

Grupo Técnico do COSAÚDE para apreciação de propostas via Formulário Eletrônico para as alterações no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

REVISÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - 2018

RESUMO DA 14ª REUNIÃO

Data: 15 de março de 2017

Local: Sala 1 – 12º Andar, Agência Nacional de Saúde Suplementar

Principais pontos discutidos

1. Apresentação e discussão:

Estavam presentes representantes da Fenasaúde, Escola de Medicina PUC-RS, Abramge, Hospital Sírio-Libanês, Unimed Brasil, Oncoguia, ANS, AMB, CFO, Fenasaúde, INCA-MS, CNI e Abrale.

A reunião foi iniciada pela Gerente-Geral de Regulação Assistencial, da Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos, Dra. Raquel Medeiros Lisbôa.

2. Afatinibe

a) Apresentação do Demandante: O representante da Abrale, Dr. Carlos H. Barios, iniciou sua apresentação relatando que irá discutir a indicação, a casuística dos pacientes para os quais a medicação essencialmente se refere e alguns diferenciais do mecanismo de ação, bem como, estudos específicos que eventualmente sustentam a utilização da medicação do ponto de vista prático. Informou que essa perspectiva é extremamente importante em termos de incorporação e essencialmente nos diz o que tem acontecido nos últimos 20 anos no tratamento do câncer de pulmão. Segundo ele a sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão tem se modificado de forma significativa e essa curva é ascendente. Do ponto de vista prático em 1975 a sobrevida total de um paciente com câncer de pulmão na década de 70/80 era de 6 meses e hoje a sobrevida excede 30, talvez 40 meses. Esse avanço tem sido conseguido pelo seguinte: Câncer de pulmão já não é mais câncer de pulmão. É um conjunto de doenças raras. O diagnóstico do câncer de pulmão precisa ser complementado, chega do patologista adenocarcinoma, eu tenho que saber que tipo de “adenocarcinoma”, porque existem doenças diferentes que eventualmente precisam ser caracterizadas para que esse paciente tenha o benefício que eventualmente poderia ter no tratamento atual. E qual é esse benefício? Esse é um estudo americano publicado recentemente em 2014. E o que acontece com os adenocarcinomas? O que acontece com os pacientes com adenocarcinomas tratados nos EUA? A sobrevida mediana de um adenocarcinoma tratado nas instituições acadêmicas americanas é de 2.6 anos. A curva de sobrevida é ascendente e está melhorando. Esse é um reflexo claro do que acontece num estudo clínico e o que acontece com os pacientes. Segmentamos esses pacientes entre aqueles que têm uma mutação ou eventualmente não tem mutação e entre aqueles que tenham a

mutação e recebem ou não recebem o tratamento específico e a sobrevida se torna muito diferente. O paciente que não tem mutação tem a sobrevida de 2 anos, o paciente que tem mutação detectada e não recebe o tratamento tem uma sobrevida praticamente igual, enquanto que aqueles que tem a mutação e se faz o diagnóstico daquela doença e se oferece o tratamento adequado, a sobrevida vai pra mais de 3.4 anos. Mas ainda muito importante, e isso é crítico pra aquela curva de melhora, é que do ponto de vista prático nem todas as mutações são iguais então tem pacientes com câncer de pulmão que apresentam mutações que são de mal prognóstico e que não tem tratamento e sobrevida por volta dos 2 anos. Há pacientes que tem mutações de EGFR que tem tratamento específico e essa sobrevida pode chegar a 3.9 anos então eu digo pro paciente com cancer de pulmão que eventualmente ele tem doença metastática e ele não tem 6 meses de vida, ele não tem 2 anos de vida, ele tem 4 anos de vida se ele é tratado de forma adequada.. Alguns pacientes com ca de pulmão metastático que há 15 anos tinham a sobrevida de 6 meses, quando eles são identificados e tratados adequadamente eles tem uma sobrevida que poderá chegar aos 8 anos. Esse é um dos motivos que se tem melhorado a sobrevida para pacientes com cancer de pulmão. O Afatinibe é uma droga que foi aprovada pela Anvisa em 2016 e é indicada em primeira linha em pacientes com CA de pulmão que tem mutação do gene EGFR (No Brasil equivale a 15 a 25 % dos pacientes com CA de pulmão, aproximadamente 2.700 pessoas anualmente). O diferencial do mecanismo de ação dessa medicação é a ligação mais potente com o receptor covalente que não se desfaz e eventualmente esse bloqueio é irreversível e mais completo nos receptores que são importantes para o desenvolvimento dessa doença. Passou a apresentar os dois estudos importantes que sustentam a introdução desse medicamento: Lux-Lang 3 que comparou o afatinibe (40 mg) com a cisplatina + pemetrexato; e o Lux-Lang 6 que comparou o afatinibe (40 mg) com o gencitabina e a cisplatina. Resultados do estudo: Desfecho primário de sobrevida livre de progressão: Lux-Lang 3 (11 meses afatinibe e 6,9 meses controle) e Lux- Lang 6 (11.1 meses afatinibe e 5,6 meses controle). Para este desfecho, o afatinibe foi melhor significativamente quando comparado ao controle. As curvas de sobrevida livre de progressão para o afatinibe nos dois estudos são absolutamente iguais, aproximadamente 50 % dos pacientes sem progressão, 12 meses com uso de afatinibe quando comparados com quimioterapia. As taxas de resposta são absolutamente superiores, 3 vezes mais em algumas situações. Como já tinha sido demonstrado com os agentes Erlotinibe e Gefitinibe. Efeitos adversos: Não dá pra ter qualquer dúvida nesse sentido. Aqueles pacientes que descontinuaram o tratamento por efeitos adversos 8 % e 6 % nos 2 estudos enquanto foi 12 % e 40 % quando os dois grupos de quimioterapia foram analisados. E o mais importante desse estudo é que pela primeira vez nessa área, com a comparação de uso de afatinibe em primeira linha com quimioterapia, tratamento convencional, houve uma vantagem de sobrevida global naqueles pacientes que tinham a mutação de EGFR no éxon 19. De acordo com o demandante, parece ser a primeira vez que aparece na literatura. A sobrevida dos pacientes tratados com quimioterapia foi por volta dos 20 meses/ 21 e 18, enquanto a sobrevida dos pacientes tratados com Afatinibe em primeira linha foi mais de 30 meses. Dados prévios com outros estudos que foram feitos com o mesmo desenho utilizando outros agentes anti EGFR e nenhum deles conseguiu demonstrar vantagens na sobrevida desses pacientes. E, eventualmente, diz que é possível observar, quando se concentra nos pacientes que tem deleção e que representam 50% dos pacientes com mutação de EGFR, existe uma vantagem de acordo com os resultados dos 2 estudos. Esse medicamento que aumenta a sobrevida nesse grupo de pacientes. Outra coisa importantíssima que se está aprendendo na oncologia é que

nem sempre que o tumor progride, deve-se mudar de tratamento. Esse é um conceito novo. O tratamento poderia estar retardando essa progressão melhor do que se o paciente não estivesse sendo tratado. Outro resultado estatisticamente significativo nesta comparação direta de Gefitinibe e Afatinibe está no estudo de fase 2 que não mostrou uma vantagem de sobrevida global entre eles. Não tinha poder pra isso mas vejam que 28 meses muito parecidos aqueles 30 meses. Resultados reproduzíveis e consistentes com o uso da droga e a taxa de resposta objetiva foi significativamente superior. 56 e 79 % favorável a este agente que com o mecanismo de ação é um mecanismo de ação de ligação covalente, permanente, irreversível e que abarca todos os receptores dessa família. Eventos adversos desse estudo: Não é diferente pelo número de pacientes que descontinuam o tratamento. Há o questionamento se o Afatinibe é mais tóxico do que os agentes comumente utilizados. Nesta comparação o número de pacientes que eventualmente interromperam o tratamento por efeitos tóxicos foi exatamente o mesmo. Outro aspecto importante é que tanto o Gefitinibe e Erlotinibe tem impacto na sua metabolização e absorção com medicações que eventualmente alteram o PH. O afatinibe, em contrapartida, não faz essa interação. Informação clínica sugere que utilizar o Afatinibe em primeira linha poderá retardar, aumentar a sobrevida obviamente, mas retardar a utilização de medicações de terceira linha. Esse é um estudo que se apresentou agora na Europa recentemente e que infere essa conclusão, mas não é uma conclusão definitiva. Vejam que a sobrevida mediana de 46 meses com Gefitinibe, isso num estudo já apresentado anteriormente não foi conseguido. A sobrevida desses pacientes com ca de pulmão está aumentando de forma absolutamente fantástica. Então diagnosticar adequadamente é crítico pra se poder tratar de forma adequada. Cenário do mercado: No mercado atual o Erlotinibe tem 71%, Gefitinibe tem 30 % e Afatinibe tem menos de 0,5 %. Esse é o cenário do mercado atual pra EGFR no Brasil. O preço dessas medicações: 6700 pro Erlotinibe, 4000 Gefitinibe e 4200 Afatinibe. Vários estudos que estão sendo apresentados nesse momento e sugerem vantagens econômicas dentro desse cenário se eventualmente se aumentar a proporção do Afatinibe, que é uma medicação mais eficaz com potenciais vantagens importantes em vários aspectos. Preço inferior ao líder do mercado. Isso poderá se traduzir a um resumo positivo. Diferenciais de Afatinibe: Ligação de todos os receptores positivos. Todos os receptores com bloqueio irreversível e desta via que é fundamental para esse tipo de tumor. Tem uma sustentação biológica e um racional absolutamente tranquilo. É o único desses agentes que demonstrou ganho de sobrevida global e essa diferença em comparação a quimioterapia é de mais de 1 ano. A diferença de sobrevida documentada, em dois estudos diferentes, para as deleções de éxon 19 é mais de 1 ano de sobrevida de vantagem para a medicação nova em comparação com a quimioterapia. Há ganho de sobrevida livre de doença, tempo para falha de tratamento e qualidade de vida em comparação a quimioterapia. E nessa comparação com o Gefitinibe, outro de primeira linha, teve vantagens em uma série de elementos importantes nesse sentido e obviamente é mais barato que o líder no mercado privado.

b) Apresentação Unimed do Brasil: A representante da Unimed, Silvana, iniciou sua apresentação citando que foi feito um levantamento com base nos estudos enviados sobre o Afatinibe. Concordou que todos os inibidores de TK incorporados apresentam melhora de sobrevida livre de progressão e melhora de sobrevida global. Os medicamentos erlotinibe, gefitinibe e afatinibe melhoram PFS mas não melhoram OS (sobrevida global). (metanálise de

13 estudos – Lee CK et al. *Impact of EGFR inhibitors in no small cell lung cancer on progression free survival: a meta-analysis*. Relatou não ter o estudo de sobrevida global de 2015 enviado. Na comparação do Erlotinibe versus quimioterapia: sem OS (ganho de sobrevida). Na comparação do Gefitinibe para EGFR com deleção exon 19 e 21 – comparado com carboplatina+ paclitaxel não foi evidenciado ganho de sobrevida global (22 x 22 meses). Para EGFR sem mutação, não houve diferença em OS 11,2 X 12,7 meses (PIOR). Já o Afatinibe (pacientes asiáticos, 70% não fumantes). A maioria dos estudos envolveu pacientes asiáticos. Essas deleções são mais comuns lá. Para o desfecho sobrevida livre de progressão, obtém-se alguma resposta. Afatinibe comparado a pemetrexede+cisplatina: PFS (sobrevida livre de progressão) – 11,1 X 6,9 meses / Resposta objetiva – 56% X 23% / Efeitos adversos importantes. Comparado com gencitabina+cisplatina: PFS – 11,0 X 5,6 meses/ Resposta objetiva – 67% X 23% / sem ganho de sobrevida, mesmo combinando os resultados dos dois estudo. Já na comparação do Erlotinibe X gefitinibe: Semelhante PFS e SG (22,8 e 24,5 meses). Erlotinibe teve pior perfil de toxicidade dos três.

Análise dos Estudos enviados:

Yi-Long Wu et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial.

- Ensaio clínico randomizado sem cegamento
- 364 adultos (mediana 58 anos) sem tratamento prévio, com mutação EGFR+, estadio IIIB ou IV, performance status 0 ou 1, randomizados para:

Afatinibe vs Gencitabina+ cisplatina - 85% dos pacientes que permaneceram vivos e livres de progressão da doença responderam a questionários de qualidade de vida.

Comparando afatinibe vs. gencitabina + cisplatina

- ✓ Mediana de Sobrevida livre de progressão (tempo para progressão da doença ou morte) foi de 11 meses vs. 6 meses ($p < 0,0001$)
- ✓ Mediana de Sobrevida global foi de 22 meses vs. 22 meses
- ✓ Melhora do status global e qualidade de vida de 63% vs. 33% (NNT 4)
- ✓ Resposta objetiva do tumor foi de 67% vs. 23% ($p < 0,0001$, NNT 3)
- ✓ Eventos adversos graves foram de 6% vs. 8% (valor de p não informado)

Estudo financiado e conduzido pela indústria.

