

TAGRISSO® (osimertinibe) no tratamento de 2ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR-T790+

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Dossiê para solicitação de incorporação de tecnologia no rol ANS
ABRIL 2019

CONTEXTO.....	9
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA	10
1.1. Visão geral da doença	10
1.2. Epidemiologia.....	10
1.3. Classificação	11
1.4. Diagnóstico	12
1.5. Estadiamento	13
1.6. Impacto da doença.....	15
1.7. Abordagem terapêutica	18
1.7.1. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais.....	18
1.7.2. Limitações com o tratamento atual	21
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	23
2.1. Posologia e modo de administração	23
2.2. Mecanismo de ação	23
2.3. Preço.....	23
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	24
3.1. Objetivo	24
3.2. PICOT	24
3.3. Estratégia de busca	24
3.3.1. Fontes de dados	24
3.3.2. Vocabulário controlado	25
3.4. Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	26
3.5. Critérios de qualidade	27
3.5.1. Revisores	27
3.5.2. Avaliação crítica.....	27
3.5.3. Qualidade da evidência	27
3.6. Resultados	29
3.6.1. Seleção dos artigos	29
3.6.2. Descrição dos estudos selecionados.....	30
3.6.3. Análise da qualidade da evidência	38
3.6.4. Resumo dos estudos clínicos incluídos.	40
3.7. Outras evidências científicas	43
4. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	45
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

LISTA DE SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
C30	<i>30-item Core Quality of Life Questionnaire</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CPNPC	Câncer de pulmão de células não pequenas
CPCP	Câncer de pulmão de células pequenas
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso sério
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Estudo clínico randomizado
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EGFR-TKI	Inibidor do sítio da tirosina-quinase associada ao EGFR
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life-5 Dimension-3 Level</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life-5 Dimension-5 Level</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços
INCA	Instituto Nacional do Câncer

IQEHC	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
LC13	<i>13-item Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LY	Ano de vida salvo
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PD	Doença progressiva
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
QT	Quimioterapia
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SD	Doença estável
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNC	Sistema nervoso central
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TKI	Inibidor de tirosina quinase
TNM	Tumor, linfonodo e metástase
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sistemas TNM de estadiamento tumoral para câncer de pulmão.	14
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.	24
Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.	25
Tabela 4. Estratégias de busca.	26
Tabela 5. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	30
Tabela 6. EAs observados em pacientes tratados com osimertinibe ou QT.	34
Tabela 7. Classificação da qualidade da evidência.	39
Tabela 8. Estudos clínicos incluídos para análise.	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto câncer de pele não melanoma. (2).....	11
Figura 2. Custo da falha do tratamento.	16
Figura 3. Custos diretos para os três meses após a primeira progressão entre os pacientes com CPNPC avançado que tiveram progressão da doença e custos alinhados temporalmente para os pacientes que não relataram progressão da doença.....	17
Figura 4. Algoritmo de tratamento de pacientes com CPNPC e mutação em <i>EGFR</i> positiva.	19
Figura 5. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência.....	28
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	29
Figura 7. Probabilidade da SLP na população por intenção de tratar.	32
Figura 8. Probabilidade da SLP em pacientes com metástase do SNC.	32
Figura 9. SLP na subpopulação japonesa do estudo AURA3.....	36
Figura 10. Proporção de pacientes com melhora em sintomas chave relacionados à doença.....	38

Sumário Executivo

Título/pergunta: TAGRISSO™ (osimertinibe) é eficaz e seguro como tratamento de segunda linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR-T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: TAGRISSO™ (osimertinibe) é um EGFR-TKI de terceira geração com atividade significativa contra a mutação de resistência *EGFR*-T790M e mutações comuns de ativação do EGFR, com eficácia significativamente superior à quimioterapia (QT) baseada em platina no tratamento de segunda linha da população com CPNPC, positivo para a mutação EGFR-T790M.

População-alvo: Pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR-T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs.

Tecnologia: TAGRISSO™ (osimertinibe).

Comparadores: Sem restrição.

Local de utilização da tecnologia: domiciliar.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida até junho de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *Centre for Reviews and Dissemination*. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Um ensaio clínico randomizado de fase III (AURA3) foi incluído na revisão, bem como uma análise de subgrupo e uma análise de desfechos reportados pelos pacientes. O estudo AURA3 demonstrou que o tratamento com osimertinibe teve eficácia significativamente superior à QT baseada em platina no tratamento de segunda linha da população em questão, com taxas superiores e maior duração da SLP, e resultados significativamente melhores para a taxa de resposta e taxa de controle da doença. A eficácia de osimertinibe também foi superior à QT no subgrupo de pacientes com metástase do SNC. Osimertinibe foi considerado relativamente bem tolerado pelos pacientes e foi associado a menores taxas de efeitos adversos (EAs) de grau ≥ 3 ou que levaram à descontinuação do tratamento. A avaliação dos desfechos reportados

pelos pacientes indicou que, comparado à QT, o tratamento de segunda linha com osimertinibe foi associado a uma melhora substancial, com maior tempo até a deterioração de sintomas chave e maior proporção de pacientes com melhora do status global de saúde e qualidade de vida. Esses resultados fundamentam ainda mais a importância dos achados clínicos observados no estudo principal.

Síntese das informações econômicas: osimertinibe Comprimidos revestidos de 80 mg em embalagens com 30 comprimidos = R\$ 29.378,68, considerando ICMS 18% (lista CMED 2018).

CONTEXTO

TAGRISSO™ (osimertinibe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

CPNPC localmente avançado ou metastático *EGFR*-T790M positivo:

Tratamento dos pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para as subseqüentes mutações EGFR e T790M, cuja doença tenha progredido quando em uso de, ou após a terapia com inibidores de tirosina quinase dos EGFRs.

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA

1.1. Visão geral da doença



O câncer de pulmão é um importante problema de saúde, uma vez que é o tipo de tumor mais frequente em todo o mundo e o principal responsável pelos óbitos causados pela doença. (1) Uma estimativa mundial mostrou uma incidência de 1,8 milhão de casos novos de câncer de pulmão, representando 12,9% de todos os novos casos de câncer, e 1,6 milhão de óbitos (19,4%) para o ano de 2012. (2) No Brasil, será o segundo tumor mais frequente entre homens e o quarto mais frequente entre mulheres, segundo estimativas para o biênio 2018-2019. (2)

O câncer de pulmão pode ser classificado em dois subtipos distintos: câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). (3,4) Estudos da última década demonstram uma maior frequência do subtipo CPNPC no Brasil. (5,6) A doença é geralmente detectada em estágios avançados, uma vez que se apresenta oligossintomática nos estágios iniciais, e possui uma evolução via de regra agressiva. A sobrevida em cinco anos para pacientes com câncer de pulmão é baixa na maioria das populações do mundo, com média entre 10% e 15%. (2)

Os sítios mais comuns de metástase são pleura, pericárdio, cérebro e osso. (7) No entanto, acredita-se que pacientes com mutação de sensibilização ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou rearranjo gênico de ALK apresentem maior incidência de metástase cerebral que os não portadores de mutação. (8) A prevalência de metástases no sistema nervoso central (SNC) para pacientes com mutação em *EGFR* ao diagnóstico é de aproximadamente 25%, chegando a cerca de 40% dois anos após o diagnóstico. (9)

1.2. Epidemiologia

A última estimativa para o Brasil aponta a incidência de aproximadamente 600 mil casos novos de câncer ao ano para o biênio de 2018-2019. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, estimam-se cerca de 420 mil novos casos. Dentre os tipos mais frequentes, o câncer de pulmão é o segundo principal em homens (8,7%) e o quarto em mulheres (6,2%) (Figura 1). (2)

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.600	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

Números arredondados para múltiplos de 10. Extraído de INCA (2017).

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto câncer de pele não melanoma. (2)

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram estimados 18.740 novos casos de câncer de pulmão em homens e 12.530 em mulheres ao ano, no biênio de 2018-2019. Estes dados representam uma incidência de 18,16 e 11,81 novos casos a cada 100 mil habitantes, respectivamente. (2)

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão é o segundo mais frequente em homens nas regiões Sul (36,27/100 mil) e Centro-Oeste (16,98/100 mil). Nas regiões Sudeste (19,22/100 mil), Nordeste (10,37/100 mil) e Norte (9,03/100 mil), ocupa a terceira posição. Para as mulheres, é o terceiro mais frequente nas regiões Sul (20,59/ 100 mil) e Sudeste (12,72/ 100 mil), e o quarto mais frequente nas regiões Centro-Oeste (11,52/ 100 mil), Nordeste (7,82/100 mil) e Norte (5,83/ 100 mil). (2)

O tabagismo é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão e, por esta razão, o padrão de ocorrência deste tipo de neoplasia é geralmente reflexo do consumo de cigarros. No Brasil, os padrões de incidência e mortalidade da doença também refletem este panorama. (10)

O câncer de pulmão é um dos tipos de câncer mais agressivos, possuindo uma letalidade de, aproximadamente, 90%. (2) Adicionalmente, estudos apontam que a frequência de pacientes diagnosticados com doença localmente avançada ou metastática no Brasil varia de 64 a 93%. (6,7,10)

1.3. Classificação

O câncer de pulmão pode ser classificado em dois subtipos distintos: CPCP e CPNPC. O CPCP corresponde aos casos de evolução clínica mais agressiva e é menos frequente. Já o subtipo CPNPC apresenta outras subclassificações histológicas, sendo as principais: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. (2)

Um estudo apresentado na conferência da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) em 2011 avaliou os dados clínicos e histopatológicos de pacientes com câncer de pulmão no Hospital Amaral Carvalho,

São Paulo/Brasil, entre 1997 e 2008. Os dados de 1.887 pacientes avaliados retrospectivamente mostraram que 199 (10,5%) eram pacientes com CPCP e 1.688 (89,5%) com CPNPC. (5)

O EGFR é uma glicoproteína transmembrana codificada por um gene localizado no cromossomo 7. Esta glicoproteína é composta estruturalmente por um domínio extracelular, um domínio transmembrana hidrofóbico e um domínio intracelular com atividade intrínseca de tirosina quinase. (11) A desregulação na sinalização do EGFR, cuja a função fisiológica é regular a proliferação celular, está associada ao desenvolvimento de distintos tipos de câncer, incluindo o CPNPC. (12)

Mutações no gene que codifica o EGFR são frequentes em indivíduos com CPNPC. Estas mutações estão geralmente associadas à maior sensibilidade ao tratamento com inibidores de tirosina quinase específicos (EGFR-TKIs), o que confere vantagem terapêutica ao paciente. A mutação mais comum inclui deleções no éxon 19 e substituição da leucina-858 por uma arginina no éxon 21, observada em cerca de 85% dos pacientes com CPNPC positivos para mutação em *EGFR*. (11)

No entanto, a mutação *EGFR*-T790M, que consiste na substituição da treonina-790 por uma metionina no éxon 20, é considerada um fator de resistência do domínio tirosina quinase no EGFR. (11) Essa mutação tem sido relatada como mecanismo de resistência em cerca de 60% dos pacientes com doença avançada após resposta inicial a EGFR-TKIs. Os pacientes com CPNPC metastático tratados com EGFR-TKI de primeira ou segunda geração apresentam SLP de cerca de 9,7 a 13 meses, quando passam a apresentar resistência ao tratamento. Além disso, alguns estudos sugerem que esta mutação pode ocorrer em pacientes não submetidos ao tratamento com erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe, apesar deste parecer ser um evento raro. (12)

No Brasil, o acesso a testes moleculares é ainda limitado. Foi estimado que até o ano de 2014, menos da metade dos pacientes eram testados quanto a mutações em *EGFR*. Este panorama parece se distinguir entre instituições públicas e privadas, realizando testes em um terço e dois terços da população, respectivamente. No entanto, dados da literatura demonstram que a frequência de mutações em *EGFR* na população brasileira pode variar de 25 a 33%. (10)

1.4. Diagnóstico

O diagnóstico de câncer de pulmão é realizado através da investigação de sintomas respiratórios como tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise, e sintomas constitucionais, incluindo fadiga e emagrecimento. Também pode ocorrer um achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito. O rastreamento através de radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de baixa dose para indivíduos assintomáticos ou mesmo para tabagistas não é recomendado. (13)

O diagnóstico definitivo é confirmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar. O agrupamento em CPCP ou CPNPC deve ser realizado por meio da avaliação histopatológica e possui valor prognóstico importante. Eventualmente, o diagnóstico também pode ser realizado após estudo anatomopatológico de peça cirúrgica. A citologia de escarro não é recomendada rotineiramente, porém pode ser útil no diagnóstico de tumores de localização central. (13)

No caso de CPNPC, é importante diferenciar minimamente os subtipos escamoso e não escamoso, bem como identificar a presença e o tipo de mutação no *EGFR*. (13)

1.5. Estadiamento

O estadiamento clínico é realizado por meio da tomografia computadorizada de tórax e abdome superior após a confirmação da malignidade e do tipo histopatológico tumoral. A investigação por tomografia ou ressonância magnética do cérebro não é indicada rotineiramente como parte do estadiamento clínico do CPNPC, devendo ser empregado para pacientes com CPCP e nos demais casos, quando houver suspeita clínica de metástase no SNC. (3)

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia (13), podem ser definidos quatro estágios tumorais conforme a classificação TNM (tumor, linfonodo e metástase) da *Union for International Cancer Control* (UICC) (14), como mostra a Tabela 1. A definição do estágio tumoral no câncer de pulmão é essencial para delimitar a melhor abordagem terapêutica a ser empregada no tratamento.

Tabela 1. Sistemas TNM de estadiamento tumoral para câncer de pulmão.

Estágio	T	N	M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi, T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a,c ou T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a,c ou T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T1a,c ou T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a, M1b
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Fonte: Adaptado de UICC, 2017. **(13)**

TNM: classificação por (T) tumor primário, (N) nódulo (linfonodo) e (M) metástase.

• Tx: o tumor primário não pode ser avaliado, ou o tumor foi confirmado pela presença de células malignas no escarro ou lavados brônquicos, mas sem visualização em exames de imagem ou broncoscopia; T0: sem evidência de tumor primário; Tis: carcinoma *in situ*; T1: tumor ≤3 cm no maior diâmetro, envolvido pelo pulmão ou pleura visceral, sem evidência broncoscópica de invasão de um brônquio lobar mais próximo; T1mi: adenocarcinoma minimamente invasivo; T1a: tumor ≤1 cm no maior diâmetro; T1b: tumor >1 cm e ≤2 cm no maior diâmetro; T1c: tumor >2 cm e ≤3 cm no maior diâmetro; T2: tumor >2 cm e ≤5 cm no maior diâmetro, ou sem qualquer uma das três seguintes características: (1) envolvimento do brônquio principal independentemente da distância até a carina, mas sem envolvimento da carina, (2) envolvimento da pleura visceral, ou (3) associação com atelectasia ou pneumotite obstrutiva com extensão até o hilo, envolvendo parte do pulmão ou o pulmão inteiro; T2a: tumor >3 cm e ≤4 cm no maior diâmetro; T2b: tumor >4 cm e ≤5 cm no maior diâmetro; T3: tumor >5 cm e ≤7 cm no maior diâmetro ou tumor que invada diretamente a pleura parietal, parede torácica (incluindo tumor do sulco superior), nervo frênico ou pericárdio parietal, ou ainda nódulos tumorais separados no mesmo lobo pulmonar que o tumor primário; T4: tumor >7 cm ou de qualquer tamanho que invada o diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, vértebras ou carina, ou ainda nódulos tumorais separados em um lobo ipsilateral diferente do lobo do tumor primário.

• Nx: linfonodos regionais não podem ser avaliados; N0: ausência de metástases em linfonodos regionais; N1: metástase em um linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou em linfonodo hilar ipsilateral e linfonodo intrapulmonar, incluindo envolvimento por extensão direta; N2: metástase em linfonodo ipsilateral mediastinal e/ou subcarinal; N3: metástase em linfonodo contralateral mediastinal, contralateral hilar, escaleno contralateral ou ipsilateral, ou supraclavicular;

• M0: ausência de metástase à distância; M1: presença de metástase à distância; M1a: nódulo tumoral separado em lobo contralateral, ou tumor com nódulos pleurais ou pericárdicos, ou efusão maligna pleural ou pericárdica; M1b: uma única metástase extratorácica em um único órgão; M1c: múltiplas metástases extratorácicas em um ou diversos órgãos.

Cerca de 70% dos pacientes com câncer de pulmão são diagnosticados já com doença avançada ou metastática e sem opções de tratamento local, o que contribui para o aumento das taxas de mortalidade.

(15) Em relação ao o subtipo CPNPC, a sobrevida em cinco anos para os estágios IIIA, IIIB e IIIC é de

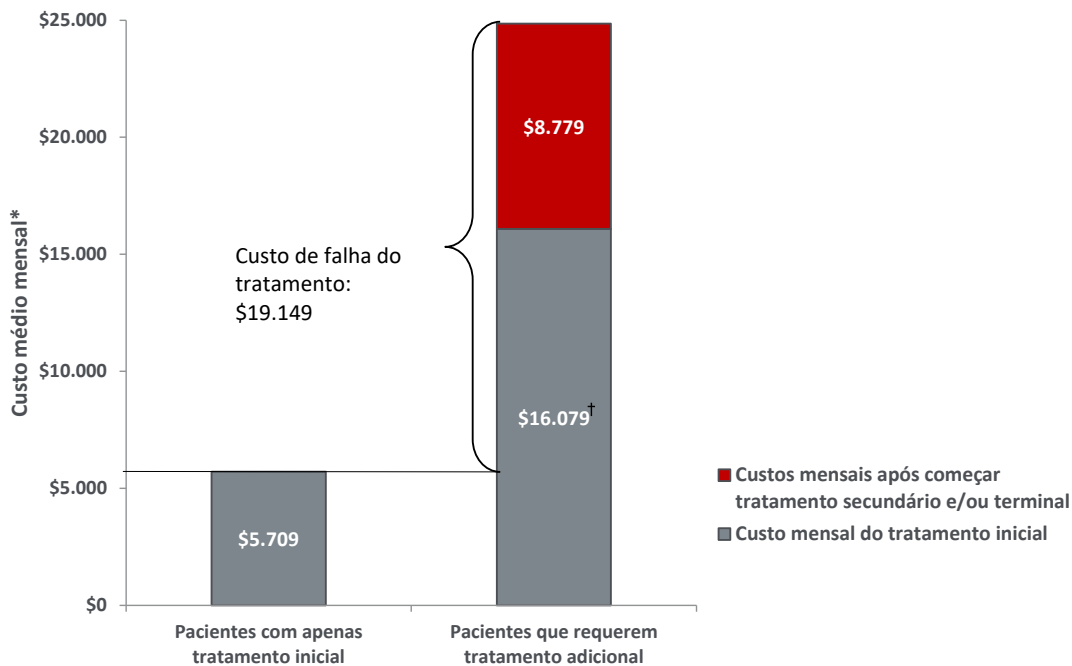
aproximadamente 36%, 26% e 13%, respectivamente. Já para o CPNPC metastático, a sobrevida em cinco anos para os estágios IVA e IVB é de aproximadamente 10% e menos que 1%, respectivamente. (16)

1.6. Impacto da doença

O câncer de pulmão impacta profundamente a qualidade de vida dos pacientes, sendo influenciada pelo estágio da doença, carga dos sintomas, características do tratamento e aspectos relativos a cada indivíduo. (17)

Franceschini *et al.*, 2008 (17), avaliaram a qualidade de vida de pacientes com câncer de pulmão em um hospital de São Paulo. Capacidade funcional, aspectos físicos, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos emocionais, dor, saúde mental e aspectos sociais apresentaram escores estatisticamente menores no grupo de pacientes com câncer de pulmão. Os estágios mais avançados da doença (IIIB e IV) também estão associados a reduções significativas da capacidade funcional, aspectos físicos e de saúde mental.

A doença também gera impacto econômico significativo para os sistemas de saúde e para a sociedade. Um estudo retrospectivo, que acompanhou pacientes com câncer de pulmão entre 1998 e 2000, avaliou o impacto econômico da doença nos Estados Unidos e demonstrou que os pacientes apresentaram grande utilização dos serviços de saúde, além de apresentar impacto econômico considerável relacionado à falha do tratamento inicial. O custo total foi estimado em 45.953 USD para os indivíduos que receberam apenas tratamento inicial, enquanto o custo total foi de 120,650 USD para pacientes que precisaram ser novamente tratados. O estudo concluiu que houve um custo incremental associado à falha do tratamento de 19.149 USD por mês e de 74.697 USD para o período total de acompanhamento (Figura 2). (18)



*Regressão ajustada para idade, sexo, região demográfica, tipo de seguro, severidade, mortalidade hospitalar e Índice de Comorbidade de Charlson.

† $P < 0,05$, custos comparados na etapa inicial do tratamento.

Figura 2. Custo da falha do tratamento.

Fonte: Kutikova *et al.*, 2005. (18)

Os indivíduos com CPNPC metastático que apresentaram progressão da doença possuem um custo significativamente maior quando comparado com aqueles que apresentam doença estável. De acordo com o estudo de Fox *et al.*, 2008 (19), o custo médio total da primeira progressão da doença até o óbito ou final do estudo foi de 42.066 USD, sendo os custos de hospitalização e ambulatorial os principais componentes do custo total. Após três meses da progressão da doença, o custo total para tratamento foi de 31.129 USD e 18.802 USD entre os pacientes com progressão da doença *versus* sem progressão, respectivamente (Figura 3). (19)

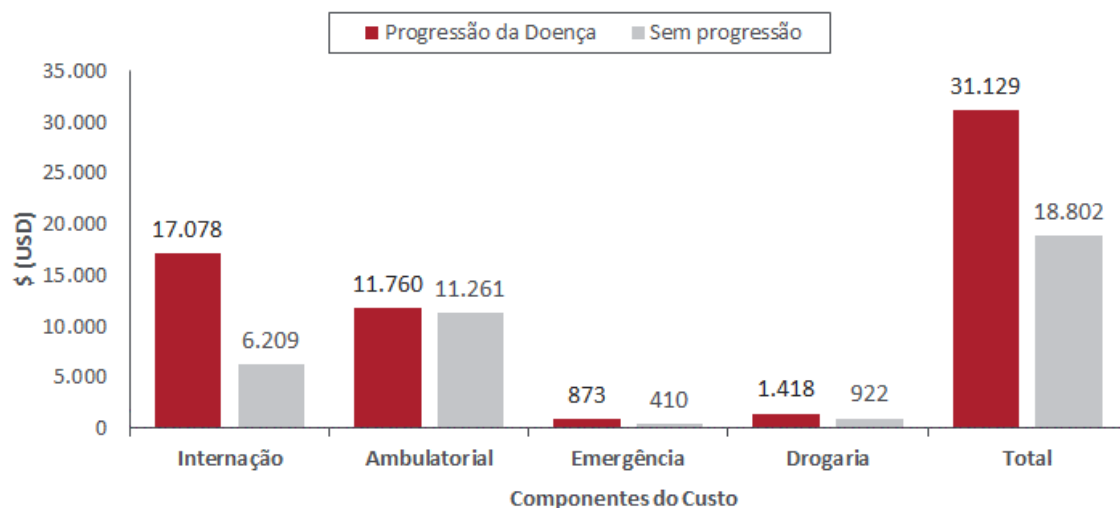


Figura 3. Custos diretos para os três meses após a primeira progressão entre os pacientes com CPNPC avançado que tiveram progressão da doença e custos alinhados temporalmente para os pacientes que não relataram progressão da doença.

Fonte: Fox, 2008. (19)

Um estudo econômico brasileiro retrospectivo avaliou os custos médicos diretos associados à assistência de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático (IIIB ou IV), registrados no INCA. A coorte de 227 pacientes representou, em termos globais, um custo de R\$ 2.473.559,91 em 18 meses de observação. Cerca de 71,5% deste valor foi relacionado à atenção ambulatorial, enquanto 28,5% foi associado às internações. O custo individual para cada paciente foi, em média, de R\$ 8.929,82. (20)

A presença de metástase cerebral em pacientes com câncer de pulmão também acarreta em custos significativos em cuidados de saúde e em perda de produtividade. Um estudo retrospectivo realizado nos Estados Unidos que analisou registros médicos de 1999 a 2013 observou que, após o diagnóstico de metástase cerebral, houve aumento significativo nos custos relacionados aos serviços médicos pós-diagnóstico, resultando em um custo incremental médio por paciente a cada seis meses de US\$ 25.579 a mais do que no período pré-diagnóstico. Além disso, 21,2% dos pacientes entraram em licença e 6,1% em licença por invalidez em longo prazo. Após o diagnóstico de metástase cerebral, foi observada uma perda significativa de dias de trabalho, gerando custo adicional médio de \$ 2.853 em perda salarial por paciente a cada seis meses. Sob a perspectiva dos pagadores e contratantes, foi estimado o custo médio de US\$ 2.557 em benefícios associados à invalidez e de \$ 4570 em perda de produtividade por paciente a cada seis meses. (21)

Em outro estudo retrospectivo que analisou dados de pacientes dos Estados Unidos diagnosticados com CPNPC entre 2008 e 2013, observou-se que as metástases cerebrais foram um dos principais fatores preditivos para o aumento significativo do custo de tratamento de indivíduos que progrediram com EGFR-TKIs de 1ª e 2ª geração (erlotinibe e afatinibe) em comparação aos indivíduos sem metástase cerebral

($p=0,046$). Os custos mensais médios foram estimados em \$ 19.274 para os pacientes que apresentaram progressão. (22)

Portanto, destaca-se que o impacto econômico do CPNPC no sistema de saúde é significativo. O estabelecimento de novas estratégias terapêuticas que reduzam as hospitalizações e/ou previnam ou atrasem a falha do tratamento poderiam compensar o impacto econômico associado a essa doença. (18)

1.7. Abordagem terapêutica

Cirurgia, radioterapia, quimioterapia (QT), terapias-alvo, tratamento imuno-oncológico e cuidado de suporte são modalidades normalmente utilizadas como terapia do CPNPC. A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença, perfil molecular, capacidade funcional, condições clínicas e preferências do paciente. (23)

1.7.1. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais

Agências nacionais:

Ministério da Saúde:

Segundo o PCDT em Oncologia (13) e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão (3), o esquema terapêutico padrão de QT consiste na associação de cisplatina com o etoposídeo. Em pacientes com doença avançada ou metastática, a QT paliativa resulta em pequeno incremento na mediana da sobrevida (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura.

Muitos esquemas de QT sistêmica podem ser utilizados com finalidade paliativa, contendo medicamentos como cisplatina, carboplatina, etoposídeo, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou associados, por até três linhas de tratamento. No caso de presença de mutação associada ao gene *EGFR*, o que geralmente denota fator preditivo de resposta aos EGFR-TKIs, é recomendado monoterapia com erlotinibe ou gefitinibe. (3,13)

As diretrizes do Ministério da Saúde são datadas de 2014 e não foram atualizadas até o presente momento, após a aprovação de osimertinibe em 2018 como tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado ou metastático, positivos para mutação em EGFR.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica:

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomenda que o tratamento de indivíduos com CPNPC metastático positivo para mutação no gene *EGFR*, seja feito com EGFR-TKIs como terapia de primeira linha (gefitinibe, erlotinibe ou afatinibe). Como tratamento de segunda linha, é recomendado o uso de osimertinibe ou QT com doublet de platina (cisplatina ou carboplatina + pemetrexede). Em terceira linha, a SBOC recomenda imunoterapia com nivolumabe ou pembrolizumabe, ou ainda QT com um único agente. (24) As diretrizes da SBOC ainda não foram atualizadas após a aprovação de osimertinibe em 2018 como tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado ou metastático, positivos para mutação em *EGFR*.

Manual de Oncologia Clínica:

O Manual de Oncologia Clínica (MOC) recomenda que o tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC metastático (estágio IV), positivos para mutação em *EGFR*, seja feito com osimertinibe. Caso osimertinibe não esteja disponível, é indicada a utilização de erlotinibe associado a bevacizumabe ou outro EGFR-TKI em monoterapia (erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe). Pacientes que progrediram com o tratamento de primeira linha com EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração (erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe) e apresentarem a mutação de resistência (T790M) devem ser tratados com osimertinibe. Após falha no tratamento em primeira linha com osimertinibe, ou em pacientes sem mutação T790M positiva, é recomendado tratamento baseado em QT citotóxica (Figura 4).

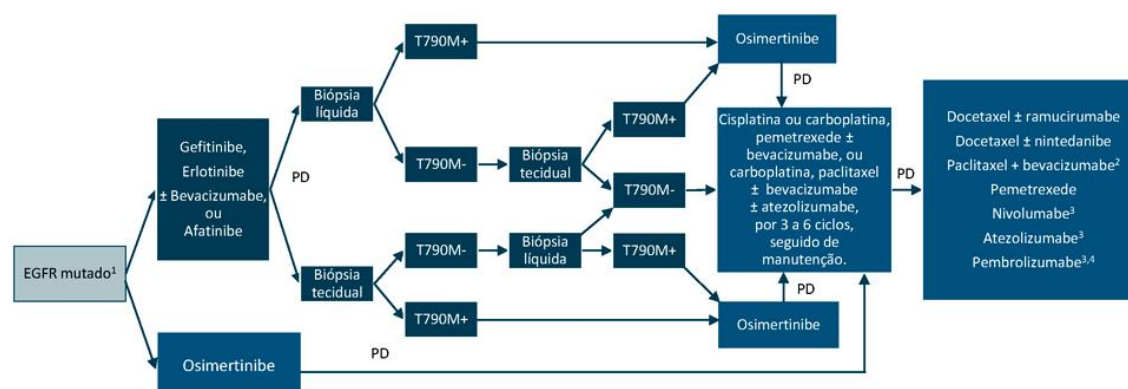


Figura 4. Algoritmo de tratamento de pacientes com CPNPC e mutação em *EGFR* positiva.

Fonte: Extraído de MOC, 2017.

PD: progressão da doença.

¹ Mutações clássicas sensibilizadoras como L858R e del19. Mutações nos éxons 18, 19 e 21 em geral são sensibilizadoras.

² Somente se não houve uso de bevacizumabe em linhas anteriores.

³ Somente se não usado imunoterapia previamente.

⁴ Para PDL-1>1%.

Agências internacionais:

National Comprehensive Cancer Network:

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda que pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, com mutação positiva no gene *EGFR*, sejam tratados com afatinibe, erlotinibe, gefitinibe ou osimertinibe no caso de pacientes que descobriram seu *status* positivo de mutação antes da QT de primeira linha. Caso a mutação tenha sido detectada durante a QT de primeira linha, é recomendado que a QT seja concluída (incluindo a fase de manutenção) ou interrompida, seguida pelo tratamento com erlotinibe, afatinibe, gefitinibe ou osimertinibe. (12)

Para pacientes que progridem com erlotinibe, afatinibe, gefitinibe ou terapia local, recomenda-se a terapia com osimertinibe (segunda linha e além -categoria 1) caso o paciente apresente mutação *EGFR*-T790M positiva. A continuação do tratamento com estes agentes também pode ser considerada. Afatinibe + cetuximabe podem ser considerados para indivíduos com múltiplas lesões que progrediram com EGFR-TKIs em segunda linha. (12)

European Society for Medical Oncology:

A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda que pacientes com CPNPC metastático (incluindo *performance status* 3-4), positivos para mutação no gene *EGFR* sejam tratados em primeira linha com EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração (gefitinibe, afatinibe ou erlotinibe associado a bevacizumabe). Caso a detecção da mutação tenha sido realizada durante a QT de primeira linha, é recomendado que o tratamento seja continuado em até quatro ciclos, e então deve-se oferecer EGFR-TKIs como terapia de manutenção para pacientes que atingiram o controle da doença, ou como segunda linha de tratamento para os indivíduos que progrediram. (25,26)

A ESMO recomenda o tratamento com osimertinibe para pacientes que apresentaram mutação *EGFR*-T790M positiva após o tratamento com EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração. (25,26) Destaca-se que no momento da publicação da diretriz, osimertinibe ainda não estava disponível na indicação de primeira linha em pacientes com CPNPC metastático com mutação em EGFR (aprovação pela *European Medicines Agency* [EMA] em junho de 2018).

American Society of Clinical Oncology:

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomenda que o tratamento de primeira linha com EGFR-TKIs (erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe) para pacientes com CPNPC de estágio IV, positivo para mutação no gene *EGFR*. Para indivíduos resistentes ao tratamento prévio com EGFR-TKIs, é

recomendado a terapia com osimertinibe em segunda linha. É possível considerar tratamento com EGFR-TKIs com terapia local para pacientes que receberam EGFR-TKIs de primeira linha e alcançaram uma resposta inicial, mas apresentaram progressão lenta ou mínima da doença em sítios isolados. (27) Destaca-se que no momento da publicação da diretriz, osimertinibe ainda não estava disponível na indicação de primeira linha em pacientes com CPNPC metastático com mutação em EGFR (aprovação pelo *Food and Drug Administration* [FDA] em abril de 2018).

1.7.2. Limitações com o tratamento atual

Nas últimas décadas, houve avanços importantes no tratamento do CPNPC, incluindo melhoras na QT citotóxica e a descoberta de novas terapias alvo. Apesar dos avanços, este continua sendo um câncer de difícil tratamento. (28)

Cerca de 70% dos pacientes com câncer de pulmão são diagnosticados já com doença avançada ou metastática e sem opções de tratamento local definitivo, o que contribui para o aumento das taxas de mortalidade. (15) Em relação ao subtipo CPNPC, a sobrevida em cinco anos para os estágios IIIA, IIIB e IIIC é de aproximadamente 36%, 26% e 13%, respectivamente. Já para o CPNPC metastático, a sobrevida em cinco anos para os estágios IVA e IVB é de aproximadamente 10% e menos que 1%, respectivamente. (16)

A QT baseada em platina é a primeira linha de tratamento para muitos pacientes (29–31). Porém, apesar de promover ganhos de sobrevida, melhora dos sintomas e da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), estes desfechos são geralmente frágeis e os pacientes enfrentam problemas de tolerabilidade. (28)

Aproximadamente 25% dos pacientes com CPNPC avançado demonstram progressão da doença após o ciclo inicial da primeira linha de QT, e muitos pacientes poderão, eventualmente, apresentar recidivas, necessitando de tratamentos de segunda linha. (32–35) Além disso, um número substancial de pacientes são refratários e/ou desenvolvem resistência ao tratamento baseado em platina. (32,36)

A presença da mutação do gene que codifica o receptor EGFR é um fator preditivo de resposta aos EGFR-TKI de primeira ou segunda geração, tais como o erlotinibe, o gefitinibe e o afatinibe. Nesta condição, a monoterapia com um destes medicamentos é uma opção terapêutica aceitável para QT paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico. (13) Estes medicamentos são muitas vezes utilizados como primeira linha de tratamento e são considerados eficazes em tumores com mutações positivas para *EGFR*. (37,38) Porém, apesar da melhora na SLP e nas taxas de resposta quando comparados à QT, indivíduos tratados com EGFR-TKIs de primeira e segunda geração costumam apresentar progressão da doença em menos de 14 meses, e mais da metade dos pacientes não tem acesso à terapia específica de segunda linha. (39)

Outro aspecto importante, refere-se a presença de metástase no SNC. Estima-se que aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com CPNPC apresentam metástase no SNC no momento do diagnóstico, e outros 20% dos pacientes desenvolvem este tipo de metástase durante o curso da doença. (29) A prevalência de metástases no SNC para pacientes com mutação em *EGFR* no diagnóstico inicial é de aproximadamente 25%, chegando a cerca de 40% dois anos após o diagnóstico. (9) O tratamento do câncer de pulmão para indivíduos com metástase no SNC é limitado, e a QT apresenta baixo impacto nas lesões. (9,29) Adicionalmente, a terapia padrão com EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração tem capacidade limitada em cruzar a barreira hematoencefálica, apesar de gefitinibe e erlotinibe terem sido associados a algum controle de metástases em pacientes com CPNPC avançado. (40,41)

Neste cenário, TAGRISSO™ (osimertinibe) surge como um EGFR-TKI de terceira geração diferenciado, seletivo e irreversível, com capacidade dupla de inibição dos EGFR modificados por meio de mutações sensíveis ou resistentes (T790M), além de apresentar boa capacidade de penetração no SNC. (42) TAGRISSO™ (osimertinibe) se apresenta como tratamento de escolha na segunda linha para pacientes com CPNPC e mutação *EGFR*-T790M positiva, que progrediram quando em uso ou após a terapia prévia com EGFR-TKIs

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

TAGRISSO™ (osimertinibe) é a terceira geração de EGFR-TKI, irreversível, indicado no tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação positiva no gene *EGFR*. O medicamento é indicado tanto em primeira quanto em segunda linha, para pacientes que progrediram quando em uso ou após a terapia prévia com EGFR-TKIs. (43)

Ao se considerar o uso do TAGRISSO™ (osimertinibe) nos casos de resistência pós EGFR-TKI de primeira ou segunda geração, é necessário a determinação do *status* da mutação *EGFR-T790M* em amostras tumorais ou de ctDNA, o qual deve ser realizado em um laboratório clínico mediante utilização de um método validado. (43)

2.1. Posologia e modo de administração

Este medicamento é apresentado na forma de comprimidos revestidos contendo mesilato de osimertinibe (40 ou 80 mg de osimertinibe), e deve ser administrado por via oral, com ou sem alimentos. A dose recomendada é de 80 mg de osimertinibe por dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável; neste caso, a dose diária deve ser reduzida pela metade ou a administração do medicamento deve ser suspensa. (43)

2.2. Mecanismo de ação

TAGRISSO™ (osimertinibe) é um inibidor da tirosina quinase (TKI) irreversível, potente e seletivo dos receptores EGFRs que abrigam mutações sensíveis aos EGFR-TKIs de primeira e segunda geração ou mutação T790M TKI-resistente. Sua ação provoca a inibição da atividade do receptor, promovendo a redução do crescimento celular e diminuição da carga tumoral. (43)

Adicionalmente, em contraste aos EGFR-TKIs de primeira e segunda geração, TAGRISSO™ (osimertinibe) apresentou capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica em estudos pré-clínicos, promovendo a regressão tumoral de metástases no SNC. (42)

2.3. Preço

TAGRISSO™ (osimertinibe) em comprimidos revestidos de 80 mg em embalagens com 30 comprimidos tem o preço de R\$ 29.378,68, considerando ICMS 18% (lista CMED 2018).

