

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE**CICLO 2019/2020**

| RESUMO EXECUTIVO | | |
|------------------------------------|--|---|
| Ciclo | 2019/2020 | |
| Nº UAT | 227 | |
| Fonte | FormRol | |
| Tecnologia em Saúde | Afatinibe | |
| Indicação de uso | Pacientes adultos com câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC), com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina | |
| Tipo de Tecnologia em Saúde | Medicamento | |
| Tipo de PAR* | Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol | |
| PAR vinculadas | | |
| Nº de protocolo | Unidade | Proponente |
| 43637.73ac1bLP2fJjc | 9589666 | Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. |

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização do Rol que tem como objeto a incorporação do medicamento antineoplásico oral Afatinibe para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC), com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

Conforme DUT vigente, atualmente, afatinibe consta no Rol para tratamento de adultos com CPNPC, com histologia adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico - EGFR, como primeira linha terapêutica.

O câncer de pulmão é a principal causa de morte evitável em todo o mundo. O câncer de pulmão não pequenas células - CPNPC, compreendendo carcinoma não escamoso (adenocarcinoma e outras histologias menos comuns) e carcinoma escamoso (epidermoide), é responsável por aproximadamente 85% dos todos os casos de câncer de pulmão. Muitas vezes é diagnosticado em um estágio avançado (III ou IV), especialmente agressivo, quando a ressecção cirúrgica não é mais factível e a terapia sistêmica torna-se elegível. Porém, a maioria dos pacientes com CPNPC avançado ou metastático experimenta progressão da doença após a primeira linha terapêutica (quimioterapia padrão à base de platina), necessitando de tratamento de segunda linha.

Estão cobertas pelo Rol vigente da ANS quimioterapia parenteral, sendo comumente utilizados regimes com platina associado a agente citotóxico (ex: docetaxel) como primeira linha de tratamento, podendo ser utilizada imunoterapia (ex: pembrolizumabe) associada ou em monoterapia. No caso de progressão, como segunda linha terapêutica para o tratamento do CPNPC escamoso há como opção docetaxel (associado ou não ao ramucirumabe – um antiangiogênico) ou imunoterapia, caso esta não tenha sido utilizada como tratamento de primeira linha. As alternativas terapêuticas como segunda linha terapêutica são limitadas e não há cobertura para antineoplásicos orais.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

O afatinibe é um bloqueador, seletivo e irreversível da família ErbB. Por meio de uma ligação covalente, o afatinibe promove o bloqueio irreversível da sinalização dos homo e heterodímeros formados pelos membros da família ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4.

A sinalização anômala da via ErbB contribui para o fenótipo maligno de subgrupos de pacientes nos vários tipos de câncer, como o carcinoma de células escamosas. O afatinibe, como agente único, bloqueia a sinalização do receptor de ErbB resultando na inibição do crescimento ou regressão tumoral, mesmo na ausência de mutações do EGFR.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Segundo o relatório de análise crítica, a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do Afatinibe para tratamento de segunda linha de CPNPC escamoso avançado ou metastático refratários a quimioterapia a base de platina é proveniente de 5 publicações, 1 ECR fase III (LUX-Lung 8) que compara o Afatinibe ao erlotinibe do qual derivam 4 metanálises em rede.

O ECR (lux-Lung 8) foi considerado de boa qualidade metodológica pelo demandante. Os pareceristas indicam que, apesar da ausência de cegamento dos participantes e equipe do estudo, esta não deve interferir nos desfechos objetivos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, os quais foram avaliados por comitê independente, de modo que a falta de cegamento não deve ser considerada como risco de viés para esses desfechos. Já em relação aos desfechos reportados pelo paciente, mais subjetivos, o cegamento passa a ser viés importante. Especialmente por esses eventos não poderem ser submetidos a um comitê independente para sua avaliação. Além disso, as perdas correspondem à taxa de não resposta dos questionários; nesse caso as perdas foram superiores àquelas para sobrevida e progressão da doença. Para esses desfechos, os resultados devem ser avaliados com cautela e tiveram a qualidade rebaixada. Principais limitações do ECR III: o estudo não foi cegado, o que diminui a sua qualidade; as perdas de seguimento são consideráveis para desfechos como PRO; e o comparador avaliado não consta no rol da ANS. Principais resultados com base no Estudo ECR III (LUX-Lung 8)

