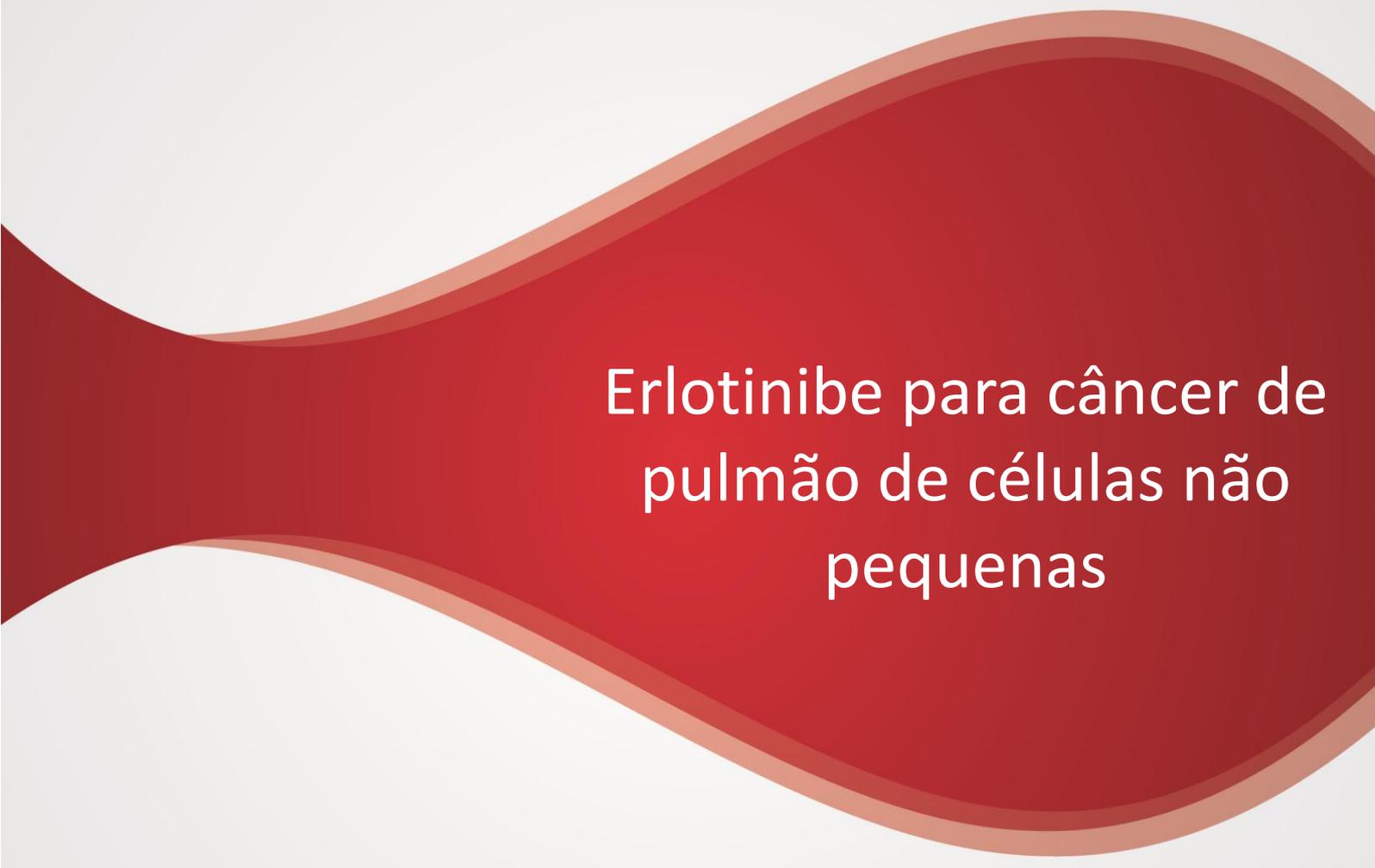


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



# Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas

Novembro de 2013

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie) -> Novas Tecnologias

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	1
2.	A DOENÇA .....	2
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA' .....	2
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	3
3.	A TECNOLOGIA .....	4
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	6
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA .....	6
4.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE .....	14
4.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	18
5.	DADOS DE FARMACOVIGILÂNCIA .....	22
6.	INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	22
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	24
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	25
9.	CONSULTA PÚBLICA .....	25
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	29
11.	DECISÃO.....	29
12.	REFERÊNCIAS .....	311

## 1. RESUMO EXECUTIVO

*Tecnologia:* Erlotinibe (Tarceva®)

*Indicação:* 1ª linha no tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, avançado ou metastático, com mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico.

*Demandante:* Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos SA.

*Contexto:* O câncer de pulmão é o segundo ou terceiro câncer mais frequente em homens e o terceiro ou quarto mais frequente em mulheres no país. A estimativa de incidência para 2012, segundo o INCA, foi de 27.320 casos novos em ambos os gêneros, a maioria deles diagnosticado em fase avançada ou metastática. O tabagismo é o maior fator de risco para o câncer de pulmão, sendo assim a cessação de seu uso é a intervenção com maior impacto na redução das mortes por esse tipo de câncer. O tratamento padrão para o tratamento da doença é a associação de cisplatina (ou carboplatina) + um segundo agente antineoplásico – etoposido ou outro agente citotóxico. A indicação de interesse nesse relatório é câncer de pulmão de células não pequenas, avançado ou metastático, com mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico. Assim, o número estimado de pacientes com CPCNP e portadores das mutações do EGFR (10% nas estimativas) será de 1,4 casos para cada 100 mil habitantes.

*Pergunta:* O medicamento inibidor da tirosinaquinase erlotinibe é eficaz e seguro para a primeira linha tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, avançado ou metastático, com mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)?

*Evidências científicas:* Foram considerados ensaios clínicos e revisões sistemáticas, os quais mostram superioridade relativa do erlotinibe frente à quimioterapia padrão em sobrevida livre de progressão (13,2 (IC95% 12,0-14,7) vs 5,9 meses (IC95% 5,3-6,5)), mas não em sobrevida global. A diferença foi, a princípio, considerada como de pequena magnitude absoluta (4,5 meses no estudo EURTAC), porém, quando se considera o câncer de pulmão como sendo uma condição de alta mortalidade e baixa sobrevida, esse resultado pode ser considerado clinicamente relevante.

*Avaliação econômica:* Razão de custo-efetividade incremental de R\$ 26.631,51/Ano de Vida Ganho e R\$ 37.936,38/QALY.

*Avaliação de Impacto Orçamentário:* Impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 45.240.885,00. Considerando, porém, a incorporação sem modificação do modelo de financiamento, no mesmo valor da APAC para tratamento quimioterápico do câncer de pulmão células não pequenas avançado atual, não haveria impacto orçamentário para o sistema.

*Deliberação da CONITEC:* Após análise das contribuições da consulta pública, considerando os resultados dos estudos incluídos, perante suas diferenças relativas (HR) e não só absolutas, considerando que o benefício de acréscimo de 4,5 meses de sobrevida livre de progressão para pacientes com CPCNP, condição de alta mortalidade e baixa sobrevida, pode ser clinicamente relevante, e considerando-se a ausência de modificação de preço da APAC relativa a tratamento quimioterápico do câncer de pulmão células não pequenas avançado, os

medicamentos EGRF-TKI foram recomendados como uma opção de tratamento. Os membros da CONITEC deliberaram recomendar a incorporação do erlotinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com mutação EGFR, em primeira linha, sem criação de novo procedimento, sem alteração de valor dos procedimentos disponíveis e sem modificação do modelo de financiamento da quimioterapia no SUS.

## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença<sup>1,2</sup>:

Estimam-se 17.210 novos casos de câncer de pulmão em homens e 10.110 em mulheres, no Brasil, no ano de 2012. Esses valores correspondem a um risco estimado de 18 casos novos a cada 100 mil homens e 10 a cada 100 mil mulheres, segundo o INCA.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do pulmão em homens é o segundo ou terceiro mais frequente e em mulheres se apresenta como o terceiro ou quarto mais frequente entre as regiões do país. Uma estimativa mundial para o ano de 2008 apontou uma incidência de 1,61 milhão de casos novos de câncer do pulmão, representando 12,7% de todos os novos casos de câncer.

Há quatro classificações histológicas principais do câncer de pulmão: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes e carcinoma de células pequenas. Devido ao prognóstico e tratamento dos três primeiros serem muito semelhantes, são muitas vezes agrupados como câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). Em torno de 80-85% dos cânceres de pulmão são CPCNP. Carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas e carcinomas de células grandes representam cerca de 35%, 15% e 10% dos cânceres de pulmão, respectivamente. O restante são cânceres de pulmão de células pequenas, que têm uma história natural distinta e não serão tratados neste relatório.

O tabagismo é o maior fator de risco para o câncer de pulmão. Entre as diferentes classificações do câncer de pulmão, sabe-se que tanto o carcinoma escamoso quanto o carcinoma indiferenciado de células pequenas e o adenocarcinoma estão relacionados com o tabagismo.

Apesar de todo o avanço verificado no tratamento das neoplasias em geral, o prognóstico para o câncer de pulmão é pobre, com uma taxa de mortalidade de 40,1/100.000 habitantes e com apenas 1 em cada 10 pessoas vivendo há mais de cinco anos após o diagnóstico<sup>3</sup>. Para os pacientes com CPCNP, a sobrevivência em cinco anos é de aproximadamente 14%<sup>1,2</sup>. A grande maioria dos casos apresenta-se como doença avançada já ao diagnóstico e

somente cerca de 5,5% de todos os casos de câncer de pulmão são considerados curáveis<sup>3</sup>. Isso contribui para a baixa eficácia do tratamento.

O câncer de pulmão tem uma das taxas de sobrevivência mais baixas de qualquer tipo de câncer, pois mais de dois terços dos pacientes são diagnosticados numa fase tardia, quando o tratamento curativo não é possível. Diagnóstico precoce e encaminhamento para equipes especializadas fazem uma diferença significativa para as taxas de sobrevivência. Muitos dos pacientes são idosos com comorbidades, o que torna contraindicado o tratamento cirúrgico radical<sup>3</sup>.

A subpopulação com mutações ativadoras do EGFR tem características biológicas e genéticas muito distintas dos outros subtipos de CPCNP. Esta variação biológica e genética do domínio da tirosinaquinase (TK) do receptor do fator de crescimento epidérmico (CPCNP EGFR MuT+) está associada a uma ativação independente de ligante do EGFR o que causa alterações na estrutura da proteína do EGFR que resulta em uma sinalização intracelular anormal seguida por maior proliferação, angiogênese e metástase, além do bloqueio da apoptose – fatores envolvidos diretamente no desenvolvimento e progressão de tumores.

Na população de pacientes com CPCNP, a estimativa da frequência das mutações ativadoras de EGFR é de cerca de 10% a 15% e 30 a 40%, em pacientes caucasianos e asiáticos, respectivamente. Assim, o número estimado de pacientes com CPCNP e portadores das mutações do EGFR (10% nas estimativas) será de 1,4 casos para cada 100 mil habitantes.

Além das características específicas da população para a qual esta demanda está sendo avaliada (mutações ativadoras do EGFR), é importante destacar o estadiamento do câncer para o qual a tecnologia está sendo avaliada: CPCNP avançado ou metastático. Nesse sentido, o estágio IIIB inclui pacientes que não são candidatos a tratamento cirúrgico, pelo menos inicialmente, por causa de doença localmente avançada (T4 ou N3). O estágio IV é definido como metastático. Estudo brasileiro publicado em 2006<sup>4</sup> identificou que a prevalência dos estágios IIIB e IV pode chegar a 85% de todos os casos, dado o estado grave da maioria dos pacientes já ao diagnóstico. Com esses percentuais, chega-se a uma estimativa de prevalência de 2.963 casos.

## **2.2. Tratamento recomendado:**

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde<sup>5</sup> compreendem a conduta terapêutica geral para o câncer de pulmão, compreendendo os seguintes tipos histológicos: carcinoma de células pequenas, carcinoma epidermoide,

adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma adenoescamoso e carcinoma indiferenciado, classificados para fins terapêuticos e prognósticos em dois grupos: o carcinoma de células pequenas (CPCP) e os carcinomas de células não pequenas (CPCNP).

A cirurgia é a modalidade terapêutica com maior potencial curativo para os casos de CPCNP, nos doentes com doença localizada ao diagnóstico, realizada por toracotomia ou toracosopia vídeo-assistida. A radioterapia externa (teleterapia) tem indicação nos casos de CPCNP em qualquer estágio tumoral, com finalidade curativa ou paliativa e em uso associado ou combinado com a cirurgia ou a quimioterapia. A irradiação ablativa estereotática (83,2 Gy a 146 Gy) é uma modalidade de radioterapia que pode ser indicada para doentes no estágio I que não apresentem condições clínicas para tratamento cirúrgico. A irradiação torácica associada à quimioterapia sistêmica promove a cura de uma pequena parcela de doentes com doença localizada inoperável.

Para os estádios de interesse, as Diretrizes recomendam o que se segue:

#### **Estágio IIIB, IV e doença recidivada:**

- Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia;
- Quimioterapia paliativa;
- Ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, seguida ou não por radioterapia craniana;
- Radioterapia externa, associada ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas;
- Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática.

**Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde, publicadas antes da recomendação da CONITEC, a presença da mutação do gene que codifica o receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) é um fator preditivo de resposta aos inibidores do sítio da tirosinaquinase associada ao EGFR, tais como o erlotinibe e o gefitinibe. Nesta condição, monoterapia com um destes medicamentos é uma opção terapêutica aceitável para quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico.**

### **3. A TECNOLOGIA<sup>6</sup>**

**Tipo:** Medicamento.

**Princípio Ativo:** Cloridrato de erlotinibe.

Erlotinibe é um medicamento de uso oral, que pertence a uma nova geração de moléculas terapia alvo, para o tratamento do câncer, apresentando atividade inibidora de tirosinaquinase, que bloqueia a sinalização intracelular associada ao receptor do fator de crescimento epidérmico EGFR (HER1). O EGFR é uma proteína que tem um papel crucial no crescimento, multiplicação e sobrevivência das células tumorais.

Erlotinibe tem potencial de inibir a fosforilação intracelular do receptor HER1/EGFR. O receptor HER1/EGFR é expresso na superfície celular de células normais e de células cancerosas. Nos modelos não clínicos, a inibição da fosforilação do EGFR resulta em inibição da proliferação celular e/ou morte celular.

**Nome comercial:** Tarceva®.

**Fabricante:** Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos SA.

**Indicação aprovada na Anvisa:**

Câncer de pulmão de células não pequenas

- Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão do tipo células não pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático, com mutações ativadoras de EGFR;
- Terapia de manutenção a pacientes com câncer de pulmão do tipo células não pequenas (CPCNP) avançado ou metastático que não tenham progredido na primeira linha de quimioterapia;
- Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático (estádios IIIb e IV), após a falha de pelo menos um esquema quimioterápico prévio.

Câncer de pâncreas

- Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pâncreas localmente avançado, irresssecável ou metastático, em combinação com gencitabina.

**Indicação proposta pelo demandante:** **1ª linha** no tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), **avançado ou metastático**, com mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (CPCNP EGFR MuT+).

**Posologia e Forma de Administração:**

A dose diária recomendada é de 150 mg no tratamento do câncer de pulmão e de 100 mg no tratamento do câncer de pâncreas. Uma hora antes ou duas horas depois da ingestão

de alimentos. Quando for necessário ajuste da dose, recomenda-se reduzir em escalas de 50 mg.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade severa ao cloridrato de erlotinibe ou a qualquer componente da fórmula.

**Interações medicamentosas:** Deve se ter cuidado ao administrar erlotinibe com inibidores ou indutores potentes de CYP3A4. Pacientes em uso de varfarina ou outros anticoagulantes derivados de cumarina devem ser monitorizados regularmente em relação a alterações no tempo de protrombina ou Razão Normalizada Internacional (RNI). Uso durante gravidez e lactação: Categoria C- não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica; o tratamento só deve ser mantido em gestantes se o benefício para a mãe superar o risco para o feto. Não se sabe se o erlotinibe é excretado no leite humano, portanto as mulheres devem ser orientadas a interromper o aleitamento materno durante o tratamento. Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas: não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, o erlotinibe não está associado com comprometimento da capacidade mental.

**Reações adversas:** Diarreia, rash cutâneo, alterações de provas de função hepática, ceratite, doença pulmonar intersticial grave, sangramento gastrointestinal, anorexia, fadiga, tosse, náusea e vômitos.

**Preço proposto para incorporação<sup>7</sup>:**

APRESENTAÇÃO	Preço
25mg 30 comprimidos	R\$ 818,79
100mg 30 comprimidos	R\$ 2.616,17
150mg 30 comprimidos	R\$ 2.972,89

## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos SA.

Esta seção resume os resultados de eficácia dos estudos apresentados pelo demandante.

### 4.1 Evidência Clínica:

- Estudo EUROpean Trial of TARceva versus Chemotherapy (EURTAC)<sup>8</sup>:

O estudo EURTAC foi um estudo fase III, multicêntrico, realizado na Europa (Espanha, França e Itália), aberto, randomizado, que comparou o tratamento com erlotinibe versus quimioterapia padrão à base de platina, em pacientes virgens de quimioterapia, com CPCNP avançado (estágio IIIB e estágio IV) com mutações ativadoras de EGFR.

A mediana da **sobrevida livre de progressão (SLP)** no braço **quimioterapia foi de 5,2 meses (IC 95% 4,5-6,0) em comparação com 9,7 meses (IC 95% 8,4-12,6) no braço erlotinibe**, uma diferença de **4,5 meses**; e o risco de ter um evento SLP (progressão ou óbito, o que ocorresse primeiro) foi significativamente reduzido em 63% (HR 0,37; IC 95% 0,25-0,54) para pacientes do braço erlotinibe. 11% dos pacientes do braço quimioterapia e 40% dos pacientes do braço erlotinibe não tiveram nenhum evento SLP 1 ano após iniciarem o tratamento.

