

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	238	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Lenvatinibe	
Indicação de uso	Tratamento de primeira linha para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou não ressecável.	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.631d35eVAIRe2	9607818	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

DUT – Diretriz de Utilização

CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização do Rol que tem como objeto a incorporação do medicamento antineoplásico oral Lenvatinibe para o tratamento de primeira linha para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou não ressecável.

Conforme o proponente, o carcinoma hepatocelular (CHC) é uma neoplasia epitelial maligna, primária do fígado, e letal. No cenário brasileiro, tem forte relação com cirrose hepática, que está presente em 98% dos casos com esta neoplasia. Também pode estar associado à hepatite crônica secundária causada pela infecção pelo vírus da hepatite C (54%) ou da hepatite B (16%) e pelo consumo de álcool (14%). Estes são os fatores de risco regionais de maior prevalência.

O CHC é o câncer de localização primária no fígado mais frequente, sendo responsável por 70%-85% das neoplasias hepáticas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima para o Brasil uma incidência de câncer hepático ajustada por idade de 4,7 casos por 100.000 habitantes, e uma prevalência em cinco anos de 8.879 casos em 2018. Segundo dados do Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no ano de 2016, o número de mortes por câncer hepático foi de 9.786 (homens: 5681; mulheres: 4105). A idade média dos pacientes diagnosticados com CHC é de 54,7 anos, sendo uma doença mais frequente em homens que em mulheres, com uma razão masculino/feminino de 3,4:1. O CHC apresenta sintomas inespecíficos que, na maioria das vezes, relacionam-se com o comprometimento da função hepática e indicam a doença avançada.

Em relação ao prognóstico do CHC, sabe-se que pacientes não tratados apresentam sobrevida em 1, 2 e 3 anos de 54%, 40%, e 28%, respectivamente. Já pacientes classificados em estágios intermediários apresentam proporção de sobrevida de 50% no ano 1, 65% no ano 2 e 50% no ano 3. Comparativamente, pacientes avançados apresentam menores frequências de sobrevida nos mesmos anos (em um ano: 29%; em 2 anos: 16%; em 3 anos: 8%). O CHC impacta negativamente na qualidade de vida relacionada

à saúde (QVRS) dos pacientes, afetando principalmente aspectos emocionais, funcionais e relacionados ao bem-estar.

O estadiamento da doença pelo sistema TNM baseia-se nos resultados da análise anatomopatológica e é adequado para estimar o prognóstico de doentes após ressecção cirúrgica ou transplante hepático. Classificações que incorporam parâmetros clínicos e radiológicos, tais como Okuda, Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC) e Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), são utilizadas com esta finalidade para doentes não cirúrgicos. A classificação de Barcelona (BCLC) é a mais difundida em nosso meio, sendo apropriada para a definição de conduta no doente com hepatocarcinoma e cirrose [estágios: 0 (muito precoce); A (precoce); B (intermediário); C (avançado); e D (terminal)]

O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas em Oncologia – PCDTO (2014) do Ministério da Saúde divide as opções de tratamento para o CHC no Sistema Único de Saúde (SUS) de acordo com o estadiamento Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC), variando de tratamento cirúrgico a quimioterapia e suporte paliativo.

Atualmente, o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde contempla o medicamento antineoplásico oral Sorafenibe para pacientes com hepatocarcinoma avançado e Child A (com função hepática preservada).

TECNOLOGIA EM SAÚDE

Conforme bula registrada na ANVISA, Lenvatinibe é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase (RTK) que inibe seletivamente as atividades dos receptores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), receptores VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), e VEGFR3 (FLT4), além de outros RTKs relacionados à via pró-angiogênica e oncogênica, incluindo os receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGF), receptores FGFR1, 2, 3, e 4; o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) receptor PDGFR α , KIT e RET. Entre outras indicações, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC), que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável. A dose diária recomendada de lenvatinibe é de 8 mg (duas cápsulas de 4 mg) uma vez ao dia para pacientes com peso corporal <60 kg e 12 mg (três cápsulas de 4 mg) uma vez ao dia para pacientes com peso corporal \geq 60 kg.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Conforme relatório de análise crítica, foi identificado um único estudo de não inferioridade, o estudo REFLECT (Kudo 2018), um ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto (open label), com 954 participantes, que comparou lenvatinibe com sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular irressecável.

