medicamentos patrocinados do que estudos maiores) na rede foi avaliada por gráficos de funil ajustados por comparação e modelos de meta-regressão (variância foi a covariável). A graduação das evidências da rede foi avaliada a partir do sistema GRADE para NMA (CRÉQUIT *et al.*, 2017).

Foram feitas análises de subgrupo, entre elas CPNPC não escamosas e escamosas, esta será a que terá os resultados relatados. A figura 6 traz a rede para CPNPC escamosas.

Avaliação do risco de viés de Crequit e colaboradores, 2017

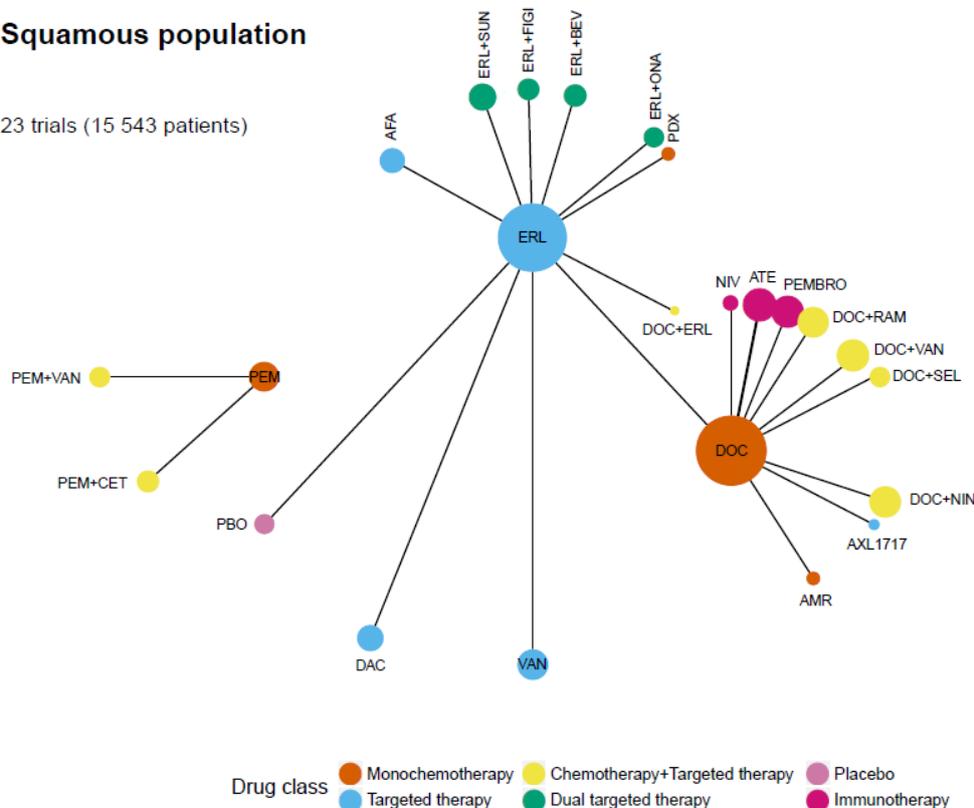
O estudo foi avaliado por meio da ferramenta AMSTAR 2.0 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**7) e foi pontuado como de boa qualidade metodológica. O único quesito pontuado como limitação foi: a não apresentação do financiamento dos estudos primários (apesar de ter sido informado que foi coletado).

Segundo os autores, o gráfico de funil foi simétrico para SG, mas assimétrico para SLP, o que sugere que os tratamentos patrocinados foram mais favorecidos em ensaios pequenos do que em ensaios maiores. Esse resultado pode ser explicado pelo fato do efeito de pequenos estudos não ser avaliado de forma consistente em todas as comparações. A escassez de dados não permitiu que essa possibilidade fosse explorada. A evidência disponível para a maioria das comparações foi graduada como moderada, segundo a avaliação pelo GRADE.

Figura 6: Rede para população de CPNPN histologia escamosa da revisão de Créquit et al., 2017

Squamous population

23 trials (15 543 patients)



Fonte: (CRÉQUIT *et al.*, 2017)

O terceiro estudo foi uma RS com NMA (CONNOCK *et al.*, 2019) que teve por objetivo avaliar o benefício de sobrevida entre os diferentes tratamentos disponíveis e licenciados como agentes de segunda linha terapêutica para adultos com CPNPC avançado/metastático, histologia escamosa ou não escamosa, ALK e EGFR negativos (expressão predominantemente negativa ou 100% negativa) que falharam à primeira linha terapêutica.

As buscas restritas ao idioma inglês foram realizadas nas bases de dados MEDLINE; EMBASE; Web of Science entre janeiro de 2000 a julho de 2017, com atualização até fevereiro de 2019. Também foi feita busca manual. Dois ou mais revisores independentes selecionaram, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés dos estudos primários (por meio da RoB 1). As discordâncias foram resolvidas por consenso. A maioria dos estudos (n=9, inclusive o LUX-Lung-8) foi considerada de alto risco de viés devido à falta de cegamento. Apenas dois estudos tinham financiamento público, o restante (inclusive o LUX-Lung-8) foi classificado como de alto risco devido a outras fontes de vieses.

Foram incluídos 11 ECR (n=7581) sobre 9 tratamentos diferentes de segunda/terceira linha para a população em questão. Os estudos incluíram predominantemente pessoas com estágio IV e status performance 1. Entre os tratamentos foram avaliados: Docetaxel, Pemetrexede, Ramucirumabe mais Docetaxel, Erlotinibe, Nintedanibe associado a Docetaxel, Afatinibe, Nivolumabe, Pembrolizumabe e Atezolizumabe. Foram incluídos apenas estudos nos quais os medicamentos foram usados nas doses conforme descrito nas bulas. Sobre isso, destaca-se que Pemetrexede é específico para histologia não escamosa (ALIMTA: PEMETREXEDE, 2020), que a associação de Nintedanibe mais Docetaxel é específico para adenocarcinoma (OFEV: ESILATO DE NINTEDANIBE, 2020) e que Atezolizumabe não possui registro no País para a indicação em análise (TECENTRIQ: ATEZOLIZUMABE, 2020). Por isso, não serão considerados nesta avaliação.

O estudo estima o benefício de sobrevida (número médio de meses) para as intervenções/comparações estudadas. Para tanto, as curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para gerar a estimativa de sobrevida média. Foram extraídos o número de pacientes em risco, o número de eventos e as *hazard ratios* publicadas. Para análise da sobrevida média total, uma modelagem de sobrevida paramétrica (modelos de Weibull) foi utilizada. Foram gerados dados de sobrevida média restrita (RMS, do inglês: *restricted mean survival*) e sobrevida livre de progressão (SLP). Foram feitas análises exploratórias⁵ para investigar as relações entre SLP, RMS e sobrevida total modelada, e entre as *hazard ratios* publicadas, valores de mediana de sobrevida, RMS e sobrevida total modelada.

Quando possível, as análises foram estratificadas por subtipos histológicos (escamoso e não escamoso). Os resultados do grupo escamoso (de interesse para esta avaliação) serão os que serão reportados.

Avaliação do risco de viés de Connock e colaboradores, 2019

O estudo foi avaliado pelo parecerista por meio da ferramenta AMSTAR 2.0 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**8). O estudo foi pontuado como de baixa qualidade metodológica. As seguintes limitações do estudo são destacadas: restrição de idioma, não apresenta lista dos estudos excluídos, não informa o financiamento (e suas fontes) da maioria dos estudos primários - apenas informa que dois tiveram financiamento público e por isso na ROB1 não foram considerados como tendo outras

⁵ Estas na tentativa de identificar se SLP poderia ser um indicador para a sobrevida global – SG em terapias de segunda linha para CPNPC. Os resultados sugeriram que a SLP não é um bom indicador para SG.

fontes de vieses. Não avalia o impacto do risco de viés sobre os resultados da NMA tampouco os discute. O estudo ainda não investiga se há viés de publicação.

Desfechos:

Sobrevida global – SG

(ARMOIRY *et al.*, 2018): Com base nas classificações SUCRA, nivolumabe (0,89) foi a melhor intervenção, seguido por pembrolizumabe (0,65), afatinibe (0,46), ramucirumabe associado a docetaxel (0,42), docetaxel monoterapia (0,20), e erlotinibe (0,16). Estimativas de comparação indireta entre os imunoterápicos e ramucirumabe associado a docetaxel ou afatinibe não foram significativamente diferentes. Os resultados para os pares de comparações são apresentados no Quadro 8.

(CRÉQUIT *et al.*, 2017): a imunoterapia pareceu ser melhor que afatinibe e a combinação de ramucirumabe mais docetaxel. Resultados semelhantes foram encontrados na análise para as categorias de tratamento, mostrando que imunoterapia e quimioterapia combinada a terapia alvo foram os tratamentos mais eficazes. No entanto, a quimioterapia associada à terapia alvo parece ser mais tóxica.

Os quadros 9 e 10 trazem os resultados por comparações da rede completa e o SUCRA para o subgrupo escamoso, respectivamente.

Quadro 8. Resultados da NMA de CPNPC escamoso para SG

Drug	SUCRA	Nivo	Atezo	Pembro	Ramu-Doc	Afa	Doc	Erlo
Nivo	0.89		0.87 (0.61,1.26)	0.84 (0.52,1.34)	0.70 (0.49,1.01)	0.68 (0.35,1.34)	0.62 (0.47,0.81)	0.56 (0.29,1.08)
Atezo	0.72			0.96 (0.60,1.52)	0.81 (0.57,1.15)	0.78 (0.40,1.53)	0.71 (0.55,0.91)	0.64 (0.33,1.23)
Pembro	0.65				0.84 (0.53,1.33)	0.81 (0.39,1.70)	0.74 (0.50,1.09)	0.67 (0.32,1.37)
Ramu-Doc	0.42					0.97 (0.49,1.89)	0.88 (0.69,1.13)	0.79 (0.41,1.52)
Afa	0.46						0.91 (0.49,1.70)	0.82 (0.70,0.96)
Doc	0.2							0.90 (0.49,1.65)
Erlo	0.16							

Fonte: (ARMOIRY *et al.*, 2018)

Resultados expressos como HR (IC 95%), modelo de efeitos aleatórios.

Quadro 9. HR para SG (triângulo inferior) e OR para EA graves (triângulo superior) com seus IC95% derivados da NMA de 13 tratamentos de segunda linha para CPNPC do tipo selvagem ou status desconhecido para EGFR

Docetaxel	0.53 (0.26-1.09)	0.45 (0.19-1.16)	0.76 (0.56-1.06)	1.02 (0.68-1.47)	0.97 (0.59-1.59)	1.03 (0.72-1.48)	1.13 (0.73-1.74)	0.99 (0.69-1.43)	0.48 (0.18-1.38)	2.20 (0.61-9.40)	2.42 (0.64-10.00)	0.91 (0.38-2.17)
1.03 (0.92-1.17)	Pemetrexed	0.85 (0.44-1.71)	1.43 (0.69-2.88)	1.90 (0.80-4.30)	1.82 (0.75-4.36)	1.94 (0.87-4.33)	2.11 (0.91-4.81)	1.86 (0.83-4.17)	0.89 (0.39-2.06)	4.16 (1.26-15.77)	4.44 (1.38-17.01)	1.72 (1.00-2.86)
1.01 (0.89-1.16)	0.98 (0.84-1.13)	Erlotinib	1.67 (0.65-4.10)	2.23 (0.81-5.83)	2.14 (0.74-5.91)	2.26 (0.83-5.85)	2.49 (0.89-6.71)	2.19 (0.80-5.67)	1.05 (0.65-1.72)	4.91 (1.79-14.82)	5.24 (1.90-16.33)	2.02 (0.98-4.01)
1.04 (0.94-1.14)	1.00 (0.88-1.14)	1.02 (0.90-1.16)	Cefitinib	1.34 (0.79-2.14)	1.28 (0.70-2.27)	1.37 (0.83-2.14)	1.50 (0.85-2.50)	1.31 (0.79-2.10)	0.63 (0.23-1.81)	2.90 (0.79-12.39)	3.18 (0.83-13.12)	1.20 (0.50-2.90)
0.69 (0.56-0.83)	0.67 (0.52-0.83)	0.68 (0.53-0.86)	0.66 (0.53-0.83)	Nivolumab	0.95 (0.52-1.81)	1.01 (0.61-1.75)	1.11 (0.63-2.02)	0.97 (0.59-1.68)	0.47 (0.16-1.46)	2.16 (0.56-9.76)	2.37 (0.60-10.30)	0.89 (0.35-2.39)
0.71 (0.56-0.90)	0.69 (0.53-0.89)	0.70 (0.54-0.92)	0.68 (0.53-0.88)	1.03 (0.77-1.40)	Pembrolizumab	1.06 (0.58-1.96)	1.16 (0.61-2.26)	1.03 (0.55-1.90)	0.50 (0.16-1.60)	2.25 (0.57-10.95)	2.49 (0.60-11.25)	0.94 (0.35-2.59)
0.73 (0.62-0.87)	0.71 (0.57-0.87)	0.72 (0.58-0.88)	0.70 (0.58-0.85)	1.06 (0.82-1.37)	1.03 (0.77-1.36)	Atezolizumab	1.10 (0.62-1.92)	0.96 (0.58-1.61)	0.47 (0.16-1.42)	2.12 (0.56-9.50)	2.32 (0.59-10.10)	0.88 (0.34-2.26)
0.94 (0.80-1.11)	0.91 (0.73-1.12)	0.93 (0.75-1.15)	0.91 (0.74-1.10)	1.37 (1.08-1.77)	1.33 (0.99-1.76)	1.29 (1.02-1.64)	Doc+Nin	0.88 (0.49-1.56)	0.42 (0.14-1.33)	1.94 (0.50-8.87)	2.13 (0.53-9.37)	0.81 (0.31-2.12)
0.86 (0.73-1.01)	0.83 (0.67-1.02)	0.85 (0.69-1.04)	0.83 (0.69-1.00)	1.25 (0.99-1.61)	1.21 (0.91-1.61)	1.18 (0.92-1.50)	0.91 (0.73-1.16)	Doc+Ram	0.48 (0.16-1.47)	2.22 (0.57-10.02)	2.43 (0.61-10.56)	0.92 (0.36-2.35)
0.82 (0.64-1.06)	0.79 (0.62-1.01)	0.81 (0.66-0.99)	0.79 (0.62-1.01)	1.19 (0.89-1.64)	1.16 (0.83-1.62)	1.13 (0.84-1.54)	0.88 (0.65-1.19)	0.96 (0.71-1.28)	Alatinib	4.65 (1.52-15.69)	5.01 (1.64-17.25)	1.91 (0.82-4.45)
0.70 (0.35-1.25)	0.68 (0.34-1.19)	0.70 (0.36-1.20)	0.68 (0.34-1.19)	1.03 (0.51-1.89)	0.99 (0.47-1.82)	0.97 (0.48-1.76)	0.75 (0.37-1.36)	0.82 (0.40-1.48)	0.86 (0.42-1.52)	Cabozantinib	1.08 (0.37-3.16)	0.41 (0.11-1.34)
0.53 (0.27-1.05)	0.51 (0.26-1.02)	0.52 (0.27-1.03)	0.51 (0.26-1.03)	0.77 (0.38-1.56)	0.74 (0.37-1.51)	0.73 (0.36-1.46)	0.57 (0.28-1.13)	0.61 (0.31-1.24)	0.64 (0.32-1.30)	0.76 (0.32-1.92)	Erl+Cabo	0.38 (0.10-1.23)
0.74 (0.56-0.96)	0.71 (0.56-0.91)	0.73 (0.55-0.97)	0.72 (0.54-0.94)	1.08 (0.77-1.50)	1.05 (0.73-1.48)	1.01 (0.74-1.39)	0.79 (0.57-1.08)	0.86 (0.63-1.18)	0.90 (0.64-1.26)	1.05 (0.57-2.12)	1.38 (0.67-2.90)	Pem+Erl

Treatment categories

- Immunotherapy
- Targeted therapy
- Dual-targeted therapy
- Monochemotherapy
- Chemotherapy + targeted therapy

Fonte: (CRÉQUIT *et al.*, 2017); Pembro pembrolizumabe; Ate atezolizumabe; Doc docetaxel; Erl erlotinibe; Nin nintedanibe; Ram ramucirumabe; Cabo cabozantinibe. A direção dos efeitos relativos relatados em cada célula é definida como tratamento à direita vs. tratamento à esquerda. Valores <1 favorecem a intervenção à direita. As células coloridas correspondem a efeitos relativos estatisticamente significativos para as respectivas categorias de tratamento

Quadro 10. Valores SUCRA para o desfecho SG: tratamentos de segunda linha para CPNPC histologia escamosa selvagem ou *status* EGFR desconhecido

Squamous cell carcinoma

Treatment	SUCRA
Nivolumab	75.5
Atezolizumab	69.8
Pembrolizumab	65.8
Amrubicin	59.7
Afatinib	58.2
Docetaxel+Ramucirumab	57.5
Docetaxel+Erlotinib	53.5
Erlotinib+Onartuzumab	52.5
Docetaxel+Vandetanib	51.4
Erlotinib+Bevacizumab	50.5
Docetaxel	49.8
Docetaxel+Nintedanib	49.6
Erlotinib+Sunitinib	49.5
Erlotinib	45.5
Pralatrexate	43.0
Erlotinib+Figitumumab	40.6
Dacomitinib	36.7
Vandetanib	33.5
Placebo	25.7
Docetaxel+Selumetinib	24.9

Fonte: (CRÉQUIT *et al.*, 2017)

Sobrevida livre de progressão – SLP:

(ARMOIRY *et al.*, 2018): a classificação SUCRA sugeriu que nivolumabe foi a melhor intervenção (0,95), seguida por ramucirumabe associado a docetaxel (0,76), pembrolizumabe (0,61), docetaxel (0,41), afatinibe (0,25) e erlotinibe (0,02). Os resultados para os pares de comparações são apresentados no Quadro 10.

(CRÉQUIT *et al.*, 2017): a análise de subgrupo para o tipo histológico escamoso, não mostrou diferença estatisticamente significativa de afatinibe em relação a nenhum tratamento. Os quadros 11 e 12 trazem os resultados por comparações da rede completa e o SUCRA para o subgrupo escamoso, respectivamente.

Quadro 11. Resultados da NMA de CPNPC não escamoso para SLP

Drug	SUCRA	Nivo	Ramu- Doc	Pembro	Doc	Afa	Erlo
Nivo	0.95		0.83 (0.58,1.18)	0.73 (0.48,1.12)	0.63 (0.48,0.83)	0.44 (0.23,0.86)	0.36 (0.19,0.69)
Ramu-Doc	0.76			0.88 (0.59,1.32)	0.76 (0.61,0.95)	0.53 (0.28,1.01)	0.43 (0.23,0.81)
Pembro	0.61				0.86 (0.62,1.20)	0.60 (0.30,1.20)	0.49 (0.25,0.96)
Doc	0.41					0.70 (0.38,1.28)	0.57 (0.32,1.03)
Afa	0.25						0.82 (0.70,0.96)
Erlo	0.02						

Fonte: (ARMOIRY *et al.*, 2018)
 Resultados expressos como HR (IC 95%), modelo de efeitos fixos

Quadro 12. HR para SLPG (triângulo inferior) e OR para resposta objetiva (ObR, triângulo superior) com seus IC95% derivados da NMA de 13 tratamentos de segunda linha para CPNPC do tipo selvagem ou status desconhecido para EGFR

Docetaxel	1.10 (0.72-1.73)	1.24 (0.76-2.08)	1.45 (0.97-2.15)	2.02 (0.98-4.27)	2.15 (0.80-5.67)	1.01 (0.49-2.07)	1.35 (0.48-3.78)	1.83 (0.89-3.71)	2.04 (0.58-7.70)	8.00 (0.73-289.17)	3.15 (0.20-113.18)	3.03 (1.40-6.88)
1.04 (0.87-1.24)	Pemetrexed	1.13 (0.69-1.83)	1.32 (0.82-2.03)	1.84 (0.78-4.29)	1.96 (0.65-5.54)	0.91 (0.39-2.07)	1.23 (0.39-3.65)	1.67 (0.70-3.75)	1.86 (0.53-6.90)	7.19 (0.66-263.75)	2.85 (0.18-103.34)	2.76 (1.39-5.59)
1.06 (0.87-1.29)	1.02 (0.83-1.27)	Erlotinib	1.17 (0.70-1.88)	1.63 (0.67-3.96)	1.74 (0.57-5.08)	0.81 (0.34-1.92)	1.08 (0.34-3.35)	1.48 (0.60-3.47)	1.65 (0.51-5.55)	6.34 (0.61-227.69)	2.53 (0.16-89.75)	2.44 (1.15-5.33)
1.03 (0.88-1.20)	0.99 (0.83-1.18)	0.97 (0.79-1.18)	Gefitinib	1.39 (0.61-3.29)	1.48 (0.51-4.28)	0.69 (0.31-1.59)	0.92 (0.31-2.81)	1.26 (0.56-2.85)	1.41 (0.40-5.34)	5.50 (0.51-198.54)	2.19 (0.14-79.60)	2.09 (0.97-4.77)
0.78 (0.59-1.02)	0.75 (0.54-1.03)	0.74 (0.52-1.02)	0.76 (0.55-1.03)	Nivolumab	1.06 (0.31-3.53)	0.50 (0.18-1.36)	0.67 (0.19-2.33)	0.90 (0.32-2.48)	1.01 (0.24-4.59)	3.95 (0.32-152.02)	1.56 (0.09-59.50)	1.50 (0.51-4.46)
0.88 (0.61-1.26)	0.85 (0.57-1.26)	0.83 (0.55-1.25)	0.85 (0.58-1.27)	1.13 (0.72-1.79)	Pembrolizumab	0.47 (0.14-1.57)	0.62 (0.15-2.60)	0.85 (0.25-2.85)	0.95 (0.20-4.98)	3.78 (0.28-146.20)	1.49 (0.08-58.67)	1.41 (0.42-5.16)
0.95 (0.73-1.23)	0.91 (0.66-1.25)	0.89 (0.64-1.23)	0.92 (0.68-1.25)	1.21 (0.83-1.79)	1.07 (0.69-1.68)	Atezolizumab	1.34 (0.38-4.68)	1.82 (0.65-4.95)	2.04 (0.48-9.27)	7.99 (0.65-300.37)	3.14 (0.18-117.68)	3.03 (1.07-8.97)
0.85 (0.61-1.19)	0.82 (0.56-1.20)	0.80 (0.54-1.18)	0.82 (0.57-1.20)	1.09 (0.71-1.70)	0.97 (0.59-1.59)	0.90 (0.59-1.38)	Doc+Nin	1.36 (0.39-4.69)	1.52 (0.30-8.33)	5.99 (0.41-244.45)	2.38 (0.12-97.13)	2.24 (0.63-8.42)
0.78 (0.60-1.03)	0.75 (0.55-1.04)	0.74 (0.53-1.03)	0.76 (0.56-1.04)	1.00 (0.69-1.49)	0.89 (0.57-1.40)	0.83 (0.57-1.21)	0.92 (0.60-1.42)	Doc+Ram	1.12 (0.26-5.10)	4.41 (0.37-166.67)	1.74 (0.10-66.35)	1.65 (0.59-4.98)
0.87 (0.58-1.32)	0.84 (0.55-1.28)	0.82 (0.57-1.19)	0.84 (0.56-1.29)	1.11 (0.68-1.85)	0.99 (0.57-1.72)	0.92 (0.56-1.50)	1.02 (0.60-1.75)	1.11 (0.68-1.82)	Afinib	3.90 (0.27-152.93)	1.55 (0.08-64.65)	1.48 (0.36-6.05)
0.42 (0.20-0.87)	0.40 (0.19-0.84)	0.39 (0.19-0.80)	0.41 (0.19-0.85)	0.54 (0.24-1.17)	0.47 (0.21-1.07)	0.44 (0.20-0.96)	0.49 (0.22-1.10)	0.53 (0.24-1.16)	0.48 (0.22-1.08)	Cabozantinib	0.41 (0.04-2.76)	0.38 (0.01-4.53)
0.39 (0.18-0.84)	0.38 (0.18-0.82)	0.37 (0.18-0.78)	0.38 (0.18-0.82)	0.50 (0.22-1.13)	0.45 (0.19-1.03)	0.42 (0.19-0.93)	0.46 (0.20-1.06)	0.50 (0.23-1.13)	0.45 (0.20-1.03)	0.94 (0.34-2.63)	Eri+Cabo	0.95 (0.03-17.06)
0.63 (0.46-0.89)	0.61 (0.46-0.82)	0.6 (0.42-0.86)	0.61 (0.44-0.87)	0.81 (0.53-1.26)	0.72 (0.44-1.18)	0.67 (0.44-1.03)	0.75 (0.47-1.2)	0.81 (0.53-1.25)	0.73 (0.44-1.22)	1.52 (0.69-3.39)	1.62 (0.71-3.64)	Pem+Eri

Treatment categories

■ Immunotherapy	■ Targeted therapy	■ Dual-targeted therapy
■ Monochemotherapy	■ Chemotherapy + targeted therapy	

Fonte: (CRÉQUIT *et al.*, 2017); Pembro pembrolizumabe; Ate atezolizumabe; Doc docetaxel; Erl erlotinibe; Nin nintedanibe; Ram ramucirumabe; Cabo cabozantinibe. A direção dos efeitos relativos relatados em cada célula é definida como tratamento à direita vs. tratamento à esquerda. Valores <1 favorecem a intervenção à direita. As células coloridas correspondem a efeitos relativos estatisticamente significativos para as respectivas categorias de tratamento

Quadro 13. Valores SUCRA para o desfecho SLP: tratamentos de segunda linha para CPNPC não escamoso selvagem ou *status* EGFR desconhecido

Squamous cell carcinoma

Treatment	SUCRA
Nivolumab	79.5
Docetaxel+Vandetanib	71.4
Docetaxel+Ramucirumab	71.1
Docetaxel+Nintedanib	70.5
Amrubicin	64.6
Pembrolizumab	64.4
Docetaxel	56.3
Erlotinib+Sunitinib	44.2
Docetaxel+Selumetinib	43.6
Afatinib	42.7
Docetaxel+Erlotinib	39.9
Dacomitinib	35.5
Erlotinib	28.9
Erlotinib+Figitumumab	25.5
Vandetanib	25.4
Erlotinib+Onartuzumab	23.6

Fonte: (CRÉQUIT *et al.*, 2017)

Benefício de sobrevida (ganho de sobrevida média em meses)

O ganho na sobrevida média global⁶ em relação ao docetaxel das terapias alvo e imunoterapias para pacientes com histologia escamosa variou de menos de 1 mês para ramucirumabe + docetaxel a 6,51 meses (IC95% 2.50–10.52) para nivolumabe (CONNOCK *et al.*, 2019).