Na data da análise final, **38 (44%) dos 86 pacientes no braço erlotinibe e 31 (36%) dos 87 pacientes do braço quimioterapia haviam morrido**. 67 (77%) pacientes do braço quimioterapia haviam realizado crossover para receber EGFR TKI, primariamente o erlotinibe. A HR da sobrevida global foi de **1,04 (IC 95% 0,65-1,68, p=0,87)**, logo **não houve diferença significativa entre os tratamentos**. A taxa de 1 ano livre de evento foi de **71% na quimioterapia, contra 75% no braço erlotinibe**. A taxa de 2 anos livre de evento era de 36% na quimioterapia contra 43% no braço erlotinibe.

Os pacientes que tiveram pelo menos 1 evento adverso foram: 82/83 pacientes (98,8%) e 82/84 pacientes (97,6%) nos braços quimioterapia e erlotinibe, respectivamente. A maioria dos EAs foram grau 1 ou grau 2 (81,9%) no braço quimioterapia e (91,0%) no braço erlotinibe. Efeitos adversos sérios foram mais comuns no braço quimioterapia (n=114) do que no braço erlotinibe (n=73). Erlotinibe mostrou um melhor perfil de tolerabilidade que quimioterapia.

Como o estudo EURTAC permitiu *cross-over* na progressão da doença, os resultados da comparação de sobrevida global antes e depois do erlotinibe (utilização precoce versus tardia) não apresenta benefício.

– **Estudo OPTIMAL<sup>9</sup>:**

OPTIMAL foi um estudo multicêntrico, aberto, de Fase III **realizado na China**. Foi randomizado um total de 165 pacientes para receberem erlotinibe ou carboplatina-gencitabina, estratificados segundo o tipo de mutação, histologia (adenocarcinoma ou não

adenocarcinoma) e status de tabagismo. Todos os pacientes incluídos no estudo eram positivos para mutações EGFR

**A mediana de SLP avaliada pelo investigador para erlotinibe foi de 13,7 meses (IC 95% 10,6-15,3) versus 4,6 meses (IC 95% 4,2-5,4) para carboplatina-gencitabina;** resultando num HR =0,16 (IC 95% 0,11-0,26;  $p < 0,0001$ ).

Com relação à **sobrevida global, 16 (20%) dos 82 pacientes do braço erlotinibe e 12 (17%) dos 72 pacientes do grupo quimioterapia haviam morrido.** Para esse desfecho, não houve diferença significativa.

O único evento adverso que afetou mais da metade do grupo erlotinibe foi erupção cutânea (73,5%). Nenhum paciente do braço erlotinibe descontinuou o tratamento por eventos adversos relacionados ao medicamento, em comparação com 5,6% dos pacientes do braço carboplatina-gencitabina.

Para todos os pacientes recebendo erlotinibe, 2,4% tiveram resposta completa, 80,5% tiveram resposta parcial; 13,4% tiveram doença estável e 3,7% tiveram doença progressiva versus 0%, 36,1%, 45,8% e 16,7% respectivamente para gencitabina-carboplatina.

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre as taxas de resposta objetiva a erlotinibe (82,9%) e a carboplatina-gencitabina (36,1%) ( $p = 0,0001$ ) e a taxa de controle de doença para erlotinibe (96,3%) e para carboplatina-gencitabina (81,9%) ( $p = 0,002$ ).

– **Revisão sistemática de Paz-Ares e col., 2010<sup>10</sup>:**

Uma revisão sistemática de Paz-Ares e colaboradores foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia (SLP) de inibidores de EGFR-TK e quimioterapia para o tratamento de pacientes com CPCNP EGFR MuT+. Um total de 54 estudos enquadraram-se nos critérios de inclusão: 12 para erlotinibe (365 pacientes), 39 para gefitinibe (1.069 pacientes) e 9 para quimioterapia (375 pacientes) com alguns estudos relatando dados de mais de um tratamento.

Para quimioterapia, foram encontradas três análises prospectivas realizadas como parte de estudos de Fase III, enquanto os demais estudos eram retrospectivos ou de Fase II; incluindo uma seção cruzada de pacientes do leste asiático e caucasianos. Para os EGFR-TKIs, a maioria dos estudos encontrados foi de grupos analisados retrospectivamente, muitas vezes, envolvendo pacientes de um único grupo étnico.

A mediana reunida da SLP para qualquer linha de tratamento de erlotinibe para EGFR MuT+ foi de **13,2 meses (IC 95% 12,0-14,7) versus gefitinibe 9,8 meses (IC 95% 9,2-10,4) e quimioterapia 5,9 meses (IC 95% 5,3-6,5).**

A mediana reunida da SLP com base em estudos nos quais 90% ou mais dos pacientes incluídos (independente do status de mutação EGFR) receberam o medicamento erlotinibe como primeira linha de tratamento para EGFR MuT+ foi de **12,5 meses (IC 95%: 10,0-16,0) versus gefitinibe 9,9 meses (IC 95%: 9,0-10,9) e quimioterapia 6,0 meses (IC 95%: 5,4-6,7).**

– **Revisão sistemática de Gao e col., 2012<sup>11</sup>:**

Em meta-análise de Gao e col., foram avaliados apenas estudos clínicos randomizados e de fase III, com gefitinibe ou erlotinibe na primeira linha de tratamento e cujo braço comparador foi quimioterapia dupla baseada em platina para pacientes com CPCNP EGFR MuT+.

Seis estudos clínicos foram identificados perfazendo um total de 1021 pacientes analisados. Os pacientes tratados em primeira linha com os EGFR-TKIs obtiveram sobrevida livre de progressão significativamente superior em relação aos pacientes tratados com quimioterapia (**mediana de SLP foi 9,5 versus 5,9 meses; hazard ratio (HR) de 0,37: 95% (CI) 0,27–0,52; p < 0,001**). A taxa de resposta objetiva foi de 66% com o tratamento com EGFR-TKIs enquanto para os pacientes que trataram com quimioterapia foi de 30,62% (risco relativo (RR) 5,68; 95% CI 3,17–10,18; p<0,001). A taxa de sobrevida global mediana não obteve diferença estatisticamente significativa com EGFR-TKIs em comparação à quimioterapia tradicional (**30,5 vs. 23,6 meses; HR 0,94; 95% CI 0,77–1,15; p=0,57**), provavelmente pelo alto índice de crossover do braço quimioterapia para os braços com gefitinibe ou erlotinibe.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar a melhor evidência científica disponível sobre o tema. Para isso, foi considerada a estratégia de busca descrita na Tabela 1, tendo como principal critério de inclusão o tipo de estudo considerado a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento, isto é, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Outro critério de inclusão foi estudos que avaliassem a eficácia e/ou segurança do erlotinibe no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas, sendo incluídos neste parecer estudos sobre a utilização do

medicamento de interesse comparado a placebo e/ou medicamentos disponíveis no SUS para a mesma indicação.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I/II, estudos sem grupo comparador, relatos ou séries de casos, e estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol. Não houve restrições com relação à data de publicação.

**Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas.**

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>Medline (via Pubmed)<sup>i</sup></i>	("erlotinib" [Supplementary Concept]) AND "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]  Clinical Trial, Phase III, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Humans, English, Portuguese	94	6	4
<i>The Cochrane Library (via Portal de Evidências)<sup>ii</sup></i>	erlotinib and (Non Small Cell Lung Cancer)  Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados	52	0	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)<sup>iii</sup></i>	erlotinib and gefitinib and (Non Small Cell Lung Cancer) NOT maintenance	16	0	0

Além dos artigos obtidos com a estratégia de busca descrita na Tabela 1, foram verificados os “artigos relacionados” dos estudos incluídos, por meio da ferramenta *related articles* do Pubmed, assim como as referências dos artigos incluídos, visando localizar estudos relevantes adicionais.

A busca realizada no Medline (via Pubmed) seguindo a estratégia descrita na Tabela 1 obteve como resultado 94 referências. A partir da leitura dos títulos e resumos, foram selecionados previamente 6 artigos<sup>12,13,14,15,16,17</sup>. Foram excluídas 3 referências devido a comparadores inadequados, 2 devido a combinações inadequadas, 11 por indicações

<sup>i</sup> *Medline (via Pubmed)*. Disponível em: [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov). Acessado em: 25/01/2013.

<sup>ii</sup> *The Cochrane Library (via Bireme)*. Disponível em: < <http://pesquisa.bvsalud.org/evidences/index.php>>. Acessado em: 25/01/2013.

<sup>iii</sup> *Center for Reviews and Dissemination (CRD)*. Disponível em <[www.york.ac.uk/inst/crd](http://www.york.ac.uk/inst/crd)>. Acessado em: 25/01/2013.

inadequadas, 10 por tratarem-se de outras intervenções, 12 por tratarem-se de estudos sobre o erlotinibe em manutenção e 50 pelo tipo de estudo. Dentre essas, a grande parte de excluídos era relacionada a estudos clínicos fase II. Depois da leitura do texto completo, foram ainda excluídas referências duplicadas da submissão do demandante, estudo que incluía fase de manutenção da terapia, sendo incluídos 4 artigos.

As buscas realizadas na Cochrane e no CRD não adicionaram estudos relevantes a esse relatório.

Logo, com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos outros 4 estudos a este relatório. A seguir as principais características e resultados desses estudos, que se apresentam em ordem cronológica de publicação.

#### **Estudo de Feld e col.: Revisão sistemática<sup>13</sup>**

Revisão sistemática, conduzida em 2006, que incluiu ensaios clínicos randomizados publicados como artigos ou resumos sobre a eficácia dos inibidores da tirosinaquinase – erlotinibe e gefitinibe –, identificados por pesquisa sistemática da literatura de 1975 a novembro de 2005 por dois revisores independentes.

Doze ensaios clínicos randomizados foram incluídos. Quatro grandes estudos controlados por placebo demonstraram que a adição de gefitinibe ou erlotinibe à quimioterapia baseada em platina de primeira linha **não melhorou significativamente a sobrevida global ou tempo de progressão da doença**. Um estudo placebo-controlado revelou algum benefício de sobrevida estatisticamente significativo para o erlotinibe em segunda ou terceira linha terapêutica, mas **não em primeira linha**. Os resultados de um ensaio clínico controlado com placebo e dois ensaios de Fase II indicam que as taxas de resposta do tumor são modestas e algum controle dos sintomas pode ser conseguido com gefitinibe em segunda ou terceira linha, no entanto, benefício de sobrevida estatisticamente significativo não foi encontrado para a comparação gefitinibe vs placebo.

Os autores concluíram que ***“há fortes evidências para recomendar contra o uso de gefitinibe ou erlotinibe, em combinação com a quimioterapia ou como terapia de manutenção após a quimioterapia e radioterapia como tratamento de primeira linha para CPCNP avançado”***. Erlotinibe em monoterapia pode ser um tratamento eficaz que pode prolongar a sobrevida de pacientes com NSCLC avançado, **cuja doença seja recorrente ou após quimioterapia anterior**. Esse não foi o foco desta demanda por incorporação nem deste

relatório, por isso não há dados concretos que possam apoiar essa recomendação. **Não houve vantagem significativa na sobrevida em primeira linha tanto do erlotinibe quanto do gefitinibe.**

#### **Estudo de Gatzemeier e col.: Ensaio Clínico Randomizado<sup>14</sup>**

Estudo clínico fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, avaliou a eficácia e a segurança de erlotinibe em combinação com cisplatina e gencitabina como tratamento de primeira linha para o câncer de pulmão de células não pequenas avançado (CPCNP).

Um total de 1.172 pacientes receberam erlotinibe (150 mg/d) ou placebo, em combinação com um máximo de seis ciclos de 21 dias de quimioterapia (gencitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 8 e cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> no dia 1). O desfecho primário foi a sobrevida global. Os desfechos secundários incluíram o tempo de progressão da doença, taxa de resposta, duração da resposta e qualidade de vida.

**Não houve diferenças de sobrevida global (HR, 1,06 e mediana de 43 vs 44,1 semanas para erlotinibe e placebo, respectivamente), tempo de progressão da doença, taxa de resposta e qualidade de vida entre os grupos de tratamento.** Em um pequeno grupo de pacientes que nunca fumaram, a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão foram aumentadas no grupo erlotinibe, porém não foram identificados outros subgrupos que pudessem se beneficiar. Incidência de eventos adversos foi similar entre os braços, com exceção de um aumento de erupção cutânea e diarreia com erlotinibe (geralmente leve).

**Logo, a combinação de erlotinibe com cisplatina e gencitabina não mostrou nenhum benefício de sobrevida em comparação com quimioterapia + placebo em pacientes virgens de tratamento com quimioterapia.**

#### **Estudo de Liu: *pooled analysis*<sup>17</sup>**

O estudo de Liu e col. objetivou avaliar os perfis de risco/benefício dos inibidores de tirosinaquinase (EGFR TKI) erlotinibe e gefitinibe em monoterapia comparados com quimioterapia de agente único usando citotóxicos de terceira geração (gencitabina, vinorelbina, taxanos) como tratamento de primeira linha para pacientes com CPCNP avançado e status de performance ruim.

A análise conjunta (*pooled analysis*) e revisão sistemática foi realizada com ensaios identificados através do MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, e ClinicalTrials.gov. Os dados

foram coletados a partir de ensaios clínicos randomizados e não-randomizado de fase II ou III de monoterapia EGFR TKI ou quimioterapia de agente único usando citotóxicos de terceira geração publicados antes de 01/03/2010, e as estimativas combinadas de eficácia e segurança dos desfechos de interesse foram calculadas .

Quinze ensaios elegíveis (1.425 pacientes) foram selecionados a partir de 323 estudos que inicialmente foram identificados. Focando a análise apenas em pacientes com status de performance ruim, os autores identificaram que a taxa de resposta combinada (IC95%) para EGFR TKI para a população não selecionada foi de 6% (3-8%), e não exibiram diferenças estatisticamente significativas dos 9% (6-13%) relatados por ensaios dos agentes citotóxicos. Contudo, os EGFR TKI tiveram melhores taxas de controle da doença com uma estimativa combinada de 40% (33-47%), significativamente mais elevada do que 30% (20-41%) dos agentes citotóxicos. Com relação à segurança, apesar de ambos os tratamentos serem bem tolerados, o perfil de toxicidade dos EGFR TKI foi claramente mais favorável do que o relatado pela quimioterapia. Os graves eventos adversos hematológicos relacionados ao tratamento EGFR TKI foram raros. Os EGFR TKI tenderam a ser mais eficazes na melhora dos sintomas ou qualidade de vida.

#### **Estudo de Gridelli e col.: Ensaio Clínico Randomizado<sup>16</sup>**

Estudo randomizado de fase III projetado para testar se erlotinibe em primeira linha seguido pela combinação cisplatina-gencitabina não era inferior em termos de sobrevida em comparação à sequência inversa em pacientes não selecionados com CPCNP que não eram elegíveis para quimioterapia.

Pacientes com CPCNP estágio IIIB (com derrame pleural ou nós supraclaviculares) a IV e status de performance de 0 a 1 eram elegíveis.

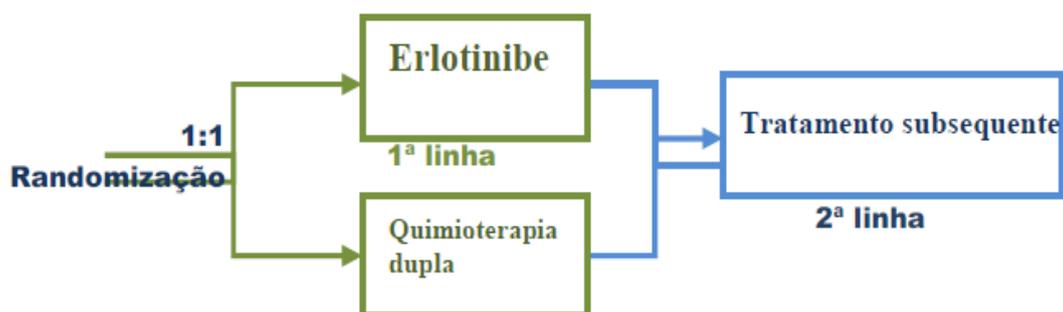
**A sobrevida mediana foi de 11,6 meses (IC 95%, 10,2-13,3 meses) no braço padrão e 8,7 meses (IC 95%, 7,4-10,5 meses) no braço experimental.** HR ajustado de morte no braço experimental foi de **1,24 (95% CI, 1,04-1,47)**. Não houve heterogeneidade entre sexo, hábito de fumar, histologia e mutação do receptor do EGFR.

Em pacientes não selecionados com CPCNP avançado, erlotinibe em primeira linha seguido pela combinação cisplatina-gencitabina foi **significativamente inferior** em termos de sobrevida global em comparação com a sequência padrão de quimioterapia de primeira linha seguida por erlotinibe.

## 4.2 Análise de Custo-efetividade:

Um modelo de custo-efetividade foi desenvolvido com base nos resultados do estudo EURTAC<sup>8</sup>.

**Figura 1. Modelo econômico: Erlotinibe 1ª linha vs Quimioterapia dupla de 1ª linha.**



O modelo estima a custo-efetividade de Erlotinibe (Tarceva®) 150 mg/dia em comparação à quimioterapia dupla:

- Cisplatina mais docetaxel: cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. dia 1 e docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. dia 1. Ciclos repetidos a cada 3 semanas.
- Cisplatina mais gencitabina: cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. no dia 1 e gencitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 8. Ciclos repetidos a cada 3 semanas.

Pacientes não elegíveis para cisplatina podem receber carboplatina no lugar:

- Carboplatina mais docetaxel: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> dia 1 e carboplatina AUC = 6, dia 1, a cada 21 dias.
- Carboplatina mais gencitabina: gencitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> dias 1 e 8 e carboplatina AUC = 5, dia 1, a cada 21 dias.

O desfecho primário do estudo foi Sobrevida Livre de Progressão (SLP), com desfecho secundário de Sobrevida Global (SG) e taxa de resposta.

O modelo é composto de um modelo de Markov com 3 estados de saúde incluindo PFS, Progressão e Morte. Esse tipo de modelo foi escolhido pois os dados de SG ainda são imaturos e não foram desfechos primários do estudo EURTAC<sup>8</sup>.

## Premissas

### Transição entre os estados de saúde

A transição entre os estados de saúde pode ocorrer a qualquer momento nos ciclos mensais. Para contabilizar possíveis efeitos sub ou superestimados, casos as transições ocorram no início ou final dos ciclos, correções de meio-ciclo foram aplicadas em cada intervalo de tempo nas planilhas de “erlotinibe” e “quimioterapia” do modelo. O cálculo matemático para incluir correções de meio-ciclo leva em conta a média das probabilidades do ciclo atual e prévio;  $S(t-1)$  e  $S(t)$ .

A extrapolação da SLP e da progressão para o estado de morte foi realizada assumindo-se que os dados seguem um modelo de estrutura paramétrica. As funções extrapoladas foram estimadas nos dados disponíveis do estudo EURTAC e prognóstico dos pacientes.

### Horizonte de Tempo

O modelo incorpora um horizonte de tempo **até o final da vida**. O horizonte da análise foi assumido como sendo **7 anos**, uma vez que após esse período a maior parte dos pacientes já fizeram a transição para o estado “morte”.

### Perspectiva da análise

A perspectiva da análise é Sistema Único de Saúde (SUS), assim, custos indiretos não foram incluídos no modelo.

### Desconto

Os custos e desfechos foram descontados em 5% ao ano, conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas em Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde da SCTIE/MS.

### Dados clínicos do modelo

#### Estatística descritiva

Dados de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) dos pacientes foram obtidos através do estudo EURTAC. O estudo foi reportado antecipadamente devido ao benefício clínico de erlotinibe versus quimioterapia. **Em relação à análise de SG a análise não teve poder suficiente para detectar uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.**

**Tabela 11 – Resultados EURTAC**

	<b>Erlotinibe (N=77)</b>	<b>Quimioterapia dupla (n=76 )</b>
Mediana da sobrevida livre de progressão (meses). IC 95%	9,4 (7,9 – 12,3)	5,2 (4,4 - 5,8)
p valor teste Log-Rank	p<0,0001	
Hazard ratio (não ajustada) IC 95%	0,42 (0,27 - 0,64)	
Mediana de sobrevida global (meses). 95% confidence intervals	22,9 (16,1 - NR )	18,8 (15,4 - 22,6)
p valor teste Log-Rank	p=0,417	

## **Custos**

### **Custo do tratamento**

O custo de erlotinibe usado no modelo foi baseado na proposta da Roche para as apresentações com 30 comprimidos de 150mg, 100mg e 25mg em cada caixa: **R\$ 2.972,89, R\$ 2.616,17 e R\$ 818,79**, respectivamente.

Para a quimioterapia dupla, os custos de tratamento foram obtidos a partir do menor valor reportado no Banco de Preços da Câmara de Medicamentos/CMED – Preços de Medicamentos para Compras Públicas, conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas em Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde da SCTIE/MS.

Cisplatina está disponível em frascos de 50mg/50ml solução injetável, com custo de aquisição de R\$ 64,94 por frasco e carboplatina em frascos com 450mg com custo médio de R\$ 284,24 por frasco. Docetaxel é disponibilizado em frascos de 80mg/2ml infusão, com custo de R\$ 1.101,32 por frasco e gencitabina em 2 formulações diferentes, 1.000mg ou 200mg com custo de R\$ 294,28 ou R\$ 59,14, respectivamente.

### **Custo de administração**

Os custos associados com a administração da quimioterapia dupla foram baseados na tabela SIGTAP e incluem a administração de quimioterapia intravenosa. Medicação profilática associada ao uso de docetaxel não foi incluída no modelo.

### **Custos com estados de saúde**

O modelo foi desenhado para incluir os custos com os cuidados de suporte incorridos nos estados de saúde SLP e Progressão. Os custos estimados para cada estado foram de R\$40,75/mês e R\$ 60,23/mês para SLP e Progressão, respectivamente.

O modelo foi construído sob a perspectiva do sistema público de Saúde (SUS) para os pacientes considerados para o tratamento de 1ª linha do câncer de células não pequenas, avançado ou metastático, com mutações ativadoras de EGFR. A comparação realizada avaliou o uso de Erlotinibe versus quimioterapia dupla baseada em platina.

A comparação entre os custos totais médios de erlotinibe vs quimioterapia dupla pode ser encontrada na Tabela .

**Tabela 16 – Custo médio total por paciente**

Componente de custo (R\$)	Erlotinibe	Quimioterapia dupla
Custo médio total (R\$)	23.068,74	7.628,62
Custo médio da SLP (com eventos adversos) (R\$)	22.353,27	6.879,54
Custo médio de suporte da progressão (R\$)	715,47	749,08

**Tabela 18 – Razão de custo-efetividade incremental**

Item	Erlotinibe	Quimioterapia dupla
Anos de vida ganhos (anos)	2,110	1,530
QALYs	1,235	0,828
Custo médio total (R\$)	23.068,74	7.628,62
Custo por ano de vida ganho (R\$)	R\$ 26.631,51	
Custo por QALY (R\$)	R\$ 37.936,38	

**Limitações do estudo:**

- Os autores utilizaram para os medicamentos componentes da quimioterapia padrão os valores da lista de Preços de Medicamentos para Compras Públicas estabelecida pela CMED, porém esses esquemas duplos (comparadores) são pagos por meio de Autorização de Procedimentos de Alto Custo – APAC, cujos valores de ressarcimento são padronizados pelo Ministério da Saúde e inferiores aos apresentados no modelo.
- Foi estimado que o erlotinibe produzisse um ganho de 0,580 anos de vida, resultado aplicado à análise de custo-efetividade, porém os autores calcularam esse índice a

partir dos resultados do estudo EURTAC, no qual houve benefício clínico significativo em termos de sobrevida livre de progressão, mas não em termos de sobrevida global. Os intervalos de confiança coincidentes entre erlotinibe e comparadores deveriam gerar, pelo menos na análise de sensibilidade, a possibilidade de equivalência clínica, o que não aconteceu.

**4.3 Análise de Impacto Orçamentário:**

Embora a incorporação federal do erlotinibe não tenha ocorrido por meio de decisão do Ministério da Saúde para CPNPC EGFR MuT+, sabe-se que alguns hospitais e instituições públicas de saúde utilizam esse medicamento no tratamento de 1ª linha da doença. Dessa forma, de acordo com informações de mercado do erlotinibe, conhecimento dos protocolos localmente estabelecidos e estimativas do número de pacientes anualmente diagnosticados no Brasil, os demandantes estimaram para efeitos de cálculo do impacto orçamentário, o percentual atual de uso no sistema público de saúde e projeção de utilização esperada de erlotinibe.

Na ausência de banco de dados oficiais, utilizamos o histórico do percentual de utilização de erlotinibe no sistema público de saúde – hospitais – para o tratamento de CPNPC avançado/metastático EGFR MuT+, calculado a partir de informações de mercado e vendas do medicamento para instituições públicas de assistência à saúde.

**Tabela 20** – Percentual de utilização de erlotinibe no tratamento em primeira linha do CPNPC avançado/metastático EGFR MuT+ no sistema público de saúde brasileiro no Cenário Atual.

Ano de vigência	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Pacientes diagnosticados com CPNPC avançado/ metastático EGFR MuT+ no SUS	73	75	97	121	145	171
Taxa de teste para status de mutação de EGFR	8,0%	8,0%	10,0%	12,0%	14,0%	16,0%
Incidência de mutação de EGFR	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Pacientes com CPNPC avançado/ metastático EGFR MuT+ tratados com erlotinibe no SUS	29	31	41	55	71	88
Porcentagem de utilização de erlotinibe em CPNPC avançado/ metastático EGFR MuT+ no SUS	39,7%	40,6%	42,6%	45,6%	48,6%	51,6%

No cenário em que ocorre a incorporação de erlotinibe no SUS (Cenário Incorporação, a partir de 2014), foi considerado um aumento na porcentagem de utilização desse medicamento, conforme tabela a seguir.

**Tabela 21** – Percentual de utilização de erlotinibe no tratamento em primeira linha do CPNPC avançado/metastático EGFR MuT+ no sistema público de saúde brasileiro no Cenário Incorporação.

Ano de vigência	2014	2015	2016	2017	2018
Pacientes diagnosticados com CPNPC EGFR avançado/ metastático MuT+ no SUS	471	506	543	571	589
Taxa de teste para status de mutação de EGFR	50,0%	52,0%	54,0%	55,0%	55,0%
Incidência de mutação de EGFR	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Pacientes com CPNPC avançado/ metastático EGFR MuT+ tratados com erlotinibe no SUS	257	329	380	422	436
Porcentagem de utilização de erlotinibe em CPNPC avançado/ metastático EGFR MuT+ no SUS	54,5%	65,0%	70,0%	74,0%	74,0%

Para avaliar os gastos existentes nos cenários mencionados, utilizamos as seguintes informações para custear a terapia do CPNPC avançado/metastático EGFR MuT+ em 1ª linha com erlotinibe (Tabela 22). Custos relacionados a insumos para manejo de eventos adversos bem como gastos com complicações em razão de progressão de doença não foram considerados nessa estimativa.

**Tabela 22** – Informações utilizadas no custeio do tratamento com erlotinibe em CPNPC EGFR MuT+ 1ª linha.

	Cenário Atual	Cenário Incorporação
<b>Preço de aquisição de Tarceva® (150mg 30comp)</b>	R\$ 4.223,12 (PF 0% - CAP)	R\$ 2.979,38 (Proposta Roche)
<b>Dose média/administração</b>	150 mg	150 mg
<b>Duração do tratamento de acordo com estudo clínico pivotal EURTAC</b>	9,7 meses	9,7 meses
<b>Custo total do tratamento em 1ª linha com erlotinibe</b>	R\$ 40.964,30	R\$ 28.837,02

As tabelas a seguir (Tabela 23 e Tabela 24) mostram os gastos diretos envolvidos com a aquisição do erlotinibe em cada um dos cenários analisados (Cenário Atual e Cenário Incorporação).

**Tabela 23** – Custos diretos envolvidos com o manejo do CPNPC EGFR MuT+ em 1ª linha – Cenário Atual.

Ano	Erlotinibe	APAC	Valor total
2013 (caso base)	R\$ 1.187.964,83	R\$ 360.821,97	R\$ 1.548.786,80
2014	R\$ 1.254.057,32	R\$ 367.046,57	R\$ 1.621.103,89
2015	R\$ 1.698.386,31	R\$ 457.806,70	R\$ 2.156.193,01
2016	R\$ 2.252.736,65	R\$ 537.635,40	R\$ 2.790.372,05
2017	R\$ 2.892.432,36	R\$ 611.974,65	R\$ 3.504.407,01
2018	R\$ 3.623.471,81	R\$ 679.929,56	R\$ 4.303.401,36

**Tabela 24** – Custos diretos envolvidos com o manejo do CPNPC EGFR MuT+ em 1ª linha – Cenário Incorporação.

Ano	Erlotinibe	APAC	Valor total
2014	R\$ 7.406.495,07	R\$ 1.757.220,01	R\$ 9.163.715,08
2015	R\$ 9.486.116,35	R\$ 1.451.582,23	R\$ 10.937.698,58
2016	R\$ 10.954.712,95	R\$ 1.334.205,49	R\$ 12.288.918,44
2017	R\$ 12.179.744,59	R\$ 1.216.125,28	R\$ 13.395.869,88
2018	R\$ 12.574.608,62	R\$ 1.255.551,74	R\$ 13.830.160,36

**Tabela 25** – Diferença entre custos diretos totais envolvidos com o manejo do CPNPC EGFR MuT+, em 1ª linha no Cenário Incorporação e no Cenário Atual.

Ano	Cenário Atual	Cenário Incorporação	Diferença
2014	R\$ 1.548.786,80	R\$ 9.163.715,08	R\$ 7.542.611,19
2015	R\$ 1.621.103,89	R\$ 10.937.698,58	R\$ 8.781.505,57
2016	R\$ 2.156.193,01	R\$ 12.288.918,44	R\$ 9.498.546,39
2017	R\$ 2.790.372,05	R\$ 13.395.869,88	R\$ 9.891.462,86
2018	R\$ 3.504.407,01	R\$ 13.830.160,36	R\$ 9.526.758,99

Dessa forma, a incorporação de erlotinibe para terapia do CPNPC EGFR MuT+ em 1ª linha apresentaria potencialmente um impacto orçamentário de R\$ 45.240.885,00 para o SUS considerando o acumulado nos cinco anos do horizonte de análise.

**Tabela 26** – Diferença entre custos por paciente médio com o manejo do CPNPC EGFR MuT+, em 1ª linha no Cenário Incorporação e no Cenário Atual.

Ano	Cenário Atual		Cenário Incorporação		Diferença
	Número de Pacientes	Custo/Paciente	Número de Pacientes	Custo/Paciente	
2014	75	R\$ 21.499,34	471	R\$ 19.444,90	-R\$ 2.054,43
2015	97	R\$ 22.154,72	506	R\$ 21.612,32	-R\$ 542,41
2016	121	R\$ 23.137,80	543	R\$ 22.644,42	-R\$ 493,39
2017	145	R\$ 24.120,88	571	R\$ 23.470,10	-R\$ 650,78
2018	171	R\$ 25.103,96	589	R\$ 23.470,10	-R\$ 1.633,86

### Limitações do estudo:

- Os autores consideraram como comparação atual a utilização do erlotinibe em primeira linha de tratamento em hospitais públicos, considerando o preço cheio determinado pela CMED. Nesse sentido, a comparação mais adequada seria a quimioterapia padrão para a indicação (cisplatina ou carboplatina + segundo agente antineoplásico), sendo o gasto estimado retirado do valor das APACs.
- Com relação à população, considerou-se que atualmente existem apenas 73 pacientes diagnosticados com CPNPC EGFR MuT+ e desses apenas 23 em tratamento com o medicamento erlotinibe e que, com a incorporação, esse número saltaria para 471 diagnosticados, sem explicar a fonte dessa estimativa. De acordo com as estimativas epidemiológicas propostas pelo INCA, a prevalência de câncer de pulmão para 2012 foi de 27.320 casos. Destes, cerca de 85% seriam do tipo CPNPC, representando 23.222 casos. Destes, aqueles com mutação na ativação do EGFR são 15%, ou seja, 3.483 casos, dos quais apenas os que se encontram em estágio III/IV seriam beneficiados pelo erlotinibe. Considerando esse cálculo, a população alvo estimada chega a cerca de **2.963**, muito maior do que apenas 471 pessoas em todo o território nacional, o que aumentaria proporcionalmente o impacto orçamentário.
- Os autores da análise não consideraram os gastos com o teste genético para mutação EGFR, necessário para a prescrição de erlotinibe, já que em pacientes com mutação EGFR negativa o medicamento não se mostra eficaz.

## 5.DADOS DE FARMACOVIGILÂNCIA<sup>iv</sup>

O erlotinibe é submetido aos procedimentos habituais de farmacovigilância requeridos internacionalmente, que incluem a emissão anual do Relatório Periódico de Segurança Atualizado [PSUR], por parte da F. Hoffmann-La Roche Ltda. Desde sua aprovação de marketing inicial nos Estados Unidos (USA) em 18 de novembro de 2004, até o final do período deste PSUR erlotinibe já foi aprovado em mais de 110 países.

Os dados aqui apresentados se referem à última atualização de PSUR emitido, abrangendo o período de 18 de novembro de 2010 a 17 de maio de 2011 (inclusive). No acumulado, desde o lançamento de erlotinibe, a Roche recebeu 38.611 relatos de casos, representando 73.859 Eventos Adversos dos quais 17.568 relatos de casos eram de casos medicamente confirmados, totalizando 37.671 eventos adversos. Deve-se esclarecer que esses números incluem relatos espontâneos de eventos listados não sérios, e excluindo tais relatos, a Roche recebeu 12.462 relatos de casos medicamente confirmados envolvendo 30.077 eventos adversos no total acumulado.

Ao todo, 1.225 relatos de casos medicamente confirmados (de 1.206 pacientes) com 2.826 eventos adversos dos quais 1.433 eram eventos adversos sérios, foram recebidos durante o período do presente relatório (18 de novembro de 2010 a 17 de maio de 2011).

Durante o período deste relatório, houve 301 relatos espontâneos de eventos listados não sérios (em 427 eventos adversos). O maior número dos eventos adversos relatados foi relacionado a Distúrbios de Pele e Tecido Subcutâneo, Distúrbios Gastrointestinais, Distúrbios Gerais e Condições no Sítio de Administração e Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais.

Durante o período do presente relatório, não houve **novas** restrições urgentes de segurança **nem outras ações/informações** regulatórias relevantes sobre temas de segurança.

## 6.INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O medicamento erlotinibe já foi avaliado por agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde em muitos países. A seguir, na Tabela, resultados da avaliação realizada por Reino Unido, Canadá e Austrália.

Agência / País	Recomendação	Condicionantes / Informações
NICE / Reino Unido 2012 <sup>18</sup>	Erlotinibe foi recomendado como uma opção para o tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células	A Comissão concluiu que não havia provas suficientes para sugerir uma <b>diferença na eficácia clínica entre</b>

<sup>iv</sup> Dados advindos do relatório apresentado pelo demandante da proposta submetida à CONITEC.

	<p>não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- o teste para mutação do receptor de crescimento epidérmico tirosinaquinase (EGFR-TK) for positivo;</li> <li>- o fabricante fornecer erlotinibe pelo preço com desconto acordado.</li> </ul>	<p><b>erlotinibe e gefitinibe</b> e especialistas clínicos sugerem que erlotinibe e gefitinibe são tratamentos muito similares com eficácia semelhante. O melhor tipo de análise econômica entre os dois seria a custo-minimização.</p> <p>O objetivo principal do tratamento deve ser aumentar a sobrevida global livre de progressão com o menor número de reações adversas e melhor qualidade de vida possível para os meses de vida restantes. A prática clínica atual (2012) na Inglaterra e no País de Gales para a indicação é gefitinibe.</p>
CADTH / Canadá 2005 <sup>19</sup>	<p>Erlotinibe foi recomendado para CPCNP localmente avançado ou metastático depois da falha a pelo menos um esquema quimioterápico e para os pacientes com teste de expressão de EGFR positivo ou desconhecido.</p>	<p>A análise sugeriu que para os pacientes com teste de expressão de EGFR negativo não há eficácia clínica e, portanto, para estes, erlotinibe não é recomendado.</p>
PBAC / Austrália 2012 <sup>20</sup>	<p>O PBAC rejeitou o pedido de inclusão de erlotinibe para primeira linha de tratamento, como monoterapia, de CPCNP localmente avançado (estágio IIIB) ou metastático (estágio IV) em pacientes com evidências de mutação do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) que não têm doença progressiva, na lista de medicamentos cobertos pela Austrália.</p>	<p>Os motivos da recomendação negativa foram: preço atual inaceitavelmente elevado, razão de custo-efetividade com muitas incertezas, observando que erlotinibe já está listado e da falta de qualquer ganho de sobrevida global para os pacientes. Houve também dúvidas sobre a premissa de equi-efetividade entre erlotinibe e docetaxel e erlotinibe e pemetrexede.</p>

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A demanda avaliada por este relatório é relacionada à incorporação do medicamento erlotinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático em pacientes com mutação da ativação do EGFR. Tal demanda foi enviada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias pela indústria fabricante, Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos SA.

O câncer de pulmão é um dos mais prevalentes mundialmente, sendo mais frequente em homens, e tendo o tabagismo como seu principal fator de risco. Sua estimativa de prevalência para 2012 segundo o INCA foi de 27.320 casos em ambos os gêneros. Ele é classificado em câncer de pulmão de células pequenas e de células não pequenas. O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) é o mais prevalente, representando de 80 a 85% dos casos (21.856 – 23.222). Destes, os que apresentam mutação da ativação do EGFR são 15%, configurando uma população estimada de 3.483 pessoas no Brasil. Esta demanda para incorporação do erlotinibe foca sua indicação nos estádios IIIB/IV, localmente avançado ou metastático, cuja prevalência pode chegar a 85% dos casos, atingindo cerca de **2.963**.

Atualmente, há Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento do CPCNP, publicadas em 2012. Essas diretrizes acrescentaram à linha de cuidado desse câncer os medicamentos inibidores de tirosinaquinase, erlotinibe e gefitinibe. Ao mesmo tempo, o Plenário da CONITEC avaliará essas demandas para ratificar ou não a inclusão de tais medicamentos nas Diretrizes.

Quanto às evidências científicas de eficácia e segurança, ainda existe incerteza no cenário atual, pois tanto ensaios clínicos quanto revisões sistemáticas divergiram em seus resultados e conclusões. Um exemplo de recomendação negativa é a revisão sistemática de Feld e col.<sup>XII</sup> que afirmou: ***“há fortes evidências para recomendar contra o uso de gefitinibe ou erlotinibe, em combinação com a quimioterapia ou como terapia de manutenção após a quimioterapia e radioterapia como tratamento de primeira linha para CPCNP avançado”***. De maneira geral, não houve diferença significativa entre acrescentar ou não o erlotinibe no esquema terapêutico com quimioterapia dupla padrão em sobrevida geral. Já a sobrevida livre de progressão exibiu em alguns estudos diferença significativa entre os grupos, mas de pequena magnitude.

Os estudos econômicos de custo-efetividade e impacto orçamentário apresentaram limitações metodológicas, mas mostraram relação de custo-efetividade incremental de R\$ 26.631,51 por ano de vida ganho e de R\$ 37.936,38 por QALY e impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 45.240.885,00, este último valor tendo o próprio erlotinibe como comparação.

Entendendo que ele representa uma inclusão de tecnologia (e não substituição), o impacto não precisa ser diminuído das opções terapêuticas atuais. Além disso, para o uso racional desses medicamentos, seria necessária a incorporação no SUS do teste genético para detectar as mutações no EGFR e, assim, selecionar o grupo de pacientes alvo. Porém o demandante não considerou os custos com esses testes genéticos em sua proposta.

## 8.RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

O plenário da CONITEC discutiu sobre a incerteza no cenário atual das evidências científicas de eficácia e segurança do erlotinibe, pois tanto ensaios clínicos quanto revisões sistemáticas não mostram resultados significativos de magnitude clínica importante. Além disso, alguns dos artigos científicos considerados divergiram em seus resultados e conclusões. De maneira geral, ponderou-se sobre não haver diferença clinicamente significativa entre acrescentar ou não o erlotinibe ao esquema terapêutico com quimioterapia dupla padrão, no que se refere à sobrevida geral.

O plenário discutiu também sobre o desfecho ideal para o tratamento do câncer ser a sobrevida global, que significa tempo de sobrevida total a partir do diagnóstico. O desfecho que apresentou resultados significativos no caso do erlotinibe, no entanto, foi a sobrevida livre de progressão, a qual significa **ausência de piora** num determinado período de tempo, porém não relacionada à melhora do estado do paciente.

Logo, considerando a incerteza associada à eficácia do medicamento, a magnitude limitada dos benefícios e o impacto orçamentário significativo, os membros do plenário da CONITEC, em sua 13ª reunião ordinária, **não recomendaram** a incorporação do erlotinibe no SUS para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático em pacientes com mutação da ativação do EGFR.

## 9.CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 19/04/2013 e 08/05/2013. Foram recebidas 80 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 63, que tratou da demanda sobre a incorporação do cloridrato de erlotinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático em pacientes com mutação da ativação do EGFR. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

As **80** contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da sugestão feita pela CONITEC
Favorável à incorporação do erlotinibe (Pacientes, associações de pacientes, outros = 41 contribuições)	“Tenho um amigo em tratamento de câncer de pulmão com erlotinibe com excelentes resultados e praticamente sem efeitos colaterais. Recomendo a incorporação do medicamento pelo SUS”.	-
Favorável à incorporação do erlotinibe (Instituição de saúde)	<p>O uso do erlotinibe está indicado em pacientes portadores de câncer de pulmão de células não pequenas com a presença da mutação EGFR. Tal citação é suportada por 2 estudos randomizados, de fase III, o estudo <b>OPTIMAL</b> e o estudo <b>EURTAC</b>. Ambos os estudos demonstraram aumento da sobrevida livre de progressão e taxa de resposta.</p> <p>A análise de sobrevida global destes estudos não apresentou diferença significativa, já que a grande maioria dos pacientes que estavam no braço controle fez uso do erlotinibe após progressão de doença e por isso não houve aumento da sobrevida.</p> <p>Dessa forma, trata-se de um contrassenso todas as evidências científicas presentes corroborarem para o uso da medicação (...) e os pacientes brasileiros não terem acesso a esta medicação.</p>	-
Crítica a trecho do relatório	“De maneira geral, não houve diferença significativa entre acrescentar ou não o erlotinibe no esquema terapêutico com quimioterapia dupla padrão em sobrevida geral. Já a sobrevida livre de progressão exibiu em alguns estudos diferença significativa entre os grupos, mas de pequena magnitude”.	<p>A diferença foi de “pequena magnitude” absoluta (estudo EURTAC apenas 4,5 meses de diferença), porém a diferença relativa (HR) foi clinicamente relevante, considerando a alta mortalidade do câncer de pulmão.</p> <p>Estudo <b>EURTAC</b>: SLP 9,7 meses (erlotinibe) versus 5,2 meses (quimioterapia). <b>HR = 0,37</b> (p&lt;0,0001).</p> <p>Estudo <b>OPTIMAL</b>: SLP 13,7 meses (erlotinibe) versus 4,6 meses (quimioterapia). <b>HR = 0,16</b> (p&lt;0,0001).</p>
Crítica a trecho do relatório	RELATÓRIO: “Os autores utilizaram para os medicamentos componentes da QT padrão os valores da lista de Preços de Medicamentos	A nova análise não pode ser considerada.

	<p>para Compras Públicas estabelecida pela CMED, porém esses esquemas duplos (comparadores) são pagos por meio de Autorização de Procedimentos de Alto Custo – APAC, cujos valores de ressarcimento são padronizados pelo Ministério da Saúde e inferiores aos apresentados no modelo”.</p> <p>COMENTÁRIO: Entendendo a importância de utilizar essa abordagem na análise, a empresa realizou uma simulação considerando o valor da APAC (R\$1.100,00) para o comparador do estudo.</p>	
<p>Crítica a trecho do relatório</p>	<p>RELATÓRIO: “Foi estimado que o erlotinibe produziu um ganho de 0,580 anos de vida, resultado aplicado à análise de custo-efetividade, porém os autores calcularam esse índice a partir dos resultados do estudo EURTAC, no qual houve benefício clínico significativo em termos de sobrevida livre de progressão, mas não em termos de sobrevida global. Os intervalos de confiança coincidentes entre erlotinibe e comparadores deveriam gerar, pelo menos na análise de sensibilidade, a possibilidade de equivalência clínica, o que não aconteceu”.</p> <p>COMENTÁRIO: Erlotinibe demonstrou ter potencial de produzir ganho de sobrevida de 0,580 anos quando os resultados do estudo EURTAC são projetados para um horizonte de análise de 7 anos (superior ao tempo de seguimento do estudo clínico, que teve um tempo de seguimento máximo de 29 meses para o grupo erlotinibe e 24,8 meses para o grupo quimioterapia dupla). No entanto, esse cenário de maior efetividade não se repete em todas as interações na análise probabilística.</p>	<p>—</p>
<p>Crítica a trecho do relatório</p>	<p>RELATÓRIO: “Os autores consideraram como comparação atual a utilização do erlotinibe em primeira linha de tratamento em hospitais públicos, considerando o preço cheio determinado pela CMED. Nesse sentido, a comparação mais adequada seria a quimioterapia padrão para a indicação (cisplatina ou carboplatina + segundo agente antineoplásico), sendo o gasto estimado retirado do valor das APACs”.</p> <p>COMENTÁRIO: Os custos totais no cenário atual são compostos tanto por gastos com APAC (para pacientes que usam quimioterapia padrão) como gastos com erlotinibe adquirido com PMVG, tentando refletir com maior transparência as práticas atuais de mercado nesta indicação.</p>	<p>—</p>

<p>Erro sobre a quimioterapia padrão recomendada</p>	<p>No Resumo Executivo constam duas afirmações questionáveis:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Subitem "Contexto", linhas 6,7 e 8: "O tratamento padrão para o tratamento da doença é a associação de cisplatina (ou carboplatina) + um segundo agente antineoplásico - etoposido...". O etoposido é considerado um agente quimioterápico de 2ª geração, que não entrou no estudo pivotal que norteia a escolha da quimioterapia de 1ª linha atualmente. Até mesmo os resultados de seguimento mais longo do maior estudo de adjuvância (IALT), questionam o possível efeito deletério do etoposido neste contexto. A recomendação atual é, portanto que se utilize uma combinação com droga de 3ª geração (taxanos, vinorelbina ou gencitabina).</li> <li>2) Subitem "Evidências Científicas": "Ensaio clínico e revisões sistemáticas divergem em seus resultados e conclusões": O próprio parecer da CONITEC contradiz esta afirmação. Não há divergências. Número grande de estudos de fase III randomizados (pelo menos 7), todos mantendo a mesma magnitude de benefício e tipo de benefício.</li> </ol>	<p>Alteração considerada no Resumo Executivo.</p>
<p>Críticas à inclusão de estudos pela Secretaria-Executiva da CONITEC</p>	<p>Os estudos incluídos e analisados pela CONITEC não refletem a indicação pretendida pelo demandante (indústria produtora)</p>	<p>A Secretaria-Executiva CONITEC se dá o direito de incluir estudos fora da pergunta de pesquisa para avaliar diferentes cenários, fornecendo maior amplitude de evidências para subsidiar a tomada de decisão.</p> <p>Estudos incluídos pela Secretaria-Executiva da CONITEC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Feld e col.: Revisão sistemática de 2006, antes da realização de testes genéticos para mutações ativadoras do EGFR, portanto incluiu pacientes com e sem a mutação.</li> <li>– Gatzmeier e col.: ensaio clínico randomizado fase III que avaliou a combinação de erlotinibe com QT padrão.</li> <li>– Liu e col.: análise agupada, considerando apenas pacientes com status de performance ruim.</li> </ul>

		<p>– Gridelli e col.: ensaio clínico randomizado que considerou erlotinibe em 1ª e 2ª linha de tratamento.</p>
--	--	--

## 10.DELIBERAÇÃO FINAL

Após análise das contribuições da consulta pública, considerando os resultados dos estudos incluídos, perante suas diferenças relativas (HR) e não só absolutas, considerando que o benefício de acréscimo de 4,5 meses de sobrevida livre de progressão para pacientes com CPCNP, condição de alta mortalidade e baixa sobrevida, pode ser clinicamente relevante, e considerando-se a ausência de modificação de preço da APAC relativa à quimioterapia de câncer de pulmão, os medicamentos EGRF-TKI foram recomendados como uma opção de tratamento.

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/06/2013 deliberaram por maioria simples por recomendar a incorporação do cloridrato de erlotinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático em pacientes com mutação da ativação do EGFR sem criação de novo procedimento, sem alteração de valor dos procedimentos disponíveis e sem modificação do modelo de financiamento da quimioterapia no SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 53/2013.

## 11.DECISÃO

### PORTARIA Nº 51, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2013

Torna pública a decisão de incorporar o cloridrato de erlotinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não-pequenas avançado ou metastático mutação EGFR sem criação de novo procedimento, sem alteração de valor dos procedimentos disponíveis e sem modificação do modelo de financiamento da quimioterapia no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o cloridrato de erlotinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não-pequenas avançado ou metastático mutação EGFR sem criação de novo procedimento, sem alteração de valor dos procedimentos disponíveis e sem modificação do modelo de financiamento da quimioterapia no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 218, de 8 de novembro de 2013, pág. 42

## 12.REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> Trecho adaptado de Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>>. Acessado em: 25/02/2013.
- <sup>2</sup> Trecho adaptado de Condutas do INCA/MS. Carcinoma de Pulmão de Células não Pequenas. Revista Brasileira de Cancerologia, 2002, 48(4): 485-492.
- <sup>3</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung Cancer. Disponível em: Portaria SAS/MS Nº 600 de 26/06/2012. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0600\\_26\\_06\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0600_26_06_2012.html). Acessado em: 01/04/2013.
- <sup>4</sup> Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. Barros, JA; Valladares, G; Faria, AR; Fugita, EM; Ruiz, AP; Vianna, AGD; Trevisan, GL; Oliveira, FAM. J Bras Pneumol; 32(3): 221-227, maio-jun. 2006
- <sup>5</sup> Portaria SAS/MS Nº 600 de 26/06/2012. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0600\\_26\\_06\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0600_26_06_2012.html).
- <sup>6</sup> Bula do produto. Disponível em: <[www.roche.com.br](http://www.roche.com.br)>.
- <sup>7</sup> Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e preço máximo ao consumidor. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE\\_2012-07-23.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-07-23.pdf?MOD=AJPERES). Acessado em: 27/02/2013.
- <sup>8</sup> Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239-46.
- <sup>9</sup> Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell

---

lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):735-42.

<sup>10</sup> Paz-Ares L, Soulieres D, Melezinek I et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *J Cell Mol Med* 2010 January;14(1-2):51-69.

<sup>11</sup> Gao G et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int. J. Cancer*: 131, E822–E829, 2012.

<sup>12</sup> Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tran HT, Klein P, Li X, Ramies D, Johnson DH, Miller VA; TRIBUTE Investigator Group. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):5892-9.

<sup>13</sup> Feld R, Sridhar SS, Shepherd FA, Mackay JA, Evans WK; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib and erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol.* 2006 May;1(4):367-76.

<sup>14</sup> Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, Milanowski J, Karnicka-Mlodkowski H, Pesek M, Serwatowski P, Ramlau R, Janaskova T, Vansteenkiste J, Strausz J, Manikhas GM, Von Pawel J. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1545-52.

<sup>15</sup> Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health.* 2009 Sep;12(6):996-1003.

<sup>16</sup> Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, Maione P, Morgillo F, Genestreti G, Favaretto A, Leigh N, Wierzbicki R, Cinieri S, Alam Y, Siena S, Tortora G, Felletti R, Riccardi F, Mancuso G, Rossi A, Cantile F, Tsao MS, Saieg M, da Cunha Santos G, Piccirillo MC, Di Maio M, Morabito A, Perrone F. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):3002-11.

<sup>17</sup> Liu S, Wang D, Chen B, Wang Y, Zhao W, Wu J. The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer.* 2011 Aug;73(2):203-10.

---

<sup>18</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA162: Lung cancer (non-small-cell) - erlotinib: guidance. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11777/42657/42657.pdf>. Acessado em: 20/02/2013.

<sup>19</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CEDAC Final Recommendation – Erlotinib. Disponível em: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Tarceva\\_Dec605.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tarceva_Dec605.pdf). Acessado em: 20/02/2013.

<sup>20</sup> Australian Government. Department of Health and Ageing. Public Summary Document – Erlotinib. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/erlotinib>. Acessado em: 20/02/2013.