Sobrevida livre de progressão – SLP

Na análise primária (com acompanhamento mediano de 6,7 meses), a SLP foi mais longa com afatinibe do que com erlotinibe, porém limítrofe (mediana de 2,4 meses [IC95% 1,9–2,9] vs 1,9 meses [IC95% 1,9–2,2]; HR: 0,82 [IC 95% 0,68-1,00], p = 0,0427).

Na segunda análise, quando todos os pacientes haviam sido randomizados e 299 eventos relacionados à

SLP haviam ocorrido no grupo de afatinibe e 306 no grupo de erlotinibe, a SLP mediana foi de 2,6 meses [IC 95% 2,0–2,9] com afatinibe e 1,9 meses [IC95% 1,9–2,1] com erlotinibe; HR: 0,81 [IC 95% 0,69–0,96], p = 0,0103).

Sobrevida global – SG

Após um acompanhamento mediano de 18,4 meses (IQR 13,8–22,4), a SG foi significativamente maior no grupo de afatinibe do que no grupo de erlotinibe (mediana de 7,9 meses [IC 95% 7,2-8,7] vs 6,8 meses [5,9–7,8]; HR: 0,81 [IC 95%: 0,69–0,95], p = 0,0077). Estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida em 6 meses (63,6% [IC 95%: 58,6–68,2] vs 54,6% [49,5–59,4]; p = 0,099), 12 meses (36,4% [IC 95% 31,6-41,2] vs 28,2% [23,8-32,09]; p = 0,0155) e 18 meses (22,0% [IC 95% 17,6–26,7] vs 14,4% [10,7–18,6]; p = 0,0132), foram todos significativamente melhores com afatinibe do que com erlotinibe.

Taxa de resposta objetiva

A proporção de pacientes com resposta objetiva não diferiu significativamente entre os grupos (22 [6%] vs. 11 [3%]; p = 0,0551). Contudo, a duração mediana de resposta objetiva foi de 7,3 meses (IC 95% 3,7–16,5) no grupo de afatinibe versus 3,7 meses (2,6–10,2) no grupo de erlotinibe.

Controle da doença

O controle da doença melhorou significativamente no grupo afatinibe em comparação com o grupo erlotinibe (201 [51%] de 398 pacientes vs. 157 [40%] de 397; $p = 0,02020$).

Redução tumoral

A redução do tumor ocorreu em 103 (26%) de 398 pacientes no grupo de afatinibe e 90 (23%) de 397 pacientes no grupo de erlotinibe.

Perfil de segurança

Os perfis de eventos adversos foram semelhantes: 224 (57%) de 392 pacientes no grupo de afatinibe versus 227 (57%) de 395 no grupo de erlotinibe tiveram eventos adversos de grau 3 ou superior. Os eventos adversos graves (todas as causas) foram semelhantes nos dois grupos (173 [44%] de 392 pacientes no grupo de afatinibe vs 174 [44%] de 395 pacientes no grupo de erlotinibe); 47 (12%) versus 22 (6%) foram atribuíveis ao medicamento em estudo. Noventa e nove (25%) pacientes no grupo de afatinibe versus 64 (16%) no grupo de erlotinibe tiveram eventos adversos de grau 3 relacionados ao medicamento, e cinco (1%) versus dois (<1%) tiveram eventos de grau 4.

Desfechos reportados pelos pacientes - PRO

A porcentagem de pacientes que melhorou durante a terapia, o tempo de deterioração (TTD) e as mudanças ao longo do tempo foram analisados para sintomas pré-especificados relacionados ao câncer de pulmão e ao estado de saúde global (GHS).

A pontuação basal média (SD) para GHS / QoL foi 60,8 (21,0) para o braço do afatinibe e 60,2 (21,6) para o braço do erlotinibe; pontuações mais altas refletem melhor GHS / QoL. Significativamente mais pacientes que receberam afatinibe versus erlotinibe melhoraram a pontuação para GHS/QoL (36% versus 28%; $P = 0,041$) e tosse (43% vs. 35%; $P = 0,029$).

Afatinibe atrasou significativamente o TTD na dispneia (mediana 2.6 vs. 1.9 meses, $P = 0.008$), mas não na tosse (4,5 vs. 3,7 meses, $P = 0.256$) ou dor (2,5 vs. 2,4 meses, $P = 0.869$). As alterações nos escores médios (ao longo do tempo) favoreceram o afatinibe para tosse (diferença média de 3,60; $P = 0,0022$), dispneia (diferença média de 3,25; $P = 0,0007$), dor (diferença média de 2,72; $P = 0,0224$), GHS/QoL (diferença média de 1,95; $P = 0,0320$) e todas as escalas funcionais. As diferenças nos eventos adversos entre afatinibe e erlotinibe, especificamente diarreia, não afetaram o GHS/QoL.

A seguir são apresentados os principais resultados das comparações indiretas:

Estudos de comparações indiretas, mostram superioridade do afatinibe apenas contra erlotinibe e ao placebo. Em relação a imunoterápicos e antiangiogênicos, o afatinibe é inferior ou não difere estatisticamente, não mostrando benefícios em termos de sobrevida. Em metanálise de comparações indiretas, o afatinibe mostrou aumento na sobrevida global quando comparado a placebo (HR 0,53 [ICr95% 0,39-0,73]), a docetaxel (HR 0,65 [ICr-95% 0,45-0,93]) e ao gefitinibe (HR 0,60; ICr95% 0,42-0,85]), não mostrando diferença em relação ao nivolumabe ou ao ramucirumabe + docetaxel. O afatinibe mostrou-se inferior para o desfecho sobrevida livre de progressão quando comparado ao nivolumabe (HR 2,15 [ICr95% 1,35-3,44]) e ao ramucirumabe + docetaxel (HR 1,75 [ICr95% 1,12-2,73]). Em relação a taxa de eventos adversos, o afatinibe apresentou maior taxa de diarreia e de manifestações cutâneas (grau 3 ou superior) quando comparado às demais terapias. Em relação a neutropenia ou neutropenia febril, a incidência de eventos foi inferior ao docetaxel e ao ramucirumabe + docetaxel, sendo semelhante às demais terapias.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou uma análise de custo-utilidade do afatinibe no tratamento do CPNPC comparado aos seguintes tratamentos docetaxel, erlotinibe, gefitinibe, nivolumabe, ramucirumabe + docetaxel e tratamento de suporte. Os parâmetros de efetividade foram extraídos da NMA apresentada e pelo proponente na parte de eficácia e segurança. O estudo foi realizado na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde

O afatinibe consistiu em alternativa dominante quando comparada com o erlotinibe, o gefitinibe e o ramucirumabe + docetaxel, possuindo menor custo absoluto e maior efetividade. Em relação ao nivolumabe, a imunoterapia foi superior ao afatinibe (0,215 AVAQs e 0,215 AVGs), contudo associado a um incremento na ordem de R\$ 370.000 nos custos totais.

Principais premissas e limitações da avaliação econômica submetida:

O modelo apresentado não assumiu interrupção dos tratamentos e nenhuma alteração na dosagem do medicamento. Essa suposição não é realista, uma vez que os pacientes podem ser solicitados a interromper o tratamento ou reduzir a dosagem do medicamento devido a eventos adversos.

Não foi possível verificar a fonte dos custos de hospitalização, acompanhamento e eventos adversos. Com relação aos custos do tratamento, acredita-se que os custos estão subestimados, uma vez que os valores considerados estão abaixo do valor CMED disponível em janeiro de 2020 (CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, 2020).

O modelo é robusto, mas apresenta algumas limitações. Assim, os resultados de custo-efetividade apresentados podem não refletir os custos e as consequências para saúde relacionados ao uso do afatinibe para a indicação em questão.

Avaliação do Impacto Orçamentário

O resultado apresentado pelo demandante foi um impacto orçamentário que geraria economia para o sistema de saúde suplementar, variável de acordo com as simulações e pressupostos adotados. Variando quotas de mercado, difusão e tamanho da população elegível mantém-se a economia. A seguir destaca-se as principais limitações da análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente.

- O racional adotado para correção é arbitrário (todos os pacientes seriam diagnosticados na metade do ciclo). Não foi apresentado embasamento que fundamentasse essa escolha.
- O demandante (Boehringer Ingelheim) apenas cita que as estimativas de distribuição de mercado da tecnologia avaliada e dos comparadores foram provenientes de pesquisa de mercado conduzida pela própria empresa em agosto de 2018, mas não informa se outras alternativas terapêuticas foram pesquisadas ou não e se houve conveniência na eleição.
- A população elegível não levou em consideração dados de prevalência e mortalidade, o que pode modificar os resultados.

Parâmetros e resultados da Análise de Impacto Orçamentário:

- População elegível: beneficiários da SS com idade igual ou superior a 40 anos, dados calculados a partir da incidência das estimativas de Câncer do INCA (2018). A população média anual foi de 710 pacientes.
- Horizonte temporal: 5 anos a partir de 2021.
- Cenários: O demandante considerou a seguinte estimativa de quotas de mercado no cenário referência: Ramucirumabe + docetaxel (7%), Docetaxel (33%) e imunoterapia, representada por Nivolumabe (60%) (pesquisa conduzida pelo demandante, 2018). Foram considerados 3 cenários para o cálculo do IOI: Cenário 1 - afatinibe com difusão de 10 a 20% em 5 anos; cenário 2- semelhante ao 1 com menor participação do afatinibe (sem substituir imunoterapia); cenário 3 com difusão de 15 a 30% em 5 anos.
- Resultado: no cenário 1 o impacto incremental anual médio foi de redução de R\$26.982.014,00. Para o cenário 2 foi de R\$ 2.410.758,00 e para o cenário 3 foi 40.473.021,00
- Nos cenários calculados considerando variações no tamanho da população elegível, os valores de IOI médio anual variavam entre R\$15.565.155,00 e R\$42.000.639,00. Parâmetros referentes ao cálculo da

população que foram variados: proporção de diagnóstico de câncer (entre 78-88%); Proporção uso de platina (entre 66,2%-95%); proporção de pacientes submetidos a segunda linha (entre 30-50%).

CAPACIDADE INSTALADA

Trata-se de medicamento com via de administração oral. De uso domiciliar. Não há questões de capacidade instalada a serem analisadas no âmbito da Saúde suplementar

ANÁLISE TÉCNICA

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do Afatinibe para tratamento de segunda linha de CPNPC escamoso avançado ou metastático refratários a quimioterapia a base de platina é proveniente de 5 publicações, 1 ECR fase III (LUX-Lung 8) que compara o Afatinibe ao erlotinibe do qual derivam 4 metanálises em rede.

Neste ponto, é importante notar que o erlotinibe, apesar de constar no rol da ANS, não está previsto para a indicação em análise, não sendo uma comparação factível para o contexto da saúde suplementar brasileira. Ademais, a maioria dos *guidelines* sobre a temática já não elencam o erlotinibe como alternativa terapêutica para o tratamento de segunda linha do CPNPC escamoso avançado ou metastático. Outras terapias como os imunoterápicos e antiangiogênicos têm sido listados para tal situação. Todavia, informação de eficácia e segurança do medicamento em relação a outras alternativas terapêuticas é escassa. Os estudos encontrados são de comparação indireta, não *head-to-head*, e mostram o afatinibe como opção preterida das primeiras posições dos rankings das NMA, com baixa probabilidade de ser classificado como o melhor tratamento. Desta forma, há uma carência de informações e evidências que comparem o afatinibe a alternativas terapêuticas disponibilizadas pela saúde suplementar.