O ganho de sobrevida do afatinibe sobre o erlotinibe foi estimado em 2,14 meses (IC 95% 0,45–3,83) (sendo a HR relatada para SG de 0,82). Este ganho provavelmente diminuiria se o comparador fosse o docetaxel (um ECR [TAILOR] encontrou desempenho superior do docetaxel sobre o erlotinibe em populações de histologia escamosa e não escamosa (HR: 1,11, IC 95%: 0,61–2,03 e HR: 1,49, IC 95%: 1,06–2,10, respectivamente). No entanto, o perfil de segurança do afatinibe provavelmente é superior ao do docetaxel (CONNOCK *et al.*, 2019).

⁶ Sobrevida média global mensurada a partir de dados extrapolados (isto é, por meio de modelagem de sobrevida).

A Tabela 7 traz as estimativas de sobrevida média para a histologia escamosa.

Tabela 7: Estimativas de sobrevida média (meses) com base em estudos de pacientes com histologia escamosa

TRIAL	Outcome	Intervention (n)	Control (n)	Intervention minus control
REVEL		Ram + Doc (157)	Plac + Doc (171)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	10.89 [9.65–12.13]	9.92 [8.75–11.10]	0.96 [– 0.75–2.67]
Mean total OS	R_{mSext}	12.04	11.87	0.17
Mean total OS	Weibull [95% CI]	11.91 [10.01–14.29]	11.08 [9.31–13.29]	0.83 [–2.09–3.75]
Mean total OS	Weibull formula	11.90	11.07	0.83
Lux-lung 8		Afatinib (398)	Erlotinib (397)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	10.48 [9.67–11.28]	8.95 [8.23–9.67]	1.52 [0.44–2.61]
Mean total OS	R_{mSext}	10.98	9.87	1.11
Mean total OS	Weibull [95% CI]	11.46 [10.19–12.94]	9.32 [8.39–10.37]	2.14 [0.45–3.83]
Mean total OS	Weibull formula	11.35	9.41	1.94
LUME LUNG-1		Nin + Doc (276)	Docetaxel (279)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	10.65 [9.79–11.52]	10.14 [9.26–11.02]	0.51 [–0.72–1.75]
Mean total OS	R_{mSext}	11.76	12.19	–0.43
Mean total OS	Weibull [95% CI]	11.67 [10.42–13.07]	11.73 [10.31–13.38]	–0.06 [–2.09–1.97]
Mean total OS	Weibull formula	11.67	11.72	–0.06
Checkmate_017		Nivolumab (135)	Docetaxel (137)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	11.94 [10.48–13.39]	8.33 [7.15–9.52]	3.61 [1.73–5.48]
Mean total OS	R_{mSext}	17.14	9.76	7.37
Mean total OS	Weibull [95% CI]	15.92 [12.79–19.94]	9.41 [7.78–11.41]	6.51 [2.50–10.52]
Mean total OS	Weibull formula	15.95	9.40	6.55
OAK		Atezolizumab (112)	Docetaxel (110)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	11.99 [10.37–13.62]	9.73 [8.31–11.14]	2.27 [0.11–4.42]
Mean total OS	R_{mSext}	14.80	10.41	4.40
Mean total OS	Weibull [95% CI]	14.34 [11.31–18.58]	10.26 [8.45–12.52]	4.08 [–0.09–8.25]
Mean total OS	Weibull formula	14.34	10.25	4.09
Hanna		Pemetrexed (78)	Docetaxel (94)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	NOT REACHED		
Mean total OS	R_{mSext}	7.40	8.83	–1.43 [–0.75–2.67]
Mean total OS	Weibull [95% CI]	7.22 [5.95–8.75]	8.83 [7.32–10.59]	–1.61 [–5.84–2.62]
Mean total OS	Weibull formula	7.22	8.82	–1.61

Fonte: (CONNOCK *et al.*, 2019)

OS: Sobrevida global; RMS: sobrevida média restrita, R_{mSext} : RMS exponencialmente estendida da plotagem final da curva de Kaplan-Meier, *Mean total OS*: Média de SG pela fórmula de Weibull estimado a partir de parâmetros do modelo de Weibull usando a fórmula publicada por Davies et al (2012)

Perfil de segurança

(Armoiry et al., 2018): a associação de nintedanibe e docetaxel se mostrou mais tóxica do que nivolumabe (OR 11.11, IC 95% 7.14 – 16.67), pembrolizumabe (OR 3.70, IC 95% 2.32 – 5.88) e pemetrexede (OR 2.56, IC95% 1.32 – 5.00). Em relação aos demais comparadores licenciados no Brasil para a indicação de interesse (não considera os resultados para aflibercepte mais docetaxel e atezolizumabe), não houve diferença estatisticamente significativa. A Figura 7 traz os resultados para os pares de comparações.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-utilidade do afatinibe no tratamento do CPNPC, histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina comparado aos seguintes tratamentos docetaxel, erlotinibe, gefitinibe, nivolumabe⁷, ramucirumabe + docetaxel e tratamento de suporte. Diferentemente da AIO, aqui são considerados mais comparadores, inclusive não contemplados na saúde suplementar para a indicação em questão, como é o caso do erlotinibe. O estudo foi avaliado a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no Anexo 10 do presente documento.

O estudo foi realizado na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS), e desenvolvido um modelo de sobrevida particionado, em que tempo que cada paciente permanece em um determinado estado de saúde é multiplicado pela utilidade daquele estado. Considerando um horizonte temporal de 10 anos e aplicou uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos. Os desfechos considerados foram anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), Anos de vida ganhos (AVG), custos totais e incrementais, custos médicos diretos, incluindo custos de medicamentos, razão de custo-utilidade incremental (RCUI): R\$/AVAQ e Razão de custo-efetividade incremental (RCEI): R\$/AVG. Não foram considerados custos indiretos, tal como perda de produtividade do paciente devido à doença.

O demandante apresentou um modelo de sobrevida particionada (*partitioned survival*), que incluiu três estados de saúde mutuamente excludentes: pré-progressão (PFS), pós progressão da doença (PPS) e morte. Assim como no modelo de Markov, o modelo de sobrevida particionada considera uma coorte teórica que transita entre estados de saúde exclusivos por um período de tempo estabelecido. No entanto, utiliza a proporção da coorte em cada estado de transição através de equações paramétricas de sobrevida (YORK HEALTH ECONOMICS CONSORTIUM, 2016).

⁷ Foi considerado o nivolumabe como imunoterapia, uma escolha conservadora, pois compara o afatinibe com a imunoterapia de menor custo, assumindo efetividade semelhante em relação aos demais agentes.

Os pacientes iniciam no modelo no início do tratamento de segunda linha e podem evoluir para os estados de saúde pré-definidos de maneira unidirecional, ou seja, não é permitido o retorno ao estado de saúde prévio. O estado de progressão da doença indica que há falha da terapia de manutenção e a progressão para a próxima linha de tratamento (vigência da terapia de segunda linha). A partir do estado pós-progressão, o paciente passa a receber tratamento de terceira linha (quatro ciclos de docetaxel ou melhor cuidado de suporte), podendo evoluir apenas para o óbito. A transição entre esses estados é dada pelas curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão.

A segunda linha de tratamento inclui as seguintes terapias: Docetaxel; Erlotinibe; Gefitinibe; Imunoterapia (nivolumabe); Docetaxel + ramucirumabe; e Tratamento de suporte (paliativo). Os pacientes iniciam o modelo no estado pré-progressão, recebendo uma das alternativas terapêuticas acima apresentadas. Caso evolua para o estado pós-progressão, passa a receber docetaxel por quatro ciclos. O modelo prevê a realização de correção para meio de ciclo (*half-cycle correction*).

A duração mensal foi estabelecida em 30,4 dias (365/12).

Estimou-se uma idade média de 63,98 anos para a população avaliada. As taxas de mortalidade da população geral foram obtidas a partir das tábuas de mortalidade de 2017, disponibilizadas pelo IBGE.

Os parâmetros de efetividade foram extraídos da NMA apresentada na parte de eficácia e segurança. Sendo considerada as estimativas dos estudos realizados em pacientes com histologia escamosa e não-adenocarcinoma (histologia escamosa mais a não-adenocarcinoma). Segundo os autores, a utilização apenas de estudos com histologia escamosa impactaria negativamente na precisão das estimativas, uma vez que poucos estudos avaliaram especificamente essa população.

As curvas de sobrevida foram parametrizadas com a distribuição de Weibull para o tratamento padrão (docetaxel), e então aplicados os *hazard ratios* (HR) estimados pela metanálise para os demais tratamentos, para o intervalo de tempo de 1 a 33 meses de seguimento; para período superior a 33 meses foi considerado que todos os tratamentos possuíssem o mesmo risco do grupo docetaxel (*hazard ratio* = 1).

Em relação à segurança, foram consideradas no modelo as incidências de eventos adversos grau 3 ou 4. Os eventos adversos não consistem em estados do modelo, mas sua ocorrência repercute em incremento de custos e perda de utilidade (qualidade de vida), sendo dessa forma contabilizados.

Os valores de utilidade para os estados de saúde e para perda de utilidade em função dos eventos adversos foram extraídos de literatura internacional.

O custo das intervenções foi estimado considerando aquisição e administração do medicamento (quando intravenoso). Foram utilizados os parâmetros da tabela CMED, considerando PF (preço de fábrica), com ICMS de 18%. Para o custo de administração, coletou-se informações das tabelas de honorários de distintas operadoras (procedimento código TUSS é 20104278). Valores extraídos antes de 208 foram indexados pelo IPCA. Após a correção, fez-se a média dos preços para estimar ao custo unitário da infusão.

Foi considerado um paciente com 70kg e 1,7m de altura (1,8m² de superfície corporal) para cálculo de dose e custeio de tratamento.

Foi considerado que, após a progressão da doença, os pacientes receberiam quatro ciclos de docetaxel como tratamento de terceira linha, ou iriam para o tratamento de suporte. Pacientes que já utilizaram regime com docetaxel em segunda linha receberiam tratamento de suporte na terceira linha terapêutica.

O uso de recursos para o acompanhamento clínico dos pacientes foi considerado semelhante entre os grupos, com as seguintes exceções:

- Maior frequência de consultas clínicas e exames laboratoriais naqueles pacientes com uso parenteral de quimioterapia (exames realizados com a mesma periodicidade das infusões);
- Menor investimento diagnóstico em pacientes no tratamento de suporte;
- Maior taxa de transfusão sanguínea em pacientes em uso de docetaxel (associado ou não ao ramucirumabe).

Para a obtenção de parâmetros de custos na saúde suplementar foi identificado o estudo de Santoni 2017, o qual avaliava a custo-efetividade da primeira linha de quimioterapia para CPNPC com EGFR positivo, na perspectiva da saúde suplementar brasileira. Os valores apresentados por Santoni 2017 foram convertidos para o valor monetário atual com base no IPCA acumulado dos anos de 2017 e 2018 (equivalente a 6,81%).

Os custos de acompanhamento são semelhantes entre os grupos tratados com quimioterapia, sendo bastante inferiores aos custos diretos relacionados ao tratamento quimioterápico. Os custos relacionados aos eventos adversos foram contabilizados.

Na análise de sensibilidade, não houve variação dos custos das intervenções, mas dos custos associados ao acompanhamento clínico e dos eventos adversos. No modelo, foi considerado um desvio-padrão da ordem de 20% da estimativa pontual para os custos de acompanhamento clínico e de 40% para os custos decorrentes de eventos adversos devido a maior incerteza referente a esses parâmetros.

Em termos absolutos, o afatinibe resultou em sobrevida bruta por paciente de 1,32 anos (1,28 anos aplicando taxa de desconto), equivalente a 0,79 anos de vida ajustados para qualidade. Os custos totais associados ao tratamento com afatinibe, acompanhamento clínico do CPNPC e manejo de eventos adversos foram de R\$ 26.448 por paciente.

Na comparação do afatinibe em relação às demais opções terapêuticas, o afatinibe mostra-se uma opção dominante em relação a erlotinibe, gefitinibe e ramcirumabe + docetaxel, no modelo do demandante. Mais efetiva, porém mais cara do que o docetaxel, e é menos efetiva, porém a um custo inferior ao do nivolumabe. As razões de custo utilidade incrementais em relação ao afatinibe estão dispostas no quadro abaixo.

Quadro 14. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do afatinibe no estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Comparação	Custos incrementais		AVAQs incrementais		Custo-utilidade incremental	
	Análise determinística	Análise probabilística	Análise determinística	Análise probabilística	Análise determinística	Análise probabilística
Afatinibe vs. Erlotinibe	- R\$ 3.989	-R\$ 4.037	0.137	0.143	Mais efetiva e menor custo (Afatinibe dominante)	
Afatinibe vs. Gefitinibe	- R\$ 5.081	- R\$ 4.978	0.220	0.216	Mais efetiva e menor custo (Afatinibe dominante)	
Afatinibe vs. Docetaxel	R\$ 5.531	R\$ 5.666	0.185	0.181	R\$ 29.915	R\$ 31.306
Afatinibe vs. Ram + docetaxel	- R\$ 254.670	- R\$ 258.561	0.123	0.122	Mais efetiva e menor custo (Afatinibe dominante)	
Afatinibe vs. Nivolumabe	-R\$ 373.089	- R\$ 373.918	-0.215	-0.231	Menos efetiva, mas menor custo	
Afatinibe vs. Tratamento de suporte	R\$ 23.009	R\$ 23.168	0.306	0.307	R\$ 75.179	R\$ 76.505

Apesar do Brasil não ter definido um limiar de custo-efetividade, alguns estudos desenvolvidos pela Universidade de York (Reino Unido) e pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária – IECS (Argentina) propõem limiares de custo-efetividade para países de diferentes perfis de renda.

Em análises de sensibilidade univariadas, apresentadas em diagramas de tornado, tentou-se explorar os fatores que mais influenciam nos resultados modelados para o afatinibe em comparação ao docetaxel, para custos e AVAQs incrementais respectivamente. A maior variabilidade do modelo encontra-se em relação às estimativas de efeito para sobrevida livre de progressão e para sobrevida global, devido à imprecisão das estimativas derivadas de comparações indiretas.

As alternativas quimioterápicas em função do custo foram ranqueadas. Para o Afatinibe, a RCUI é de R\$ 29.915/AVAQ, comparado ao docetaxel.

A partir do plano de custo-efetividade, o nivolumabe está associado a maior benefício, contudo resulta de custos consistentemente mais elevados em relação às demais alternativas, com praticamente todas as simulações repercutindo em um custo pelo menos R\$ 200.000 superior ao afatinibe (ICr95% R\$ 268.363 a 508.095). O Afatinibe possui melhor benefício do que docetaxel, afatinibe e gefitinibe, contudo a um custo semelhante. Especificamente em relação ao docetaxel, o custo incremental absoluto do afatinibe é raramente superior a R\$ 15.000, sendo por vezes mais barato do que o docetaxel em algumas simulações (ICr95% -R\$ 582 a +R\$ 12.303). Em relação ao ramucirumabe + docetaxel, o afatinibe possui simulações discretamente superiores em efetividade, contudo o seu custo é inferior.

A RCUI com o afatinibe em relação ao docetaxel, considerando os custos com terceira linha, é de R\$ 2.662 por AVAQ, representando cerca de 10% do valor do PIB per capita. A RCEI em relação ao docetaxel é de R\$ 18.196/AVG, decorrente de um custo incremental de cerca de R\$ 5.500 para um ganho aproximado de 0,3 anos de vida (quatro meses). O nivolumabe está associado a um custo incremental de cerca de R\$ 370.000 frente ao afatinibe, levando a um ganho aproximado de 0,3 anos de vida (quatro meses). Como resultante, há uma RCEI de R\$ 1.286.513/AVG.

O modelo foi abrangente e se propôs a avaliar as diferentes alternativas terapêuticas disponíveis, considerando tanto as alternativas cobertas e não cobertas pelo rol da ANS para o propósito em questão.

Entre os tratamentos ativos, o docetaxel possui menor custo total, seguido pelo afatinibe. Importante salientar que o custo mensal de tratamento com o afatinibe é menor do que o custo mensal de tratamento com o docetaxel. O custo mensal direto relacionado ao medicamento e à sua administração é de R\$ R\$ 4.898,41 com o afatinibe e de R\$ 6.487,14 com o docetaxel. Contudo, o fato de a sobrevida ser maior com o uso do afatinibe resulta em um maior custo absoluto para este medicamento.

A RCUI do afatinibe em relação ao docetaxel é de aproximadamente R\$ 30.000/AVAQ e a RCEI é de cerca de 18.000/AVG.

O afatinibe consistiu em alternativa dominante quando comparada com o erlotinibe, o gefitinibe e o ramacicumabe + docetaxel, possuindo menor custo absoluto e maior efetividade. Em relação ao nivolumabe, a imunoterapia foi superior ao afatinibe (0,215 AVAQs e 0,215 AVGs), contudo associado a um incremento na ordem de R\$ 370.000 nos custos totais.

Segundo o gráfico de tornado, a maior limitação do modelo é relacionada a incerteza sobre os parâmetros de efetividade, uma vez que a maioria dos parâmetros foram obtidos a partir de metanálise de comparação indireta.

Entende-se que o afatinibe é uma alternativa custo-efetiva frente ao docetaxel para a condição proposta.

As principais premissas e limitações da avaliação econômica submetida são descritas abaixo.

Os dados de progressão e sobrevida em longo prazo foram previstos a partir de NMA.

O modelo apresentado não assumiu interrupção dos tratamentos e nenhuma alteração na dosagem do medicamento. Essa suposição não é realista, uma vez que os pacientes podem ser solicitados a interromper o tratamento ou reduzir a dosagem do medicamento devido a eventos adversos.

Não foi possível verificar a fonte dos custos de hospitalização, acompanhamento e eventos adversos. Com relação aos custos do tratamento, acredita-se que os custos estão subestimados, uma vez que os valores considerados estão abaixo do valor CMED disponível em janeiro de 2020 (CMED - CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS, 2020).

O modelo é robusto, mas apresenta algumas limitações. Assim, os resultados de custo-efetividade apresentados podem não refletir os custos e as consequências para saúde relacionados ao uso do afatinibe para a indicação em questão.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

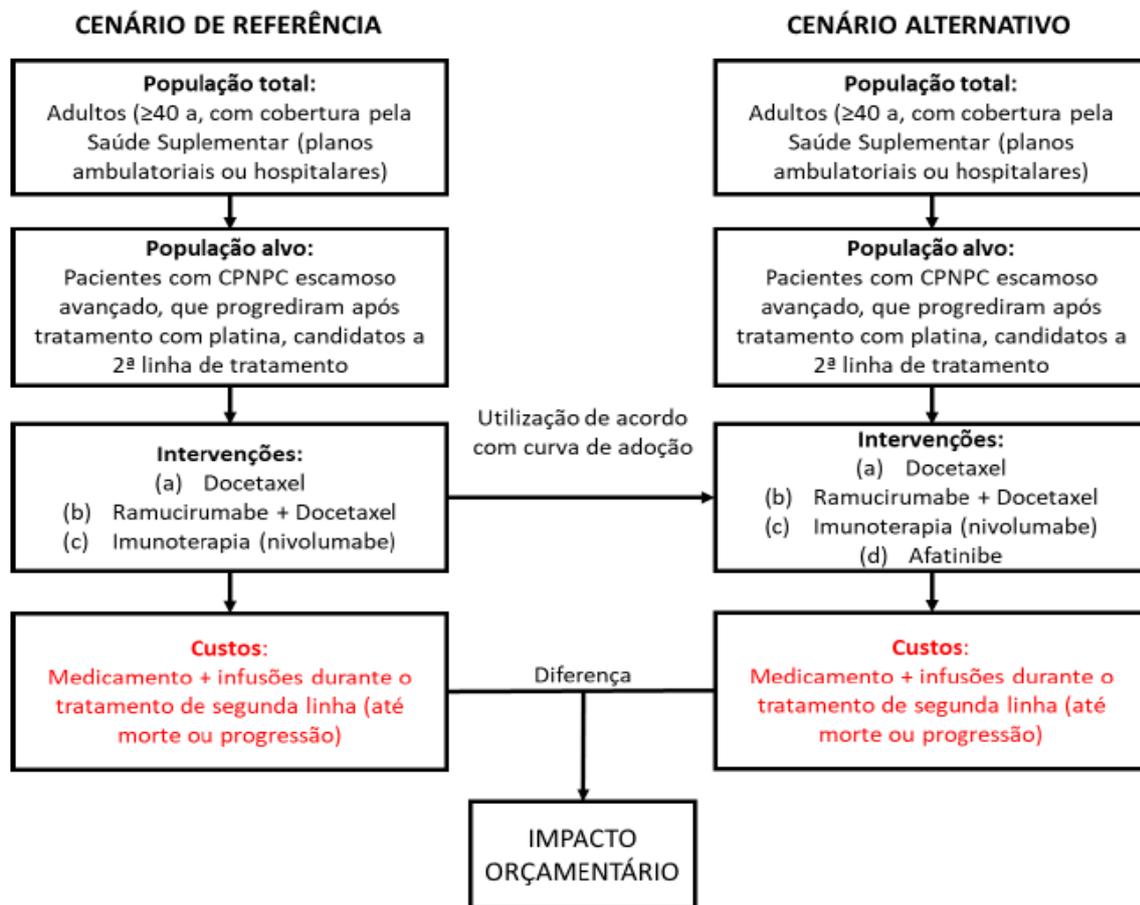
A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no Anexo 11 do presente documento.

No intuito de simular o impacto financeiro da inclusão de afatinibe no tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC), com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina), na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (abrangência nacional), o demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário com o horizonte temporal de 5 anos (entre os anos de 2020 e 2024).

As terapias consideradas na análise foram: i) afatinibe (foco da presente avaliação); ii) ramucirumabe associado a docetaxel; iii) nivolumabe monoterapia e iv) docetaxel. Diferentemente da parte de eficácia e segurança, aqui, assertivamente, o demandante não elegeu o erlotinibe como comparador. Como no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2018 (Anexo I - RN 458/2020) e nas Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar – DUT (Anexo II) não constam antineoplásicos orais para uso em segunda linha terapêutica para esse tipo de carcinoma, as opções elegíveis são intravenosas, segundo alguns guias de práticas clínicas (García-Campelo et al., 2015; Majem et al., 2019; S. Novello et al., 2016; Passiglia et al., 2020; Planchard et al., 2019; Ryska et al., 2018) e as evidências científicas supracitadas. Dado que não há rol taxativo na ANS de antineoplásicos administrados por vias diferentes da oral, outras opções terapêuticas (como o pembrolizumabe) poderiam ter sido consideradas na presente análise. O demandante comenta que apesar de outras imunoterapias estarem disponíveis, foi utilizado os custos com nivolumabe (abordagem conservadora) por se tratar do medicamento de menor custo da classe.

Foram realizados dois modelos de impacto orçamentário independentes. No modelo 1, foram estimados os custos relacionados apenas com os medicamentos e infusões, considerando o período pré-progressão (considera apenas os custos diretos médicos e da tecnologia). E no modelo 2, os custos estimados com base no modelo de custo-efetividade (levando em consideração não só custos com medicamentos, mas também acompanhamento clínico, complicações, para período pré e pós-progressão). Para tanto, utiliza também parâmetros de efetividade para custeio. As figuras 8 e 9 elucidam tais modelagens.

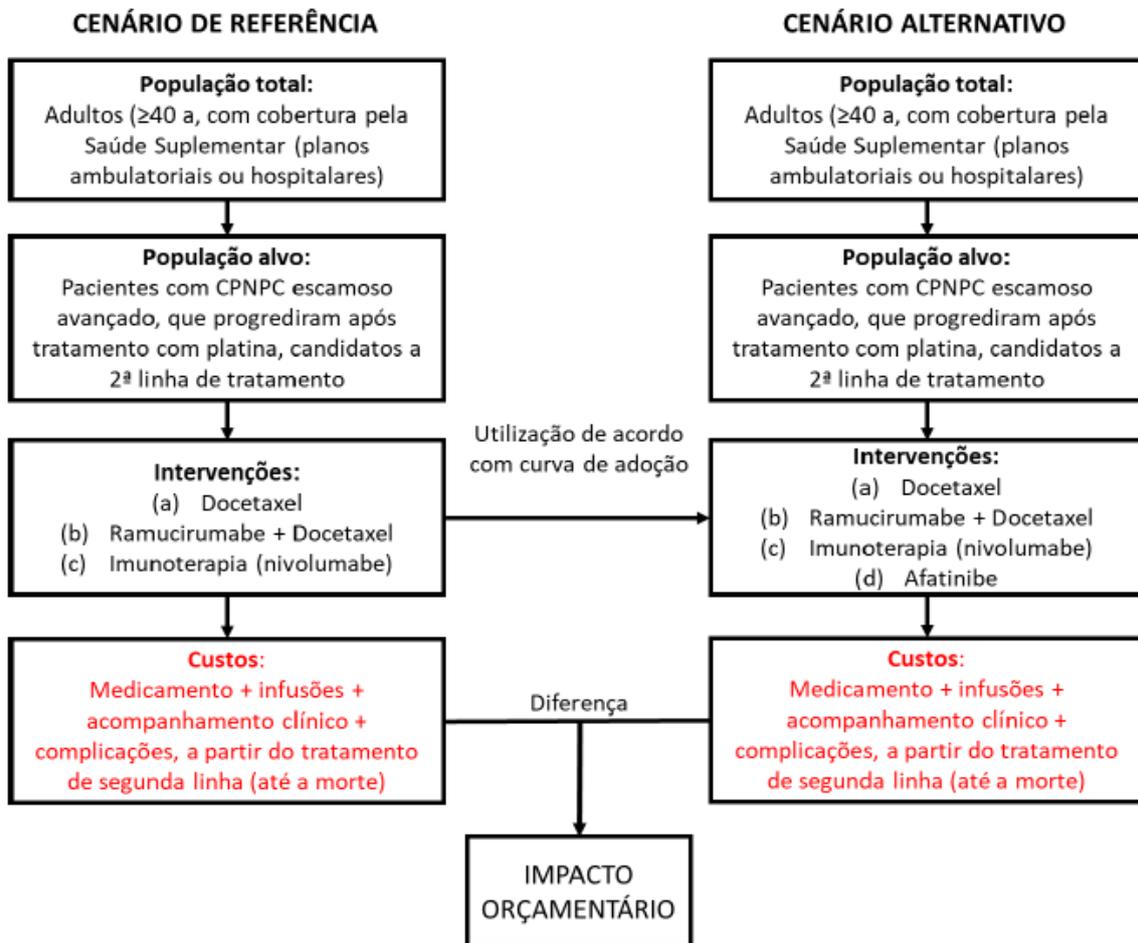
Figura 8: Estrutura do modelo 1 (baseado no custo das intervenções)



Fonte: dossiê Boehringer

Destaca-se que em ambos os modelos o cálculo foi feito considerando um cenário base, sem a tecnologia, e um cenário alternativo, em há a previsão de cobertura do afatinibe na segunda linha do tratamento do CPNPC escamoso. Para nenhum deles, foi aplicada taxa de desconto para os custos. No modelo 2, foram utilizados os dados considerando correção para meio de ciclo, enquanto para o modelo 1 foram contabilizados os custos absolutos.

Figura 9: Estrutura do modelo 2 (baseado em modelo de custo-efetividade)



Fonte: dossiê Boehringer

O modelo 1 considera apenas o tratamento até a progressão, no qual o paciente é candidato ao uso do afatinibe ou de uma das suas alternativas. Já no modelo 2, são considerados também os custos pós-progressão, no qual o paciente não é mais candidato ao uso dessa tecnologia (terceira linha terapêutica com docetaxel ou cuidados paliativos). Nele, também são ponderados custos relacionados ao acompanhamento clínico e às complicações. Apesar do modelo 2 ser mais abrangente, possui um maior número de pressupostos, o que o torna-se mais complexo e necessita validade de uma Avaliação econômica - AvE prévia.

Foi feita análise de sensibilidade determinística levando em consideração modificação por parâmetros populacionais e taxa de adoção da tecnologia.

A estimativa da população elegível partiu dos beneficiários das operadoras de planos de saúde e levou em consideração apenas beneficiários com idade igual ou superior a 40 anos, baseado no fato de ser incomum em pacientes mais jovens. Para tanto, a estimativa populacional foi obtida a partir das projeções de tamanho populacional para os anos de 2020 a 2024 do IBGE. E o número de beneficiários da ANS TabNet (cujo percentual está em torno de 23,37%). Ademais, foram considerados dados brasileiros de incidência (INCA, 2018) de pacientes com Câncer de Pulmão. Não foram computados dados de prevalência e de mortalidade na presente análise. Para chegar a população-alvo, foram utilizados, na maioria, dados brasileiros oriundos da realidade da Saúde Suplementar (quando disponíveis), todas as proporções referenciadas.

O quadro 15 sumariza os parâmetros utilizados no modelo, assim como as estimativas utilizadas no cenário base e na análise de sensibilidade.

Quadro 15: Parâmetros populacionais utilizados na análise do impacto orçamentário

Parâmetro	Estimativa	Análise de Sensibilidade	Fonte
População Brasil (≥40anos)	2020: 83.327.636 2021: 85.420.032 2022: 87.536.959 2023: 89.661.027 2024: 91.769.388	---	IBGE 2018 [3]
Cobertura Saúde Suplementar (≥40 anos)	23,37%	---	ANS TabNet 2018 [4]
Incidência câncer de pulmão (≥40anos)	39,47:100.000/ano	---	Estimado a partir de INCA 2018 e IBGE 2018 [3, 4]
Proporção de CPNCP	83,14%	---	Mascarenhas 2014 [6]
Proporção de CPNPC escamoso	39,4%	---	Costa 2016 [8]
Proporção com estágios III-IV	80%	78% – 88%	Araujo 2014 [10]
Uso de platina na primeira linha	75,6%	66,2% - 95%	Carrato 2014 [14]
Candidatos a 2ª linha	44,4%	30 – 50%	Carrato 2014 [14]

Fonte: dossiê Boehringer

Para diferentes simulações, foram considerados como possíveis fontes de variações nos modelos:

- Proporção de pacientes com diagnóstico de câncer avançado: Δ 78 - 88%;
- Proporção de pacientes com uso de platina no tratamento quimioterápico de primeira linha: Δ 66,2 - 95%;
- Proporção de pacientes submetidos a tratamento de segunda linha: Δ 30 - 50%.

Assim, o número de pacientes com CPNPC escamoso avançado, que utilizaram regime com platina na primeira linha e são candidatos a tratamento quimioterápico de segunda linha, pode variar de 2.049 a 5.229 em cinco anos.

Em relação a consideração do ano ao qual são aplicados os custos no modelo, é relevante mencionar que as terapias e os modelos possuem diferentes tempos de seguimento, não podendo ser atribuídos todos os custos ao ano correspondente do diagnóstico. Ademais, nem todos os pacientes serão diagnosticados e iniciarão o tratamento no início de cada ciclo. Portanto, para corrigir esse aspecto o demandante considerou que todos os pacientes seriam diagnosticados na metade do ciclo. Logo, no ano ao qual foi atribuído o caso, seriam contabilizados os primeiros 6 meses de tratamento, no segundo ano seriam contabilizados os custos referentes aos meses 7 a 18, e no terceiro ano, dos meses 19 a 30, não esperando sobrevida após esse período na estrutura do modelo. Destaca-se que apesar de ser uma correção é arbitrária e que pode não representar a realidade. Os quadros 16 e 17 trazem as distribuições de custos considerando tais pressupostos.

Quadro 16: Distribuição dos custos de um paciente individual, ao longo do tempo, em função do ano de diagnóstico – modelo 1

Intervenção	Tempo pré-progressão	Custo ano 1 (meses 1 a 6)	Custo ano 2 (meses 7 a 18)	Custo ano 3 (meses 19 a 30)	Custo total
Docetaxel	3,26	R\$ 21.148	R\$ -	R\$ -	R\$ 21.148
Imunoterapia	10,75	R\$ 222.653	R\$ 176.267	R\$ -	R\$ 418.083
Ramucirumabe + docetaxel	7,22	R\$ 233.349	R\$ 54;726	R\$ -	R\$ 323.870
Afatinibe	5,51	R\$ 26.990	R\$ -	R\$ -	R\$ 26.990

Fonte: dossiê Boehringer

Quadro 17: Distribuição dos custos de um paciente individual, ao longo do tempo, em função do ano de diagnóstico – modelo 2

Intervenção	Tempo pré-progressão	Tempo pós-progressão	Custo ano 1 (meses 1 a 6)	Custo ano 2 (meses 7 a 18)	Custo ano 3 (meses 19 a 30)	Custo total
Docetaxel	3,26	6,97	R\$ 18.774	R\$ 2.324	R\$ -	R\$ 21.098
Imunoterapia	10,75	9,4	R\$ 226.573	R\$ 186.055	R\$ 1.982	R\$ 414.610
Ramucirumabe + docetaxel	7,22	6,33	R\$ 232.582	R\$ 51.061	R\$ -	R\$ 283.643
Afatinibe	5,51	12,77	R\$ 17.906	R\$ 8.908	R\$ 208	R\$ 27.022

Fonte: dossiê Boehringer

O demandante considerou a seguinte estimativa de quotas de mercado no cenário referência: Ramucirumabe + docetaxel (7%), Docetaxel (33%) e imunoterapia, representada por Nivolumabe (60%). O documento justifica que a divisão de mercado foi proveniente de uma pesquisa conduzida pela Boehringer Ingelheim em agosto de 2018. Para o cenário alternativo, foram consideradas 3 possibilidades: i) afatinibe tendo uma adoção de 10 a 20% ao longo de 5 anos, ocupando fatia de mercado proporcional dos demais candidatos a segunda linha de tratamento; ii) menor adoção do afatinibe (50% inferior), substituindo apenas o docetaxel e o ramucirumabe + docetaxel, não ocupando espaço destinado à imunoterapia; e iii) maior adoção do afatinibe (50% superior), com uma adoção do afatinibe de 15 a 30% ao longo de 5 anos. Em todos eles, foi assumida uma curva progressiva de adoção da tecnologia, cuja faixa variaria conforme o cenário. Nos modelos apresentados, o platô ocorreria no terceiro ano, quando depois as fatias de mercado seriam apenas reproduzidas ano após ano.

É importante destacar que essa participação de mercado pode ser influenciada pela expressão de PD-L1, pela população alvo, e que a ANS não elenca o exame para detecção do biomarcador no Rol 2018. Segundo a Nota Técnica 196/2017, a Análise Molecular de DNA para Teste de avaliação da expressão do PD-L1 foi avaliada na Revisão do Rol 2018 e a decisão, na oportunidade, foi pela não inclusão do procedimento. Logo, a participação de mercado do Nivolumabe pode ser diferente, visto que a predileção pelo imunoterápico atrela-se, muitas vezes, a tal expressão e não há obrigatoriedade atual de cobertura do exame.

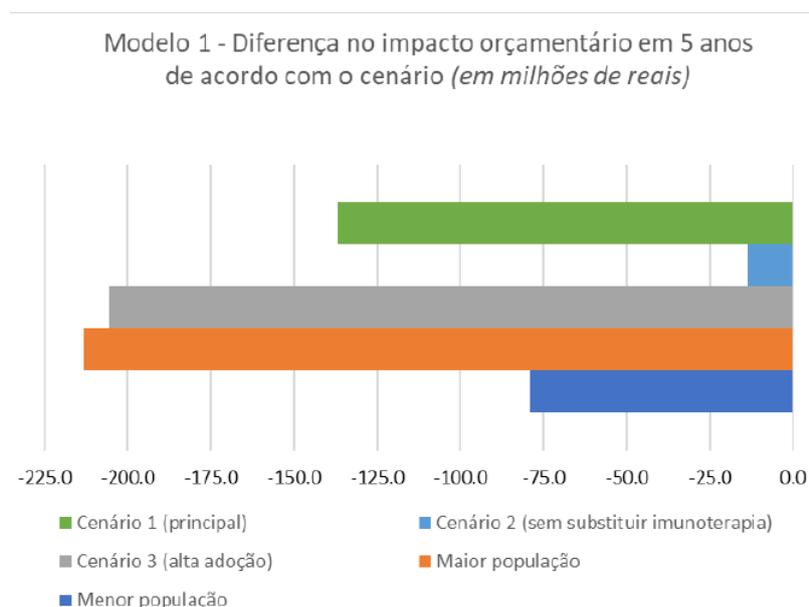
No modelo 1, dispêndio total para uso das tecnologias por 5 anos é de aproximadamente R\$ 911 milhões; esse cenário corresponde a todos os gastos com quimioterapia do CPNPC epidermóide em segunda linha de tratamento. O custo no ano 1 é menor porque apenas pacientes com indicação a partir desse momento utilizariam a intervenção. Não foi considerado efeito significativo de demanda reprimida para o uso da tecnologia dada a rápida evolução da doença e da disponibilidade das demais opções terapêuticas.

Com a adoção do afatinibe (cenário alternativo), teríamos um dispêndio total para uso das tecnologias de aproximadamente R\$774 milhões, cerca de R\$137 milhões menor do que o cenário atualmente estimado. Durante os primeiros 5 anos, isso corresponderia a uma economia média de R\$27,4 milhões ao ano.

Na análise de sensibilidade, em que se considera um cenário com menor incorporação do afatinibe, sem modificar a taxa de utilização da imunoterapia, a economia calculada pelo demandante seria da ordem de R\$ 13,6 milhões em 5 anos (1,5% do custo total). Já num cenário com maior incorporação do afatinibe, a economia seria da ordem de R\$ 206 milhões em 5 anos.

Os resultados apontam que independente da taxa de difusão, esse modelo poderia trazer economia para o sistema. A figura 10 sumariza o impacto no orçamento nos diferentes cenários simulados para o modelo.

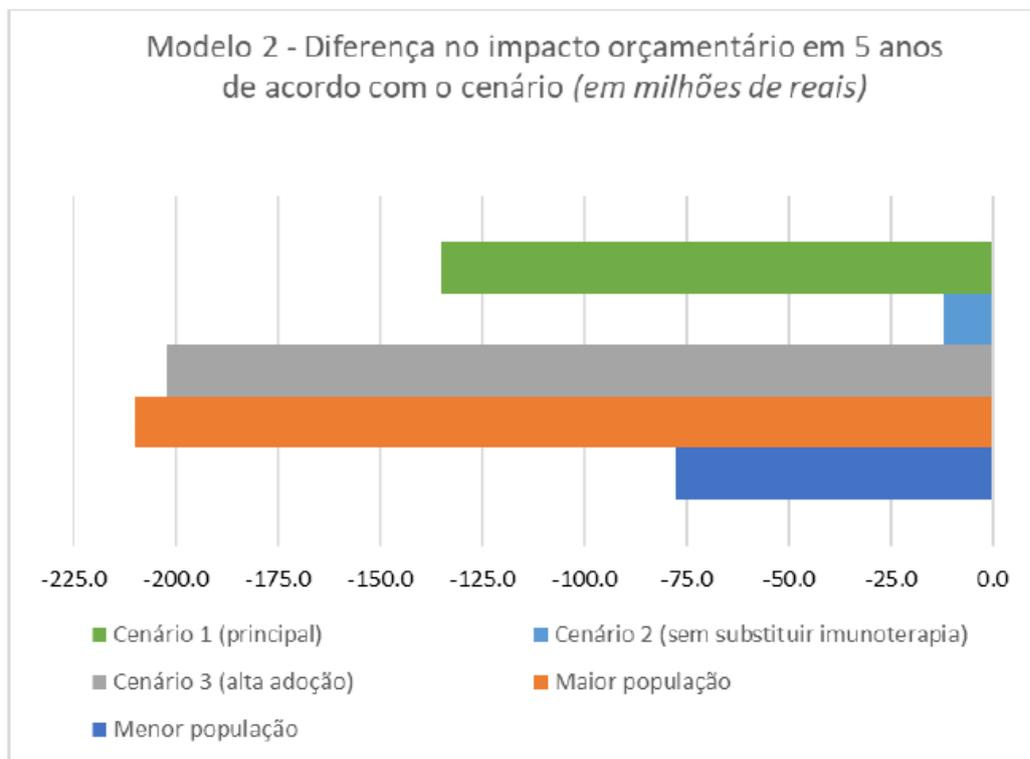
Figura 10: Diferenças no impacto orçamentário conforme simulações para o modelo 1



Fonte: dossiê Boehringer

No modelo 2, o cenário atual gera um impacto orçamentário em 5 anos é de aproximadamente R\$891 milhões. Com a adoção do afatinibe, haveria uma economia de recursos de aproximadamente R\$135 milhões (redução de 15,2% nos custos totais) e impacto orçamentário de R\$756 milhões. Considerado uma maior incorporação do afatinibe, a economia seria da ordem de R\$ 202 milhões em 5 anos (22,7% dos custos totais). Variando a população, o resultado apresentado também seria de economia para o sistema. A figura 11 apresenta os resultados conforme as simulações.

Figura 11: Diferença no impacto orçamentário nas diferentes simulações para o modelo 2



Fonte: dossiê Boehringer

O demandante não apresenta a fonte dos custos associados à aquisição e à administração dos medicamentos.

Para o cálculo do tempo de tratamento, considerou-se que os medicamentos seriam administrados enquanto não houvesse progressão da doença. Assim, para cada alternativa terapêutica enumerada, foi utilizada a mediana da respectiva sobrevida livre de progressão (SLP), de modo que o número de ciclos foi variável entre as opções.

O resultado apresentado pelo demandante foi um impacto orçamentário que geraria economia para o sistema de saúde suplementar. Esse poderia ser variável de acordo com as simulações e pressupostos adotados.

Abaixo destacamos as principais limitações da análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente.

- O racional adotado para correção é arbitrário (todos os pacientes seriam diagnosticados na metade do ciclo). Não foi apresentado embasamento que fundamentasse sua escolha.
- O demandante (Boehringer Ingelheim) apenas cita que as estimativas de distribuição de mercado da tecnologia avaliada e dos comparadores foram provenientes de pesquisa de mercado conduzida pela própria empresa em agosto de 2018, mas não informa se outras alternativas terapêuticas foram pesquisadas ou não e se houve conveniência na eleição.
- A população elegível não levou em consideração dados de prevalência e mortalidade, o que pode modificar os resultados.

Considerando estas limitações, não se pode afirmar que o cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo demandante seja uma representação fidedigna das consequências financeiras da incorporação desta tecnologia no arsenal terapêutico da ANS.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

Foram realizadas buscas de avaliações deste medicamento pelas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde *National Institute for Health and Care excellence – NICE*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*, *Scottish Medicine Consortium – SMC* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC*.

No Reino Unido, o NICE, não fez qualquer recomendação para o NHS sobre o uso de afatinibe para tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas escamoso localmente avançado ou metastático após quimioterapia à base de platina porque a empresa não submeteu qualquer petição.

No SMC (Escócia), pelo mesmo motivo (a ausência de um pedido do titular para cobertura no mercado), o medicamento não é recomendado pelo NHS Escocês Como monoterapia para o tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático, histologia escamosa que progride após quimioterapia à base de platina.

No Canadá só há decisão de cobertura para primeira linha terapêutica de CPNPC avançado com mutações positivas de EGFR.

De igual modo, o PBAC (Austrália) também só deliberou para a indicação supracitada, tendo sido a decisão negativa.

5.7. Implementação

A inclusão do afatinibe no rol da ANS não requer alteração de infraestrutura para a sua correta utilização. Caso haja a alteração de DUT proposta, o medicamento será sendo disponibilizado conforme a indicação aprovada por este órgão e as responsabilidades pela sua aquisição deverão ser das instituições privadas, respeitando-se os acordos de financiamento estabelecidos na saúde suplementar e a garantia da linha de cuidado da doença.

É essencial que sejam estabelecidos mecanismos de controle e monitoramento do tratamento, de forma a alcançar os resultados esperados sem causar danos na saúde do paciente. Os pacientes em uso afatinibe devem ser monitorados com exames clínicos e laboratoriais, principalmente quanto a neutropenia, diarreia e DIP .

5.8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do nintedanibe para tratamento de segunda linha de CPNPC escamoso avançado ou metastático refratários a quimioterapia a base de platina de primeira é proveniente de um ECR fase III (LUX-Lung 8) que compara o nintedanibe ao erlotinibe e dele são derivadas NMA.

Neste ponto, é importante notar que o erlotinibe, apesar de constar no rol da ANS, não está previsto o uso para a indicação em análise, não sendo, grosso modo, uma comparação factível para o contexto da saúde suplementar brasileira.

Ademais, a maioria dos *guidelines* sobre a temática já não elencam o erlotinibe como alternativa terapêutica para o tratamento de segunda linha do CPNPC escamoso avançado ou metastático. Outras terapias como os imunoterápicos e antiangiogênicos têm sido listados para tal situação.

A informação de eficácia e segurança do medicamento em relação a outras alternativas terapêuticas é escassa. Os estudos encontrados são de comparação indireta, não *head-to-head*, e mostram o afatinibe como opção preterida das primeiras posições dos rankings das NMA, com baixa probabilidade de ser classificado como o melhor tratamento.

Desta forma, há uma carência de informações e evidências que comparem o afatinibe a alternativas terapêuticas disponíveis e que respondam sobre a dimensão médica da ATS. Uma vez que o primeiro pilar não é satisfeito, a discussão sobre o pilar econômico torna-se enfraquecida.

As agências internacionais de ATS NICE, CADTH, SMC e PBAC ou não fizeram recomendação sobre a temática ou não recomendam o medicamento para tal indicação.

O impacto orçamentário apresentado pelo demandante teve algumas inconsistências e incertezas. Contudo, os cenários mostram que este pode variar entre economia e incremento para o sistema da ordem de R\$ 2 milhões em cinco anos.

Por último, todos esses pontos devem ser ponderados para a tomada de decisão.

6. REFERÊNCIAS

ALIMTA: PEMETREXEDE. *São Paulo - SP: Eli Lilly do Brasil Ltda. Bula de medicamento.* [S.l: s.n.], 2020

ARAÚJO, L. H. DE L. *et al.* Sobrevida e fatores prognósticos em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas assistidos na saúde suplementar. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 17, n. 4, p. 1001–1014, 2014.

ARMOIRY, X. *et al.* Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PloS one*, v. 13, n. 7, p. e0199575, 2018.

BASELGA, J. *et al.* Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, v. 366, p. 520–529, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria 957, de 26 de setembro de 2014. *Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão.*, 2014.

BUZDAR, A. U. *et al.* A Phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Cancer*, v. 79, n. 4, p. 730–739, 15 fev. 1997. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819970215%2979%3A4%3C730%3A%3AAID-CNCR10%3E3.0.CO%3B2-0>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

CAMPOS, S. *et al.* A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clinical Breast Cancer*, v. 9, n. 1, p. 39–44, 1 fev. 2009.

CHEN, J.-H. *et al.* Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Scientific reports*, v. 8, n. 1, p. 9686, jun. 2018.

CMED - CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS. *Listas de preços de medicamentos - Anvisa.* Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

CONNOCK, M. *et al.* Comparative survival benefit of currently licensed second or third line treatments for epidermal growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and seconda. *BMC Cancer*, v. 19, n. 1, p. 1–17, 2019.

CORRALES, L. *et al.* Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical, Pathological, and Molecular Aspects of Nintedanib. *Frontiers in medicine*, v. 4, p. 13, 2017.

CRÉQUIT, P. *et al.* Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis. *BMC medicine*, v. 15, n. 1, p. 193, out. 2017.

DAABOUL, N.; NICHOLAS, G.; LAURIE, S. A. Algorithm for the treatment of advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer: An evidence-based overview. *Current Oncology*, v. 25, n. June, p. S77–S85, 2018.

DI LEO, A. *et al.* Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*, v. 28, 2010. Disponível em: <<http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.28.8415>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

DOMBERNOWSKY, P. *et al.* Letrozole, a New Oral Aromatase Inhibitor for Advanced Breast Cancer: Double-Blind Randomized Trial Showing a Dose Effect and Improved Efficacy and Tolerability Compared With Megestrol Acetate. *J Clin Oncol*. [S.l: s.n.], 1998.

FELIP, E. *et al.* Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 8, an Open-Label Phase III Study of Second-Line Afatinib Versus Erlotinib in Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Lung After First-Line Platinum-Based Chemotherapy. *Clinical lung cancer*, v. 19, n. 1, p. 74- 83.e11, jan. 2018.

FERNANDES, R. A. *et al.* PCN31 Sequential Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Targeted Therapies: Adverse Events Associated Costs, from the Public and Private Perspectives in Brazil. *Value in Health*, v. 14, n. 7, p. A439, 1 nov. 2011.

GADGEEL, S. *et al.* Evaluation of the VeriStrat[®] serum protein test in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung treated with second-line afatinib or erlotinib in the phase III LUX-Lung 8 study. *Lung Cancer*, v. 109, n. May 2017, p. 101–108, 2017. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.05.010>>.

GONZÁLEZ L, PICHON-RIVIERE A, AUGUSTOVSKI F, GARCÍA MARTÍ S, ALCARAZ A, BARDACH A, C. A. Nintedanib en cáncer de pulmón. *Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respeusta Rápida 538*, v. Buenos Air, p. Disponible en www.iecs.org.ar, 2017.

GORI, B. *et al.* New antiangiogenics in non-small cell lung cancer treatment: Vargatef™ (BIBF 1120) and beyond. *Therapeutics and clinical risk management*, v. 7, p. 429–440, 2011.

GOSS, G. D. *et al.* Association of ERBB mutations with clinical outcomes of afatinib-or erlotinib-Treated patients with lung squamous cell carcinoma: Secondary analysis of the LUX-lung 8 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, v. 4, n. 9, p. 1189–1197, 2018.

GOTTFRIED, M. *et al.* Efficacy and Safety of Nintedanib Plus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. *Targeted Oncology*, v. 12, n. 4, p. 475–485, 2017.

GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, KUNZ R, FALCK-YTTER Y, ALONSO-COELLO P, S. H. G. W. G. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. - PubMed - NCBI. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>>. Acesso em: 11 fev. 2020.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. *GUIA DE PROTOCOLOS E MEDICAMENTOS para Tratamento em Oncologia e Hematologia*. . [S.l: s.n.], 2013.

HOWELL, A *et al.* Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 20, n. 16, p. 3396–403, 15 ago. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177099>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

HOWELL, ANTHONY *et al.* Comparison of Fulvestrant Versus Tamoxifen for the Treatment of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women Previously Untreated With Endocrine Therapy: A Multinational, Double-Contralateral risk reducing mastectomies View project Prevention Early Detection (PED) of cancer View project Comparison of Fulvestrant Versus Tamoxifen for the Treatment of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women Previously Untreated With Endocrine Therapy: A Multinational, Double-Blind, Randomized Trial. *Article in Journal of Clinical Oncology*, v. 22, p. 1605–1613, 2004. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/8587274>>. Acesso em: 10 fev.

2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Painel de Indicadores / IBGE*. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/indicadores.html>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

IRESSA: GEFITINIBE. *Cotia - SP: AstraZeneca do Brasil Ltda. Bula de medicamento*. [S.l: s.n.], 2020

JOHNSTON, S. R. D. *et al.* Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): A composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*, v. 14, n. 10, p. 989–998, 1 set. 2013.

KEYTRUDA: PEMBROLIZUMABE. *Campinas - SP: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Bula de medicamento*. [S.l: s.n.], 2020

KNUST, R. E. Estimativa dos custos diretos da assistência oncológica do câncer de pulmão não pequenas células avançado em um hospital público de referência. 2015.

LEIGHL, N. B. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, v. 19, n. Suppl 1, p. S52–S58, jun. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22787411>>.

LU, S. *et al.* Afatinib vs erlotinib for second-line treatment of chinese patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *OncoTargets and Therapy*, v. 11, p. 8565–8573, 2018.

MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL. *MOC - Manual de Oncologia Clínica do Brasil*. [S.l: s.n.], 2019. Disponível em: <<https://www.livrariaflorence.com.br/produto/livro-moc-manual-de-oncologia-clinica-do-brasil-buzaid-129883>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

MILLA-SANTOS, A. *et al.* Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 65, n. 2, p. 119–124, 2001.

MORABITO, A. Second-line treatment for advanced NSCLC without actionable mutations: is immunotherapy the ‘panacea’ for all patients? *BMC Medicine*, v. 16, n. 1, p. 24, 2018.

MOYA-HORNO, I. *et al.* Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Therapeutic advances in medical oncology*, v. 10, p. 1758834017745012, 2018.

NICE. Advanced squamous non-small-cell lung cancer : systemic anti-cancer therapy. *National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Pathways*, n. July, p. 1–16, 2020. Disponível em: <<http://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>>.

OFEV: ESILATO DE NINTEDANIBE. Itapeceira da Serra – SP: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda. *Bula de medicamento.*, 2020.

OSBORNE, C. K. *et al.* Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 20, n. 16, p. 3386–95, 15 ago. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177098>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

PAIK, P. K. *et al.* New Treatment Options in Advanced Squamous Cell Lung Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, n. 39, p. e198–e206, 2019.

PICHON-RIVIERE A, AUGUSTOVISKY F, G.-M. S. Derivation of cost-effectiveness thresholds based on per capita health expenditures and life expectancy , and country-level estimates for 194 countries. *Value in Health*, v. 20, n. 9, p. 48, 2016. Disponível em: <<https://www.mendeley.com/catalogue/efficiency-path-universal-health-coverage-derivation-costeffectiveness-thresholds-based-health-expen/>>.

PIGNATA, M. *et al.* Evaluating the cost-effectiveness of afatinib after platinum-based therapy for the treatment of squamous non-small-cell lung cancer in France. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*, v. 9, p. 655–668, 2017.

PLANCHARD, D. *et al.* ESMO Clinical Practice Guidelines for mNSCLC. *Ann Oncol*, v. 29, n. suppl 4, p. iv192–iv237, 2019. Disponível em: <<https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>>.

RECK, M.; GARASSINO, M. C.; *et al.* Antiangiogenic therapy for patients with aggressive or refractory advanced non-small cell lung cancer in the second-line setting. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, v. 120, p. 62–69, jun. 2018.

RECK, M.; MELLEMGAAARD, A.; *et al.* Change in non-small-cell lung cancer tumor size in patients treated with nintedanib plus docetaxel: Analyses from the phase III LUME-lung 1 study. *OncoTargets and Therapy*, v. 11, p. 4573–4582, 2018.

ROSE, C. *et al.* An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *European Journal of Cancer*, v. 39, n. 16, p. 2318–2327, 1 nov. 2003.

ROSSI, A. *et al.* The safety of second-line treatment options for non-small cell lung cancer. *Expert opinion on drug safety*, v. 16, n. 4, p. 471–479, abr. 2017.

SAMBROOK J., ET AL. Network meta-analysis of afatinib versus other treatments for previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer patients. *Não publicado - Fornecido pela Boehringer Ingelheim*, 2016.

SBOC. Carcinoma de mama. 2017. Disponível em: <<https://www.s boc.org.br/diretrizes-sboc-publico/item/carcinoma-de-mama>>.

SLEDGE, G. W. *et al.* MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 25, p. 2875–2884, 1 set. 2017.

SORIA, J.-C. *et al.* Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, v. 16, n. 8, p. 897–907, ago. 2015.

TAGLIAMENTO, M. *et al.* Afatinib and Erlotinib in the treatment of squamous-cell lung cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 19, n. 18, p. 2055–2062, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1540591>>.

TAKEDA, M.; OKAMOTO, I.; NAKAGAWA, K. Clinical development of nintedanib for advanced non-small-cell lung cancer. *Therapeutics and clinical risk management*, v. 11, p. 1701–1706, 16 nov. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622180>>.

TECENTRIQ: ATEZOLIZUMABE. *Rio de Janeiro – RJ: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.* . [S.l.: s.n.] , 2020

VICKERS, A. D. *et al.* Relative efficacy of interventions in the treatment of second-line non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer*, v. 19, n. 1, p. 1–16, 2019.

WANG, J. *et al.* Strategies targeting angiogenesis in advanced non-small cell lung cancer. *Oncotarget*,

v. 8, n. 32, p. 53854–53872, ago. 2017.

WOODS, B. *et al.* Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value in Health*, v. 19, n. 8, p. 929–935, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.02.017>>.

YAMAMOTO, Y. *et al.* Randomized controlled trial of toremifene 120 mg compared with exemestane 25 mg after prior treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer*, v. 13, n. 1, p. 1–9, 16 maio 2013.

YANG, Z. *et al.* Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *International journal of cancer*, v. 140, n. 12, p. 2805–2819, jun. 2017.

YORK HEALTH ECONOMICS CONSORTIUM. *Partitioned Survival Model [online]*. Disponível em: <<https://yhec.co.uk/glossary/partitioned-survival-model/>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

ZHU, J. *et al.* Cost-effectiveness of afatinib and erlotinib as second-line treatments for advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Future oncology (London, England)*, v. 14, n. 27, p. 2833–2840, nov. 2018.

ANEXO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PELO DEMANDANTE

Pubmed

Estratégia 1:

((("5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine" [Supplementary Concept] OR "abemaciclib" OR " LY2835210" OR "LY2385219" OR "Verzenio")) AND ("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast")

179 resultados

Estratégia 2:

Filtros ativados: Publication date from 2018/11/01 to 2020/01/14

("abemaciclib"[All Fields] OR ("abemaciclib"[Supplementary Concept] OR "abemaciclib"[All Fields]) OR "LY2385219"[All Fields] OR "Verzenio"[All Fields]) AND ("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm"[All Fields] OR "Neoplasm, Breast"[All Fields] OR "Breast Tumors"[All Fields] OR "Breast Tumor"[All Fields] OR "Tumor, Breast"[All Fields] OR "Tumors, Breast"[All Fields] OR ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "breast"[All Fields])) OR "Breast Carcinoma"[All Fields] OR "Breast Carcinomas"[All Fields] OR "Carcinoma, Breast"[All Fields] OR "Carcinomas, Breast"[All Fields] OR ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("mammary"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields] AND "human"[All Fields])) OR ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "mammary"[All Fields] AND "neoplasm"[All Fields])) OR "Human Mammary Neoplasms"[All Fields] OR ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "human"[All Fields] AND "mammary"[All Fields])) OR ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "human"[All Fields] AND "mammary"[All Fields])) OR ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("mammary"[All Fields] AND "neoplasm"[All Fields] AND "human"[All Fields])) OR "Breast Cancer"[All Fields] OR "Cancer, Breast"[All Fields] OR "Mammary Cancer"[All Fields] OR

"Cancer, Mammary"[All Fields] OR ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("cancers"[All Fields] AND "mammary"[All Fields])) OR "Mammary Cancers"[All Fields] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[All Fields] OR "Breast Malignant Neoplasm"[All Fields] OR "Breast Malignant Neoplasms"[All Fields] OR "Malignant Tumor of Breast"[All Fields] OR "Breast Malignant Tumor"[All Fields] OR "Breast Malignant Tumors"[All Fields] OR "Cancer of Breast"[All Fields] OR "Cancer of the Breast"[All Fields]) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "2020/01/14"[PDAT])

84 resultados

CRD

(Breast Neoplasms) AND ((abemaciclib OR Verzenio):TI

2 resultados

Lilacs

("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("abemaciclib" OR "Verzenio")

0 resultados

Cochrane

Estratégia 1:

(Breast Neoplasms) AND (abemaciclib OR Verzenio)

20 resultados: 19 Trials, 1 Cochrane Protocol e 0 Cochrane Reviews

Estratégia 2

(Breast Neoplasms) AND (abemaciclib OR Verzenio) in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

22 resultados: 22 Trials matching

Estratégia 3:

(Breast Neoplasms) AND (abemaciclib OR Verzenio) in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

Filtro: De 2018 a 2020:

8 resultados: 8 Trials matching

ANEXO 2: ANÁLISE DE REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Afatinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, com histologia de não escamosa, após primeira linha de quimioterapia à base de platina: Revisão Sistemática da Literatura

Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade de revisão sistemática de ensaio clínico randomizado.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág. nº
Título e resumo							
Título	1	Identifica o relato como revisão sistemática, metanálise ou ambos.		X			
Resumo estruturado	2	Elabora resumo estruturado, incluindo: antecedentes, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da revisão sistemática.		X			
Introdução							
Fundamentação	3	Descreve o racional da revisão no contexto atual das evidências.	X				12- 21
Objetivos	4	Estrutura a questão no formato PICO.	X				23-24
Métodos							
Protocolo e registro	5	Indica se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web e, se disponível, fornece informações sobre o registro de número do protocolo.		X			-

Critérios de elegibilidade	6	Especifica as características dos estudos utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional.	X		26 - 27
Fonte de informação	7	Descreve todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores.	X		24 a 26
Busca	8	Apresenta pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garante sua reprodutibilidade.	X		24 a 26
Seleção dos estudos	9	Descreve o processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos e excluídos.		X	26 a 27
Processo de coleta e dados	10	Descreve o método de extração (dois revisores independentes, ficha clínica, resolução de divergências).		X	27
Dados coletados	11	Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos) e quaisquer pressuposições e simplificações feitas.		X	27
Risco de viés nos estudos individuais	12	Descreve os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o conceito de “viés em nível de desfecho” e define como esta informação será usada nas análises.	X		27
Medidas de efeito	13	Define as medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias.).		x	
Síntese dos resultados	14	Descreve métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada metanálise.			X
Risco de viés entre os estudos	15	Especifica qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho).	X		-
Análises adicionais	16	Descreve análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo.	X		-

Resultados					
Seleção dos estudos	17	Indica os números de estudos triados, submetidos à avaliação da elegibilidade e incluídos na revisão, bem como as razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo.	X		27 a 31
Características dos estudos	18	Apresenta, para cada estudo, o tamanho de amostra, PICO, período de seguimento, sempre com citações.		X	27 a 32, 60, 61 e 64
Risco de viés entre os estudos	19	Apresenta dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer acesso em nível de desfecho.	X		64, 65, 41
Resultados dos estudos individuais	20	Apresenta para todos os desfechos considerados (benefícios e danos) as estimativas de efeito, intervalo de confiança, idealmente com gráfico de floresta (Forest plot).	X		32 a 65
Síntese dos resultados	21	Apresenta resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.			X
Risco de viés nos estudos	22	Apresenta resultados de qualquer risco de viés.		X	64, 65, 41
Análises adicionais	23	Fornecer resultados de análises adicionais, se realizadas (ex: sensibilidade, subgrupos, meta-regressão).			X -
Discussão					
Sumário da evidência	24	Sumariza os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considera sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores e outros).	X		67 a 74
Limitações	25	Discute as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação).		X	32 a 65
Conclusões	26	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.		X	75 e 76

Outros

Conflito de interesse	27	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X	-
Referências	28	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X	77 a 81

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaio Clínicos Randomizados. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como “Não” ou “Parcial”

Item	Não / Parcial	Justificativa
Resumo	Não	Não é apresentado um resumo da revisão sistemática, apenas uma carta da empresa explicando a petição (páginas 1 a 3)
Protocolo e registro	Não	Não há registro de protocolo da revisão sistemática realizada pelo proponente.
Processo de coleta dos dados	Parcial	Não informa que foi realizada por dois revisores independentes, com extração em ficha clínica e a forma de resolução das divergências.
Dados coletados	Parcial	Não apresenta a fonte de recursos, pressuposições e simplificações feitas.
Risco de viés entre os estudos	Não	Não especifica risco de viés que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho).
Análises adicionais	Não	Não apresenta qualquer análise adicional
Limitações	Parcial	Não pondera para todos os estudos as limitações nos resultados encontrados.
Conclusões	Parcial	Apresenta interpretação geral dos resultados, mas não apresenta as implicações para pesquisas futuras

Conflito de interesse

Não O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse.

ANEXO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PELO PARECERISTA**Pubmed**

#1:

("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR "Carcinomas, Squamous Cell" OR "Squamous Cell Carcinomas" OR "Squamous Cell Carcinoma" OR "Carcinoma, Squamous" OR "Carcinomas, Squamous" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinomas" OR "Carcinoma, Epidermoid" OR "Carcinomas, Epidermoid" OR "Epidermoid Carcinoma" OR "Epidermoid Carcinomas" OR "Carcinoma, Planocellular" OR "Carcinomas, Planocellular" OR "Planocellular Carcinoma" OR "Planocellular Carcinomas")

174,056 results

#2:

("Lung Neoplasms"[Mesh] OR Pulmonary Neoplasms OR Neoplasms, Lung OR Lung Neoplasm OR Neoplasm, Lung OR Neoplasms, Pulmonary OR Neoplasm, Pulmonary OR Pulmonary Neoplasm OR Lung Cancer OR Cancer, Lung OR Cancers, Lung OR Lung Cancers OR Pulmonary Cancer OR Cancer, Pulmonary OR Cancers, Pulmonary OR Pulmonary Cancers OR Cancer of the Lung OR Cancer of Lung)

384,640 results

#3:

#1 AND #4

31,257 results

#4:

("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] 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 Nonsmall Cell Lung Cancer OR Non-Small-Cell Lung Carcinoma OR Non Small Cell Lung Carcinoma OR Carcinoma, Non-Small Cell Lung OR Non-Small Cell Lung Cancer)

80,235 results

#5:

#4 OR #3

100,841 results

#6:

"Afatinib"[Mesh] OR "(2E)-N-(4-(3-Chloro-4-fluoroanilino)-7-(((3S)-oxolan-3-yl)oxy)quinoxazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide" OR "BIBW-2992-MA2" OR "BIBW 2992 MA2" OR "BIBW-2992MA2" OR "BIBW 2992MA2" OR "BIBW2992 MA2" OR Afatinib Maleate OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR BIBW-2992 OR Gilotrif OR Afatinib Dimaleate

1,446 results

#7:

#5 AND #6

848 results

#8:

(randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])

#9:

#7 AND #8

602 results

#10:

(((((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]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as

Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[MeSH] OR "Meta-Analyses, Network" OR "Meta-Analysis, Network" OR "Network Meta Analysis" OR "Network Meta-Analyses" OR "Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis" OR "Multiple Treatment Comparison Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analysis" OR "Meta-Analyses, Mixed Treatment" OR "Meta-Analysis, Mixed Treatment" OR "Mixed Treatment Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analyses" OR "mixed treatment comparison")
246,721 results

#11:
#7 AND #10
42 results

Buscas adotadas: #9 e #11

Embase

#1:
(('squamous cell lung carcinoma'/exp OR 'squamous cell lung carcinoma' OR 'bronchus squamous cell carcinoma' OR 'lung epidermoid cancer' OR 'lung squamous cell cancer' OR 'lung squamous cell carcinoma' OR 'lung squamous carcinoma cell line'/exp OR 'lung squamous carcinoma cell line' OR 'lung scc cell line' OR 'lung squamous cell carcinoma cell line' OR 'pulmonary scc cell line' OR 'pulmonary squamous carcinoma cell line' OR 'pulmonary squamous cell carcinoma cell line' OR 'squamous cell lung carcinoma cell line' OR 'squamous cell pulmonary carcinoma cell line' OR 'squamous lung carcinoma cell line' OR 'squamous pulmonary carcinoma cell line' OR 'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer' OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma') AND [embase]/lim
155,6412 results

#2:
(('randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)'/exp OR (('randomized' OR 'randomly') AND 'trial') OR 'network meta-analysis' OR 'multiple treatment comparison' OR 'mixed treatment' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis') AND [embase]/lim
1,107,057 results

#3:
(('afatinib'/exp OR 'afatinib dimaleate'/exp OR 'bibw 2992'/exp OR 'bibw2992'/exp OR 'gilotrif'/exp OR 'gilotrif'/exp OR 'n [4 (3 chloro 4 fluoroanilino) 7 (tetrahydro 3 furyloxy) 6 quinazoliny] 4 dimethylamino 2 butenamide'/exp OR 'n [4 (3 chloro 4 fluoroanilino) 7 [(oxolan 3 yl) oxy] quinazolin 6 yl] 4 (dimethylamino) but 2 enamide'/exp OR 'n [4 (3 chloro 4 fluorophenylamino) 7 (tetrahydrofuran 3 yloxy) quinazolin 6 yl] 4 (dimethylamino) 2 butenamide'/exp OR 'tovok'/exp) AND [embase]/lim
5,405 results

#4:
#1 AND #2 AND #3
634 results

Busca adotada: #4

Cochrane

#1:
MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
4241 results

#2:
MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees
2838 results

#3:
MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees
7572 results

#4:

MeSH descriptor: [Afatinib] explode all trees
59 results

#5:

BIBW 2992 MA2 OR BIBW-2992MA2 OR BIBW 2992MA2 OR BIBW2992 MA2 OR Afatinib Maleate OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR BIBW-2992 OR Gilotrif OR Afatinib Dimaleate OR afatinib (Word variations have been searched)
420 results

#6:

#4 OR #5 (Word variations have been searched)
420 results

#7:

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 Nonsmall Cell Lung Cancer OR Non-Small-Cell Lung Carcinoma OR Non Small Cell Lung Carcinoma OR Carcinoma, Non-Small Cell Lung OR Non-Small Cell Lung Cancer (Word variations have been searched)
14289 results

#8:

#1 OR #7 (Word variations have been searched)
14289 results

#9:

Pulmonary Neoplasms OR Neoplasms, Lung OR Lung Neoplasm OR Neoplasm, Lung OR Neoplasms, Pulmonary OR Neoplasm, Pulmonary OR Pulmonary Neoplasm OR Lung Cancer OR Cancer, Lung OR Cancers, Lung OR Lung Cancers OR Pulmonary Cancer OR Cancer, Pulmonary OR Cancers, Pulmonary OR Pulmonary Cancers OR Cancer of the Lung OR Cancer of Lung (Word variations have been searched)
28084 results

#10:

#3 OR #9 (Word variations have been searched)
28246 results

#11:

Squamous Cell Carcinoma OR Squamous Cell Carcinomas OR Carcinomas, Squamous Cell OR Planocellular Carcinomas OR Carcinomas, Squamous OR Carcinomas, Epidermoid OR Squamous Carcinoma OR Epidermoid Carcinoma OR Planocellular Carcinoma OR Squamous Carcinomas OR Carcinoma, Epidermoid OR Carcinomas, Planocellular OR Epidermoid Carcinomas OR Carcinoma, Planocellular OR Carcinoma, Squamous (Word variations have been searched)
8344 results

#12:

#2 OR #11 (Word variations have been searched)
8367 results

#13:

#12 AND #10 (Word variations have been searched)
2014 results

#14:

#13 OR #8 (Word variations have been searched)
14936 results

#15:

#14 AND #6 (Word variations have been searched)
263 results

Busca adotada: #15

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS PELO PARECERISTA

Estudos excluídos no processo de seleção e respectivos motivos

Identificação do estudo	Motivo da exclusão
(CHEN <i>et al.</i> , 2018)	Intervenção inadequada
(VICKERS <i>et al.</i> , 2019)	Intervenção inadequada
(GADGEEL <i>et al.</i> , 2017)	Escopo inadequado
(GOSS <i>et al.</i> , 2018)	Escopo inadequado
(LU <i>et al.</i> , 2018)	Escopo inadequado

ANEXO 5: AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO CONFORME A FERRAMENTA AMSTAR-2 – SAMBROOK E COLABORADORES 2016

Critério	Julgamento
1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Não
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	Parcialmente
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	Sim
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Parcialmente
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não
13. Os autores da revisão foram responsáveis pelo RoB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Não
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada sobre o viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	Não se aplica

ANEXO 6: AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO CONFORME A FERRAMENTA AMSTAR-2 – ARMOIRY E COLABORADORES 2018

Critério	Julgamento
1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	Sim
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	Parcialmente
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	Sim
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Parcialmente
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Parcialmente
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não
13. Os autores da revisão foram responsáveis pelo RoB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não se aplica
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada sobre o viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	Sim

ANEXO 7: AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO CONFORME A FERRAMENTA AMSTAR-2 – CREQUIT E COLABORADORES 2017

Critério	Julgamento
1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	Sim
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	Sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	Sim
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Sim
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Sim
13. Os autores da revisão foram responsáveis pelo RoB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada sobre o viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	Sim

ANEXO 8: AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO CONFORME A FERRAMENTA AMSTAR-2 – CONNOCK E COLABORADORES 2019

Critério	Julgamento
1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	Sim
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	Parcialmente
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	Sim
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Parcialmente
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não
13. Os autores da revisão foram responsáveis pelo RoB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Não
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada sobre o viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	Sim

ANEXO 9. ANÁLISE DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Afatinibe (Giotrif®) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células, com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				Capa e contracapa
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.			x		Capa e contracapa
Resumo	3	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.	X				3-6
Antecedentes e objetivos	4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	X				3-6
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descrever as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			X		3-6

Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.			X		9
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				9
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	X				9-10
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				9-11
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X				9-11
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				9-11
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	X				9-17
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.	X				9-18

Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	X					18-21
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				X		NA
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.			X			9-11
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.		X				-
Resultados								
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	X					26-34
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X					26-34
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X					26-34
Discussão								

Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			X		34,35
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			-
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				36

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, Huseareu D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
Identificação	Parcial	Não apresenta o nome da equipe técnica e filiação. Apenas o nome de um autor.
Antecedentes e objetivos	Não	Não inclui trecho contextualizando o tema.
Contexto e localização	Não	Informa que o estudo é realizado no âmbito da saúde suplementar, no entanto não há uma definição de quais aspectos são relevantes nesta perspectiva. Também não informou a quantidade de pessoas atendidas na saúde suplementar. Não há informação sobre o reembolso e co-pagamento.
Mensuração da efetividade	Parcial	Os autores utilizam dados de vários estudos, sem descrever os critérios de seleção destes.
Estimativa de recursos e custos	Parcial	Não é possível conferir as fontes citadas.
Método de modelagem	Parcial	Não informa como foram feitas as extrapolações e quais variáveis foram utilizadas.
Parâmetros do estudo	Parcial	Não relata os parâmetros da população considerada na análise.

Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	Parcial	Não discute os resultados encontrados, não apresenta as limitações do estudo, apresenta uma conclusão bem superficial.
Conflito de interesse	Não	Não declarado

ANEXO 10. ANÁLISE DE ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Afatinibe (Giotrif®) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células, com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.			X		1,7
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				1
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				1
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				7-9
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				7-9
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X				19-21

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				10-11
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				10-11
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	X				10-11
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).	NA				-
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	X				10-20
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.			X		
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.			X		
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X				17-19
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	X				17-19

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	X				17-19
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				X	–
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				X	–
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X				10-2-0
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				21-36
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.			X		21-36
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		X			37
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			NA
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				38
<p><i>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).</i></p>							

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"		
Item nº	Não / Parcial	Justificativa
Descrição do problema	Parcial	Não contextualiza o tema.
Discussão	Parcial	Não discute os resultados encontrados, não apresenta as limitações do estudo, apresenta uma conclusão relacionada aos aspectos clínicos e não conclui a respeito da análise de impacto orçamentário.
Conflito de interesse	Parcial	Não declara.

