

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

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	235	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Lenvatinibe	
Indicação de uso	Carcinoma de células renais avançado em pacientes que falharam a primeira linha de terapia anti-VEGF, em associação ao everolimo.	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.18Cwi9CPOvrnc	9712099	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

Trata-se de análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Lenvatinibe combinado com o Everolimo para o tratamento de pacientes com tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica.

O carcinoma das células renais (CCR) é o tipo mais comum de câncer renal em adultos. Ele corresponde a 90-95% dos tumores renais primários malignos e a 2-3% de todos os cânceres com a mais elevada taxa de mortalidade dentro dos tumores de foro urológico. No mundo inteiro, aproximadamente 337.000 novos casos de CCR foram diagnosticados em 2017. No Brasil, a incidência é de cerca de 3-5 casos a cada 100.000 habitantes/ano. Em pacientes com câncer em estado avançado com metástases, tratamentos sistêmicos com imunoterapia ou terapias-alvo (drogas inibidoras da angiogênese, como sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, bevacizumabe) têm sido indicados. Esses medicamentos (associados ou não à cirurgia) podem levar ao controle e à regressão da doença. Para CCR avançado, a resistência à terapia continua sendo um desafio na maioria dos pacientes. Uma das possíveis abordagens para superar ou pelo menos retardar o surgimento de resistência é associar terapias com diferentes mecanismos de ação. Combinações de inibidores de VEGF e mTOR foram investigadas anteriormente (tensirolimo + bevacizumabe, tensirolimo + sorafenibe, everolimo + bevacizumabe), porém apresentaram baixas taxas de eficácia além de elevada toxicidade. Lenvatinibe (Lenvima®; E7080) é um novo inibidor de múltiplos receptores tirosina quinase. Neste cenário, este relatório tem por objetivo apresentar evidências sobre a combinação de lenvatinibe (Lenvima®) e everolimo (Afinitor®) no Sistema de Saúde Suplementar, para o tratamento em 2ª linha de pacientes com CCR avançado.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

O lenvatinibe bloqueia a ação de proteínas chamadas receptores de tirosina quinase (RTKs) que estão envolvidas no crescimento de células e no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos que irrigam estas células. Estas proteínas podem estar presentes em altas quantidades em células cancerosas, e ao bloquear sua ação, pode diminuir a velocidade em que as células cancerosas se multiplicam e o tumor cresce e ajuda a cortar o suprimento de sangue que o câncer precisa (Anvisa, 2018; BULA- LENVIMA, 2020).

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

No relatório de análise crítica, considerou-se a seguinte pergunta estruturada (PICO):

P: Pacientes adultos diagnosticados com CCR avançado ou metastático (com ou sem outras comorbidades), independentemente da idade, sexo, etnia, e que tenham feito uso prévio de inibidor da angiogênese;

I: Lenvatinibe (qualquer dose ou regime de tratamento) associado com everolimo (qualquer dose ou regime de tratamento);

C: Qualquer outro comparador ativo em qualquer dose ou regime de tratamento, ou estudos contra placebo/sem tratamento;

O: Desfechos relacionados à eficácia do tratamento (ex: taxa de resposta, taxa de controle da doença, sobrevida global, sobrevida livre de progressão ou outros reportados); Desfechos relacionados à segurança e tolerabilidade (ex: reporte de qualquer tipo de evento adverso e descontinuações de tratamento).

Segundo o relatório de análise crítica, a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do lenvatinibe associado ao everolimo para tratamento de segunda linha de pacientes com RCC avançado que falharam a primeira linha de terapia anti-VEGF é proveniente de 1 ECR fase II aberto, multicêntrico (Motzer et al., 2015) do qual derivam 2 revisões sistemáticas: RASSY, 2017 e (ZHU et al., 2016).

