

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## TAGRISSO (OSIMERTINIB)

*Tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

17/03/2021

---

Tagrisso (osimertinib)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 12/03/2021

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** osimertinib

**Nome do medicamento:** Tagrisso

**Apresentação(ões):** 28 comprimido revestido por película, doseados a 40 mg, n.º registo 5677778; 28 comprimidos revestido por película, doseados a 80 mg, n.º registo 5677802

**Titular da AIM:** AstraZeneca AB

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tagrisso (osimertinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

Face a gefitinib e erlotinib, o medicamento osimertinib foi indicativo de valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação avaliada.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento osimertinib no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

---

### 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O “Programa Nacional para as doenças oncológicas de 2017” revela que o cancro do pulmão se encontra entre os 5 tumores mais frequentes e é, a nível nacional, o que apresenta maior mortalidade. Em 2015 registaram-se 4015 óbitos com uma taxa de mortalidade padronizada de 24,9%. Continua a haver um aumento do número de óbitos, sobretudo no sexo feminino, onde se registou um aumento de 15% da mortalidade. No sexo masculino, onde se continua a observar a grande maioria dos óbitos, nota-se uma evolução positiva, da taxa de mortalidade padronizada, em linha com a diminuição de incidência observada em 2012.

O cancro do pulmão apresenta-se em cerca de 60% dos casos em estágio avançado, apenas com indicação para terapêutica sistémica, paliativa. Devido ao elevado número doentes com apresentação em estádios avançados e à má resposta à quimioterapia desta doença a sobrevivência do cancro do pulmão é de 17% aos 5 anos.

O elevado número de mortos abaixo dos 65 anos faz com que este seja o cancro com maior número de anos vida perdidos e também um dos cancros com maior número de anos de vida útil perdidos.

A mortalidade ronda 4000 casos/ano, dos quais 80%-85% são cancro do pulmão de células não-pequenas (CPNPC). Destes 75% serão adenocarcinomas e 16% têm mutação EGFR sensibilizadora aos ITK. Cerca de 65% dos doentes apresenta-se em estado avançado. Calcula-se cerca de 280 doentes novos por anos com CPNPC com mutação EGFR sensibilizadora aos ITK em estágio avançado.

### 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O mecanismo de ação do Osimertinib é a inibição da Tirosina cinase (ITK). Trata-se de um inibidor irreversível dos Recetores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs) com mutações sensibilizantes (EGFRm) e mutações T790M resistentes a ITK.

Para a indicação terapêutica em avaliação, “tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)” já existem 3 medicamentos no mercado, com avaliação económica

favorável. É o caso do Erlotinib 150mg/dia PO, Gefitinib 250mg/dia PO e o Afatinib 40mg/dia PO, este último apenas para os doentes com histologia de adenocarcinoma.

O standard of care (SoC) atual da terapêutica primeira linha do CPNPC com mutações ativadoras de EGFR consiste no uso de EGFR-TKI de 1ª geração (gefitinib e erlotinib); no adenocarcinoma também no uso de EGFR-TKI de 2ª geração (afatinib), sempre até progressão da doença. Esta acontece habitualmente entre 9 a 12 meses e em 60% dos casos por aparecimento da mutação T790M.

Quando há progressão sob EGFR-TKI de 1ª ou 2ª geração é feita reavaliação do tumor e se a resistência é devida a mutação T790M é iniciado osimertinib em 2ª linha.

Os EGFR-TKI de 1ª e 2ª geração além de inibirem o EGFR mutado têm também ação sobre o EGFR WT o que induz os efeitos adversos mais frequentes destes fármacos (cutâneos e das mucosas).

Os EGFR-TKI de 1ª e 2ª geração não penetram na barreira hematoencefálica. O tratamento da metastização SNC (cerca de 20% doentes) está limitado ao tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia. Cerca de 20-30% dos doentes com CPNPC com mutações ativadoras de EGFR não recebem tratamento de 2ª linha dirigido quando progridem, quer por falta de condições aquando da progressão para fazerem tratamento, quer por impossibilidade de determinação do estado mutacional do tumor na progressão.

Os inibidores do EGFR de 3ª geração, foram desenvolvidos para superar a mutação T790M do EGFR. O osimertinib, inibidor de EGFR de 3ª geração tem uma estrutura química que lhe permite ligar-se irreversivelmente e seletivamente ao EGFR com mutações ativadoras e de resistência T790M mas não ao EGFR WT.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação do osimertinib.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
Adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em 1L de tratamento paliativo.	Osimertinib 80mg/dia PO	Erlotinib 150mg/dia PO Gefitinib 250mg/dia PO Afatinib 40mg/dia PO (apenas em doentes com adenocarcinoma)

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) encontram-se definidos na Tabela 2. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia	
Sobrevivência global	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	Importante
Taxa de resposta	Importante
Qualidade de vida	Crítica
Medidas de Segurança	
Taxa de eventos adversos	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	Crítica

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Lista de estudos submetidos à avaliação:

Foi considerada a evidência submetida pela empresa. A eficácia clínica e segurança do osimertinib em 1L no CPNPC avançado com EGFRmut foram avaliadas em dois estudos: um ensaio clínico de fase III com dupla ocultação, aleatorizado versus EGFR-TKI de 1a geração gefitinib e erlotinib (ensaio FLAURA; N=556) e um estudo de fase I/II de braço único (extensão do ensaio AURA; N = 60)

Não foram fornecidos nem encontramos estudos comparadores com EGFR-TKI de 2ª geração nomeadamente afatinib.