James Chih-Hsin Yang – 2015 - Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFRv mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials

- Com um *follow-up* médio de 41 e 33 meses considerando afatinibe vs. quimioterapia baseada em cisplatina (pemetrexede+cisplatina ou gencitabina+cisplatina)
- Mediana SG de 25,8 meses vs. 24,5 meses (NS).

- Em análise de sub-grupo pré-planejada de pacientes com mutações EGFR tratadas com afatinibe vs. gemcitabina mais cisplatina
 - Para mutação de L19 positiva, a mediana de sobrevida global foi de 31,4 meses vs. 18,4 meses (p=0,02).
 - Para mutação Leu858Arg, a mediana de sobrevida global 19,6 meses vs. 24,3 meses (sem significância).

Lecia V. Sequist et al. – 2013 - Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations

- 345 adultos (idade media de 61 anos), mutação EGFR + sem tratamento prévio e adenoca pulmão estadio III-IV randomizados:
- Afatinibe vs. Pemetrexede + cisplatina
- Comparando:
 - -Mediana de PFS(tempo de progressão da doença ou morte) foi de 11 vs. 7 meses (p = 0,001)
 - Taxa de resposta ao tumor foi de 56% vs. 23% (p = 0.001, NNT 3)
 - A mediana de sobrevida livre de progressão entre os pacientes com mutação del19 e L858R foi de 13,6 meses e 6,9 meses.
 - Sem diferença SG
 - Taxa de eventos adversos semelhante entre os grupos
 - Follow-up médio de 16,4 meses

Segundo Dra Silvana, o Nice aprovou o Afatinibe. Canadá aprovou condicionando ao custo efetividade, caso fosse um valor aceitável. Para o afatinibe, o tratamento mensal seria em torno de 6 mil. O Erlotinibe é o mais caro deles e o Gefitinibe é o mais barato. Já se tem os dois incorporados, o Erlotinibe e Gefitinibe. Sobrevida global melhorada apenas para aquele grupo específico, no mais eles são muito equivalentes. Talvez o Erlotinibe seja o mais tóxico ainda de todos. Não sei se a gente pode tirar algum, substituir, de qualquer forma quem o incorporou, incorporou com um redutor de preço.

- GIOTRIF – afatinibe (BOEHRINGER INGELHEIM) - 40 MG COM 28 – R\$ 5.668,31 mensal: R\$ 6.073,18
- TARCEVA - erlotinibe (ROCHE) 150 MG COM 30 - R\$ 9.275,35
- IRESSA – gefitinibe (ASTRA ZENICA) 250 MG COM 30 – R\$ 5.475,00

c) Debate: Dr. Carlos H. Barios iniciou a discussão deixando claro que a vantagem de sobrevida é muito clara. Enfatizou a importância do resultado da mutação EGFR, devendo ser considerado. No ponto de vista de custo, o medicamento mais caro tem 70 % do mercado. Dra. Silvana afirmou que quem tá prescrevendo esses 70 % são os oncologistas. Dr. Carlos H. Barios afirma que esse é um outro elemento que deve ser colocado. A valorização dessa informação citada por ele tem que ser clara. Dr. Nivaldo, representante do Oncoguia, apresentou sua contribuição questionando o tempo de incorporação dos medicamentos oncológicos orais citando o “gap” entre o registro da Anvisa e a discussão de incorporação no SUS e saúde suplementar. Raquel Lisboa, Gerente-geral da GGRAS, relatou a pesquisa feita sobre o medicamento por um técnico

da ANS. Apesar de não termos uma Agência de avaliação de tecnologias na saúde suplementar, os estudos são consistentes. Os medicamentos Erlotinibe e Gefitinibe já estão incorporados e que a indicação é bastante semelhante. Entretanto, o afatinibe apresenta algumas melhoras. A representante da ANS acrescenta que é possível que a incorporação do Afatinibe possa trazer uma melhoria de competição de mercado. Apesar dos estudos serem realizados pela indústria, as agências de avaliação de todo o mundo fazem uma avaliação crítica, então é bem diferente de uma avaliação pra registro, uma coisa é dar o registro pra comercialização e outra coisa é a incorporação para um pagamento num sistema de saúde. É preciso ter um olhar mais crítico em relação ao que nós temos disponível. Acredita-se, também, que muitos oncologistas prescrevem o que tem no Rol, e tendo outra disponibilidade que o paciente possa usar e que tenha cobertura, pode ser que passem a prescrever o novo medicamento. Então essa é avaliação que a agência tem diante das evidências apresentadas. Segundo o Dr. Carlos H. Barios, os médicos oncologistas estão cada vez mais pensando em questões de custos, independente de querer tratar o paciente da melhor maneira possível. Se a medicação vai trazer diminuição de custo e eventualmente é até uma boa oportunidade pra falar com a indústria farmacêutica sobre a vantagem do preço competitivo. Outro representante não identificado, Médico Oncologista de Brasília, relatou ser um detalhe importante o ganho de sobrevida global dessa população que vem se beneficiando de forma bastante clara. Colocar opções diferentes para o paciente dentro de um mesmo cenário é absolutamente relevante. E na tomada de decisão é muito importante. O grupo concluiu pela incorporação do Afatinibe em pacientes com CA de pulmão que tem mutação do gene EGFR.

d) Encaminhamentos: Houve consenso no grupo sobre a recomendação **da incorporação do Afatinibe** para paciente com câncer de pulmão com mutação EGFR.

3. Crizotinibe: medicamento oncológico oral

Demandante: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e ABRALE

a) Apresentação do Demandante: O representante da Abrale, Dr. Carlos H. Barios, explicou, através de sua apresentação, que essa discussão seria mais fácil, pois o raciocínio do ponto de vista clínico é exatamente o mesmo. Fez uma pequena introdução, falou da epidemiologia, descreveu o que é o Crizotinibe, falou dos comparadores disponíveis que se tem nesse momento no mercado para esse grupo de pacientes, de eficácia, segurança, avaliação de custo efetividade, avaliação do impacto econômico até chegar a uma recomendação de utilização. Câncer de pulmão não é mais e não pode ser considerado câncer de pulmão como uma doença. É preciso tratar câncer de pulmão como uma coleção de doenças diferentes. ALK positivo não tem nada a ver com ALK negativo. EGFR positivo não tem nada a ver com EGFR negativo. Uma mutação de éxon 19 no EGFR não tem nada a ver com uma mutação de éxon 20 ou 21. Então se diagnostica melhor e o tratamento será melhor. Os tratamentos estão sendo dirigidos para esse tipo de classificação dos cânceres de pulmão. Outro conceito importante: CA de pulmão está se transformando numa coleção de doenças raras. Pequenos grupos de pacientes com características biológicas e diversidades terapêuticas específicas e nós estamos falando de ALK. Esse é o mesmo grupo que deu aquelas curvas de sobrevida americanas e nos EUA o ALK representa uma translocação de ALK que é uma alteração molecular encontrada em aproximadamente 8 % dos pacientes com adenocarcinomas de pulmão. Apresenta a sobrevida de pacientes com CA de pulmão nos EUA em 2014, 2.6 anos. Infere que, no Brasil,

provavelmente, a sobrevida destes pacientes tende a ser inferior porque as linhas de tratamento e as tecnologias disponíveis lá são mais amplas. Informa que se o paciente recebe o tratamento específico para um alvo terapêutico, a sobrevida é maior do que a média e chega a 3 anos e meio a depender da mutação. Informa que os casos de câncer de pulmão metastático ocorrem, muitas vezes, em pacientes jovens. Relata que tem pacientes com metástases e em uso da droga há 5 anos. Conclui que o benefício clínico dessa distinção diagnóstica é absolutamente fantástico. O crizotinibe teve uma aprovação acelerada pelo FDA em 2011. Essa droga estava sendo estudada para um linfoma e se identificou alteração molecular em CA de pulmão e, em 3 anos, fizeram um estudo em fase 1 com uma fase de isenção e se comprovou um benefício e, com base nisso, conseguiu uma aprovação acelerada que se confirmou com estudos de fase 3. É aprovado em mais de 90 países com mais de 25 mil pacientes tratados. Em fevereiro de 2016 teve aprovação da Anvisa depois dela ter sido negada em 2012 mesmo tendo sido apresentado aqui com as mesmas informações que levaram à aprovação nos EUA e na Europa. Então a Anvisa negou inicialmente e terminou aprovando em 2016. É um inibidor seletivo dessa alteração molecular. A inibição resulta numa inibição da proliferação, induz apoptose, a forma de ação com desbloqueio dessa via de sinalização. É uma droga por via oral que se usa 2 vezes ao dia. Tem uma eficácia superior e aumento significativo da sobrevida livre de progressão. Ele é restrito, só funciona em pacientes que tenham essa alteração de ALK. No Brasil, esse grupo representa, aproximadamente, 3 a 4 % dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão. Tem uma melhora significativa na qualidade de vida e um perfil de segurança muito superior ao perfil de segurança da quimioterapia que é o comparador disponível nesse momento para esse tipo de paciente. E é o único tratamento específico para pacientes ALK + que se tem disponível no Brasil. De acordo com os dados do Inca tem-se, aproximadamente, anualmente, 570 pacientes. Um pouco mais ou um pouco menos dependendo das limitações e restrições da análise das estimativas do INCA para CA de pulmão. O medicamento foi estudado em dois cenários. Primeiro na segunda linha de tratamento, pacientes com ALK + que já tinham sido tratados com quimioterapia, falharam a quimioterapia e progrediram nesse cenário de segunda linha. Foi feito este estudo Crizotinibe X Pemetrexed ou Docetaxel com possibilidade de cross-over para o Crizotinibe. Sobrevida livre de progressão foi altamente significativa, 7,7 quase 8 meses, o que significa quase o dobro em relação ao Pemetrexed (4,2). Muito mais que o dobro em comparação ao Docetaxel (2,6). Na segunda linha de tratamento, há benefícios inquestionáveis do medicamento. Taxa de resposta de 20% para quimioterapia (pemetrexed e docetaxel) e 65% para o Crizotinibe. Do ponto de vista prático existe uma dúvida. Se se usa Pemetrexed, tem-se melhores resultados que com o Docetaxel, algo que só apareceu com esse estudo. Anteriormente a este estudo, não se tinha a informação de que a quimioterapia poderia ter um efeito diferente de acordo com o quadro de diagnóstico molecular. Se o Crizotinibe funciona depois que a quimioterapia falha, quem sabe funcionaria melhor do que a quimioterapia lá no início. Na sequência, se fez então o estudo de primeira linha com pacientes que não tinham sido previamente tratados e eram todos ALK+. Se comparou Crizotinibe com Pemetrexed e Carboplatina/Cisplatina com uma combinação convencional e, provavelmente, o melhor tratamento quimioterápico disponível para os pacientes com adenocarcinoma. Foi permitido cross-over pós progressão. 65% de resposta num paciente com câncer de pulmão não é uma coisa que a gente vê todos os dias. O desfecho primário de sobrevida livre de progressão foi estatisticamente significativo, assim como a taxa de resposta. A quimioterapia funciona melhor quando oferecida em primeira linha com 45% de taxa de resposta na combinação de quimioterapias e a resposta do crizotinibe, em primeira linha, foi de 74 %. Três de cada quatro pacientes respondem a esse tratamento com diminuição de mais de 50 % do volume tumoral. É um resultado altamente positivo. Do ponto de vista dos efeitos colaterais, eles existem, mas, de uma forma geral, a porcentagem de pacientes com grau 3 ou 4 é menor do que 10 %. Apesar de haver toxicidade para a medicação, sabe-se que é menos severa do que aquela da quimioterapia. O paciente com CA de pulmão é um paciente que, caracteristicamente, tem muita manifestação, fica muito doente o que é bem diferente dos pacientes com CA de mama.

No CA de mama os pacientes, geralmente, são normais, não tem muitas manifestações. Já no CA de pulmão é bem diferente pois os pacientes têm comorbidades e sofrem com a dor, tosse, hemoptise, perda peso, entre outras manifestações. Todas estas manifestações com uma taxa de resposta na qual mais de 70% se beneficiam com o uso do Crizotinibe. Informou que no cenário internacional, o medicamento foi rapidamente incorporado. Destacou que para os adenocarcinomas é fundamental fazer o diagnóstico adequado antes de definir o tratamento, definindo, assim, a doença. Então, é preciso saber se o paciente tem EGFR, se é ALK, se é ROSS, se tem TDLU pois todos esses fatores condicionam a escolha do tratamento, bem como define o prognóstico desses pacientes de uma forma dramática. Informa que a recomendação é de primeira linha para pacientes com CA de pulmão não pequenas células com ALK + e, em segunda linha, para pacientes que por algum motivo começam por quimioterapia e depois se descobrem ALK positivo. Informa que no manual de oncologia clínica, o crizotinibe é recomendado também em primeira e segunda linha por não existirem dúvidas científicas do benefício que esse medicamento traz para esse grupo de pacientes. Fizeram uma avaliação de impacto de perda de pacientes em função do atraso da Anvisa em aprovar e conceder o registro para a droga. Na estimativa realizada pelo próprio representante e outros autores relativa à quantidade de pessoas que morreram, chegou-se ao número de 772. Esses seriam pacientes que podem ter morrido no Brasil com doença ALK positiva porque não tiveram acesso ao Crizotinibe. Considera que uma medida urgente é revisar o processo de autorização e concessão de registro do medicamento para encurtar esse tempo e, em contrapartida, acelerar o acesso dos pacientes ao medicamento. Análise de custo efetividade: quimioterapia e Crizotinibe. O custo do crizotinibe é 28 mil reais por mês; o custo da combinação de Avastim (Bevacizumabe) + Paclitaxel + Carboplatina é de 35 mil reais. Ao se ver o impacto orçamentário em 5 anos, tem-se 184 pacientes na saúde suplementar diagnosticados ALK positivos. É o volume de pacientes que vai ser passível de ser tratado com essa medicação. Isto representa aproximadamente 3 % em 5 anos, o que deve ser incrementado. Ao se olhar o impacto orçamentário desta evolução, considerando identificação do paciente e disponibilização da medicação, tem-se um impacto orçamentário incremental em 5 anos de 5 % em comparação com o gasto com os pacientes com câncer de pulmão de uma forma geral. São 28 milhões de custo incremental da incorporação desse medicamento para tratar esses pacientes. O crizotinibe é a única droga disponível para esse grupo de pacientes além da quimioterapia. Conclui com a proposta de DUT: Crizotinibe: Tratamento de primeira e segunda-linha do Câncer de Pulmão de Não-Pequenas Células (CPNPC), que seja positivo para ALK conforme detectado por teste validado.

b) Debate: A representante da UNIMED-BH, Dra. Silvana, afirmou que, com relação ao impacto da tecnologia, a sobrevida livre de progressão é um desfecho definitivo e afirmou não ter dúvidas sobre isso. Quanto às evidências, citou os dois estudos de 1ª. Linha e 2ª. Linha e que o estudo de 1ª. Linha ainda está em andamento. Sobrevida livre de progressão quase 4 vezes superior. Então a sobrevida livre de progressão foi o benefício alcançado no estudo de 1ª. Linha, sobrevida global. Pela quantidade de censura considera o estudo imaturo. Roberto Viana, representante da Feanasaúde, iniciou sua apresentação relatando ter focado nos aspectos mais importantes da análise deste tipo de medicamento quando visto por um sistema de saúde. Apresentou um sumário executivo e iniciou a discussão sobre o medicamento Crizotinibe (Xalcopy®). Possui registro na Anvisa, Indicações em Bula: indicado para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), localmente avançado ou metastático, que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). Análise do custo caixa: 200 MG com 60 cápsulas, valor R\$31.075,59 e 250 MG com 60 cap, R\$38.404,90. Posologia: Dose: 500mg por dia, VO, uso contínuo, tomado em duas doses de 250mg. Custo médio tratamento/ciclo: O medicamento é tomado diariamente, de forma continuada. A dose diária preconizada é de 500mg por dia. Não há droga substitutiva, até o momento. Não há outras drogas aprovadas com

a mesma indicação, ou que possam substituí-lo objetivando este mesmo alvo. Tempo de sobrevida global: Sem diferença até o momento. Tempo de sobrevida livre de progressão: *Estudo 1: Crizotinibe versus Quimioterapia em câncer de pulmão avançado ALK positivo (A.T. Shaw et al, 2013):* SLP comitê independente braço crizotinibe: 7,7 meses e SLP comitê independente braço quimioterapia: 3,0 meses. *Estudo 2: Crizotinibe em primeira linha versus Quimioterapia em câncer de pulmão ALK positivo (B.J. Solomon et al, 2014)* SLP crizotinibe: 10,9 meses e SLP quimioterapia: 7,9 meses. A Gerente-geral da GGRAS-ANS, Raquel Lisboa, dirimiu dúvidas sobre a diferença da aprovação do medicamento pela Anvisa que é para a comercialização e consideram estudos de fase 3. As Agências de avaliação de tecnologia que existem em outros países têm a função de avaliação da tecnologia para a incorporação no sistema público de saúde. Fazem uma análise crítica da literatura científica disponível e também uma análise econômica que leva em consideração outros fatores que não só o custo do medicamento. Reforçou que a ANS não tem a função de avaliação de tecnologia e sim o Conitec-MS, o qual possui técnicos aptos à realização desta avaliação. Informou ainda que a ANS utiliza a parte técnica da avaliação da Conitec e não o relatório final. Seguiu explicando que a tomada de decisão no sistema suplementar é mais complicada pois não existe um orçamento único. A Gerente-geral da GGRAS-ANS Raquel Lisboa finalizou a discussão sobre o Crizotinibe informando que tudo o que for discutido e sugerido pelo grupo, será levado para a Diretoria Colegiada, instância deliberativa de fato. Concluiu que a partir das regras de incorporação de outras agências, a ANS considerou a seguinte indicação para incorporação: Crizotinibe em 1ª. Linha para pacientes com ALK positivo. Houve questionamento da ausência do uso em 2ª linha por um representante da Sociedade. Dra Raquel respondeu que os estudos realizados pela equipe da ANS e pelas operadoras foram baseados na solicitação do demandante encaminhada pelo FormSUS na qual solicitava-se a inclusão para primeira linha. Não seria possível tomar uma decisão de incorporação para segunda linha sem uma análise adequada. O representante da Oncoguia sugere a incorporação também em segunda linha pela dificuldade no diagnóstico em análise molecular no Brasil. A discussão prosseguiu por mais alguns minutos em torno das justificativas para a inclusão em segunda linha, em especial entre representantes das operadoras e do Oncoguia até que o grupo concordou com a incorporação do Crizotinibe em 1ª. e 2ª linha para pacientes com ALK positivo.

d) Encaminhamento: Houve consenso no grupo sobre a recomendação pela **incorporação do Crizotinibe** em função das evidências apresentadas.

4. Enzalutamida

Demandante: Sociedade Brasileira de Cancerologia e ABRALE

a) Apresentação do Demandante: O Sr. Igor Morbeck, Médico Oncologista do Sirio Libanês em Brasília, inicia sua fala informando que apresentaria o medicamento Enzalutamida no tratamento do câncer de próstata. Relatou ser inequívoca a mudança de panorama no tratamento do CA de próstata, notadamente a doença metastática conhecida como resistente à castração. Informou que a Enzalutamida (Xtandi®) é indicada pela *European Medicines Agency (EMA)*, *Federal Drug Administration (FDA)*, *Health Canada*, *NICE* e *ANVISA* para: tratamento em homens adultos com CPMRC (Câncer Próstata Metástico Resistente à Castração) assintomáticos ou oligo-sintomáticos após a falha da terapia de privação androgênica e para os quais a quimioterapia ainda não é clinicamente indicada, bem como para pacientes adultos com CPMRC

que tenham recebido tratamento prévio com Docetaxel. Apresentou o mecanismo de ação da Enzalutamida e prosseguiu informando que é um bloqueador oral do receptor do androgênio (RA) capaz de inibir a ligação do androgênio ao receptor com afinidade 5-8 vezes maior que os antiandrogênios de primeira geração, que atua na inibição da translocação nuclear do RA e na inibição da ligação do complexo receptor-androgênio ao DNA. Quando comparado ao acetato de abiraterona, a não necessidade de terapia adjunta com corticosteroides é um fator favorável ao tratamento com Enzalutamida, uma vez que Enzalutamida não age na inibição da síntese de androgênios, mas sim, na inibição da via de sinalização do RA na célula tumoral. Relatou as principais evidências da Enzalutamida no ganho de sobrevida global e sobrevida livre de progressão quando comparada com placebo. Afirmou que quando se avalia evento adverso, poucos agentes na oncologia conseguem ter uma toxicidade semelhante ao placebo. Apresentou os dados do estudo PREVAIL, com a toxicidade para Enzalutamida em torno de 38 % contra 33% dos pacientes do grupo placebo. Acrescentou que em termos de eventos adversos grau 3 e 4, para os efeitos adversos mais importantes e significativos, também não houve uma diferença geral. Informou que, em linhas gerais, alguns efeitos colaterais são característicos dessa classe de drogas e no momento (após aprovação) é possível aprender mais a melhor maneira de observar os efeitos colaterais específicos da enzalutamida nessa população de pacientes. Fadiga, dor nas costas, constipação, dor articular, eventualmente uma vermelhidão na face são efeitos colaterais dessa classe de drogas, mas quando compara com o placebo não se observa diferenças estatisticamente significantes. Para o representante, quando se discute os desfechos em oncologia, o que é realmente importante para os pacientes, além da sobrevida global, é o benefício clínico. Pois considera que mesmo na ausência de ganhos em SG ou SLP, há ganhos em qualidade de vida para este grupo de pacientes. Entende que é uma discussão válida. A resposta de qualidade de vida no estudo AFFIRM foi mensurada por meio do questionário FACT-P. Nota-se melhora da qualidade de vida em todos os subitens avaliados. O questionário FACT-P, com seus 27 itens, é um instrumento multidimensional, autorreportado, de qualidade de vida, especificamente elaborado para o uso em pacientes com câncer de próstata, que avalia o bem-estar do paciente em 4 domínios: físico, social/familiar, emocional e funcional. Maiores pontuações representam melhora da qualidade de vida. A resposta na qualidade de vida foi de melhora no braço de enzalutamida do estudo AFFIRM, comparado ao grupo-placebo. Quanto a Análise Econômica: Pergunta: O uso de Xtandi® (enzalutamida) no tratamento de pacientes com CPMRC pré-quimioterapia é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao Zytiga® (acetato de abiraterona)? Os dados do estudo pivotal PREVAIL apoiam um perfil de risco/benefício favorável para a Enzalutamida *versus* as opções de tratamento atualmente disponíveis. Enzalutamida, adicionada à terapia de privação de andrógenos (ADT), diminui significativamente o risco de progressão radiográfica e morte, a necessidade de quimioterapia citotóxica e deterioração na qualidade de vida nos homens com mCRPC, ao mesmo tempo em que demonstra um excelente perfil de tolerabilidade (BEER et al., 2014). Esse benefício clínico significativo, em conjunto com sua facilidade de uso (um agente oral que não exige o uso de prednisona e sem interação com alimentos), juntamente com a adequação dos pacientes com condições médicas concomitantes comuns nessa população de pacientes (por exemplo, ICC, disfunção hepática moderada, diabetes mal controlado) e sem exigências de monitoramento diferentes das exigências de rotina. Parte da população de pacientes com câncer de próstata não pode utilizar as terapias vigentes (impossibilidade do uso de corticoide, diabéticos, hipertensos, pacientes com risco cardiovascular elevado, pacientes com doença hepática necessitando de monitorização e pacientes com doença visceral). Apresentou dados do estudo publicado no Jornal Brasileiro de Economia da Saúde, que avalia o NNT(número necessário a tratar) e o custo por evento evitado(COPE) de enzalutamida e acetato de abiraterona nessa população de pacientes que falharam a terapia de privação de androgênio, prévios ao uso da quimioterapia. O estudo sugere, em suas conclusões, a Enzalutamida como uma alternativa de tratamento mais eficiente, pois é uma opção terapêutica clinicamente efetiva, concomitantemente a um valor de investimento menor ao ser comparado com o tratamento

com acetato de abiraterona. Os resultados apontaram para um menor custo por evento evitado em 12 meses e em 24 meses quando utilizada a enzalutamida, em comparação ao acetato de abiraterona em associação com prednisona.

b) Apresentação UNIMED Brasil: A representante da instituição, Dra. Luiza, iniciou sua apresentação sobre a Inclusão da Enzalutamida para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica, relatando a análise crítica dos estudos de evidência.

c) Debate: A Dr^a. Raquel afirmou que a Enzalutamida já está coberta para pós QT e o pleito é que se acrescente na pré-quimioterapia, ou seja, Enzalutamida para pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos com câncer de próstata metastático resistente à castração após falha de terapia de privação androgênica. A Enzalutamida teria algumas vantagens que foram demonstradas para eventos adversos e por adiar a QT, o que é um ganho real. Na análise econômica, considera-se que valeria a pena a inclusão para essa indicação. Pode-se inferir a possibilidade de estimular a competição no mercado.

d) Encaminhamento: O grupo concluiu pela recomendação de **incorporação da Enzalutamida** para pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos com CA de próstata metastático resistente à castração após terapia de privação androgênica em função das evidências apresentadas de ganhos para os pacientes.

5. Axitinibe

Demandante: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

a) Apresentação do Demandante: O representante da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, Dr. André P. Fay, iniciou sua apresentação sobre o pleito de incorporação do medicamento Axitinibe para câncer renal metastático. Relatou que o CA de rim é uma doença rara, 2 % do total de tumores. É importante observar que a incidência de CA de rim no mundo está aumentando, inclusive na América Latina. O interessante é que a mortalidade em países desenvolvidos como Canadá e EUA, independente da raça, atingiu um platô. Quando se compara com os dados da América Latina e outros países em desenvolvimento, onde muitas drogas não estão disponíveis para tratamento do CA renal, vemos que a mortalidade também está subindo. Então, de fato, vemos que os novos tratamentos que estão sendo desenvolvidos para CA renal parecem estar impactando na mortalidade apesar de um crescimento na incidência. Importante destacar que quase 80 % dos tumores renais se caracterizam por uma mutação num gene. A inativação desses genes (presentes em todos os tumores de células claras) mudou drasticamente o tratamento do CA renal. O axitinibe é uma das medicações que bloqueia a tirosina quinase. Em 2005, apenas o interferon estava disponível para tratar esses pacientes e a sobrevida estava em torno de 13 meses. Demonstrou resultados de estudos de primeira linha com sobrevida global de 30 meses. Sobrevida livre de progressão de 11 meses. Houve uma mudança dramática na sobrevida desses pacientes nos últimos anos. Esses pacientes são tratados, primariamente, com terapia antiangiogênica. E uma sobrevida livre de progressão em torno de 10 meses. Geralmente progridem ou tem uma recorrência da doença. Apresentou os dados do Axitinibe que é um inibidor da tirosina quinase (TKI). Reduz a vascularização do tumor e crescimento de células renais cancerígenas. A indicação: Pacientes adultos com carcinoma de células renais (RCC) avançado de células claras após insucesso do tratamento sistêmico prévio com sunitinibe ou citocina. Posologia: 5mg VO 2x/dia, contínuo; Apresentações: 5mg e 1mg. Aprovações: FDA: 27/01/2012; EMA: 13/9/2012; Brasil: 14/12/2015; NICE (UK); Austrália (PBS);

Europa/ Ásia (com exceção da Coreia). 70% dos pacientes com CCRm evoluem para 2ª linha. Alega que a única opção de tratamento disponível no ROL é a Imunoterapia Injetável. Afirma que o axitinibe é uma alternativa eficaz, cômoda e segura aos pacientes com Câncer Renal Metastático em 2ª Linha além de ser eficaz, oral, com rápida resposta e boa tolerabilidade. Perfil de toxicidade aceitável quando comparado com as terapias padrões. Evidências do estudo apresentado de eficácia e segurança do Axitinibe:

- Axitinibe resultou em aumento da SLP em comparação com sorafenibe, estabelecendo axitinibe como padrão de referência para o tratamento de segunda linha do CCRM.
- A análise da SG pode ter sido confundida por terapias ativas subseqüentes, que foram administradas em **55,5%** dos pacientes que descontinuaram o tratamento do estudo.
- Axitinibe apresentou um perfil de segurança próximo ao sorafenibe, com exceção de ↑ HTN, ↑ hipotireoidismo, ↓ síndrome mão-pé, ↓ erupção cutânea e ↓ alopecia.
- Esses dados também suportam as seguintes hipóteses:
 - A inibição mais potente de VEGFR está associada com **eficácia clínica aumentada**.
 - O CCRM avançado permanece sensível à inibição de VEGFR mesmo após a falha de um inibidor de VEGFR anterior.

Sugestão de DUT trazida pelo demandante para o axitinibe: Tratamento de 2ª Linha de pacientes com carcinoma de células renais (RCC) avançado de células claras.

b) Apresentação da UNIMED Brasil: Dra. Silvana relatou que o estudo de primeira linha não teve ganho de sobrevida livre de progressão. Comparado ao sorafenibe não é uma boa alternativa. Acredita que ninguém usa o sorafenibe pra tratar CA de rim e concluiu que não há evidências de que o axitinibe tenha algum impacto sobre desfechos clínicos significantes entre os portadores de carcinoma renal de células claras, em segunda linha. Impacto em SLP para os tratados anteriormente com citocinas e um mês para os tratados com sunitinibe em primeira linha). O estudo único, apresenta fragilidades metodológicas significantes (sem cegamento - SLP, comparador pouco eficaz). Alto risco de eventos adversos. Perfil de segurança inadequado. Alto custo: Tratamento/mês: 5mg/BID = R\$ 17.630,36 até 10 mg/BID: 35.260,72. Mediana de uso de 6,4 meses: R\$112.834,30 a R\$225.668,61.

c) Apresentação FENASAÚDE: O representante, Sr. Roberto, iniciou sua apresentação relatando que o medicamento proposto para incorporação tem registro na Anvisa e a indicação que consta na bula: indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais (RCC) avançado de células claras após insucesso do tratamento sistêmico prévio com sunitinibe ou citocina (interferon ou interleucina). Apresentou os custos. Custos Caixa: 1 mg caixa com 180 comp R\$ 14.995,27 / 5 mg caixa com 60 comp R\$ 24.982,26. Posologia: Axitinibe é administrado diariamente, de forma continuada. A dose diária preconizada é de 5mg duas vezes ao dia (10 mg/dia). Custo médio tratamento/mês: 5 mg caixa com 60 comp R\$ 24.982,26. Estuou outras drogas cobertas com a mesma indicação. Uso em segunda linha, potenciais substitutos: Everolimus (Afinitor): avaliado em um estudo comparando o everolimus com placebo, em pacientes que tenham falhado ao tratamento com sunitinibe, sorafenibe ou ambos. A SLP foi de 4,0 meses versus 1,9 meses, respectivamente (Motzer RJ *et al*, 2008). Pazopanibe (Votrient): o pazopanibe foi avaliado em um estudo randomizado, placebo controlado, com 435 pacientes tratados com ele versus placebo. Neste estudo, 50% dos pacientes tinham recebido previamente o tratamento com citocinas, e o restante eram pacientes virgens de tratamento. A SLP foi de 9,2 meses versus 4,2 meses para o pazopanibe e placebo, respectivamente (Sternberg, Davis e Mardiak, 2010). Tempo de sobrevida global: Sem diferença até o momento. Tempo de sobrevida livre de progressão: SLP – 8 meses para o axitinibe; SLP – 6 meses para o sorafenibe.

Possíveis subgrupos com maior benefício clínico: Dados especulativos. Não foi encontrado estudo com uma recomendação adequada. Marcador molecular para seguimento: não existe. Apresentou os estudos pivotais: Estudo 1: Efetividade comparativa do Axitinibe versus sorafenibe em carcinoma de células renais avançado (AXIS): ensaio clínico randomizado (Rini, B.I. et al, 2011) . Não foi permitido crossover entre os braços. Estudo 2: Axitinibe versus Sorafenibe como segunda linha de tratamento para carcinoma de células renais avançado: análise de sobrevida e atualização dos resultados de um ensaio clínico randomizado de Fase 3 (Motzer et al, 2013). Este estudo em verdade é uma atualização dos dados de Rini et al, 2011.

d) Discussão: Representante da Sociedade fornece algumas explicações sobre o manejo dos pacientes com o axitinibe e com outras medicações como nivolumabe e everolimus, concluindo que seria importante ter uma “arma” com outro mecanismo de ação para tratar esses pacientes. Silvana Kelles pondera que se tem poucas alternativas para este tipo de paciente e que todas elas são frágeis do ponto de vista de benefícios clínicos. Entende ser crítico avaliar adequadamente uma droga com 30% de resposta a um custo muito alto (nivolumabe). Ponderou, também, que a SLP do axitinibe é de apenas 1 mês e que tais benefícios são pequenos e tornam a tomada de decisão menos favorável à incorporação. Dra. Raquel Lisboa observou que as evidências trazidas expressam um benefício muito pequeno a um custo muito alto para pacientes de difícil manejo. Dr. Roberto expressou preocupação com o que considerou ser má prática médica, que seria expressa por indicações terapêuticas inadequadas por parte dos médicos. Tal comentário gerou reação e consternação em parte do grupo da Sociedade. Dra. Raquel ponderou que generalizações são injustas e o representante da sociedade completou dizendo que são pejorativas também. Dra Raquel retomou a fala dizendo que este comitê não tinha o propósito de avaliar a prática médica e sim de avaliar incorporações ao ROL. A discussão da droga foi concluída pela Dra Raquel reforçando que era um benefício muito pequeno a um custo muito alto. Dr. André concordou e afirmou que a droga tem um papel em um subgrupo de pacientes que tem benefícios. Dra. Raquel informou que o rol é a cobertura mínima e que nada impede que cada caso seja discutido com a operadora, para medicamentos sem previsão de cobertura no ROL. O que é decidido no Cosaúde não influencia na prática médica. Foram feitas mais algumas ponderações (cerca de 15 minutos) por parte da Sociedade, de representantes da UNIMED e representante da ANS em torno de indicações, evidências, drogas disponíveis, uso em primeira ou segunda linha, custo, benefícios clínicos, contexto do tratamento destes pacientes e judicialização.

c) Encaminhamento: Não houve consenso durante a reunião quanto à recomendação do Axitinibe para o tratamento do câncer renal metastático. O comitê concluiu esperar a discussão da próxima reunião do Everolimus para a mesma indicação.

Regorafenibe

Demandante: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e Abrale

a) Apresentação do Demandante: O representante da Abrale, Dr. Bruno Vilhena, Oncologista Clínico do Inca, iniciou sua apresentação relativa ao GIST (tumor raro do trato gastro intestinal) refratário ao imatinibe. Informa que se trata de uma doença que não responde à quimioterapia, com resultados bastante modestos a este tipo de terapia e que, posteriormente, houve a aprovação do Imatinibe como primeira proposta de tratamento com um impacto em SG muito significativo. Mencionou brevemente os estudos feitos nos EUA em relação ao uso da droga com doses de 400 e 600 mg/dia. Resultado favorável em relação à toxicidade e SG com tempo de uso da nova droga entre 3 a 4 anos. Informa que o que sustenta o fenótipo maligno do GIST é alguma mutação no KIT (mais frequentemente mutado) ou no PDGRF- alfa, com algumas exceções.

Seguiu explicando o mecanismo de ação do Imatinibe. Informou que a taxa de resposta é de 77% e que não se tem um marcador biológico para acompanhamento da doença. Informou que há uma subpopulação de pacientes muito heterogênea e para a qual há diferentes mutações. Ponderou que a progressão, para esses pacientes, não é definidora de mudança de tratamento uma vez que a primeira linha tem excelentes resultados e alta tolerância por baixa toxicidade. A decisão sobre a vai depender do tipo de progressão, se localizada ou generalizada para se redefinir a conduta terapêutica que pode incluir cirurgia, embolização ou alteração da medicação (segunda linha- sunitinibe ou dobrar a dose do Imatinibe). Explicou que o Sunitinibe também pode apresentar resposta após a falha do Imatinibe. Entretanto, quando se tem mutação do Exon 17 e 18 há resistência a ambas as drogas, tornando a situação bem mais crítica. Apresentou as principais evidências do estudo GRID para GIST informando que os pacientes ou já tinham progredido ou eram resistentes ao Imatinibe e sunitinibe e foram randomizados entre regorafenibe (160mg) e placebo com possibilidade de cross-over. O benefício foi a SLP e o cross over foi de 100%, o que dificulta a avaliação se SG. Afirma que a estabilização da doença é um benefício da droga e apresentou demais resultados como toxicidade e atividade biológica favoráveis ao medicamento. Acrescentou que o acompanhamento dos pacientes e dos efeitos da toxicidade são essenciais. Apresentou os ganhos de cada droga utilizada no tratamento do GIST e o ganho em SLP e SG de cada uma delas. Concluiu dizendo que a proposta é a de uso do Regorafenib em terceira linha para GIST.

b) Apresentação da UNIMED Brasil: Dra Silvana Kelles iniciou explicando que a solicitação é o uso da droga em terceira linha para GIST metastático ou não ressecado que tenha progredido ou que experimenta intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe. A alternativa seria o melhor cuidado suportivo e o custo de um ciclo de tratamento é de R\$ 13.324,68. Apresentou o único estudo existente, um ECR, duplo cego, placebo controlado, multicêntrico e que foi financiado, coletado e analisado pelo fabricante. Com desfecho primário, a SLP. Entende que o cross-over de 85% no primeiro mês é delicado pois o critério de entrada dos pacientes era que tivessem progredido. Logo, após um mês, manteriam a progressão. Entende que o desenho, do ponto de vista metodológico, não se caracteriza como um ECR e sim em uma coorte. Apresenta toxicidade relevante. Entende que a SLP de quatro meses não é um resultado a ser avaliado para incorporação dadas as fragilidades do estudo. O cegamento com TKI não foi mantido pois os efeitos adversos são muito característicos. Conclui dizendo que o estudo é frágil demais para que seus resultados sejam levados em consideração para incorporação.

c) Debate: O representante da sociedade explicou as particularidades da progressão da doença que, no caso destes pacientes, é delicada. Disse que a doença é agressiva e mata rapidamente e que, por isso, os pacientes fizeram cross over em massa por se ter percebido o benefício já no primeiro mês do uso da nova droga. Entende que a droga é muito ativa e tem impacto positivo para sobrevida dos pacientes. Prosseguiu a explicação da doença e dos resultados do medicamento nas especificidades da doença. Dra. Raquel Lisboa relatou que a equipe da ANS também fez a pesquisa e não encontrou outros estudos além o apresentado pelo demandante. Salientou que há fragilidades no estudo e ponderou que, das agências internacionais de avaliação e incorporação de tecnologias, apenas o Canadá libera o Regorafenibe. No Nice, a medicação ainda está sendo avaliada com elaboração de parecer prevista para novembro. A Austrália fez um parecer negativo. Ressaltou que os resultados dos estudos demonstram muitos efeitos adversos e o benefício, em contrapartida, pequeno. Portanto, até o momento, entende que as evidências não sustentam a incorporação.

d) Encaminhamento: O Comitê concordou pela recomendação de **não incorporação do Regorafenibe** pela ausência de evidências que sustentem a incorporação.