No ensaio clínico de Motzer et al, 2015 foram comparados o lenvatinibe, everolimo ou lenvatinibe + everolimo em pacientes adultos com CCR de células claras, avançado ou metastático, que tenham falhado previamente a pelo menos uma terapia-alvo VEGF. Os pacientes foram randomizados (1:1:1) para um dos três braços: lenvatinibe (24 mg/dia, via oral); everolimo (10 mg/dia, via oral); ou lenvatinibe (18 mg/dia, via oral) + everolimo (5 mg/dia, via oral) em ciclo contínuo de tratamento de 28 dias (até progressão da doença ou toxicidade inaceitável). Não foi permitido o cruzamento de pacientes de um braço para outro (*cross-over*). O desfecho primário avaliado foi SLP. Também foi avaliada SG, taxa de resposta objetiva (ORR) e segurança (relato de eventos adversos e descontinuações). RASSY, 2017 conduziram uma revisão sistemática com metanálise em rede e Zhu et al., 2016 publicaram uma revisão sistemática com metanálise convencional avaliando o uso de lenvatinibe em diferentes tipos de câncer.

O estudo de Motzer et al, 2015 apresentou um baixo risco de viés (ferramenta Rob 2.0.) O proponente avaliou a qualidade metodológica das revisões por meio da ferramenta AMSTAR. Os dois estudos obtiveram uma pontuação razoável, pois descreveram com detalhes o desenho da revisão sistemática. Nenhum dos domínios apresentou pontuação mínima. A qualidade da evidência foi moderada para todos os desfechos avaliados. Todavia é importante ressaltar que toda a evidência disponível está baseada num estudo de fase II. A seguir são descritos os principais resultados dos estudos incluídos:

Sobrevida Global

No estudo de (MOTZER et al., 2015) durante a primeira avaliação (junho de 2014), não foram encontradas diferenças significativas entre a SG, sendo as medianas de 18,4 meses (IC 95%: 13,3 – não estimado) para lenvatinibe; de 17,5 meses para everolimo (IC 95%: 11,8 – não estimado) e de 25,5 meses para a combinação lenvatinibe + everolimo. Os hazard ratios (HR) foram de 0,55 para lenvatinibe + everolimo versus everolimo (IC 95%: 0,30-1,01; p=0,062), e de 0,74 para tanto para lenvatinibe + everolimo versus lenvatinibe (IC 95%: 0,40-

1,36; p=0,30) quanto para lenvatinibe versus everolimo (IC 95%: 0,42-1,31; p=0,29). Apenas em uma análise post-hoc conduzida em dezembro de 2014, foram reportadas diferenças para SG, mas apenas entre os grupos lenvatinibe + everolimo versus everolimo. Não foram observadas diferenças entre o grupo combinação e aqueles que receberam lenvatinibe isolado ou entre os grupos lenvatinibe versus everolimo. As médias de sobrevida foram 19,1 meses para lenvatinibe (IC 95%: 13,6-26,2), de 15,4 meses (IC 95%: 11,8-19,6) para everolimo, e de 25,5 meses (IC 95%: 16,4 – não estimado) para a combinação lenvatinibe + everolimo. Os HRs para as comparações foram de 0,51 para lenvatinibe + everolimo versus everolimo (IC 95%: 0,30-0,88; p=0,024), de 0,75 para lenvatinibe + everolimo versus lenvatinibe (IC 95%: 0,43-1,30; p=0,32) e de 0,68 para lenvatinibe versus everolimo (IC 95%: 0,41-1,14; p=0,12).

Sobrevida Livre de Progressão

No estudo de (MOTZER et al., 2015) a combinação lenvatinibe + everolimo demonstrou prolongar significativamente a SLP comparada com everolimo isolado (HR= 0,40; intervalo de confiança; IC= 95%: 0,24-0,68; p=0,0005). O lenvatinibe isolado também prolongou a SLP quando comparado com everolimo isolado (HR = 0,61; IC 95%: 0,38-0,98; p=0,048). A mediana de SLP foi de 7,4 meses para lenvatinibe (IC 95%: 5,6-10,2); de 5,5 meses (IC 95%: 3,7-7,1) para everolimo e de 14,6 meses (IC 95%: 5,9-20,1) para lenvatinibe + everolimo.