Considerando as limitações das evidências, os cenários apresentados mostram economia para sistema com a adoção da tecnologia em questão, mesmo após variações na população alvo e nas quotas de mercado, os resultados de impacto orçamentário mostram-se negativos.

Há carência de dados de eficácia do medicamento em relação a alternativas terapêuticas disponibilizadas pela saúde suplementar. Os dados apresentados não sustentam a inclusão do item no rol.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 15

Data:18/02/2020

URL: <https://www.youtube.com/watch?v=bx-8VhHKBMI&list=PLiEVRl51iPY8GU8otib-S03zOFY00Pyv>

O proponente justificou a necessidade de incorporação do Afatinibe, esclarecendo que o mesmo já está coberto pelo Rol para a primeira indicação prevista em bula. O medicamento é um inibidor da atividade da tirosina-quinase (TKI). As opções de tratamento para CPNCP de células escamosas estágio IIIB e IV, em 2ª linha de tratamento, seriam Docetaxel (Injetável), que apresenta limitados resultados na segunda linha terapêutica, Erlotinibe (TKI EGFR Oral), Ramucirumabe + docetaxel (Injetável), Imunoterapia (Injetável), com Interrupção em 5 a 10% dos pacientes. No que se refere às evidências científicas, O estudo LUX-Lung 8 mostrou que o Afatinibe levou a ganho de sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão da doença e qualidade de vida em comparação direta com erlotinibe, além de melhor taxa de resposta objetiva e perfil de segurança semelhante. Em comparação indireta, afatinibe mostrou ganho de SG em comparação ao placebo, docetaxel, gefitinibe e erlotinibe. Não apresentou diferença em relação a ramucirumabe + docetaxel.

Afatinibe é um medicamento oral, ou seja, oferece maior comodidade ao paciente/cuidador. O perfil de tolerabilidade diferente das outras drogas aprovadas na indicação, amplia possibilidades terapêuticas personalizadas a cada perfil de paciente. A capacidade instalada é existente.

O resultado da avaliação econômica mostrou que o afatinibe é dominante em relação ao gefitinibe, erlotinibe e ramucirumabe + docetaxel. Não se apresentou dominante em relação ao nivolumabe, uma vez que o nivolumabe apresentou uma maior efetividade. No entanto, apesar de maior efetividade

o nivolumabe também possui custo mais expressivo quando comparado ao afatinibe. Na AIO o demandante afirma que mesmo considerando um cenário conservador, a incorporação do afatinibe gera uma economia.

O representante da UNIMED BRASIL argumentou que o Afatinibe não foi recomendado em nenhum protocolo de tratamento. O único estudo existente seria o LUX_Lung 8, aberto, randomizado, que apresentou resultados marginais no que se refere a SG (ganho de 33 dias) e SLP (15 dias). Os eventos adversos são semelhantes ao do braço controle. Não há estudos diretos comparando a efetividade do afatinibe com placebo, tratamento de suporte ou outras quimioterapias como docetaxel ou imunoterapia. Em relação à AIO, embora tenha sido apresentada uma economia com o afatinibe, não justificaria sua incorporação uma vez que a tecnologia que já está disponível no Rol apresenta maior benefício clínico aos pacientes. O medicamento não foi incorporado pelo NICE, CADTH e PBAC. Assim, sugere a não incorporação do Afatinibe para a indicação proposta.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR – RP:

Não recomendar a incorporação do medicamento Afatinibe para pacientes adultos com câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC), com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

DOCUMENTOS VINCULADOS

Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Afatinibe para tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC), com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina – Unidade de Avaliação Tecnologias em Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz.