

NOTA TÉCNICA Nº 1562/2021 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5027144-37.2021.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **09/11/2021**
- 1.5. Data da Resposta: **16/11/2021**

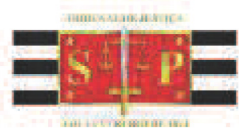
2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 06/06/1958 - 63 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Neoplasia Maligna dos Brônquios ou Pulmões e Neoplasia Maligna secundária do encéfalo e das meninges cerebrais – CID C34.9 e C79.3

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento
Osimertinibe 80mg
- 4.2. Princípio Ativo: MESILATO DE OSIMERTINIBE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1161802540027
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS ou CACONS) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento. O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>). Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: MESILATO DE OSIMERTINIBE

4.7.2. Laboratório: ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA

4.7.3. Marca comercial: TAGRISSO

4.7.3. Apresentação: 80 MG COM REV CT BL AL AL X 30

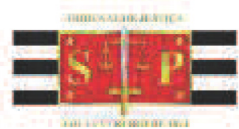
4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 34.767,47

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 46.276,66

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 01 cp/ dia

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CEMED. Referência novembro de 2021. Disponível em:



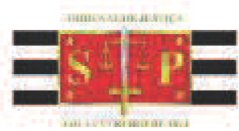
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capalistas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Em pacientes com câncer de pulmão que vem em uso de outros inibidores de tirosina quinase e que apresentam progressão da doença, cerca de 60% dos pacientes apresentam uma mutação pontual no gene que codifica o EGFR (variante T790M). A presença da variante T790M reduz a capacidade dos inibidores de tirosina quinases reversíveis (Gefitinibe e Erlotinibe) de se ligarem ao EGFR, reduzindo assim o efeito terapêutico desses fármacos e levando a progressão da doença. O Osimertinibe é um inibidor de tirosina quinase de terceira geração, que forma uma ligação covalente irreversível no EGFR, dessa forma não sendo tão influenciado pela variante T790M. A sua eficácia clínica foi avaliada no estudo AURA3 (6). Este ensaio clínico randomizado, aberto, de fase III, randomizou 419 pacientes com CPCNP, com doença metastática, que apresentaram progressão em uso de inibidor de tirosina quinase e com mutação T790M. Os pacientes poderiam receber Osimertinibe 80 mg por dia ou quimioterapia convencional. O desfecho primário do estudo foi sobrevida livre de progressão e este foi maior no grupo Osimertinibe: 10,1 meses vs. 4,4 meses (HR 0,30; IC95% 0,23-0,41; P<0,001). Este benefício também foi observado no grupo de pacientes com metástase em SNC: 8,5 meses vs. 4,2 meses (HR 0,32; IC95%, 0,21 a 0,49). A taxa de resposta na avaliação das lesões por exames de imagem também foi significativamente maior no grupo Osimertinibe (71%; IC95%, 65 a 76) do que no grupo quimioterapia (31%; IC95%, 24 a 40). Cabe ressaltar que esta resposta foi majoritariamente estabilização da doença ou redução parcial das lesões, com somente 2% dos pacientes apresentando resposta completa. No momento final do estudo, o tempo de seguimento médio



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

era de 8,3 meses e 140 pacientes do grupo Osimertinibe haviam apresentado progressão (50%) vs. 110 pacientes do grupo quimioterapia (79%).

Os dados de sobrevida não foram reportados na primeira publicação do estudo, mas apresentados recentemente em um congresso de oncologia, como resumo. Estes dados devem ser vistos com cuidado, uma vez que se o paciente inicialmente randomizado para quimioterapia convencional apresentasse progressão da doença (desfecho primário) ele poderia cruzar para o braço de tratamento com Osimertinibe. Dos 279 pacientes randomizados para Osimertinibe, 188 morreram (67%). No grupo quimioterapia, 93 dos 140 pacientes morreram (66%), incluindo 66 pacientes que cruzaram para o grupo Osimertinibe. A sobrevida média foi de 26,8 meses vs. 22,5 meses, nos dois grupos respectivamente (HR 0,87; IC95% 0,67 a 1,12; P=0,277).

Uma recente revisão sistemática com metanálise também avaliou a eficácia clínica deste fármaco nesse contexto com a inclusão de 9 ensaios clínicos do uso de Osimertinibe como tratamento de segunda linha ou além. Em relação à resposta terapêutica, a taxa de resposta completa nos pacientes positivos para variante T790M foi de apenas 3% (IC95%, 1–5%), com alta heterogeneidade entre o resultado dos estudos incluídos (I²=79%, P=0,003).

A taxa de resposta parcial foi de 55% (IC95% 27-84%), também com alta heterogeneidade (I²=99%, P<0,00001). Doença estável foi observada em 14% dos casos (IC95% 5–22%), (I²=94%, P<0,00001) e a sobrevida livre de progressão média nos pacientes tratados foi de 10,58 meses (IC 95% 9,20 a 11,97 meses), (I²=57%, P=0,07). Nesta revisão sistemática, o evento adverso de maior incidência foi diarreia com uma taxa 44% (IC95% 36–52%). O segundo foi rash cutâneo (42%, IC 95% 33–51%). Entre os eventos mais graves (grau ≥III) os mais comuns foram prolongamento do intervalo QT (2%, IC95% 1-3%), neutropenia (2%, IC 95% 1-3%), diarreia (1%, IC95% 01%), rash cutâneo (1%, IC95% 0-1%).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

Vide acima.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Apesar das evidências científicas demonstrarem maior tempo de sobrevida livre de progressão nos portadores de câncer de pulmão metastático com mutação T790M com o uso do Osimertinibe, faltam evidências de aumento na sobrevida global. Além disso, não encontramos análises econômicas para a realidade brasileira. Na estimativa simplificada apresentada acima, a custo-efetividade em muito excedeu os limiares que costumam ser discutidos na literatura, que oscilam entre 1 a 3 vezes o PIB per capita. Agências de avaliação de tecnologia em saúde de países de alta renda só consideraram a alternativa custo-efetiva após acordo comercial de redução de preço ou incorporaram o medicamento condicionado a reavaliação. Cabe também pontuar que o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário (cerca de 250 mil reais por ano), mesmo em uma decisão isolada, é elevado, o que poderá prejudicar o equilíbrio do sistema único de saúde.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

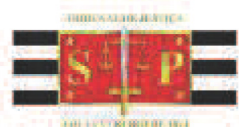
() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

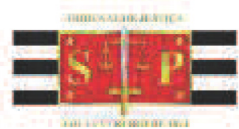
5.5. Referências bibliográficas:

1 - INCA: Estimativa 2018 - Incidência de câncer no Brasil. 2018



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

- 2 - Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_CAPulmao_26092014.pdf
- 3 - Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jan 10;346(2):92-8.
- 4 - Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature.* 2014 Jul 31;511(7511):543-50.
- 5 - Franek J, Cappelleri JC, Larkin-Kaiser KA, Wilner KD, Sandin R. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2019 Aug;15(24):2857-2871.
- 6 - Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Feb 16;376(7):629-640.
- 7 - Wu Y-L, Mok TS, Han J-Y, Ahn M-J, Delmonte A, Ramalingam SS, Kim S-W, Shepherd FA, Laskin J, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Su W-C, John T, Sebastian M, Mann H, Miranda M, Laus G, Rukazenzov Y, Papadimitrakopoulou VA. Overall survival (OS) from the AURA3 phase III study: Osimertinib vs platinum-pemetrexed (plt-pem) in patients (pts) with EGFR T790M advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI). *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue Supplement_9, November 2019.
- 8 - Yi L, Fan J, Qian R, Luo P, Zhang J. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFRmutated advanced NSCLC: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2019 Jul 1;145(1):284-294.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

- 9 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA416]. Published date: 26 October 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta416>
- 10 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer (non-small-cell, EGFR and T790M positive, metastatic) - osimertinib (CDF Review of TA416) [ID1577]. In development [GID-TA10475]. Expected publication date: 22 April 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10475>
- 11 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Tagrisso for Non-Small Cell Lung Cancer. Disponível em <https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancerdetails>.
- 12 - Wu B1, Gu X2, Zhang Q3. Cost-Effectiveness of Osimertinib for EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer after Progression following First-Line EGFR TKI Therapy. J Thorac Oncol. 2018 Feb;13(2):184-193.
- 13 - Bertranou E1, Bodnar C2, Dansk V1, Greystoke A3, Large S1, Dyer M2. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. J Med Econ. 2018 Feb;21(2):113-121.
- 14 - Soares PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. Cad Saude Publica. 2017 May 18;33(4):e00040717.
- 15 - Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? J Bras Econ Saúde 2016; 8:58-60

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP