

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CICLO 2019/2020

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	233	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Axitinibe	
Indicação de uso	Tratamento de pacientes com carcinoma de células renais metastático (CCRm), que falharam a primeira linha de tratamento.	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.21211Q*S349Ic	9565049	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

O carcinoma de células renais (CCR) está entre os 10 cânceres mais frequentes nos países ocidentais. Dentre os pacientes diagnosticados com CCR, 20% a 30% já apresentam a doença metastática. No estágio avançado, o CCR é altamente resistente aos tratamentos convencionais, com uma taxa de sobrevida em 5 anos que varia entre 0% a 10%. Trata-se de uma forma agressiva de câncer e está associada a significativa morbimortalidade. Atualmente, são necessárias novas terapias que apresentem aumento significativo na sobrevida livre de progressão (SLP) e na sobrevida global (SG), com baixa toxicidade, possibilitando a manutenção da qualidade de vida.

Fatores de risco para a doença incluem tabagismo, obesidade, hipertensão e doença renal crônica associada a doença renal terminal. Ademais, há uma predominância do sexo masculino e o pico da incidência ocorre entre a sexta e a sétima décadas de vida.

Existem diferentes tipos de carcinoma de células renais, bastante diferentes quanto às suas características histológicas. Os principais tipos são os carcinomas de células claras, papilífero e cromóforo, correspondendo a 90% de todos os CCR.

A excisão cirúrgica constitui o tratamento primário do CCR. A escolha por esta abordagem dependerá do tamanho e da localização do tumor, do estadiamento pelo sistema TNM e outras considerações anatômicas especiais. Para pacientes com doença avançada, o tratamento pode ser cirúrgico ou baseado em terapias sistêmicas como imunoterapia ou terapias-alvo.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

O axitinibe é um inibidor potente e seletivo da tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Esses receptores estão implicados na angiogênese patológica, crescimento do tumor e progressão metastática do câncer. O axitinibe inibe potentemente a proliferação e sobrevivência das células endoteliais mediadas pelo VEGF. Também inibe a fosforilação do VEGFR-2 na vasculatura de tumores em xenoinxerto que expressavam o alvo in vivo e produziu adiamento do crescimento do tumor, regressão e inibição de metástases em vários modelos experimentais de câncer.

Indicação aprovada na Anvisa: Inlyta® (axitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado de células claras após insucesso do tratamento sistêmico prévio com sunitinibe ou citocina.

Indicação proposta pelo proponente: Tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático.

Posologia e forma de administração: A dose oral inicial recomendada de Inlyta® é de 5 mg duas vezes ao dia.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados na análise, conforme detalhado a seguir. Os desfechos avaliados foram: Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Taxa de Resposta Objetiva (TRO), Sobrevida Global (SG), Estado de saúde, Eventos adversos.

- ✓ **Rini et al., 2011 (AXIS):** ensaio clínico de fase 3, aberto e multicêntrico que incluiu 723 pacientes com CCRm do subtipo de células claras refratários a tratamento com citocinas, sunitinibe, tensirolimo ou bevacizumabe + interferon-alfa, progredindo para segunda linha de tratamento. Destes, 361 pacientes foram randomizados para o grupo axitinibe (5mg duas vezes ao dia) e 362 para o grupo sorafenibe (400 mg duas vezes ao dia). Os grupos foram semelhantes quanto às características basais e a duração mediana de tratamento no grupo axitinibe foi de 6,4 meses (variação: 0,03 a 22) e no grupo sorafenibe, de 5 meses (variação: 0,03 a 20). Desfechos avaliados:

Sobrevida Livre de Progressão (SLP): observou-se redução de 34% no risco de progressão ou morte (IC 95%: 0,544 – 0,812). A SLP mediana no grupo axitinibe foi de 6,7 meses (IC 95%: 6,3 – 8,6), enquanto no grupo sorafenibe foi de 4,7 meses (IC 95%: 4,6– 5,6) (resultados de avaliação por comitê independente cegado).

Taxa de Resposta Objetiva (TRO): significativamente, maior proporção de pacientes no grupo axitinibe apresentaram resposta quando comparado ao sorafenibe (19% vs. 9%, respectivamente) . Embora a mediana de duração da resposta tenha sido semelhante entre os grupos, o tempo máximo de resposta não foi estimado para o grupo axitinibe até a data de cutoff [axitinibe: 11 meses (IC 95%: 1,4 – não estimável); sorafenibe: 10,6 meses (IC 95%: 8,8 – 11,5)] (resultados de avaliação por comitê independente cegado).

Estado de saúde: o axitinibe resultou em redução de risco de deterioração da doença em avaliação com base em sintomatologia associada ao tratamento [HR=0,829 (0,701 – 0,981); p=0,014]. No entanto, em avaliação por sintomas relacionados à doença, não foram observadas diferenças significantes [HR=0,838 (0,707 – 0,993); p=0,203].

Eventos adversos: os eventos adversos mais comuns no grupo axitinibe foram diarreia, hipertensão, fadiga, hiporexia, náusea e disfonia. Já as alterações laboratoriais mais comuns foram elevação de creatinina, hipocalemia, anemia e linfopenia. No grupo sorafenibe, os eventos adversos mais comuns foram diarreia, alteração cutânea palmo-plantar, fadiga, rash e alopecia. Hipocalemia, anemia, hipofosfatemia, elevação de lipase e creatinina foram as alterações laboratoriais mais frequentes.

- ✓ **Motzer et al., 2013:** é a extensão do ECR AXIS, após 14 meses do cutoff inicial. A duração mediana de tratamento foi de 8,2 meses (variação: <0,01 a 33,4) e no grupo sorafenibe, de 5,2 meses (variação: 0,2 a 34,1). Neste estudo foram reportados os resultados de sobrevida global, não apresentados na primeira publicação do AXIS por imaturidade dos dados, além de atualizar os resultados de taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão.

Sobrevida Livre de Progressão (SLP): no estudo foi reportada uma SLP mediana de 8,3 e 5,7 meses para os grupos axitinibe e sorafenibe, respectivamente. Observou-se que o axitinibe resultou em redução significativa de risco de progressão da doença ou morte de 34% [HR (IC 95%): 0,656 (0,552 – 0,779)] (resultados da avaliação do investigador – sem cegamento).

Taxa de Resposta Objetiva(TRO): Motzer et al., 2013 reportaram taxas de resposta estatisticamente significantes no grupo axitinibe na avaliação pelo investigador (axitinibe: 23%, sorafenibe: 12%; p=0,0001).

Sobrevida Global (SG): O estudo de Motzer et al., 2013 apresentou, pela primeira vez, resultados de SG do estudo AXIS. Os pacientes do grupo axitinibe apresentaram SG mediana de 20,1 meses (IC 95%: 16,7 – 23,4) e os do grupo sorafenibe, de 16,5 meses (IC 95%: 13,7 – 19,2). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos [HR (IC 95%): 0,997 (IC 95%: 0,782 – 1,270); p=0,4902] (avaliação pelo investigador – sem cegamento).

Estado de saúde: não foram observadas diferenças entre os grupos para ambas as escalas.

Eventos adversos: os eventos adversos mais frequentes foram os mesmos mencionados pela primeira publicação do estudo AXIS. Alterações em exames laboratoriais não foram reportados na extensão.

- ✓ **Cella et al., 2013:** reportaram os resultados de Patient Reported Outcomes (PRO) e qualidade de vida avaliados no estudo AXIS.

Estado de saúde: independentemente da escala considerada, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ao final do tratamento. Ademais, nenhum dos grupos apresentou alterações clinicamente relevantes de estado de saúde durante o tratamento.

- ✓ **Qin et al., 2015:** conduziram um ECR de fase 3, aberto e multicêntrico, à semelhança do estudo AXIS.

Sobrevida Livre de Progressão (SLP): SLP mediana de 6,5 meses (IC95%: 4,7 – 9,1) no grupo axitinibe e de 4,8 meses (IC 95%: 3,0 – 6,5). Não houve redução do risco de progressão de doença ou de morte estatisticamente significativa [HR=0,731 (0,506 – 1,058); p=0,0531] (avaliação por comitê independente cegado) (QIN et al., 2015).

Taxa de Resposta Objetiva (TRO): a TRO no grupo axitinibe foi de 23,7% (IC 95%: 16,8 – 31,8) e no grupo sorafenibe de 10,1% (IC 95%: 4,2 – 19,8), quando avaliados por comitê independente cegado. O grupo

que recebeu axitinibe teve aumento de risco para apresentar resposta objetiva (completa ou parcial) quando comparado ao sorafenibe [RR = 2,339 (IC 95%: 1,094 – 5,002); p=0,0009].

Sobrevida Global (SG): os dados de SG não foram apresentados devido à imaturidade dos dados. Os autores apresentaram, entretanto, a probabilidade de sobrevida em 12 meses. No grupo axitinibe, essa probabilidade foi de 67% (IC 95%: 58,2 – 74,4). Já no grupo sorafenibe, foi de 62,4% (IC 95%: 49,2 – 73,0) .

Estado de saúde: observou-se que, para ambas as escalas consideradas, o grupo axitinibe apresentou maior tempo para deterioração (piora dos sintomas), de cerca de 4,6 meses para o grupo axitinibe e 3,0 meses para o grupo sorafenibe.

Eventos adversos: os eventos adversos mais frequentemente reportados no grupo axitinibe foram hipertensão, perda de peso e diarreia, enquanto no grupo sorafenibe foram reação cutânea mão-pé, hipertensão e perda de peso. Quanto às alterações em exames laboratoriais, no grupo axitinibe, foram comuns alteração de hemoglobina e linfócitos, bicarbonato, fosfatase alcalina e hipocalcemia. No grupo sorafenibe, além destas alterações, eventos de hipocalcemia também foram frequentemente reportados.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Foi apresentada uma análise econômica de custo-efetividade do axitinibe para tratamento de pacientes com CCR metastático em segunda linha em comparação com o everolimo e o sorafenibe. Os desfechos de saúde avaliados foram sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Para os parâmetros de custo, foram considerados os custos das terapias e do tratamento de eventos adversos.

Como resultado da avaliação econômica, na comparação axitinibe – sorafenibe, a RCEI foi de R\$ 394.216,60 e na comparação axitinibe – everolimo, RCEI de R\$ 928.003,95.

Segundo os pareceristas, além da avaliação econômica apresentar algumas limitações de estrutura e conteúdo, a principal questão é em relação aos comparadores utilizados que não estão disponíveis no rol, o que torna, portanto, o modelo apresentado com utilidade limitada para tomada de decisão no âmbito da saúde suplementar.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente considerou:

- População elegível: partiu da quantidade de beneficiários de planos de saúde em 2018, aplicou a incidência de CCR e a proporção de doença metastática (pacientes já diagnosticados com metástase ou que progredem para doença metastática), provenientes de dados da literatura. Também incluiu algumas premissas, referentes à proporção de pacientes que recebem primeira linha de tratamento e que progrediriam para segunda linha, chegando a uma média anual de 383 pacientes elegíveis;
- Horizonte temporal: 5 anos;
- Custos: custo de aquisição dos medicamentos com base na CMED (PF + 18%). O cálculo das doses dos medicamentos foi feito para um indivíduo com peso médio de 70 kg e considerando que ambos os esquemas têm ciclos com 30 dias de duração;
- Cenários: o cenário-base considerou apenas o nivolumabe e o cenário alternativo a incorporação do axitinibe com market share variando de 30% a 50% em 5 anos;
- Resultado: O impacto orçamentário incremental calculado pelo proponente nos 5 anos de análise resultou em economia de R\$ 193.175.277, o que dá em média - R\$ 38.635.055 por ano.

Em avaliação crítica à AIO apresentada, os pareceristas enumeraram diversas não conformidades em relação ao proposto pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. Além disso, os pareceristas ressaltam a falta de clareza na

estimativa da população e das quotas de mercado, as categorias de custo consideradas e fonte destes dados, concluindo que o impacto orçamentário é impreciso.

CAPACIDADE INSTALADA

Existente

ANÁLISE TÉCNICA

A busca na literatura identificou comparações diretas apenas entre axitinibe e sorafenibe. Apenas quatro estudos foram incluídos, sendo três publicações do estudo pivotal do axitinibe (AXIS) e um estudo com metodologia semelhante ao AXIS que incluiu apenas pacientes asiáticos. As publicações do estudo AXIS evidenciaram que o axitinibe resultou em um ganho de sobrevida mediano de cerca de 2 meses quando comparado ao sorafenibe, com redução de risco de progressão da doença ou morte de 34%. Maior proporção de pacientes do grupo axitinibe apresentou resposta objetiva (19% a 23% vs. 9% a 12%, respectivamente). O axitinibe não resultou em ganhos de sobrevida global ou melhoria no estado de saúde avaliado por paciente. No estudo que incluiu apenas pacientes asiáticos, o grupo que recebeu axitinibe teve SLP mediana de 6,5 meses, enquanto o que recebeu sorafenibe, de 4,8 meses. A taxa de resposta objetiva foi de 23,7% e de 10,1% para os grupos axitinibe e sorafenibe, respectivamente. Também não foram observadas melhorias no estado de saúde dos pacientes. O perfil de eventos adversos é semelhante aos dos demais anti-VEGFR (diarreia, hipertensão, hiporexia, fadiga, alteração em exames laboratoriais, entre outros) e são considerados moderados. Os estudos apresentaram risco de viés moderado a alto e a qualidade do corpo de evidências foi baixa para os desfechos de SG, eventos adversos e TRO; e muito baixa para SLP e estado de saúde.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 11

Data:21/01/2020

Vídeo das apresentações: <https://www.youtube.com/watch?v=Ug8DcNx8mkE>

Representante do Proponente:

Cerca de 16% dos pacientes tem doença metastática ao diagnóstico e 30 a 40% evoluem para o cenário metastático, sendo que 70% requerem tratamento de segunda linha. Incidência e mortalidade pela doença têm aumentado no mundo. No Brasil, atualmente, o tratamento é heterogêneo e inclui terapias sem eficácia comprovada. A opção disponível no Rol para segunda linha é a imunoterapia injetável (nivolumabe). O axitinibe é um antineoplásico da classe dos inibidores seletivos dos receptores de VEGF 1, 2 e 3. A incorporação do medicamento poderá proporcionar ganhos terapêuticos significativos aos pacientes diagnosticados com CCRm que progrediram em 1ª linha, por meio do aumento da SLP, taxa de resposta e melhora da qualidade de vida. Adicionalmente, será uma opção para pacientes que não possuem indicação de tratamento imunoterápico seja por doenças concomitantes, pacientes imunossuprimidos, por questões relacionadas à qualidade de vida ou não respondedores à imunoterapia. O tratamento com axitinibe demonstrou eficácia superior quando comparado com sorafenibe em CCRm em 2ª linha, com ganho em sobrevida livre de progressão, porém sem diferenças na sobrevida global. O axitinibe possui perfil de segurança favorável. Os pacientes tratados com axitinibe apresentam ganho de qualidade de vida. A análise de custo-efetividade apontou que o tratamento com axitinibe é mais efetivo e gera mais anos de vida livres de progressão do que o tratamento com sorafenibe ou everolimo. A incorporação do axitinibe pode promover uma economia de 22% em 5 anos (R\$ 193 milhões) quando comparado ao nivolumabe (imunoterapia). O medicamento demonstra ser uma opção segura, eficaz, tolerável e com alto potencial de economia de recursos, para uma população

de cerca de 400 pacientes a cada ano com uma necessidade não atendida. Enfatizada a necessidade de incorporação de uma opção em 2ª linha para pacientes que não respondem ou não são candidatos à imunoterapia.

Representante da Unimed do Brasil:

Apontado que a Sociedade Europeia de Oncologia Médica classifica o tratamento com axitinibe como grau de evidência IIB (estudos com suspeita de viés ou heterogeneidade; evidência moderada ou forte, mas com benefício clínico limitado). Já a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomenda os medicamentos axitinibe, nivolumabe e everolimo como opções terapêuticas do CCRm, em segunda linha. Estudo comparando axitinibe com sorafenibe mostra que houve pequena diferença em favor do axitinibe (2,6 meses) quando se avaliou a mediana de sobrevida livre de progressão, mas não há ganho de sobrevida global. A qualidade de vida ou os sintomas associados ao CCRm mostraram-se semelhantes entre pacientes que receberam axitinibe ou sorafenibe. Análise de impacto orçamentário foi feita comparando com nivolumabe, como se ambos tivessem a mesma eficácia, mas estudos demonstraram que o nivolumabe leva a ganho em sobrevida global de 6 meses, o que não ocorre com o axitinibe. Agências internacionais de ATS condicionaram a incorporação à negociação de preços. Apresentada sugestão para não incorporação.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:

Não recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral AXITINIBE para pacientes com carcinoma de células renais metastático (CCRm), que falharam a primeira linha de tratamento no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

DOCUMENTOS VINCULADOS

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde: INLYTA® (axitinibe) para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático. Agosto/2020.