Na revisão em rede realizada por (RASSY, 2017), nos resultados para a SLP, as drogas lenvatinibe + everolimo, cabozantinibe e nivolumabe apresentaram o melhor perfil e foram significativamente superiores ao everolimo isolado. As demais terapias não apresentam diferença estatística contra o everolimo. Os HRs foram 0,40 para lenvatinibe + everolimo (IC 95%: 0,21-0,75), de 0,58 para cabozantinibe (IC 95%: 0,46-0,73) e de 0,88 para nivolumabe (IC 95%: 0,79-0,98). Com relação a SG, lenvatinibe + everolimo, tensirolimo e nivolumabe tiveram melhor perfil quando comparados com everolimo isolado (lenvatinibe + everolimo: HR = 0,55; IC 95%: 0,30-1,00; tensirolimo: HR = 0,63; IC 95%: 0,41-0,98; nivolumabe: HR = 0,73; IC 95%: 0,60-0,89).

Taxa de resposta objetiva (objective response rate – ORR)

No estudo de (MOTZER et al., 2015), as taxas de ORR foram de 27% (n=14) para lenvatinibe, 6% (n=3) para everolimo e 43% (n=22) para lenvatinibe + everolimo. Houve diferença estatística entre o grupo combinação comparado ao everolimo (lenvatinibe + everolimo versus everolimo: RR = 7,2; IC 95%: 2,3-22,5; p<0,0001) e lenvatinibe isolado em relação a everolimo isolado (lenvatinibe versus everolimo: RR = 4,5; IC 95%: 1,4-14,7; p=0,0067), mas não entre o grupo combinação comparado ao lenvatinibe isolado (lenvatinibe + everolimo versus lenvatinibe: RR = 1,6; IC 95%: 0,9-2,8; p=0,100).

A duração mediana de resposta foi de 7,5 meses (IC 95%: 3,8 – não estimável) para o grupo lenvatinibe; 8,5 meses (IC 95%: 7,5-9,4) para o grupo everolimo e de 13,0 meses (IC 95%: 3,7 – não estimável) para o grupo lenvatinibe + everolimo.

Eventos adversos:

No estudo conduzido por (MOTZER et al., 2015), 32 pacientes do grupo lenvatinibe (62%) e 36 (71%) do grupo lenvatinibe + everolimo precisaram de redução de dose do tratamento. A dose média de lenvatinibe foi de 13,6 mg/dia para o grupo combinação e de 20,3 mg/dia para o grupo recebendo apenas lenvatinibe. A dose média de everolimo foi de 4,7 mg/dia para o grupo combinação e de 9,7 mg/dia para os pacientes recebendo apenas everolimo.

A respeito da descontinuação, 13 pacientes do grupo lenvatinibe (25%), 6 (12%) do grupo everolimo e 12 (24%) do grupo lenvatinibe + everolimo descontinuaram o estudo em função de eventos adversos. Todos os pacientes apresentaram ao menos um evento adverso emergente tratável. Quase todos os eventos adversos foram relacionados às terapias. Eventos de grau 3-4 ocorreram em poucos pacientes em uso de everolimo isolado (n=25; 50%) quando comparado a lenvatinibe (n=41; 79%) e combinação lenvatinibe + everolimo (n=36; 71%). Os eventos de grau 3 mais comuns foram diarreia, astenia/fadiga, e hipertensão, no grupo lenvatinibe + everolimo; proteinúria, hipertensão e diarreia, no grupo lenvatinibe; e anemia, dispneia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia, no grupo everolimo. Eventos de grau 3 sérios foram reportados em 23 (44%), 19 (38%) e 23 (45%) dos pacientes recebendo lenvatinibe, everolimo e lenvatinibe + everolimo, respectivamente. Duas mortes relacionadas à terapia foram reportadas no estudo: um paciente do grupo lenvatinibe + everolimo (hemorragia cerebral) e um paciente do grupo lenvatinibe (infarto do miocárdio).

Com relação à segurança, fadiga e diarreia foram os eventos adversos mais reportados entre todas as terapias avaliadas. Lenvatinibe + everolimo foi o tratamento mais associado à descontinuação por toxicidade (17,6%) e ocorrência de eventos adversos de grau 3-4 (70,6%) comparado a todas as outras terapias e placebo.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Foi apresentada uma análise econômica de custo-efetividade do lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo no tratamento de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica, quando comparado a nivolumabe, tensirolimo ou everolimo, sob a perspectiva da saúde suplementar num horizonte de tempo de 20 anos. Tensirolimo e nivolumabe foram considerados as melhores opções de comparadores para o cenário base da análise econômica, mas ainda assim o proponente optou por realizar uma análise de cenário incluindo o everolimo, visando a comparação de custos, uma vez que tal medicamento é um dos braços comparadores do ensaio clínico pivotal de lenvatinibe em combinação com everolimo. O modelo considerou custos do medicamento, administração, manejo de eventos adversos e manejo da doença.

Como resultado da avaliação econômica, o custo incremental de lenvatinibe + everolimo, em relação a nivolumabe, foi de - R\$195.854,00 BRL, sendo a RCEI de - R\$899.577 BRL/QALY. Por sua vez, o custo incremental de lenvatinibe + everolimo, comparado ao tensirolimo, foi de R\$58.107,00 BRL e a RCEI de R\$2.980.724,57 BRL/QALY. O custo do tratamento total foi de R\$294.984,00 BRL para lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e de R\$145.126,00 BRL para everolimo, assim, o custo incremental foi de R\$34.085,00 BRL, com RCEI de R\$149.858,08 BRL/QALY incremental.

Segundo os pareceristas, o modelo apresentado incorpora algumas incertezas referentes ao modo de obtenção dos parâmetros de efetividade e dos custos, resultando em baixa confiança nos resultados obtidos.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente considerou:

- População elegível: foi estimada a partir do método epidemiológico, partindo da projeção da população brasileira acima de 18 anos segundo o IBGE e aplicando a incidência de pacientes com CCR (4,3/100.000 hab), sendo que destes 16% apresentam carcinoma metastático. Assumiu-se que a totalidade destes novos pacientes foram considerados elegíveis para o tratamento em primeira linha com sunitinibe ou pazopanibe. Posteriormente, foram aplicadas as taxas de progressão da doença após o tratamento em primeira linha e por fim, considerou-se que apenas 24,3% realizam tratamento no sistema suplementar. A média calculada para a população alvo foi de 323 pacientes/ano.
- Horizonte temporal: 5 anos;
- Cenários: o cenário-base considerou apenas o nivolumabe e tensirolimo, ambos com Market share de 50% cada ao longo dos 5 anos e o cenário alternativo introduziu a incorporação do lenvatinibe + everolimo com market share variando de 20% a 40% em 5 anos, e os comparadores dividindo igualmente o mercado restante;
- Resultado: O impacto orçamentário incremental calculado pelo proponente nos 5 anos de análise resultou em economia de R\$ 113.652.496,19, o que dá em média - R\$ 22.730.499,24 por ano.

Em avaliação crítica à AIO apresentada, os pareceristas afirmaram que há uma série de incertezas, dentre as quais se destacaram:

- População advinda exclusivamente de parâmetro de incidência, sendo que, num modelo dinâmico, seria importante considerar as saídas (mortes, falhas, abandonos), sob risco de superestimar a população adotada;
- Confiabilidade dos dados utilizados no cálculo da população elegível (estudos com limitações metodológicas e dados baseados em estimativas internacionais);
- Não está claro como as quotas de mercado foram obtidas, já que o proponente não fornece de forma clara a fonte destes dados;
- Não foram consideradas as taxas e custos de eventos adversos relacionados ao uso do lenvatinibe;
- Não está claro quais os itens/fatores compõem os custos da progressão da doença, apenas foi mencionado que foi embasado em avaliações do NICE.

CAPACIDADE INSTALADA

Existente. Já existe obrigatoriedade de cobertura para antineoplásicos orais de forma que a dispensação já faz parte da rotina das operadoras.

ANÁLISE TÉCNICA

Foram incluídos 4 estudos, sendo um ensaio controlado randomizado de fase II, aberto, multicêntrico comparando lenvatinibe (Lenvima®), everolimo e lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, assim como uma análise post-hoc deste estudo e duas revisões sistemáticas com metanálises.

O ensaio controlado foi avaliado como baixo risco de viés (ferramenta Rob 2.0). O estudo descreve adequadamente a randomização (1: 1:1) e a sequência de alocação (baixo risco de viés para o domínio de seleção). No entanto, por se tratar de um câncer raro, segundo os autores não foi possível realizar o cegamento dos profissionais e dos pacientes (alto risco de viés para esse domínio). Apesar disso, os desfechos do estudo foram avaliados de forma objetiva e seus resultados reportados adequadamente (baixo risco de viés para os domínios de detecção e atrito). A qualidade da evidência foi moderada para todos os desfechos avaliados, todavia a evidência disponível está baseada em apenas um estudo de fase II. A qualidade metodológica das revisões e metanálises foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR. Os dois estudos obtiveram uma pontuação razoável, pois descreveram com detalhes o desenho da revisão sistemática. Contudo, a avaliação do risco de viés e a qualidade dos estudos primários foram pouco descritos nas revisões.

Os resultados do ECR mostraram que o lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo aumentou de forma significativa a sobrevida livre de progressão (SLP) de pacientes com CCR avançado, quando comparado com everolimo isoladamente, com uma diferença mínima de pelo menos sete meses na mediana da SLP (14,6 meses versus 5,5 meses; HR = 0,40; IC 95%: 0,24-0,68; p=0,0005). A base de dados do ECR foi utilizada nas duas revisões sistemáticas com metanálises incluídas pelo proponente. Os resultados das revisões sistemáticas confirmaram que a combinação apresenta um bom perfil de eficácia (SLP e SG) quando comparada a diferentes terapias como everolimo axitinibe, nivolumabe, tensirolimo, cabozantinibe, sunitinibe e sorafenibe. O perfil de segurança e tolerabilidade da combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo é modesto. Os principais eventos adversos causados pela combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo são: diarreia, fadiga, perda de apetite, hipertensão, edema periférico, dispneia, anemia (eventos manejáveis).

Segundo os resultados do proponente, a incorporação de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo no sistema de saúde suplementar, para o tratamento da CCR avançado em segunda linha, geraria uma economia no orçamento de cerca de 22,7 milhões (média anual), em relação às terapias já disponíveis no rol. Entretanto, a estimativa dos custos totais do tratamento tem que ser interpretada com cautela dado suas limitações no cálculo da população elegível e distribuição das quotas de mercado.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 11

Data: 21/01/2020

Vídeos 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. Estudo de fase II mostra que a associação de lenvatinibe e everolimo leva a aumento de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global em relação a everolimo em monoterapia. O perfil de segurança e tolerabilidade da combinação lenvatinibe e everolimo é modesto, sendo que os principais eventos adversos observados causados pela combinação são manejáveis. A associação lenvatinibe com everolimo é mais efetiva

que os comparadores em monoterapia e mais custoso apenas que everolimo. A incorporação do tratamento é potencialmente econômica para o sistema de saúde em 5 anos (83,6 milhões).

Representante da FenaSaúde e Abramge:

O lenvatinibe só pode ser utilizado para a indicação demandada em associação com everolimo. Everolimo (via oral) não consta no rol para a doença em questão e não foi apresentada proposta de incorporação do medicamento neste ciclo de atualização, o que deveria ter sido realizado. As evidências estão baseadas em estudo de fase II, sem cegamento, com baixo poder estatístico. Há alto risco de viés, a qualidade da evidência é de moderada a baixa. São necessários estudos mais robustos para minimizar as incertezas (há estudo de fase III em andamento). Evidência muito fraca para comprovar superioridade de lenvatinibe + everolimo em comparação com everolimo em monoterapia (ECR com problemas metodológicos, elevada incerteza dos resultados). Não há dados de qualidade de vida. Existem outras opções de tratamento para a mesma indicação. A combinação medicamentosa está associada a muitos eventos adversos. A elevada incerteza compromete os resultados da análise de custo-efetividade. Apresentada sugestão para não incorporação da associação medicamentosa.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR:

Não recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral LENVATINIBE em combinação com everolimo para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica, no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

DOCUMENTOS VINCULADOS

Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. LENVIMA® (lenvatinibe) em combinação com everolimo para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica; agosto de 2020.