Lista de estudos incluídos na avaliação:

1- Soria, JC. et al. *Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378:113-25*

*DESENHO DO ESTUDO*

- Ensaio de fase III, aleatorizado, controlado, multicêntrico, com dupla ocultação, que comparou a utilização de osimertinib (80 mg por via oral, uma vez ao dia) versus EGFR-TKI (gefitinib 250 mg por via oral, uma vez ao dia; ou erlotinib 150 mg por via oral, uma vez ao dia) em doentes com CPNPC avançado EGFRmut, sem tratamento prévio e elegíveis para tratamento de 1L com EGFR-TKI.
- Foram recrutados 350 doentes em 170 países.

*CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (DESTAQUE DOS PRINCIPAIS)*

- Para serem elegíveis para o ensaio, os doentes deveriam apresentar o diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar ou de CPNPC confirmado patologicamente, com deleção do exão 19 (Ex19del) ou a mutação pontual L858R; estadio avançado não passível de cirurgia curativa ou radioterapia; ter sido possível a colheita do tecido tumoral para permitir a análise central do estado da EGFRm e não ter feito qualquer tipo de tratamento sistémico com intuito paliativo.
- Os critérios de exclusão consistiram em compressão da espinal medula; metástases cerebrais sintomáticas e instáveis (exceto para os doentes que completaram a terapia definitiva, não tomam esteroides, apresentam um estado neurológico estável pelo menos 2 semanas após a conclusão da terapia definitiva e esteroides); qualquer evidência de doenças sistémicas graves ou descontroladas, incluindo hipertensão descontrolada e diátese hemorrágica ativa ou infeção ativa, incluindo hepatite B, hepatite C e VIH; Intervalo QTc em

repouso médio > 470 milissegundos, qualquer anomalia clinicamente importante no ritmo, condução ou morfologia do ECG de repouso; quaisquer fatores que aumentem o risco de prolongamento do QTc; história médica de doença intersticial pulmonar de qualquer origem.

### ALEATORIZAÇÃO E OCULTAÇÃO

- Sujeitos potencialmente elegíveis eram recrutados e atribuídos um código de 7 dígitos no formato ECCNNXXX sendo CC o código do país, NN o número do centro e XXX o código do sujeito no centro.
- Na segunda visita e após confirmação de elegibilidade, os investigadores obtinham um número de aleatorização através de um sistema interativo responsivo à voz/ sistema interativo responsivo online.
- Dupla-ocultação através do mesmo sistema interativo online que alocou os sujeitos ao grupo intervenção ou controlo no ratio 1:1
- 

### VARIÁVEIS RESULTADO

- O objetivo primário do estudo foi demonstrar a eficácia em termos de prolongamento da sobrevivência livre de progressão (PFS) medida de acordo com RECIST 1.1.
- Objetivos secundários incluíram avaliação da sobrevivência global (OS), taxa de resposta global (ORR – *objective response rate*); taxa de controlo da doença (DCR – *disease control rate*); tempo até resposta (TtR – *Time to Response*); Duração de resposta (DoR) e segurança (AE e SAE considerados de acordo com *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI- CTCAE*; versão 4.02).

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

- Foi calculado que aproximadamente 359 eventos de progressão ou morte num total de 530 sujeitos aleatorizados forneceria pelo menos 90% de poder para detectar um *hazard ratio* de 0.71 para um nível de alfa bilateral de 5%.
- A eficácia foi avaliada incluindo todos os doentes aleatorizados

## Tagrisso (osimertinib)

- Os eventos adversos foram avaliados no conjunto de análise de segurança, consistindo de todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de tratamento.
- Um teste log-rank, estratificado de acordo com a raça (asiática versus não asiática) e o tipo de mutação (Ex19delvs. L858R), foi usado para comparar a sobrevida livre de progressão entre grupos de tratamento, com aplicação da abordagem de Breslow para lidar com eventos empatados.
- Os dados para doentes que não tiveram um evento de progressão ou não morreram no momento da análise foram censurados no momento da última avaliação RECIST que pode ser avaliada.

### *RESULTADOS*

#### *FLUXO DE DOENTES*

- A aleatorização obedeceu à proporção de 1:1, com 279 doentes a receber tratamento de 1L com osimertinib e 277 doentes a receber tratamento de 1L com SoC EGFR-TKI. A seleção de SoC EGFR-TKI (gefitinib ou erlotinib) baseou-se no critério do investigador, com 183 (66,1%) doentes a receber gefitinib e 94 doentes (33,9%) a receber erlotinib. Na randomização, os doentes foram estratificados por estado da mutação (Ex19del ou L858R) e raça (asiática versus não asiática). Durante o ensaio, 48 (17,3%) doentes com progressão da doença confirmada no grupo SoC EGFR-TKI em 1L e que apresentavam EGFR T790M positivo, transitaram para o grupo osimertinib.

## CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS SUJEITOS

Tabela 3 – Características basais dos sujeitos do estudo Soria, JC. *et al.*

Characteristic	Osimertinib (N=279)	Standard EGFR-TKI (N=277)
Age — yr		
Median	64	64
Range	26–85	35–93
Male sex — no. (%)	101 (36)	105 (38)
Race — no. (%) <sup>†</sup>		
White	101 (36)	100 (36)
Asian	174 (62)	173 (62)
Other	4 (1)	4 (1)
Smoking status — no. (%)		
Never	182 (65)	175 (63)
Current	8 (3)	9 (3)
Former	89 (32)	93 (34)
WHO performance status — no. (%) <sup>‡</sup>		
0	112 (40)	116 (42)
1	167 (60)	160 (58)
Missing data	0	1 (<1)
Histologic type — no. (%)		
Adenocarcinoma	275 (99)	272 (98)
Other <sup>§</sup>	4 (1)	5 (2)
Overall disease classification — no. (%)		
Metastatic <sup>¶</sup>	264 (95)	262 (95)
Locally advanced <sup>  </sup>	14 (5)	15 (5)
Missing data	1 (<1)	0
Metastases — no. (%)		
Visceral metastases <sup>**</sup>	94 (34)	103 (37)
CNS metastases <sup>††</sup>	53 (19)	63 (23)
EGFR mutation type at randomization — no. (%)		
Exon 19 deletion	175 (63)	174 (63)
L858R	104 (37)	103 (37)
EGFR mutation type by central test — no. (%) <sup>‡‡</sup>		
Exon 19 deletion	158 (57)	155 (56)
L858R	97 (35)	90 (32)
No mutation detected, invalid test, or no or inadequate sample	24 (9)	32 (12)

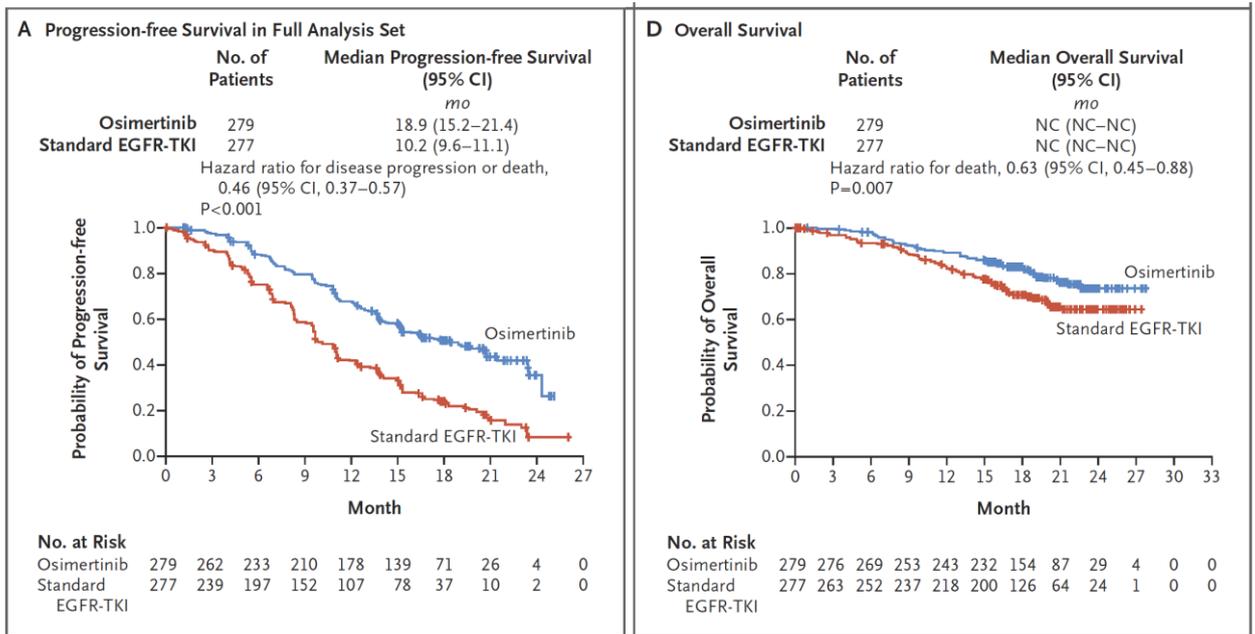
Existe equilíbrio nas principais variáveis prognóstico na baseline.

## EFICÁCIA

- Efeito: O osimertinib demonstrou uma melhoria clinicamente significativa na PFS em comparação com o SoC de 1L erlotinib e gefitinib. De acordo com a avaliação do investigador a PFS mediana (mPFS) foi de 18,9 meses (95% IC, 15,2 – 21,4) para osimertinib em comparação com 10,2 meses (95% IC, 9,6 – 11,1) no grupo SoC EGFR-TKI (HR 0,46; 95% IC, 0,37 – 0,57; p bilateral < 0,0001). A avaliação foi feita com 136 eventos (48%) no grupo do

osimertinib e 206 eventos (74%) no grupo de SoC EGFR-TKI. A análise de Kaplan-Meier da PFS mostrou uma separação clara dos braços do ensaio desde a primeira avaliação (Semana 6), favorável a osimertinib, sendo esta separação mantida durante todo o seguimento. A avaliação do investigador é sobreponível à dos revisores independentes. A análise da PFS por subgrupos (sexo, idade, raça, status tabágico, tipo de mutação EGFR, metastização SNC) foi sempre favorável ao tratamento com osimertinib.

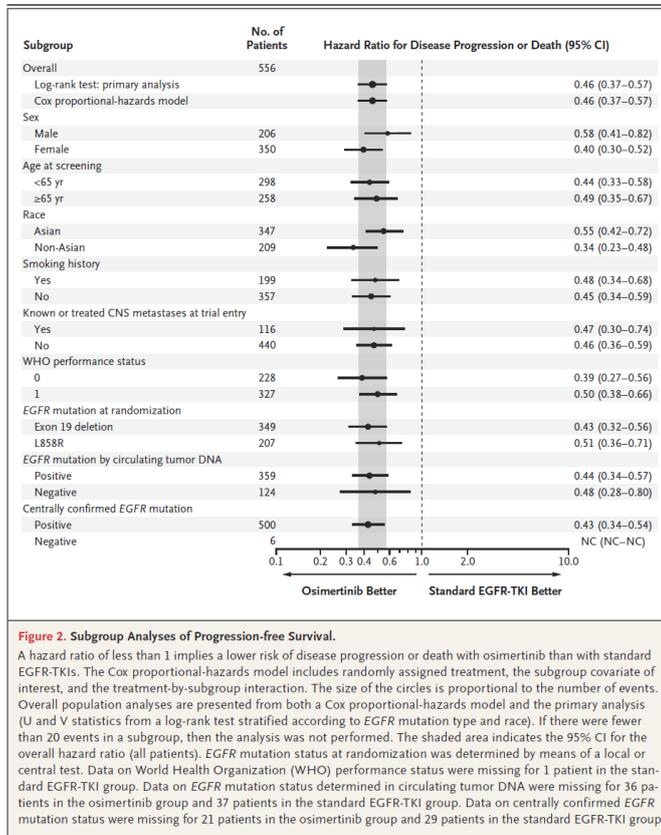
Figura 1 – Curvas Kaplan -Meier para PFS e OS no estudo Soria, JC. et al.:



• Tabela 4 - Outros parâmetros de eficácia no estudo Soria, JC. et al.:

End Point	Osimertinib (N=279)	Standard EGFR-TKI (N=277)
Type of response — no. (%)†		
Complete	7 (3)	4 (1)
Partial	216 (77)	206 (74)
Stable disease for ≥6 wk	47 (17)	46 (17)
Progression	3 (1)	14 (5)
Death	0	5 (2)
Could not be evaluated	6 (2)	7 (3)
Objective response rate — % of patients (95% CI)	80 (75–85)	76 (70–81)
Disease-control rate — % of patients (95% CI)‡	97 (94–99)	92 (89–95)
Time to response§		
No. of weeks — median (95% CI)	6.1 (6.0–6.1)	6.1 (NC–NC)
≤6 wk after first dose — no./total no. (%)	154/223 (69)	148/210 (70)
≤12 wk after first dose — no./total no. (%)	193/223 (87)	180/210 (86)
≤18 wk after first dose — no./total no. (%)	199/223 (89)	196/210 (93)
Duration of response¶		
No. of months — median (95% CI)	17.2 (13.8–22.0)	8.5 (7.3–9.8)
Range	0–23.8	0–24.9
Percent of patients with continued response at 12 mo (95% CI)	64 (58–70)	37 (31–44)
Percent of patients with continued response at 18 mo (95% CI)	49 (41–56)	19 (13–26)
Percent of patients with continued response at 24 mo (95% CI)	NC (NC–NC)	5 (1–16)
Overall survival		
No. of months — median (95% CI)	NC (NC–NC)	NC (NC–NC)
Percent of patients alive at 6 mo (95% CI)	98 (96–99)	93 (90–96)
Percent of patients alive at 12 mo (95% CI)	89 (85–92)	82 (77–86)
Percent of patients alive at 18 mo (95% CI)	83 (78–87)	71 (65–76)

• Figura 2 - Análise de subgrupos no estudo Soria, JC. et al:



SEGURANÇA

Tabela 5: eventos adversos no estudo Soria, JC. et al:

Adverse Event	Osimertinib (N= 279)					Standard EGFR-TKI (N= 277)				
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>									
Any adverse event	273 (98)	34 (12)	144 (52)	83 (30)	6 (2)	271 (98)	22 (8)	125 (45)	103 (37)	11 (4)
Rash or acne†	161 (58)	134 (48)	24 (9)	3 (1)	0	216 (78)	110 (40)	87 (31)	19 (7)	0
Diarrhea	161 (58)	120 (43)	35 (13)	6 (2)	0	159 (57)‡	116 (42)	35 (13)	6 (2)	0
Dry skin†	100 (36)	87 (31)	12 (4)	1 (<1)	0	100 (36)	76 (27)	21 (8)	3 (1)	0
Paronychia†	97 (35)	52 (19)	44 (16)	1 (<1)	0	91 (33)	55 (20)	34 (12)	2 (1)	0
Stomatitis	80 (29)	65 (23)	13 (5)	1 (<1)	1 (<1)	56 (20)	47 (17)	8 (3)	1 (<1)	0
Decreased appetite	56 (20)	27 (10)	22 (8)	7 (3)	0	52 (19)	25 (9)	22 (8)	5 (2)	0
Pruritus	48 (17)	40 (14)	7 (3)	1 (<1)	0	43 (16)	30 (11)	13 (5)	0	0
Cough	46 (16)	34 (12)	12 (4)	0	0	42 (15)	25 (9)	16 (6)	1 (<1)	0
Constipation	42 (15)	33 (12)	9 (3)	0	0	35 (13)	28 (10)	7 (3)	0	0
Nausea	39 (14)	28 (10)	11 (4)	0	0	52 (19)‡	32 (12)	19 (7)	0	0
Fatigue	38 (14)	21 (8)	15 (5)	2 (1)	0	33 (12)	23 (8)	8 (3)	2 (1)	0
Dyspnea	35 (13)	24 (9)	10 (4)	1 (<1)	0	20 (7)‡	8 (3)	8 (3)	3 (1)	0
Anemia	34 (12)	19 (7)	12 (4)	3 (1)	0	25 (9)	18 (6)	4 (1)	3 (1)	0
Headache	33 (12)	26 (9)	6 (2)	1 (<1)	0	19 (7)	12 (4)	7 (3)	0	0
Vomiting	31 (11)	25 (9)	6 (2)	0	0	29 (10)	22 (8)	3 (1)	4 (1)	0
Upper respiratory tract infection	28 (10)	16 (6)	12 (4)	0	0	18 (6)	9 (3)	9 (3)	0	0
Pyrexia	28 (10)	27 (10)	1 (<1)	0	0	11 (4)	8 (3)	2 (1)	1 (<1)	0
Prolonged QT interval on ECG	28 (10)	11 (4)	11 (4)	5 (2)	1 (<1)	11 (4)	6 (2)	3 (1)	2 (1)	0
Aspartate aminotransferase elevation	26 (9)	18 (6)	6 (2)	2 (1)	0	68 (25)	38 (14)	18 (6)	12 (4)	0
Alopecia	20 (7)	17 (6)	3 (1)	0	0	35 (13)	31 (11)	4 (1)	0	0
Alanine aminotransferase elevation	18 (6)	11 (4)	6 (2)	1 (<1)	0	75 (27)	31 (11)	19 (7)	21 (8)	4 (1)

