

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	231	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Osimertinibe	
<b>Indicação de uso</b>	Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs)	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Medicamento	
<b>Tipo de PAR*</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
	<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>
	<b>Proponente</b>	
	43637.19IkCd9gNtOEY	9729523
	AstraZeneca do Brasil Ltda.	
	43637.48SxBsL8eq3eA	9738282
	Instituto Lado a Lado pela vida	

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

DUT – Diretriz de Utilização

### CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização do Rol que tem como objeto a incorporação do medicamento antineoplásico oral Osimertinibe, para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).

O câncer de pulmão é o tipo de tumor mais frequente em todo o mundo. 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%). O câncer de pulmão é um dos tipos de câncer mais agressivos, possuindo uma letalidade de, aproximadamente, 90%. Adicionalmente, estudos apontam que a frequência de pacientes diagnosticados com doença localmente avançada ou metastática no Brasil varia de 64 a 93%. 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.

O câncer de pulmão pode ser classificado em dois subtipos distintos: câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC). Estudos da última década demonstram uma maior frequência do subtipo CPNPC no Brasil (DOS SANTOS; FACINA, 2014). Mutações no gene que codifica o EGFR são bastante 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 deleção no éxon 19 e substituição da leucina-858 por uma arginina no éxon 21 (mutação L858R), observada em cerca de 85% dos pacientes com CPNPC positivos para mutação em EGFR (AHLUWALIA, BECKER et al., 2018).

Atualmente, erlotinibe, gefitinibe e afatinibe encontram-se disponíveis no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde para o tratamento de primeira linha do CPNPC metastático ou irrissecável com mutação em EGFR.

## **TECNOLOGIA EM SAÚDE**

Segundo informações de registro na ANVISA, Osimertinibe é um Inibidor da Tirosina Quinase (TKI). É um potente e seletivo inibidor oral dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs) que abrigam mutações sensíveis (EGFRm) e mutação T790M TKI-resistente. Está indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs); e para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase dos EGFRs. A dose recomendada é de 80 mg de Osimertinibe, uma vez ao dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

## **SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

Conforme o relatório de análise crítica, o proponente da tecnologia apresentou evidências relacionadas à três publicações, duas (SORIA, OHE et al., 2018 e PLANCHARD, BOYER et al., 2019) são referentes a ensaios clínicos randomizados oriundos do estudo FLAURA; e uma é referente a uma revisão sistemática com metanálise em rede (LIN, MA et al., 2018), que também utiliza dados do estudo FLAURA. No estudo FLAURA, um ECR multicêntrico de fase III, placebo-controlado e duplo-cego, de dezembro de 2014 a março de 2016, um total de 556 pacientes foram submetidos à randomização, 279 para receber osimertinibe e 277 para receber um comparador EGFR-TKI. No grupo comparador, 183 pacientes (66%) receberam gefitinibe e 94 pacientes (34%) receberam erlotinibe como tratamento designado.

Conforme o estudo FLAURA, o tratamento de primeira linha com osimertinibe em pacientes com CPNPC e mutação em EGFR demonstrou um aumento nas estimativas de SLP e um padrão de segurança similar quando comparado aos EGFR-TKIs padrão (erlotinibe e gefitinibe), com mediana de 18,9 meses versus 10,2 meses;  $p < 0,001$ . Este benefício foi mantido quando analisado de acordo com a presença ou ausência de metástase no SNC. A análise interina de sobrevida global apontou uma diminuição no risco de morte entre pacientes que utilizaram osimertinibe ( $p = 0,007$ , maturidade de 25%). Uma análise exploratória dos desfechos após a progressão da doença indicou melhora consistente com o uso de osimertinibe na comparação versus EGFR-TKI padrão, incluindo segunda SLP e tempo para terapia de segunda e terceira linha. Adicionalmente, a metanálise de Lin 2018 (LIN, MA et al., 2018) comparou indiretamente o uso de osimertinibe com EGFR-TKIs de primeira (gefitinibe e afatinibe) e segunda geração (afatinibe) para a mesma indicação. O estudo demonstrou que osimertinibe foi o EGFR-TKI de primeira linha com maior probabilidade de benefício na avaliação da SLP, o que foi observado para a população geral e para a maioria dos subgrupos avaliados.

Segundo o parecerista, o proponente classificou a qualidade metodológica dos estudos como alta, no entanto, esta avaliação deve ser interpretada com cuidado, uma vez que é baseada em poucos estudos.

As publicações incluídas pelo proponente, foram adicionados pelo parecerista 7 estudos, 6 são revisões sistemáticas com análise em rede (FRANEK, CAPPELLERI et al., 2019; HOANG, MYUNG et al., 2020; HOLLEMAN, VAN TINTEREN et al., 2019; HUANG, HUANG et al., 2019; LI, LIN et al., 2020; ZHANG, CHEN

et al., 2019) e um estudo com dados atualizados do ECR FLAURA (LEIGHL, KARASEVA et al., 2020). Segundo avaliação do parecerista, as revisões sistemáticas apresentam alta qualidade metodológica e a qualidade da evidência advinda destas revisões foi considerada alta para todos os desfechos avaliados. Em geral, as revisões sistemáticas apontam para bons resultados do Osimertinibe no tratamento de primeira linha do CPNPC. Cabe mencionar que o estudo FLAURA foi incluído em todas as revisões sistemáticas em rede. Nesse sentido, é preciso interpretar com cautela os resultados apresentados, por serem oriundos de um único estudo.

O estudo elaborado por Leighl e colaboradores (LEIGHL, KARASEVA et al., 2020) avaliou a qualidade de vida dos pacientes do estudo FLAURA, no qual foram avaliados prospectivamente o Questionário de Qualidade de Vida Câncer de Pulmão 13 itens (QLQ-LC13) e o Quality of Life Questionnaire Core 30 itens (QLQC30), comparando o braço osimertinibe com os braços erlotinibe e gefitinibe. O estudo demonstrou melhora no braço osimertinibe para o funcionamento emocional e funcionamento social. O funcionamento cognitivo permaneceu estável com osimertinibe, mas deteriorado com erlotinibe e gefitinibe. No entanto, não foram verificadas diferenças significativas para a qualidade de vida geral. A qualidade metodológica do estudo desenvolvido por Leighl e colaboradores foi considerada adequada.

Uma publicação, não citada no relatório de análise crítica, Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N. Engl. J. Med. 2020; 382(1):41–50, apresenta a análise final da sobrevida global do estudo FLAURA. A análise final da sobrevida global foi planejada para após a ocorrência de aproximadamente 318 mortes no conjunto de análise. No momento do corte, tinham ocorrido 321 óbitos (58% de maturidade), atendendo ao número planejado de eventos e de maturidade. Todos os pacientes tiveram oportunidade de seguimento de 39 meses; a duração mediana do acompanhamento para a sobrevida global foi de 35,8 meses no grupo do osimertinibe e 27,0 meses no grupo comparador. A sobrevida global mediana foi de 38,6 meses (intervalo de confiança de 95% [IC], 34,5 a 41,8) no grupo de osimertinibe e 31,8 meses (IC de 95%, 26,6 a 36,0) no grupo comparador (hazard ratio, 0,80; 95,05% CI, 0,64 a 1,00; P = 0,046). As taxas de sobrevivência e o número de pacientes que continuaram a receber o medicamento do ensaio de primeira linha foram, consistentemente, maiores no grupo osimertinibe do que no grupo comparador nos meses 12, 24 e 36.

Conforme consulta ao scorecard da ESMO – MCBS (European Society for Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale), em 04/09/2020, para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R), a nota de score do Osimertinibe é 4 (última atualização 30/04/2020), o que sugere que há benefício substancial com o uso do medicamento.

## **SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS**

Foi apresentada uma análise econômica de custo-efetividade por análise particionada comparando TAGRISSO™ (osimertinibe) a EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração (gefitinibe, erlotinibe ou afatinibe), sob a perspectiva da saúde suplementar num horizonte de tempo de 15 anos. Como resultado da avaliação econômica, apresentou RCEI de R\$ 538.076,32 (afatinibe), de R\$512.695,28 (erlotinibe) e de R\$543.580,05 (gefitinibe), para o desfecho Anos de Vida Ganhos (AV), e RCEI de R\$ 549.983,63 (afatinibe), de R\$524.040,92 (erlotinibe) e de R\$555.609,15 (gefitinibe) para o desfecho Anos de Vida Livre de Progressão (AVLP). Os resultados foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística, onde 100% das iterações apresentaram AV e AVLP favorável ao osimertinibe (embora apresente também custo superior ao afatinibe, erlotinibe ou gefitinibe), o que, segundo os pareceristas, sugere robustez na análise.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente considerou:

- População elegível: foi estimada a partir do método epidemiológico, partindo da população adulta coberta pela saúde suplementar e aplicando a incidência de câncer de pulmão de 0,0231%, seguida da proporção de pacientes com CPNPC de 85% e da proporção de pacientes com CPNPC avançado de 80,6%. Destes, 68,8% apresentam histologia não-escamosa; 75% são testados para mutação EGFR e 25,4% são positivos após o teste. A média calculada para a população alvo foi de 795 pacientes/ano.
- Horizonte temporal: 5 anos;
- Custos: foram considerados os custos de tratamento, ano a ano, do 1º ao 5º ano de tratamento dos 4 medicamentos incluídos na análise. Estes custos contemplam apenas o tratamento medicamentoso, sendo ponderado pela sobrevida livre de progressão e sobrevida global de cada comparador provenientes da análise econômica de custo-efetividade desenvolvida;
- Cenários: considerou 2 cenários para o que chamou de pré-implementação e pós-implementação:

#### Market share do cenário pré-implementação

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Cenário base – pré-implementação					
Osimertinibe	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Afatinibe	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%
Erlotinibe	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%
Gefitinibe	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%
Cenário alternativo - pré-implementação					
Osimertinibe	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Afatinibe	8,89 %	8,89 %	8,89 %	8,89 %	8,89 %
Erlotinibe	35,56 %	35,56 %	35,56 %	35,56 %	35,56 %
Gefitinibe	55,56 %	55,56 %	55,56 %	55,56 %	55,56 %

#### Market share do cenário pós-implementação

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Cenário base – pós-implementação					
Osimertinibe	10,00 %	10,00 %	10,00 %	10,00 %	10,00 %
Afatinibe	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %
Erlotinibe	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %
Gefitinibe	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %	30,00 %
Cenário alternativo - pós-implementação					
Osimertinibe	10,00 %	10,00 %	10,00 %	10,00 %	10,00 %
Afatinibe	8,00 %	8,00 %	8,00 %	8,00 %	8,00 %

Erlotinibe	32,00 %	32,00 %	32,00 %	32,00 %	32,00 %
Gefitinibe	50,00 %	50,00 %	50,00 %	50,00 %	50,00 %

- Resultado: O impacto orçamentário incremental calculado pelo proponente nos 5 anos de análise para o cenário base foi de R\$ 345.965.692, o que dá em média R\$ 69.193.138 por ano. Para o cenário alternativo, o impacto orçamentário incremental nos 5 anos de análise foi de R\$ 346.538.055, o que dá em média R\$ 69.307.611 por ano.

Em avaliação crítica à AIO apresentada, os pareceristas destacaram que a população da análise provém exclusivamente de parâmetro de incidência, sendo que, num modelo dinâmico, era importante considerar as saídas (mortes, falhas, abandonos), sob risco de superestimar a população adotada. Além disso, os custos consideraram apenas o tratamento medicamento, não tendo sido considerados os custos previamente apresentados na análise de custo-efetividade, o que pode levar a uma subestimação do custo total. Por fim, não foi informado qual o preço foi utilizado para cada dose de medicamento.

#### CAPACIDADE INSTALADA

Trata-se de medicamento com via de administração oral, de uso domiciliar. Nesse sentido, não há questões de capacidade instalada a serem analisadas no âmbito da Saúde Suplementar.

#### ANÁLISE TÉCNICA

Considerando o conjunto de evidências baseado no estudo FLAURA, o tratamento de primeira linha com Osimertinibe em pacientes com CPNPC e mutação em EGFR demonstrou um aumento nas estimativas de SLP, com mediana de 18,9 meses versus 10,2 meses;  $p < 0,001$ , bem como de SG, mediana de 38,6 meses (intervalo de confiança de 95% [IC], 34,5 a 41,8) no grupo de osimertinibe e 31,8 meses (IC de 95%, 26,6 a 36,0) no grupo comparador (HR 0,80; 95,05% CI, 0,64 a 1,00;  $P = 0,046$ ), com um padrão de segurança similar, quando comparado aos EGFR-TKIs erlotinibe e gefitinibe. No estudo FLAURA, não foram verificadas diferenças significativas para a qualidade de vida geral entre os EGFR-TKIs. Adicionalmente, revisões sistemáticas com análise em rede apontam para bons resultados do Osimertinibe no tratamento de primeira linha do CPNPC com mutação EGFR.

Conforme RN nº 428/2017, em observância a indicação de uso do medicamento prevista em bula, a pesquisa de mutações do gene EGRF, para definição da elegibilidade dos pacientes, já é de cobertura obrigatória no âmbito da Saúde Suplementar, por meio do procedimento "EGRF (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)".

#### PARTICIPAÇÃO SOCIAL

##### REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 15 Data: 18/02/2020

URL: <https://www.youtube.com/watch?v=AbxR2Jo1QU&list=PLiEVRL51iPY8GU8otib-S03zOFY00Pyv&index=2>

##### Representante do proponente:

Osimertinibe é o único EGFR-TKI de 3ª geração atualmente disponível no Brasil. Único EGFR-TKI com ganho de SG estatisticamente significativo, além de apresentar SLP significativamente superior aos EGFR-TKI de 1ª e 2ª geração, reduzir significativamente o risco de metástases cerebrais (ótima penetração no sistema nervoso central - SNC) e apresentar melhor perfil de segurança. No Brasil, o câncer de pulmão é o segundo câncer mais incidente em homens e quarto em mulheres. 85% dos casos são do subtipo "não pequenas células" e, destes, 25% apresentam mutação EGFR. Pacientes tratados

com EGFR-TKIs de 1ª e 2ª geração em 1L apresentam progressão da doença em menos de 14 meses. Adicionalmente, pacientes com mutação EGFR apresentam maior ocorrência de metástases cerebrais. EGFR-TKIs de 1ª ou 2ª geração tem capacidade restrita para cruzar a barreira hematoencefálica. População alvo estimada na saúde suplementar: 754 pacientes. Estudo FLAURA, duplo-cego, randomizado, controlado, comparou Osimertinibe com Gefitinibe ou Erlotinibe, desfecho primário sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global desfecho secundário. SLP mediana de 18,9 meses para o grupo Osimertinibe x 10,2 para o grupo controle, com Hazard Ratio de 0,46. Osimertinibe promove maior SLP a despeito do status de doença em SNC no baseline. Osimertinibe reduz em 52% o risco de progressão para o SNC. Osimertinibe promove maior taxa de resposta e de duração de resposta. Dados de sobrevida global ainda são imaturos, mas versus o braço comparador, pacientes do braço Osimertinibe eram mais propensos a estar vivos após 2 a 3 anos do tratamento. Foi realizado um estudo econômico de custo-efetividade comparando o Osimertinibe com gefitinibe, erlotinibe e Afatinibe. Além do estudo econômico também foi realizado MCDA considerando 4 dimensões: eficácia, segurança, custo e conveniência, concluindo então que o Osimertinibe sempre esteve em primeiro lugar na escolha em relação aos 3 outros comparadores tanto na perspectiva de médicos, quanto de pacientes e gestores.

#### Representante da UNIMED:

Até a presentes data, foi conduzido apenas um estudo clínico. Estão disponíveis no ROL, em 1ª linha, outras tecnologias para CPNPC EGFR+: afatinibe, erlotinibe, gefitinibe. Não há ganho em relação aos desfechos secundários. Dados sobre metástases em SNC são controversos. Para se entender o real benefício do Osimertinibe na população com metástase no SNC, é necessário um estudo direcionado para essa população. Com os dados que temos hoje as análises são imprecisas, principalmente devido às diferenças basais entre as lesões dos dois grupos. Dados imaturos sobre SG e alta ocorrência de crossover do braço comparador para o teste. Não foi demonstrado aumento da qualidade de vida dos pacientes em relação aos comparadores. O perfil de toxicidade é próximo aos dos medicamentos disponíveis. Perfil de toxicidade semelhante aos outros TKI. NICE não recomendou, considerou não custo-efetivo e que não atende aos critérios da NICE para ser considerado um tratamento que prolonga a vida no final da vida. CADTH recomendou favoravelmente, condicionada a melhora da custo-efetividade. Apresentada sugestão para não incorporação do medicamento.

## RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

### NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

#### RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:

Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral Osimertinibe, para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs), na Diretriz de Utilização - DUT do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER".

## DOCUMENTOS VINCULADOS

1. Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, Osimertinibe no tratamento de 1ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR+, 2020.