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1. Objetivo

Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de osimertinibe no tratamento dos pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação *EGFR*-T790M, cuja doença tenha progredido quando em uso de, ou após a terapia com *EGFR*-TKIs.

3.2. PICOT

A pergunta a ser respondida na revisão sistemática foi definida através da estratégia PICOT (população, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo; Tabela 2).

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

População	Pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação <i>EGFR</i> -T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com <i>EGFR</i> -TKIs.
Intervenção	TAGRISSO™ (osimertinibe).
Comparador	Sem restrição.
Desfecho	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

CPNPC: câncer de pulmão de células não pequenas; *EGFR*: receptor do fator de crescimento epidérmico; TKIs: inibidores de tirosina quinase.

Pergunta: TAGRISSO™ (osimertinibe) é eficaz e seguro como tratamento de segunda linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação *EGFR*-T790M positiva?

3.3. Estratégia de busca

3.3.1. Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas que avaliaram o TAGRISSO™ (osimertinibe) no tratamento de segunda linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação *EGFR*-T790M positiva. As buscas eletrônicas foram

realizadas até junho de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

3.3.2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 3). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na

Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da patologia	Linha da intervenção
BIBLIOTECA COCHRANE	(Carcinoma Non-Small-Cell Lung)	(osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)
PUBMED	("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")	("osimertinib"[Supplementary Concept] OR "osimertinib" OR "tagrisso" OR "AZD9291")
LILACS	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma")	("osimertinib" OR "Tagrisso" OR "AZD9291")
CRD	(Carcinoma Non-Small-Cell Lung)	(osimertinib) OR (Tagrisso) OR (AZD9291)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 4. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ BUSCA SIMPLES

("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") AND ("osimertinib"[Supplementary Concept] OR "osimertinib" OR "tagrisso" OR "AZD9291")

Resultados: 293 títulos.

LILACS

▪ BUSCA SIMPLES

("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma") AND ("osimertinib" OR "Tagrisso" OR "AZD9291")

Resultados: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Carcinoma Non-Small-Cell Lung) AND (osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)

Resultados: 3 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

(Carcinoma Non-Small-Cell Lung) AND (osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)

Resultados: 0 títulos (revisões completas).

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CDR: *Centre for Reviews and Dissemination*.

3.4. Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados;
- Envolvendo pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração, com presença da mutação T790M, em uso de TAGRISSO™;
- Desfechos para avaliações clínicas de eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde;

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: *abstracts*, registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, ensaios clínicos não randomizados, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou

ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos econômicos.

3.5. Critérios de qualidade

3.5.1. Revisores

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

3.5.2. Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (44), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

3.5.3. Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (44), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:

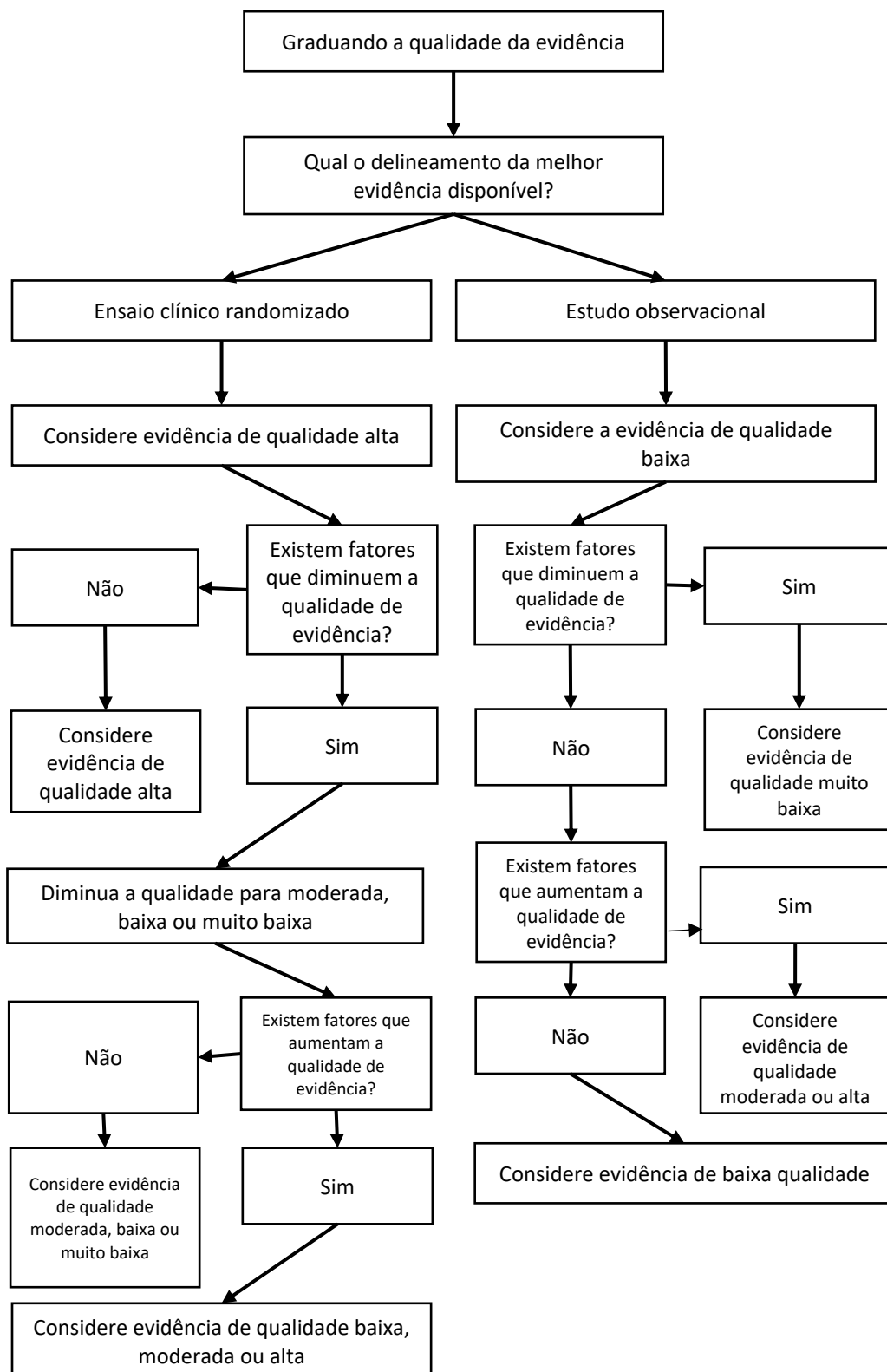


Figura 5. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência.

Fonte: Ministério da Saúde, 2014. (44)

3.6. Resultados

3.6.1. Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca e utilizando as buscas simples nas bases de dados 298 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 23 citações para leitura na íntegra. Três publicações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (

Tabela 5; Figura 6).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 8. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

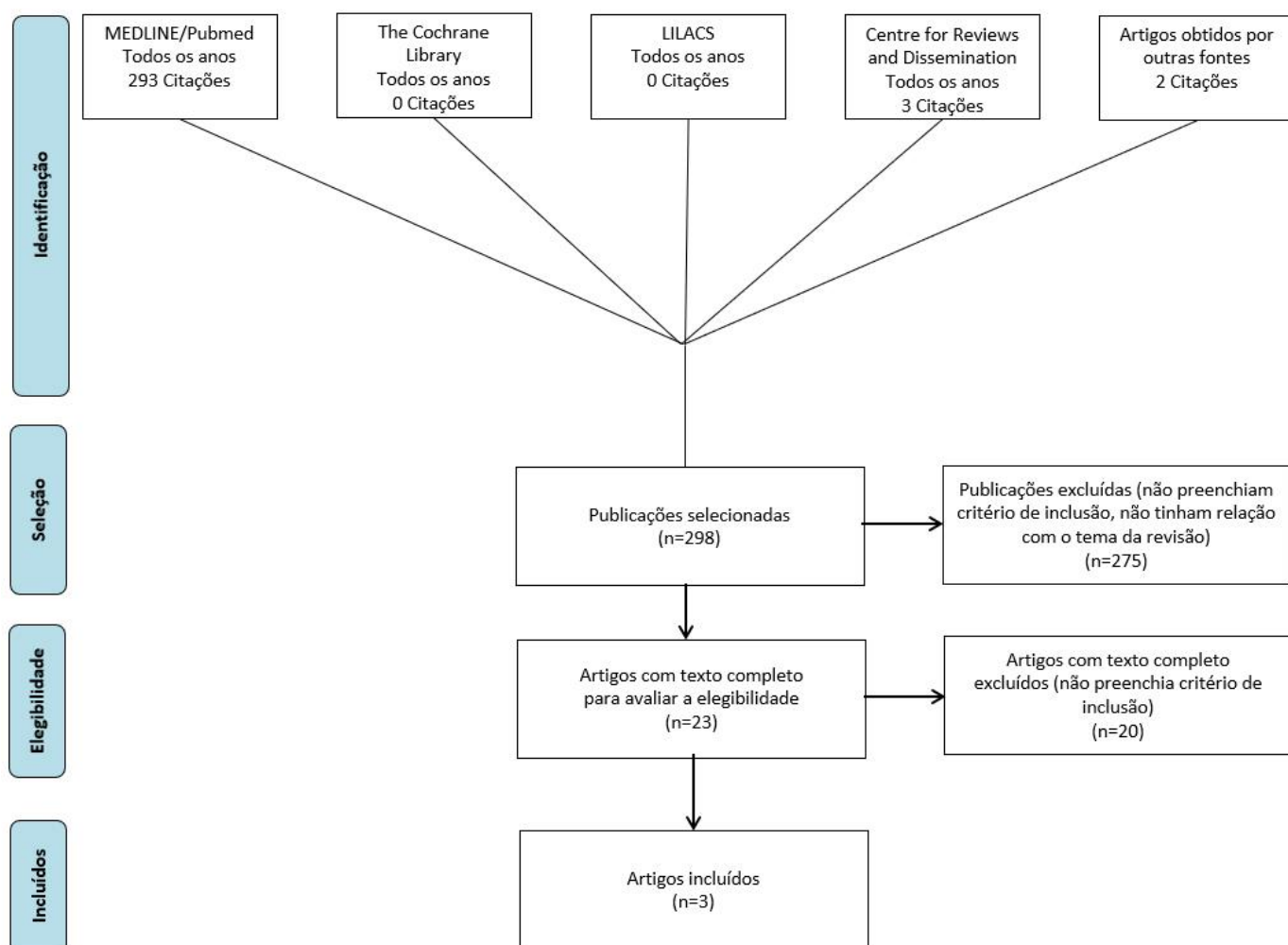


Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 5. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Mok <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2016	(45)
Akamatsu <i>et al.</i>	<i>Cancer Science</i>	2018	(46)
Lee <i>et al.</i>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>	2018	(47)

3.6.2. Descrição dos estudos selecionados

Estudo AURA3

Mok 2016 (45)

- *Objetivo*

Mok *et al.*, 2016 (45), publicaram os dados do estudo AURA3, um estudo clínico randomizado de fase III, internacional e aberto, cujo objetivo foi avaliar a eficácia de osimertinibe *versus* QT à base de platina + pemetrexede, como segunda linha de tratamento, em pacientes com CPNPC avançado e mutação *EGFR*-T790M positiva, que progrediram quando em uso ou após a terapia prévia com *EGFR*-TKIs.

- *Seleção e estratificação de pacientes*

Pacientes elegíveis foram selecionados em 126 centros de agosto de 2014 até setembro de 2015 e tinham evidências histológicas ou citológicas de CPNPC localmente avançado ou metastático, e mutação *EGFR*-T790M positiva após terapia prévia de primeira linha com *EGFR*-TKI. Adicionalmente, foram considerados elegíveis pacientes com metástases no SNC, assintomáticas e estáveis, que não haviam sido tratados com glicocorticoides em até quatro semanas antes da primeira dose dos medicamentos do estudo.

Os pacientes foram estratificados de acordo com a etnia asiática ou não-asiática e foram randomizados para receber, em uma proporção de 2:1, osimertinibe oral (80 mg uma vez ao dia) ou pemetrexede intravenoso (500 mg/m² de área de superfície corporal) + carboplatina ou cisplatina (grupo QT) a cada três semanas por até seis ciclos. Pacientes sem progressão da doença após quatro ciclos de terapia a base de platina + pemetrexede poderia continuar o uso de pemetrexede em manutenção de acordo com as recomendações de bula. De acordo com o protocolo do estudo, foi permitido o *crossover* dos pacientes do grupo pemetrexede para osimertinibe após progressão objetiva da doença.

- *Desfecho primário e secundários*

O desfecho primário foi a duração da SLP. Os desfechos secundários incluíram a taxa de resposta de acordo com a avaliação do investigador, duração da resposta, taxa de controle da doença, redução do tumor, sobrevida global (SG), desfechos reportados pelos pacientes, perfil de segurança e tolerabilidade.¹

Foram realizadas avaliações do tumor no *basal* dentro de 28 dias após o início do tratamento, com avaliações subsequentes a cada seis semanas até a progressão objetiva da doença. As avaliações de sobrevida foram realizadas a cada seis semanas após progressão objetiva da doença ou descontinuação do tratamento.

- *Resultados*

Um total de 419 pacientes foram randomizados, sendo 279 no grupo osimertinibe e 140 no grupo QT. As características demográficas e clínicas dos pacientes no *basal* foram equilibradas nos dois grupos. No momento do *cutoff*, a duração média do tratamento foi de 8,6 meses (mediana: 8,1; intervalo: 0,2 a 18,5) no grupo de osimertinibe e 4,8 meses (mediana: 4,2; intervalo: 0,4 a 14,5) no grupo QT, e 59% e 12% dos pacientes ainda estavam recebendo o tratamento, respectivamente.

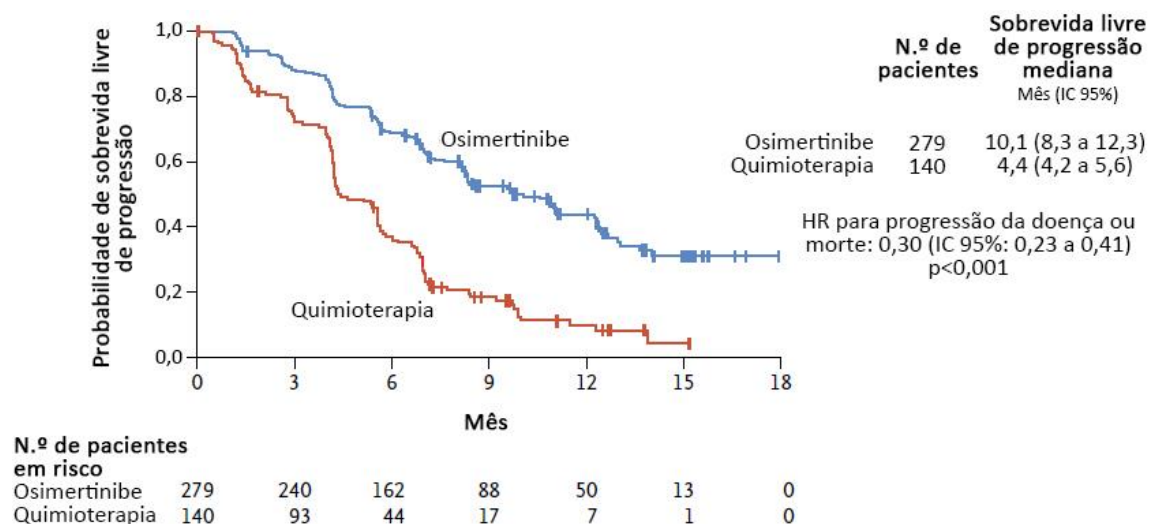
Após a descontinuação do tratamento randomizado, 67 dos 279 pacientes (24%) no grupo osimertinibe e 96 dos 136 pacientes (71%) no grupo QT receberam tratamento anticâncer subsequente. No grupo QT 60% dos pacientes realizaram *crossover* para osimertinibe, destes 77% estavam com tratamento em andamento no momento do *cutoff*. A duração da exposição subsequente com osimertinibe variou de 0,1 a 12,5 meses (mediana: 4,2).

Sobrevida livre de progressão:

Em relação à SLP, no momento do *cutoff*, a mediana de acompanhamento para todos os pacientes foi de 8,3 meses. Os eventos de progressão ocorreram em 140 pacientes (50%) no grupo osimertinibe e em 110 indivíduos (79%) no grupo QT.

A duração da SLP foi significativamente maior no grupo osimertinibe do que no grupo QT [mediana: 10,1 meses *versus* 4,4 meses; *hazard ratio* (HR) após ajuste para etnia asiática ou não asiática: 0,30; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,23 a 0,41, $p < 0,001$] (Figura 7).

¹ O estudo também avaliou desfechos de eficácia a partir da estratificação dos pacientes de acordo com o *status* da mutação *EGFR-T790M* na biópsia tumoral ou no plasma visando estimar os falsos-positivos. Estes resultados não foram incluídos na descrição do estudo por não estarem de acordo com a PICOT definida no dossiê.



HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Figura 7. Probabilidade da SLP na população por intenção de tratar.

Fonte: Adaptado de Mok, 2016. (45)

A proporção estimada de pacientes vivos e livres de progressão aos 6 meses foi de 69% (IC 95%: 63 a 74) no grupo osimertinibe e 37% (IC 95%: 29 a 45) no grupo QT. Em 12 meses, as proporções foram de 44% (IC 95%: 37 a 51) e 10% (IC 95%: 5 a 17), respectivamente. A duração da SLP conforme uma revisão independente com cegamento foi consistente com a avaliada pelo investigador do estudo, com mediana de 11,0 meses no grupo osimertinibe *versus* 4,2 meses no grupo QT (HR ajustado: 0,28; IC 95%: 0,20 a 0,38; p<0,001).

O uso de osimertinibe foi associado a SLPs mais longas em todos os subgrupos analisados (HR<0,50 para cada subgrupo), incluindo o subgrupo com metástase do SNC (mediana de duração da SLP: 8,5 meses *versus* 4,2 meses, HR: 0,32; IC 95%: 0,21 a 0,49) (Figura 8).

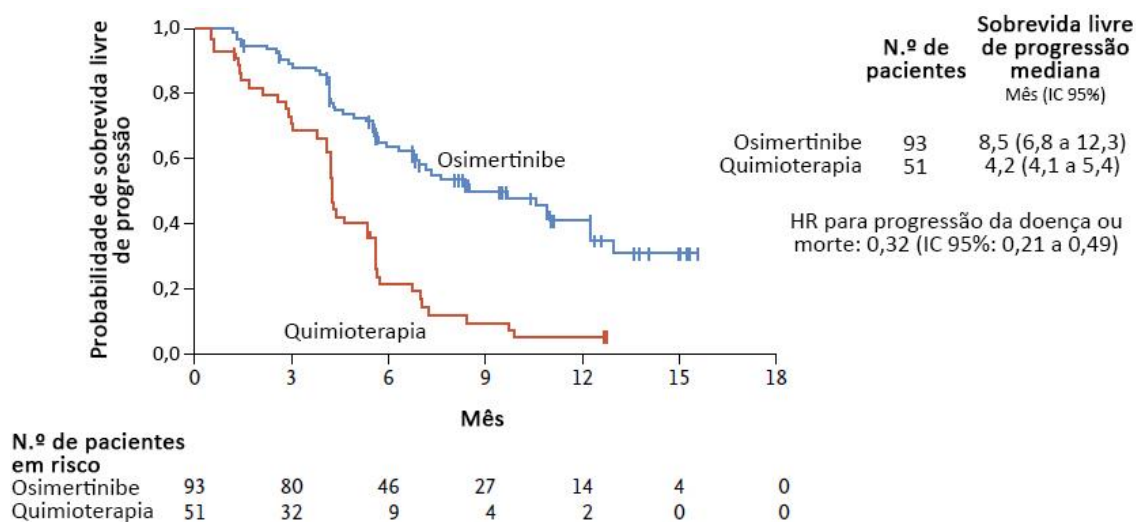


Figura 8. Probabilidade da SLP em pacientes com metástase do SNC.

Taxa de resposta

A taxa de resposta foi significativamente superior no grupo osimertinibe (71%; IC 95%: 65 a 76) em relação ao grupo QT (31%; IC 95%: 24 a 40) [*odds ratio* (OR): 5,39; IC 95%: 3,47 a 8,48, $p<0,001$]. Entre os indivíduos que apresentaram resposta ao tratamento no *cutoff*, 88 de 197 pacientes (45%) tratados com osimertinibe apresentaram progressão da doença ou morte, enquanto tais eventos ocorreram em 36 de 44 indivíduos (82%) do grupo QT.

Sobrevida global

Os dados para análise da SG ainda não estavam disponíveis no momento da divulgação do estudo.

Taxa de controle da doença

A taxa de controle da doença também foi significativamente favorável ao tratamento com osimertinibe (93%; IC 95%: 90 a 96) em relação à QT (74%; IC 95%: 66 a 81) (OR: 4,76; 2,64 a 8,84; $p<0,001$).

Desfechos reportados pelos pacientes

Em uma análise preliminar, os desfechos reportados pelos pacientes foram superiores no grupo tratado com osimertinibe em comparação ao grupo QT em cinco sintomas pré-especificados, em até seis meses após o período de randomização. Estes dados foram descritos posteriormente no estudo divulgado por Lee *et al.*, 2018 (47), também descrito nesta revisão.

Segurança e tolerabilidade

Com relação à segurança, foram observados eventos adversos (EAs) em 273 dos 279 pacientes (98%) no grupo osimertinibe e em 135 dos 136 indivíduos (99%) do grupo QT. A proporção de pacientes com EAs de grau 3 ou superior foi menor com osimertinibe (23%) do que com QT (47%). No grupo osimertinibe, os EAs mais comuns foram diarreia (em 113 pacientes [41%]), erupção cutânea (94 [34%]), pele seca (em 65 [23%]) e paroníquia (em 61 [22%]) (Tabela 6).

Osimertinibe foi associado a uma menor taxa de EAs que ocasionaram a descontinuação do tratamento quando comparado à QT (19 pacientes [7%] *versus* 14 pacientes [10%], respectivamente). Cinco EAs fatais foram registrados: quatro ocorreram no grupo osimertinibe (parada respiratória, $n=2$; pneumonia, $n=1$; derrame isquêmico, $n=1$) e um no grupo QT (choque hipovolêmico). No geral, os EAs tenderam a ser mais graves no grupo QT, apesar do tratamento com osimertinibe ter tido maior duração.

Tabela 6. EAs observados em pacientes tratados com osimertinibe ou QT.

Evento adverso*	Osimertinibe (n=279)		QT (n=136)	
	Qualquer grau	Grau≥3	Qualquer grau	Grau≥3
	n (%)			
Diarreia	113 (41)	3 (1)	15 (11)	2 (1)
Rash†	94 (34)	2 (1)	8 (6)	0
Pele ressecada†	65 (23)	0	6 (4)	0
Paroníquia†	61 (22)	0	2 (1)	0
Redução do apetite	50 (18)	3 (1)	49 (36)	4 (3)
Tosse	46 (16)	0	19 (14)	0
Náusea	45 (16)	2 (1)	67 (49)	5 (4)
Fadiga	44 (16)	3 (1)	38 (28)	1 (1)
Estomatite	41 (15)	0	21 (15)	2 (1)
Constipação	39 (14)	0	47 (35)	0
Prurido	35 (13)	0	6 (4)	0
Vômito	31 (11)	1 (<1)	27 (20)	3 (2)
Dor das costas	29 (10)	1 (<1)	12 (9)	1 (1)
Trombocitopenia†	28 (10)	1 (<1)	27 (20)	10 (7)
Nasofaringite	28 (10)	0	7 (5)	0
Cefaleia	28 (10)	0	15 (11)	0
Dispneia	24 (9)	3 (1)	18 (13)	0
Neutropenia†	22 (8)	4 (1)	31 (23)	16 (12)
Leucopenia†	22 (8)	0	20 (15)	5 (4)
Anemia†	21 (8)	2 (1)	41 (30)	16 (12)
Astenia	20 (7)	3 (1)	20 (15)	6 (4)
Pirexia	18 (6)	0	14 (10)	0
Aumento de alanina aminotransferase	18 (6)	3 (1)	15 (11)	1 (1)
Aumento de aspartato aminotransferase	14 (5)	3 (1)	15 (11)	1 (1)
Indisposição	11 (4)	0	14 (10)	0

Adaptado de Mok, 2016. (45)

QT: quimioterapia a base de platina + pemetrexede. * Foram listados os EAs ocorridos em pelo menos 10% dos pacientes em qualquer grupo. A análise de segurança incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de cada intervenção (grupo da análise de segurança). Foram incluídos os EAs com data de ocorrência na administração da primeira dose ou após, e até 28 dias após a descontinuação do medicamento do estudo, ou até o dia anterior à primeira administração do tratamento após o crossover. Alguns pacientes apresentaram mais de um EA;

† Cada categoria sinalizada representa um agrupamento de eventos. Caso um paciente tenha apresentado eventos de graus variados dentro de um agrupamento, considerou-se o evento de grau máximo (de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

- *Conclusão*

O estudo concluiu que o tratamento com osimertinibe apresentou eficácia significativamente maior do que a quimioterapia à base de platina + pemetrexede em pacientes com CPNPC localmente avançado e com mutação *EGFR*-T790M positiva, após o tratamento prévio com *EGFR*-TKI (incluindo aqueles com metástase do SNC). Osimertinibe apresentou um perfil de segurança consistente com estudos anteriores.

Akamatsu 2018 (46)

- *Objetivo*

Akamatsu *et al.*, 2018 (46), realizaram uma subanálise do estudo AURA3 (45) para avaliar a eficácia e segurança de osimertinibe (n=41) em comparação à QT (n=22) em pacientes japoneses. Cerca de 63 indivíduos participaram desta análise, o que correspondeu a 15% dos pacientes que compuseram a coorte do estudo original.

- *Resultados*

No momento do *cutoff*, a duração mediana do tratamento foi de 9,95 meses (intervalo: 0,6 a 17,5) para o grupo osimertinibe e de 5,03 meses (intervalo: 0,7 a 14,0) para o grupo QT.

Na subpopulação japonesa, a SLP mediana foi de 12,5 meses (IC 95%: 6,9-não calculado) para o grupo osimertinibe e de 4,3 meses (IC 95%: 4,0 a 6,7) para o grupo QT (HR: 0,27; IC 95%: 0,13 a 0,56), como mostra a Figura 9. Os resultados foram consistentes com os observados na coorte do estudo original (Figura 7).

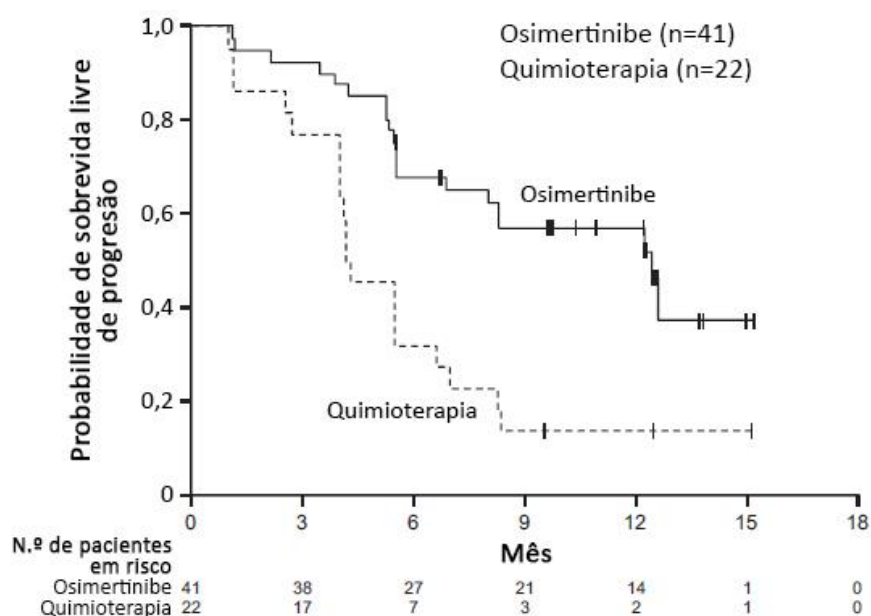


Figura 9. SLP na subpopulação japonesa do estudo AURA3.

Fonte: Adaptado de Akamatsu, 2018. (46)

Em relação à segurança, EAs relacionados ao tratamento ocorreram em 39 pacientes (95,1%) do grupo osimertinibe e em 22 pacientes (100%) do grupo QT. Paroníquia, diarreia e eventos associados à pele foram observados em proporções maiores no grupo osimertinibe, enquanto náusea, mal-estar, redução de apetite, anemia, constipação, redução na contagem de plaquetas, neutrófilos e leucócitos, aumento dos níveis de alanina e aspartato aminotransferase, estomatite, fadiga e pirexia foram mais frequentes no grupo QT.

EAs de grau ≥ 3 julgados como possivelmente relacionados ao tratamento pelos investigadores ocorreram em cinco pacientes (12,2%) tratados com osimertinibe e em 12 pacientes (54,5%) do grupo QT. EAs relacionados ao tratamento que levaram à descontinuação foram registrados por três pacientes (7,3%) do grupo osimertinibe e dois pacientes (9,1%) tratados com QT. EAs sérios (EAS) foram menos frequentes no grupo osimertinibe (n=5, 12,2%) do que no grupo QT (n=6, 27,3%). No total, nove pacientes morreram, sendo quatro (9,8%) do grupo osimertinibe e cinco (22,7%) do grupo QT; todas as mortes foram associadas à doença. Não ocorreram EASs fatais na subpopulação japonesa.

▪ Conclusão

O estudo concluiu que os resultados foram condizentes com os observados no estudo original, e osimertinibe foi considerado eficaz como tratamento padrão de segunda linha para pacientes japoneses com CPNPC localmente avançado, com mutação *EGFR*-T790M positiva, que progrediu após o tratamento prévio com *EGFR*-TKI. O medicamento foi relativamente bem tolerado e a incidência de EAs de grau ≥ 3 ou EASs foi baixa.

Lee 2018 (47)

▪ *Objetivo*

Neste estudo, Lee *et al.*, 2018 (47), apresentaram os desfechos relatados pelos pacientes do estudo AURA3. (45)

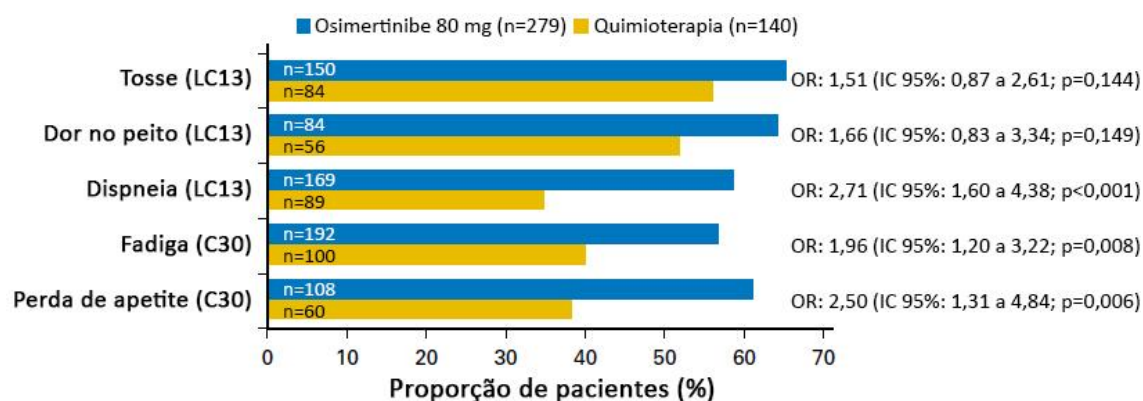
▪ *Método*

Os sintomas reportados pelos pacientes, *status* funcional de saúde e qualidade de vida foram avaliados por meio de duas versões dos questionários desenvolvidos pela *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC): uma versão geral, de 30 itens (C30), e uma versão para câncer pulmonar, com 13 itens (LC13). Todos os itens e escalas foram medidos por meio de escores entre 0 e 100, e os pacientes sintomáticos foram definidos como aqueles que apresentaram escore ≥ 10 no *basal*.

▪ *Resultados*

Como descrito anteriormente, 279 pacientes foram randomizados para o grupo osimertinibe e 140 para o grupo QT. No *basal*, cerca de 82,4% e 82,9% dos participantes completaram o LC13, respectivamente, e 88,2% e 82,8% dos respectivos grupos completaram o C30. No terceiro mês, a proporção de pacientes passou para 80,7% no grupo osimertinibe e de 73,4% no grupo QT e 84,4% e 72,8%, respectivamente. No período de um ano, a taxa de pacientes que completou os questionários foi de pelo menos 60% para ambos os grupos.

O tratamento com osimertinibe foi associado à melhora dos sintomas em comparação com a QT para todos os sintomas chave pré-especificados, com diferenças significativas para dispneia ($p < 0,001$), fadiga ($p = 0,008$) e perda de apetite ($p = 0,006$), como mostra a Figura 10. Adicionalmente, uma maior proporção de pacientes do grupo osimertinibe apresentou melhoras em domínios funcionais, principalmente nas categorias física (OR: 2,79; IC 95%: 1,50 a 5,46; $p = 0,002$), desempenho de papel (OR: 3,51; IC 95%: 1,86 a 6,86; $p < 0,001$), social (OR: 3,23; IC 95%: 1,73 a 6,16; $p < 0,001$) e *status* global de saúde e domínios de qualidade de vida (OR: 2,11; IC 95%: 1,24 a 3,67; $p = 0,007$). De modo geral, melhoras em outros sintomas também aconteceram em favor de osimertinibe, com maiores diferenças para náusea ou vômito e insônia. A única exceção foi diarreia, que apresentou melhora em um número maior de pacientes do grupo QT.



OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; LC13: 13-item Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module; C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire.

Figura 10. Proporção de pacientes com melhora em sintomas chave relacionados à doença.

Fonte: Lee, 2018. (47)

O tempo de deterioração da maioria dos sintomas chave também foi significativamente prolongado com o uso de osimertinibe em relação à QT. Para os respectivos grupos, o tempo mediano de deterioração foi de 8,3 *versus* 6,1 meses para tosse (HR: 0,74; IC 95%: 0,53 a 1,05; p=0,09); 12,4 *versus* 2,1 meses para dor no peito (HR: 0,52; IC 95%: 0,37 a 0,73 p<0,001); 6,1 *versus* 0,6 meses para dispneia (HR: 0,42; IC 95%: 0,31 a 0,58; p<0,001); 5,6 *versus* 2,7 meses para fadiga (HR: 0,66; IC 95%: 0,47 a 0,91; p=0,011); e 15,0 *versus* 4,3 meses para perda de apetite (HR: 0,46; IC 95%: 0,32 a 0,67; p<0,001). Os resultados para outros sintomas e domínios funcionais também favoreceram osimertinibe, exceto o resultado observado para diarreia (HR: 1,63; IC: 1,19 a 2,23).

▪ Conclusão

Os autores concluíram que, comparado à QT, o tratamento de segunda linha com osimertinibe foi associado a uma melhora substancial nos desfechos relatados pelos pacientes, com maior tempo até a deterioração dos sintomas, maior proporção de pacientes com melhora do *status* global de saúde e qualidade de vida, no contexto do tratamento CPNPC localmente avançado e com mutação *EGFR*-T790M positiva.

3.6.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 7

Tabela 7. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Sobrevida livre de progressão	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da resposta	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de controle da doença	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Perfil de segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfechos reportados pelos pacientes	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

3.6.4. Resumo dos estudos clínicos incluídos.

Tabela 8. Estudos clínicos incluídos para análise.

Autor, data		Estudo AURA3 (45–47)
País onde estudo foi realizado	Alemanha, Austrália, Canadá, China, Coreia do Sul, Espanha, Estados Unidos, França, Hong Kong, Holanda, Hungria, Itália, Japão, México, Reino Unido, Rússia, Suíça, Suécia e Taiwan.	
Desenho	ECR de fase III, internacional e aberto.	
População	Pacientes com CPNPC localmente avançado e mutação <i>EGFR</i> -T790M positiva após o tratamento prévio com EGFR-TKI.	
Intervenção e comparadores	Osimertinibe oral (n=279) ou QT (pemetrexede intravenoso + carboplatina ou cisplatina; n=140).	
Desfechos	Desfecho primário: SLP; Desfechos secundários: taxa de resposta de acordo com a avaliação do investigador, duração da resposta, taxa de controle da doença, redução do tumor, desfechos reportados pelos pacientes e segurança.	
Resultados	<u>SLP</u> <ul style="list-style-type: none"> • A mediana de acompanhamento para todos os pacientes foi de 8,3 meses; • Os eventos de progressão ocorreram em 140 pacientes (50%) no grupo osimertinibe e em 110 (79%) no grupo QT; • A duração da SLP foi significativamente maior no grupo osimertinibe do que no grupo QT (mediana: 10,1 meses vs. 4,4 meses; HR: após ajuste para etnia asiática ou não asiática: 0,30; IC 95%: 0,23 a 0,41, p<0,001); • O uso de osimertinibe foi favorável para SLP em todos os subgrupos analisados (HR<0,50 para cada subgrupo), incluindo subgrupo com metástase do SNC (mediana de duração da SLP: 9,8 meses vs. 4,2 meses, HR: 0,32; IC 95%: 0,21 a 0,49); • Uma análise da subpopulação japonesa do estudo demonstrou SLP de 12,5 meses (IC 95%: 6,9–não calculado) para o grupo osimertinibe e de 4,3 meses (IC 95%: 4,0 a 6,7) para o grupo QT (HR: 0,27; IC 95%: 0,13 a 0,56), consistente com o observado na coorte original. Os respectivos grupos apresentaram duração mediana da resposta de 11,1 meses (6,5–não calculado) vs. 4,1 meses (1,5 a 7,1). 	

Taxa de resposta

- A taxa de resposta foi significativamente maior no grupo osimertinibe (71%; IC 95%: 65 a 76) do que no grupo QT (31%; IC 95%: 24 a 40) (OR: 5,39; IC 95%: 3,47 a 8,48, $p<0,001$);
- A taxa de controle da doença também foi significativamente favorável ao tratamento com osimertinibe (93%; IC 95%: 90 a 96) em relação à QT (74%; IC 95%: 66 a 81) (OR: 4,76; 2,64 a 8,84; $p<0,001$);
- Para a subpopulação japonesa, a taxa de resposta objetiva foi de 70,7% no grupo osimertinibe vs. 36,4% no grupo QT. A taxa de controle da doença foi de 95,1% vs. 86,4%, respectivamente.

Desfechos reportados pelo paciente:

- O tratamento com osimertinibe foi associado à melhora de sintomas chaves pré-especificados, com diferenças significativas para dispneia ($p<0,001$), fadiga ($p=0,008$) e perda de apetite ($p=0,006$) em relação à QT;
- Houve redução do tempo de deterioração da maioria dos sintomas em pacientes tratados com osimertinibe em relação à QT;
- Uma maior proporção de pacientes do grupo osimertinibe apresentou melhoras em domínios funcionais, principalmente nas categorias física, desempenho de papel, social e status global de saúde, e domínios de qualidade de vida.

Segurança

- Foram observados eventos adversos (EAs) em 273 dos 279 pacientes (98%) no grupo osimertinibe e em 135 dos 136 (99%) no grupo QT;
- A proporção de pacientes com EAs de grau 3 ou superior foi menor com osimertinibe (23%) do que com QT (47%);
- Osimertinibe foi associado a uma menor taxa de EAs que ocasionaram à descontinuação permanente quando comparado ao uso de terapia QT (7% e 10%, respectivamente);
- EAs fatais ocorreram em 4 pacientes do grupo osimertinibe *versus* 1 no grupo QT;
- Na subpopulação japonesa, EAs relacionados ao tratamento ocorreram em 39 pacientes (95,1%) do grupo osimertinibe e em 22 pacientes (100%) do grupo QT. EAs de grau ≥ 3 possivelmente relacionados ao tratamento ocorreram em 5 pacientes (12,2%) tratados com osimertinibe e em 12 pacientes (54,5%) do grupo QT. O perfil de segurança foi consistente com o observado na coorte original.

Autor, data	Estudo AURA3 (45–47)
	<p>Em relação aos desfechos reportados pelos pacientes, nem todos completaram os questionários de qualidade de vida; a análise se baseou principalmente em diferenças relativas; como estes foram desfechos secundários, o estudo não teve potencial para avaliar os desfechos relatados pelos pacientes individualmente e deve ser considerado uma análise exploratória e geradora de hipótese; o tempo de deterioração de sintomas avaliado por meio do C30 teve como base respostas dadas em intervalos longos (6 semanas) em comparação aos intervalos semanais nas 6 primeiras semanas para LC13 o estudo pode não ter capturado diferenças culturais e de idiomas que podem refletir na resposta dos pacientes.</p>
<p>Nível de evidência/</p> <p>Grau de recomendação</p>	<p>2B/B</p>
<p>ECR: estudo clínico randomizado; CPNPC: câncer de pulmão de células não pequenas; SLP: sobrevida livre de progressão; EAs: eventos adversos; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; IC: intervalo de confiança; HR: <i>hazard ratio</i>; OR: <i>odds ratio</i>; SNC: Sistema nervoso central; LC13: <i>13-item Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module</i>; C30: <i>30-item Core Quality of Life Questionnaire</i></p>	

3.7. Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nesta seção evidências científicas que não estavam de acordo com a pergunta PICOT ou provenientes de mídias não recomendadas. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Mok 2017 (48)

Mok *et al.*, 2017 (48), realizaram uma análise sobre o estudo AURA3 (45) envolvendo apenas pacientes com metástase no SNC.

Como descrito anteriormente, os participantes foram randomizados (2:1) para receber osimertinibe ou QT à base de platina + pemetrexede. Foi realizada uma análise de subgrupo pré-especificada para os pacientes que apresentaram metástase no SNC no *basal*, confirmada por exame cerebral, a fim de avaliar a taxa de resposta objetiva no SNC, duração da resposta e SLP. Duas análises diferentes foram definidas: a (1) análise completa, que incluiu pacientes com ≥ 1 metástases no SNC, mensuráveis ou não na avaliação do *basal*; e a (2) análise de resposta, que incluiu apenas indivíduos que apresentaram ≥ 1 metástase mensurável.

A análise completa envolveu 116/419 (28%) pacientes. A taxa de resposta objetiva no SNC foi de 40% para osimertinibe (30/75; IC 95%: 29 a 52%) e de 17% para QT (7/41; IC 95%: 7 a 32%), com diferença significativa entre os grupos (OR: 3,24; IC 95%: 1,33 a 8,81; $p=0,014$). Na análise de resposta ($n=46$), a taxa de resposta objetiva no SNC foi de 70% (21/30; IC 95%: 51 a 85%) no grupo osimertinibe e de 31% (5/16; IC 95%: 11 a 59%) no grupo QT, também com diferença significativa entre os grupos (OR: 5,13; IC 95%: 1,44 a 20,64; $p=0,015$).

Em ambas as análises, a duração mediana da resposta no SNC foi de 8,9 meses no grupo tratado com osimertinibe e de 5,7 meses no grupo QT. A mediana da SLP na análise completa foi significativamente maior no grupo osimertinibe em relação ao grupo QT (11,7 meses *versus* 5,6 meses; HR: 0,32; IC 95%: 0,15 a 0,69; $p=0,004$).

O estudo concluiu que a resposta ao tratamento foi consistente com o observado no estudo principal. O tratamento de segunda linha com osimertinibe para pacientes com CPNPC avançado e mutação *EGFR*-T790M positiva, com metástase cerebral, foi associado a taxas de respostas no SNC superiores e mais duradouras, e a uma maior SLP em comparação ao tratamento com QT a base da platina + pemetrexede.

Mitsudomi 2017 (49)

Mitsudomi *et al.*, 2017 (49), realizaram uma análise agrupada pré-planejada da extensão do estudo AURA (50) e AURA2 (51), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de osimertinibe como tratamento de pacientes com CPNPC avançado e mutação *EGFR*-T790M positiva, que progrediram após terapia prévia com *EGFR*-TKIs.

O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva de acordo com o RECIST 1.1, analisada por um avaliador independente. Os desfechos secundários incluíram a duração da resposta, SLP, SG e segurança.

Entre os 411 indivíduos que receberam osimertinibe, 129 foram tratados em segunda linha e 281 foram tratados em terceira linha ou posterior. O tempo mediano de exposição a osimertinibe foi de 16,4 meses (intervalo: 0 a 29,7 meses).

A análise agrupada demonstrou uma taxa de resposta objetiva de 66% (IC 95%: 61 a 70%) entre os pacientes elegíveis para este desfecho. No mesmo grupo, a mediana de duração da resposta foi de 12,3 meses (IC 95%: 11,1 a 13,8 meses). Na população geral, a mediana da SLP foi de 9,9 meses (IC 95%: 9,5 a 12,3 meses).

Até o momento do *cut-off*, 46% (n=188) dos pacientes haviam falecido, 47% (n=191) mantiveram-se na coorte de acompanhamento de sobrevida e 8% (n=32) haviam descontinuado o tratamento antes da morte. Na análise agrupada, a mediana da SG foi de 26,8 meses (IC 95%: 24,2 meses a não calculável). A mediana da SG para os participantes tratados em segunda linha foi de 25,8 meses (IC 95%: 24,0 meses a não calculável), enquanto este resultado não foi calculável para pacientes tratados em terceira linha ou mais (IC 95%: 22,1 meses a não calculável). As taxas de sobrevida em 12 e 24 meses foram de 80 e 56%, respectivamente.

Os EAs mais frequentes possivelmente causados/relacionados ao tratamento, conforme avaliação do investigador, foram *rash* (total: 42%; grau ≥ 3 : 1%) e diarreia (total: 39%; grau ≥ 3 : <1%). Quatro pacientes morreram devido a EAs possivelmente causados/relacionados ao tratamento (n=3 pneumonite e n=1 doença pulmonar intersticial).

O estudo concluiu que, com uma mediana de exposição ao tratamento de 16,4 meses com osimertinibe, pacientes com CPNPC avançado e mutação *EGFR*-T790M positiva, que progrediram após terapia prévia com *EGFR*-TKIs, apresentaram SG mediana de 26,8 meses. Destaca-se que este estudo representou a análise mais madura disponível envolvendo o tratamento com osimertinibe na indicação descrita.

4. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

TAGRISSO™ (osimertinibe) foi aprovado pela ANVISA em 19 de dezembro de 2016, sob o número de registro 1.1618.0254, para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, com mutação *EGFR*-T790M positiva, que progrediram enquanto em uso ou após o tratamento com *EGFR*-TKIs. (52)

Segundo o *Food and Drug Administration* (FDA), o uso de TAGRISSO™ (osimertinibe) é aprovado para o tratamento de pacientes com CPNPC metastático com mutação *EGFR*-T790M positiva, que progrediram durante ou após terapia com *EGFR*-TKIs. (53) Em 2016, a *European Commission* aprovou o uso de TAGRISSO™ (osimertinibe) na União Europeia para a mesma indicação. (54) O medicamento também recebeu aprovações das agências regulatórias da China (*China Food and Drug Administration*) e do Japão (*Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare*). (55,56)

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde, foram encontrados relatórios nas seguintes bases:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH (Canadá): em maio de 2017, recomendou o reembolso de TAGRISSO™ (osimertinibe) para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivos para a mutação *EGFR*-T790M, que progrediram com o tratamento prévio com *EGFR*-TKIs sob a condição do custo-efetividade ser ajustado a um nível aceitável. (57)
- *Therapeutic Goods Administration* (Austrália): Na deliberação do final do TGA, de fevereiro de 2017, TAGRISSO™ (osimertinibe) foi recomendado para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, com mutação *EGFR*-T790 positiva. (58)
- *National Institute for Health and Care Excellence* (Reino Unido): em outubro de 2016, o NICE recomendou o uso de TAGRISSO™ (osimertinibe) como tratamento para pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivos para a mutação *EGFR*-T790M, que progrediram após o tratamento de primeira linha com *EGFR*-TKIs. O medicamento está incluído como uma opção de tratamento no programa *Cancer Drugs Fund*. (59)

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de pulmão representa a causa mais importante de óbito por câncer no mundo e é considerado uma das principais causas de mortes evitáveis. A doença é geralmente diagnosticada tardiamente e seu tratamento é iniciado já em estágios avançados. (2) O CPNPC apresenta grande impacto negativo na QVRS e um relevante impacto econômico para pacientes e sistemas de saúde. (17,60)

TAGRISSO™ (osimertinibe) é um EGFR-TKI de terceira geração com atividade significativa contra a mutação de resistência *EGFR*-T790M e mutações comuns de ativação do EGFR. (54,61–63) A eficácia clínica, segurança e informações econômicas de osimertinibe em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático e mutação *EGFR*-T790M positiva foram analisadas através de uma revisão sistemática da literatura. Um ensaio clínico randomizado de fase III (AURA3) foi incluído na revisão (45), bem como uma análise de subgrupo (46) e uma análise de desfechos reportados pelos pacientes. (47)

O estudo AURA3 demonstrou que o tratamento com osimertinibe teve eficácia significativamente superior à QT baseada em platina no tratamento de segunda linha da população em questão, com taxas superiores e maior duração da SLP, e resultados significativamente melhores para a taxa de resposta e taxa de controle da doença. A eficácia de osimertinibe também foi superior à QT no subgrupo de pacientes com metástase do SNC. (45) Osimertinibe foi considerado relativamente bem tolerado pelos pacientes e foi associado a menores taxas de EAs de grau ≥ 3 ou que levaram à descontinuação do tratamento. (45) A análise da subpopulação japonesa demonstrou resultados de eficácia e segurança comparáveis ao da coorte do estudo original. (46)

A avaliação dos desfechos reportados pelos pacientes indicou que, comparado à QT, o tratamento de segunda linha com osimertinibe foi associado a uma melhora substancial, com maior tempo até a deterioração de sintomas chave e maior proporção de pacientes com melhora do *status* global de saúde e qualidade de vida. (47) Esses resultados fundamentam ainda mais a importância dos achados clínicos observados no estudo principal.

RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL

De acordo com o resumo das evidências clínicas supracitado, sugere-se a incorporação de TAGRISSO™ (osimertinibe) como tratamento dos pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para as subseqüentes mutações EGFR e T790M, cuja doença tenha progredido quando em uso de, ou após a terapia com inibidores de tirosina quinase dos EGFRs.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart BW, Wild CP. IARC World Cancer Report 2014. WHO Press; 2014.
2. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 130 p.
3. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Brasília; 2014.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014 - Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2014.
5. Ismael G, Coradazzi A, Cantarelli A, Abdalla K, Mattos E, Oliveira J, et al. Lung cancer histology in a Brazil: A retrospective study of 1,887 patients. *J Clin Oncol*. 2011;(suppl.):e18039.
6. Trufelli DC, Moraes T V, Lima AA, Giglio AD. Epidemiological profile and prognostic factors in patients with lung cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(5):428–33.
7. Franceschini JP, Jamnik S, Santoro IL. Survival in a cohort of patients with lung cancer: the role of age and gender in prognosis. *J Bras Pneumol*. 2017 Dec;43(6):431–6.
8. O’Kane GM, Leighl NB. Systemic Therapy of Lung Cancer CNS Metastases Using Molecularly Targeted Agents and Immune Checkpoint Inhibitors. *CNS Drugs*. 2018;[Epub ahead of print].
9. Ahluwalia MS, Becker K, Levy BP. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Central Nervous System Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2018;[Epub ahead of print].
10. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55–64.
11. Mello RA de. Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies. *World J Clin Oncol*. 2011;2(11):367–76.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2018. 2018.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
14. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours - 8th edition. *Union Int Cancer Control*. 2017;241.
15. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584–94.
16. American Cancer Society (ACS). Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates, by Stage [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
17. Franceschini J, Santos AA, Mouallem I El, Jamnik S, Uehara C, Fernandes LAG, et al. Avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão através da aplicação do questionário Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):387–93.
18. Kutikova L, Bowman L, Chang S, Long SR, Obasaju C, Crown WH. The economic burden of lung cancer and the associated costs of treatment failure in the United States. *Lung cancer*. 2005;50(2):143–54.
19. Fox KM, Brooks JM, Kim J. Metastatic non-small cell lung cancer: costs associated with disease progression. *Am J Manag Care*. 2008;14(9):565–71.
20. Knust RE, Crisóstomo M, Li P, Cristina De Aguiar Pereira C. Estimativa dos custos da assistência do câncer de pulmão avançado em hospital público de referência. *Rev Saude Pública*. 2017;51:1–11.
21. Guérin A, Sasane M, Dea K, Zhang J, Culver K, Nitulescu R, et al. The economic burden of brain metastasis among lung cancer patients in the United States. *J Med Econ [Internet]*. 2016;19(5):526–36. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2016.1138962>
22. Skinner KE, Fernandes AW, Walker MS, Pavilack M, VanderWalde A. Healthcare costs in patients with advanced non-small cell lung cancer and disease progression during targeted therapy: a real-world observational study. *J Med Econ [Internet]*. 2018;21(2):192–200. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1389744>

23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-small cell lung cancer. Version 7.2015. 2015.
24. Zukin M, Calabrich AFDC, Montella T, Carvalho B, Jacob R, Ferreira CG. Câncer de pulmão: Células não-pequenas: doença metastática. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). 2017.
25. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(June):V1–27.
26. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer | ESMO [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 23]. Available from: <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendation>
27. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic therapy for stage IV non–small-cell lung cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3484–515.
28. Hirsh V. Next-generation covalent irreversible kinase inhibitors in NSCLC: Focus on afatinib. *BioDrugs*. 2015;29(3):167–83.
29. McGranahan T, Nagpal S. A Neuro-oncologist’s Perspective on Management of Brain Metastases in Patients with EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(4).
30. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1475–84.
31. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl. 3):iii1–9.
32. Reck M, Mellemgaard A. Emerging treatments and combinations in the management of NSCLC: clinical potential of nintedanib. *Biol targets Ther*. 2015;9:47–56.
33. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008;13(Suppl. 1):28–36.
34. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, Hanna N, Heymach J V, Perrone F, et al. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3(4):430–40.
35. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-small cell lung cancer. Version 4.2014. 2014.
36. Johnson DH. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2184–91.
37. Liao B-C, Lin C-C, Yang JC-H. Second and third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(2):94–101.
38. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(8):917–26.
39. Cross DAE, Ashton SE, Giorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4(9):1046–61.
40. Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, Joshi VA, Butaney M, Britt GJ, et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18(16):4406–14.
41. Grommes C, Oxnard GR, Kris MG, Miller VA, Pao W, Holodny AI, et al. “Pulsatile” high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Neuro Oncol*. 2011;13(12):1364–9.
42. Ballard P, Yates JWT, Yang Z, Kim DW, Yang JCH, Cantarini M, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5130–40.
43. AstraZeneca do Brasil Ltda. Tagrisso (osimertinibe) [Bula]. 2018.
44. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.

45. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;[Epub ahead of print].
46. Akamatsu H, Katakami N, Okamoto I, Kato T, Hak Y, Fumio K, et al. Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation- positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA3 trial. *Cancer Sci*. 2018;109(6):1930–8.
47. Lee CK, Novello S, Rydén A, Mann H, Mok T. Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The AURA3 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(18):1853–60.
48. Mok T, Ahn M-J, Han J-Y, Kang JH, Katakami N, Kim H, et al. CNS response to osimertinib in patients (pts) with T790M-positive advanced NSCLC: Data from a randomized phase III trial (AURA3). *J Clin Oncol*. 2017;35(15):9005–9005.
49. Mitsudomi T, Ahn M-J, Bazhenova L, Blackhall F, Hida T, Majem Tarruella M, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with EGFR T790M-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with osimertinib: Results from two phase II studies. In: *Annals of Oncology*. 2017. p. 2017.
50. Yang JC-H, Ahn M-J, Kim D-W, Ramalingam SS, Sequist L V., Su W-C, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol*. 2017;[Epub ahead of print].
51. AstraZeneca. AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (AURA3) [Internet]. *Clinical Trials*. 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02151981?term=osimertinib&rank=20>
52. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Parecer Público de Avaliação do Medicamento: Aprovação Tagrisso (osimertinibe). 2017.
53. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new pill to treat certain patients with non-small cell lung cancer [Internet]. FDA News Release. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472525.htm>
54. Greig. SL. Osimertinib: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76(2):263–73.
55. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Tagrisso™ (osimertinib) approved in Japan for patients with EGFR T790M mutationpositive metastatic non-small cell lung cancer. 2016.
56. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Tagrisso approved in China as first-in-class treatment for EGFR T790M mutation- positive metastatic non-small cell lung cancer. 2017.
57. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR Expert ReviewCommittee (PERC) final recommendation: Osimertinib (Tagrisso). 2017.
58. Australian Government. Departament of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). Final decisions and reasons for decisions by delegates of the Secretary to the Department of Health. 2017. p. 60.
59. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation- positive non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance TA416. Geneva: NICE; 2016.
60. Larsson M, Ljung L, Johansson BBK. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21(5):642–9.
61. Mitsudomi T, Tsai C, Shepherd F, et al. AZD9291 in Pre-Treated T790M Positive Advanced NSCLC: AURA2 Phase II Study. In: *16th World Conference on Lung Cancer*. 2015. p. 1406.
62. Tan C-S, Cho B-C, Soo RA. Next-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor -mutant non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2016;93:59–68.
63. Shea M, Costa DB, Rangachari D. Management of advanced non-small cell lung cancers with known mutations or rearrangements: latest evidence and treatment approaches. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(2):113–29.
64. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2014.
65. Silva EN, Galvão TF, Gomes M, Tolentino M. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(3):219–27.
66. Martínez Vila C, Garcia Garcia Y, Carcereny Costa E. Prolonged Partial Response to Osimertinib after Disease Progression to Rociletinib in Metastatic EGFR T790M-Positive Non–Small Cell Lung

- Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(5):e77–9.
67. Chu C-Y, Choi J, Eaby-Sandy B, Langer CJ, Lacouture ME. Osimertinib: A Novel Dermatologic Adverse Event Profile in Patients with Lung Cancer. 2018;1–9.
 68. Noronha V, Majumdar S, Joshi A, Patil V, Trivedi V, Chougule A, et al. Osimertinib in Indian patients with T790M-positive advanced nonsmall cell lung cancer. *South Asian J cancer*. 2017;6(4):143–6.
 69. Kiura K, Yoh K, Katakami N, Nogami N, Kasahara K, Takahashi T, et al. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor T790M advanced non-small cell lung cancer selected using cytology samples. *Cancer Sci*. 2018;109(4):1177–84.
 70. Masuzawa K, Yasuda H, Hamamoto J, Nukaga S, Hirano T, Kawada I, et al. Characterization of the efficacies of osimertinib and nazartinib against cells expressing clinically relevant epidermal growth factor receptor mutations. *Oncotarget*. 2017;8(62):105479–91.
 71. Mann H, Andersohn F, Bodnar C, Mitsudomi T, Mok TSK, Yang JCH, et al. Adjusted Indirect Comparison Using Propensity Score Matching of Osimertinib to Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients with EGFRm T790M NSCLC Who Have Progressed after EGFR-TKI. *Clin Drug Investig*. 2018;38(4):319–31.
 72. Nanjo S, Hata A, Okuda C, Kaji R, Okada H, Tamura D, et al. Standard-dose osimertinib for refractory leptomeningeal metastases in T790M-positive EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2018;118(1):32–7.
 73. Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. *J Med Econ*. 2018;21(2):113–21.
 74. Faehling M, Schwenk B, Kramberg S, Eckert R, Volckmar A-L, Stenzinger A, et al. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. *Oncotarget*. 2017;8(44):77897–914.
 75. Fujiwara Y, Goto Y, Kanda S, Horinouchi H, Yamamoto N, Sakiyama N, et al. Efficacy and safety of osimertinib in a Japanese compassionate use program. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(7):625–9.
 76. Rydén A, Blackhall F, Kim HR, Pillai RN, Braam L, Martin ML, et al. Patient Experience of Symptoms and Side Effects when Treated with Osimertinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Qualitative Interview Substudy. *Patient*. 2017;10(5):593–603.
 77. Remon J, Menis J, Hasan B, Peric A, De Maio E, Novello S, et al. The APPLE Trial: Feasibility and Activity of AZD9291 (Osimertinib) Treatment on Positive PLasma T790M in EGFR-mutant NSCLC Patients. EORTC 1613. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(5):583–8.
 78. Remon J, Caramella C, Jovelet C, Lacroix L, Lawson A, Smalley S, et al. Osimertinib benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with T790M-mutation detected by circulating tumour DNA. *Ann Oncol*. 2017;28(4):784–90.
 79. Brown K, Comisar C, Witjes H, Maringwa J, de Greef R, Vishwanathan K, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;[Epub ahead of print].
 80. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17:1643–52.
 81. Gao X, Le X, Costa DB. The safety and efficacy of osimertinib for the treatment of EGFR T790M mutation positive non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(4):383–90.
 82. Jänne P, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689–99.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	RESTRITO
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

OS estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (44)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Mok, 2016 (45–47)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim () Não (x) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento?	() Sim (x) Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Osimertinibe: n=133/279; Quimioterapia: n=124/140.
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT)?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

**10. Quando o estudo é realizado em mais de um local
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram
comparáveis para todos os centros de pesquisa?**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☒ Sem informações
que permitam
avaliação
- ☐ Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (64)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Primeiro autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Martínez Vila	2018	(66)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (relato de caso).
2. Chu	2018	(67)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (revisão narrativa).
3. Noronha	2017	(68)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo observacional).
4. Kiura	2018	(69)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (análise de estudo de fase I).
5. Masuzawa	2017	(70)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo pré-clínico).
6. Mann	2018	(71)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (análise de estudos de fase I e II).
7. Nanjo	2017	(72)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo observacional).
8. Bertranou	2017	(73)	Avaliação econômica baseada em estudos clínicos de fase I e II.
9. Faehlin	2017	(74)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo observacional).
10. Fujiwara	2017	(75)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo observacional).
11. Rydén	2017	(76)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (análise de estudos de fase I e II).
12. Remon	2017	(77)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo de fase II).
13. Yang	2017	(50)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo de fase II).
14. Remon	2017	(78)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo observacional).
15. Brown	2017	(79)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo de farmacocinética).
16. Goss	2016	(80)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo de fase II).
17. Gao	2016	(81)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (revisão narrativa).
18. Jänne	2015	(82)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo de fase I).
19. Mok	2017	(48)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (<i>abstract</i>).
20. Mitsudomi	2017	(49)	Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade (<i>abstract</i>).