\* Listed are adverse events that were reported in at least 10% of the patients in any group. Safety analyses included all the patients who received at least one dose of a trial drug (safety analysis set). Some patients had more than one adverse event. ECG denotes electrocardiography.  
 † This category represents a grouped term for the event. If a patient had multiple preferred-term events within a specific grouped-term adverse event, then the maximum grade (according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events) across those events was counted.  
 ‡ In the standard EGFR-TKI group, there were two patients who had missing data on grade, one with diarrhea and one with nausea. In addition, there was one patient with grade 5 diarrhea and one patient with grade 5 dyspnea.

- Todos os doentes aleatorizados receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo. A duração total mediana de exposição ao tratamento foi de 16,2 meses para o grupo osimertinib e 11,5 meses para o grupo SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib), e a duração real mediana de exposição foi de 16,1 meses no grupo osimertinib e 11,5 meses no grupo do SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib).
- A percentagem de doentes que registaram um acontecimento adverso de qualquer grau foi semelhante nos dois braços do tratamento. 273 (97,8%) doentes no grupo osimertinib e 271 (97,8%) doentes no grupo do SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) apresentaram pelo menos um EA, e 253 (90,7%) doentes com osimertinib e 255 (92,1%) doentes com o SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) apresentaram pelo menos um EA considerada pelo investigador como possivelmente relacionada com o tratamento em estudo. A proporção de doentes com EA Grau ≥3 considerados possivelmente relacionados com o medicamento foi menor no grupo

osimertinib do que no grupo SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) (49 doentes [17,6%] versus 78 doentes [28,2%], respetivamente.

- Os EA notificados nos dois grupos de tratamento foram consistentes com os efeitos de classe conhecidos para os fármacos EGFR-TKI em doentes com CPNPC avançado. No grupo osimertinib, os EA mais comuns ( $\geq 10\%$  de incidência) foram a diarreia, pele seca, paroníquia, estomatite, dermatite acniforme, diminuição do apetite, prurido, tosse, obstipação, náuseas, fadiga, erupção maculopapular, dispneia, anemia, cefaleia, vômitos, infeções do trato respiratório superior, eletrocardiograma com intervalo QT prolongado e febre. A incidência de EA foi pelo menos 10% inferior no grupo osimertinib em comparação com o grupo do SoC EGFR-TKIs (erlotinib/gefitinib) para dermatite acniforme (25,4% versus 48,4%), aumento de aspartato aminotransferase (9,3% versus 24,5%) e aumento de alanina aminotransferase (6,5% versus 27,1%), tendo os EA de Grau  $\geq 3$  para dermatite acniforme, tosse, vômitos e febre sido somente registadas no grupo do SoC EGFR-TKI, erlotinib/gefitinib.
- Apesar da duração mais prolongada da exposição, os EA e descontinuação devido a EA de Grau 3 foram referidas numa menor proporção nos doentes do grupo osimertinib face ao grupo do SoC EGFR-TKI. Adicionalmente, os EA de Grau 4 (6 [2,2%] com osimertinib e 11 [4,0%] com SoC EGFR-TKI) e os EA fatais de Grau 5 (6 [2,2%] com osimertinib e 10 [3,6%] com SoC EGFR-TKI) foram mais comuns no grupo SoC EGFR-TKI do que no grupo osimertinib.
- Embora mais doentes apresentassem EAS no grupo do SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) (70 [25,3%] doentes) em comparação com o grupo osimertinib (60 [21,5%] doentes) a proporção de EAS provavelmente relacionados com o medicamento em estudo são semelhantes no grupo osimertinib e no grupo SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) (22 doentes [7,9%] versus 23 doentes [8,3%], respetivamente).
- Em 6 (2,2%) doentes no grupo osimertinib e 10 (3,6%) doentes no grupo do SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) houve EAs cujo desfecho foi a morte. As causas de morte referidas incluíram infeção/sepsis (2 doentes, osimertinib; 5 doentes, SoC EGFR-TKI), doenças do sistema nervoso (1 doente cada), cardiopatias (1 doente, osimertinib), vasculopatias (2 doentes, SoC EGFR-TKI), doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (1 versus 3 doentes), doenças gastrointestinais (1 versus 1 doente), perturbações gerais (1 doente, SoC EGFR-TKI). No entanto, somente a diarreia no grupo SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) foi considerada pelo investigador como relacionada com o tratamento em estudo.

## Tagrisso (osimertinib)

- No total, 70 doentes (25%) no grupo dos osimertinib e 66 doentes (24%) no grupo controlo EGFR-TKI apresentaram EAs levando a interrupções da dose. Os EAs mais frequentes que levaram à interrupção da dose no grupo do osimertinib foram prolongamento do intervalo QT (8 doentes), diminuição do apetite (7 doentes), diarreia (7 doentes) e pneumonia (5 doentes), enquanto na dose controlo do grupo EGFR-TKI a interrupção foi impulsionada pelo aumento da alanina aminotransferase (18 doentes), aumento da aspartato aminotransferase (12 doentes), prolongamento do intervalo QT (6 doentes) e dermatite acneiforme (5 doentes).
- No total, 11 doentes (4%) do grupo dos osimertinib e 15 doentes (5%) do controlo EGFR-TKI sofreram EAs que levaram a redução da dose. As reduções da dose foram impulsionadas principalmente por prolongamento do intervalo QT (5 doentes) e alterações da pele (10 doentes), nos grupos osimertinib e EGFR-TKI, respectivamente.
- Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram com menor frequência no grupo osimertinib (37 doentes [13%]) do que no grupo controlo EGFR-TKI (49 doentes [18%]). Estes EA foram considerados pelo investigador como causa possível da descontinuação numa menor proporção de doentes no grupo de osimertinib (27 doentes [10%]) do que o grupo padrão EGFR-TKI (38 doentes [14%]), em grande parte devido a uma maior frequência de eventos hepáticos no grupo controlo EGFR-TKI.

*2- Ramalingam SS et al. AZ data on file CSR AURA phase I expansion addendum. A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD9291 in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer who have Progressed Following Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent (AURA), 2016.*

O estudo AURAexp é um ensaio clínico aberto, multicêntrico da fase I/II, para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e a atividade antitumoral de doses crescentes de osimertinib em doentes com CPNPC avançado, que nunca foram tratados com EGFR-TKI.

Incluiu 60 doentes sem tratamentos prévio com CPNPC avançado e EGFR mutado.

O objetivo primário do estudo foi a taxa de resposta global (ORR), segurança e tolerabilidade. Os objetivos secundários foram a sobrevivência livre de progressão (PFS), avaliação da sobrevivência global (OS), farmacocinética, duração da resposta (DoR) e diminuição do tumor. Para serem elegíveis para o ensaio, tinham de ter o diagnóstico de CPNPC e confirmação de mutação EGFR (para doentes com aumento de dose, era necessário a confirmação do estado de mutação do tumor T790M); ausência de tratamento prévio para doença avançada; estado de desempenho da OMS 0 – 1 sem deterioração durante as duas semanas anteriores e uma esperança mínima de vida de 12 semanas.

Os critérios de exclusão foram o tratamento com um EGFR-TKI (erlotinib ou gefitinib) nos 8 dias anteriores à primeira dose do fármaco em estudo; qualquer quimioterapia citotóxica, fármacos em investigação ou outros medicamentos antineoplásicos para o tratamento de CPNPC avançado de um regime de tratamento anterior ou ensaio clínico nos 14 dias anteriores à primeira dose de fármaco em estudo; tratamento com osimertinib prévio; qualquer evidência de doenças sistémicas graves ou não controladas, incluindo hipertensão não controlada, diátese hemorrágica ativa ou infeção ativa; história de doença pulmonar intersticial, doença pulmonar intersticial de qualquer natureza.

O tratamento consistiu em Osimertinib 80 mg (n=30) ou 160 mg (n=30), uma vez por dia. Tratou-se de estudo de braço único, sem aleatorização portanto.

As características dos 60 doentes mostravam predominância de mulheres (65%), idade média de 64 anos, com 25% de caucasianos e 72% de asiáticos. Quanto ao estado mutacional, 37% tinham del exão19, 40% L858R e 8% a mutação T790M.

No fecho da base de dados 25 (42%) dos 60 doentes ainda estavam a receber osimertinib, com 12 doentes no grupo 80 mg e 13 doentes no grupo 160 mg. Dos 35 doentes (58%) que tinham descontinuado o tratamento, em 24 (40%) foi devido a progressão da doença, três (5%) por decisão do doente e três (5%) por outros motivos. Seis doentes (10,0%), 3 (10,0%), em cada grupo de dosagem, descontinuaram o tratamento devido a EA, metade das quais foram consideradas possivelmente relacionados com o tratamento com osimertinib.

### Sobrevivência Livre de Progressão (PFS)

A PFS mediana foi de 23,4 meses (95% IC, 15,1 – 31,8) em doentes com mutação Ex19del, 22,1 meses (95% IC, 12,2 – 27,4) e em doentes com mutação pontual L858R. A análise de Kaplan-Meier da PFS dos subgrupos EGFRm demonstrou uma PFS ligeiramente melhor e redução do

## Tagrisso (osimertinib)

risco de progressão para os doentes com a mutação Ex19del em comparação com os doentes com a mutação pontual L858R.

Taxa de resposta:

A ORR global foi de 76,7% (95% IC, 64,0 – 86,6), correspondendo a 46 doentes com resposta confirmada entre os 60 doentes avaliáveis. A ORR foi de 66,7% (95% IC, 47,2-82,7) para o grupo 80 mg e de 86,7% (95% IC, 69,3-96,2) para o grupo 160 mg.

Medidas de avaliação de Segurança:

A exposição total mediana ao tratamento nos dois subgrupos de dosagem foi de 800 dias (intervalo: 16 – 1051) (aproximadamente 26 meses): 824,5 dias (intervalo: 16 – 1051) no subgrupo 80 mg e 778,0 dias (intervalo: 35-910) no subgrupo 160 mg. A mediana global da duração real do tratamento, que teve em conta as interrupções da dose, foi de 790,0 dias (intervalo: 16 – 1049). Todos os 60 (100%) doentes em 1L apresentaram pelo menos 1 EA. Aproximadamente dois terços dos doentes (60,0% no grupo 80 mg e 63,3% no grupo 160 mg) apresentaram EA de Grau  $\geq 3$ ; dos quais 18% foram consideradas relacionadas com osimertinib, a maioria no grupo osimertinib 160mg. Com osimertinib na dose 80mg os EA mais frequentes foram diarreia (64%), estomatite (47%), paroniquia (37%), alterações cutâneas e fadiga (33%). Três doentes morreram no grupo 160 mg, um devido a uma pneumonite, nos outros dois a morte foi relacionada com a doença sob estudo.

A redução de dose foi observada em percentagem reduzida, com diferença entre os grupos de diferentes dosagens. As reduções de dose devido a EA foram mais frequentes no grupo 160 mg (53,3%) do que no grupo 80 mg (10,0%). Inversamente, as interrupções da administração devido a EA foram mais frequentes no grupo 80 mg (43%) do que no grupo 160mg (37%). Os EA foram o motivo mais comum para a interrupção da medicação.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### Sobrevivência global (crítica)

A sobrevivência global (OS) mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos aquando da análise interina. No entanto, a análise estatística indica que osimertinib pode proporcionar uma melhoria na OS, em comparação com SoC EGFR-TKI, erlotinib e gefitinib (HR = 0,63; 95% IC, 0,45- 0,88; valor p 0,0068).

### Sobrevivência Livre de Progressão (importante)

O osimertinib demonstrou uma melhoria clinicamente significativa na PFS em comparação com o SoC de 1L erlotinib e gefitinib. De acordo com a avaliação do investigador a PFS mediana (mPFS) foi de 18,9 meses (95% IC, 15,2 – 21,4) para osimertinib em comparação com 10,2 meses (95% IC, 9,6 – 11,1) no grupo SoC EGFR-TKI (HR 0,46; 95% IC, 0,37 – 0,57; p bilateral < 0,0001). A avaliação foi feita com 136 eventos (48%) no grupo do osimertinib e 206 eventos (74%) no grupo de SoC EGFR-TKI.

### Taxa de resposta (importante)

A ORR foi semelhante nos dois grupos de tratamento: 79,9% (95% IC, 74,7 – 84,5) no grupo osimertinib e 75,8% (95%IC,70,3–80,7) no grupo SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib). A ORR confirmada (ajustada para o tipo de etnia e mutação) foi de 76,0% no grupo osimertinib e de 67,8% no grupo SoC EGFR-TKI; OR confirmada (ajustada para o tipo de etnia e mutação) 1,51 (95% CC, 1,03-2,22; valor p bilateral 0,036).

### Qualidade de vida (crítica)

Os dados da qualidade de vida são retirados do material fornecido pela empresa<sup>2</sup>, não existindo publicações que permitam confirmar os mesmos. Nos dois grupos do ensaio, os principais sintomas dos doentes melhoraram a partir da linha de base, permanecendo em geral estáveis durante o período de seguimento. A avaliação através dos questionários EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-LC13 demonstrou uma melhoria nos sintomas primários de perda de apetite, tosse, dor torácica, dispneia e fadiga, desde a linha de base até aos 9 meses, nos dois grupos. As perceções de funcionamento físico, da QoL global e estado de saúde global também melhoraram a partir da linha de base de forma semelhante com todos os tratamentos. O limiar para uma melhoria clinicamente significativa foi alcançado para a tosse, estendendo-se até cerca da Semana 96.

Tagrisso (osimertinib)

### **Taxa de eventos adversos (importante)**

Os EA notificados nos dois grupos de tratamento foram consistentes com os efeitos de classe conhecidos para os fármacos EGFR-TKI em doentes com CPNPC avançado.

### **Taxa de eventos adversos G3-4 (crítica)**

Apesar da duração mais prolongada da exposição, os EA e descontinuação devido a EA de Grau 3 foram referidas numa menor proporção nos doentes do grupo osimertinib face ao grupo do SoC EGFR-TKI. Adicionalmente, os EA de Grau 4 (6 [2,2%] com osimertinib e 11 [4,0%] com SoC EGFR-TKI) e os EA fatais de Grau 5 (6 [2,2%] com osimertinib e 10 [3,6%] com SoC EGFR-TKI) foram mais comuns no grupo SoC EGFR-TKI do que no grupo osimertinib.

### **Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica)**

Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram com menor frequência no grupo osimertinib (37 doentes [13%]) do que no grupo SoC EGFR-TKI (49 doentes [18%]). Estes EA foram considerados pelo investigador como causa possível da descontinuação numa menor proporção de doentes no grupo de osimertinib (27 doentes [10%]) do que o grupo SoC EGFR-TKI (38 doentes [14%]), em grande parte devido a uma maior frequência de eventos hepáticos no grupo SoC EGFR-TKI.

### **Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica)**

Em 6 (2,2%) doentes no grupo osimertinib e 10 (3,6%) doentes no grupo SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) houve EAs cujo desfecho foi a morte. As causas de morte referidas incluíram infeção/sepsis (2 doentes, osimertinib; 5 doentes, SoC EGFR-TKI), doenças do sistema nervoso (1 doente cada), cardiopatias (1 doente, osimertinib), vasculopatias (2 doentes, SoC EGFR-TKI), doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (1 versus 3 doentes), doenças gastrointestinais (1 versus 1 doente), perturbações gerais (1 doente, SoC EGFR-TKI). No entanto, somente a diarreia no grupo SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) foi considerada pelo investigador como relacionada com o tratamento em estudo.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como moderada, sendo as razões para o *downgrade* da qualidade da evidência o facto de apenas existir um único estudo a reportar resultados de eficácia e não terem sido reportados resultados de qualidade de vida no estudo FLAURA.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do osimertinib para “Tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)”.

Para esta avaliação foi considerado o estudo FLAURA, que incluiu doentes com diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar ou de CPNPC confirmado patologicamente, com deleção do exão 19 (Ex19del) ou a mutação pontual L858R.

O osimertinib demonstrou uma melhoria clinicamente significativa na PFS em comparação com o SoC de 1L erlotinib e gefitinib. De acordo com a avaliação do investigador a PFS mediana (mPFS) foi de 18,9 meses (95% IC, 15,2 – 21,4) para osimertinib em comparação com 10,2 meses (95% IC, 9,6 – 11,1) no grupo SoC EGFR-TKI (HR 0,46; 95% IC, 0,37 – 0,57; p bilateral < 0,0001).

A sobrevivência global (OS) mediana não atingiu diferença estatisticamente relevante em nenhum dos grupos aquando da análise interina. No entanto, a análise estatística indica que osimertinib pode proporcionar uma melhoria na OS, em comparação com SoC EGFR-TKI, erlotinib e gefitinib (HR = 0,63; 95% IC, 0,45- 0,88; valor p 0,0068).

Relativamente à segurança o Osimertinib apresenta um perfil de segurança idêntico e com perfil de acordo com a classe farmacológica. Tanto nos EA ligeiros como nos graves o Osimertinib apresenta um perfil mais favorável que o comparador SoC.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliada a eficácia e segurança comparativa do Osimertinib para “Tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)”.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do Osimertinib para “Tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)”.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- O osimertinib demonstrou uma melhoria clinicamente significativa na PFS em comparação com o SoC de 1L erlotinib e gefitinib. PFS mediana (mPFS) foi de 18,9 meses (95% IC, 15,2 - 21,4) para osimertinib em comparação com 10,2 meses (95% IC, 9,6 - 11,1) no grupo SoC EGFR-TKI (HR 0,46; 95% IC, 0,37 - 0,57; p bilateral < 0,0001).
- A sobrevivência global (OS) mediana não atingiu benefício estatisticamente relevante em nenhum dos grupos aquando da análise interina (maturação dos dados 25%). No entanto, a análise estatística indica que osimertinib pode proporcionar uma melhoria na OS, em comparação com SoC EGFR-TKI, erlotinib e gefitinib (HR = 0,63; 95% IC, 0,45- 0,88; valor p 0,0068).
- Os dados de Qualidade de vida reportados indicam que nos dois grupos do ensaio, os principais sintomas dos doentes melhoraram a partir da linha de base, permanecendo em geral estáveis durante o período de seguimento.
- Relativamente à segurança o Osimertinib apresenta um perfil de segurança idêntico e com perfil de acordo com a classe farmacológica. Tanto nos EA ligeiros como nos graves o Osimertinib apresenta um perfil mais favorável que o comparador SoC.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de custo efetividade para avaliar os custos e benefícios clínicos da utilização do osimertinib no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático, com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Estes custos e benefícios clínicos foram avaliados por comparação com o tratamento com o erlotinib, gefitinib e afatinib, na perspetiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada com três estádios de saúde mutuamente exclusivos: Livre de Progressão (PFS), Progressão da Doença (PD) e estado absorvente "Morte". O modelo simula a progressão do "doente padrão" entre estádios, num horizonte temporal correspondente a 20 anos. A PFS e a OS foram modeladas através de métodos paramétricos de análise de sobrevivência.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Foram avaliados os recursos com base num painel de peritos e nos dados do ensaio clínico, e valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do osimertinib em comparação com os tratamentos erlotinib, gefitinib e afatinib.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

O medicamento Tagrisso (osimertinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

Face a gefitinib e erlotinib, o medicamento osimertinib foi indicativo de valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação avaliada.

## Tagrisso (osimertinib)

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

## 12. Referências bibliográficas

Soria, JC. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-25

Ramalingam SS et al. AZ data on file CSR AURA phase I expansion addendum. A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD9291 in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer who have Progressed Following Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent (AURA), 2016