Resultados dos desfechos do estudo REFLECT [Kudo 2018]			
Desfecho/Intervenção	Lenvatinibe (n = 478)	Sorafenibe (n = 476)	Estimativa de tamanho do efeito
Sobrevida global, meses média (IC95%)	13,6 (12,1 a 14,9)	12,3 (10,4 a 13,9)	HR = 0,92 (0,79 a 1,06) sem diferença entre as intervenções
Sobrevida livre progressão, meses média (IC95%)	7,4 (6,9 a 8,8)	3,7 (3,6 a 4,6)	HR = 0,66 (0,57 a 0,77) < 0,0001 maior com lenvatinibe
Tempo para progressão, meses média (IC95%)	8,9 (7,4 a 9,2)	3,7 (3,6 a 5,4)	HR = 0,63 (0,53 a 0,73) < 0,0001 maior com lenvatinibe

Taxa de resposta objetiva (%; IC95%)	115 (24,1%; 20,2 a 27,9)	44 (9,2%; 96,6 a 11,8)	RR* = 2,6 (1,86 a 3,66) < 0,0001 2 vezes maior com lenvatinibe
Taxa de controle da doença (%; IC95%)	361 (75,5%, 71,7 a 79,4)	288 (60,5%, 56,1 a 64,9)	RR* = 1,24 (1,14 a 1,36) 24% maior com lenvatinibe
Tempo até a piora clinicamente significativa da qualidade de vida (EORTC QLQ-HCC18)	NA	NA	HR = 0,87 (0,754 a 1,01) sem diferença entre as intervenções
Eventos adversos graves (grau 3 ou maior)	357/476 (75%)	316/475 (67%)	RR = 1,12 (1,03 a 1,22) Risco maior com o lenvatinibe
Eventos adversos totais	470/476 (99%)	472/475 (99%)	RR = 0,99 (0,98 a 1,00) sem diferença entre as intervenções

Notas do parecerista: EORTC QLQ-HCC18: Assessed Using European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio (razão de riscos); IC95%: Intervalo de confiança de 95%; NA: não apresentado no documento principal (apenas no apêndice que não estava disponível); RR: Risco Relativo;*Cálculo estimado em www.statpages.org/ctab2x2.html.

Os resultados do REFLECT mostraram algum benefício do lenvatinibe quanto à sobrevida global (aumento de 1,3 meses; HR = 0,92; IC95% = 0,79 a 1,06), sobrevida livre de progressão (aumento de 3,7 meses; HR = 0,66; IC95% = 0,57 a 0,77), taxa de resposta objetiva (RR = 2,6; IC95% = 1,86 a 3,66), tempo para progressão e taxa de controle da doença. O uso do lenvatinibe se associou a maior risco de eventos adversos graves (grau 3 ou maior, RR = 1,12; IC95% = 1,03 a 1,22). O perfil de toxicidade dos dois medicamentos se mostrou diferente em termos dos tipos de eventos adversos mais frequentemente observados com o uso. Não foram observados benefícios na qualidade de vida. Este estudo apresentou alto risco de viés, principalmente relacionado à falta de mascaramento. De acordo com o GRADE, a certeza no corpo final da evidência existente para todos os desfechos é baixa para todos os desfechos subjetivos e moderada para o desfecho sobrevida global.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade considerando três estados de transição (doença estável, doença em progressão e morte). O comparador utilizado foi o medicamento Sorafenibe, incorporado no rol. O horizonte de tempo adotado foi *lifetime*, embora a sobrevida média da doença seja curta. Os desfechos utilizados foram anos de vida salvos livres de progressão e anos de vida salvos.

Foram incluídos apenas custos diretos (medicamento, exames, procedimentos), relacionados com o tratamento em si, com o manejo dos eventos adversos e progressão da doença.

O consumo de recursos foi estimado para paciente com mais ou menos de 60Kg de peso corporal com base no estudo REFLECT. Foram ainda utilizados dados da Tabela CMED (atualização de março de 2019) e dados para Monitoramento, progressão e pós progressão: CBHPM 5ª edição.

As RCEI calculadas foram de 281.517,69/Anos de Vida Salvos e 104.563,714/Anos de Vida Sem Progressão Salvos para pacientes com peso => 60 kg e 178.093,92/ Anos de Vida Salvos e RS 66.149,17/ Anos de Vida Sem Progressão Salvos para pacientes com menos de 60 kg.

As principais considerações tecidas pelos pareceristas referem-se a que o proponente não deixou claro qual o software utilizado para a construção do modelo. O comparador utilizado foi o medicamento Sorafenibe, incorporado no rol. Aliado a isso, foi utilizada opinião de especialistas, o que poderia adicionar alguma subjetividade ao modelo. Por último, os pareceristas teceram considerações sobre os resultados da análise de sensibilidade probabilística e limiares.

O impacto orçamentário do proponente foi calculado sob a perspectiva da saúde suplementar, contemplando um período de cinco anos, tendo como comparador o Sorafenibe. A estimativa do número de pacientes elegíveis foi realizada a partir da abordagem epidemiológica e todas as fontes foram referenciadas e um fluxograma apresentado. Dessa forma a população-alvo estimada no 1º ano foi de 650 pessoas alcançando 666 pessoas no 5º ano, o que representa uma média anual de 658 pessoas.

Foi considerado o custo mensal do tratamento por paciente, com base na tabela CMED 2019, preço fábrica com ICMS de 18%.

De acordo com o proponente, como os pacientes apresentam medianas de sobrevida livre de progressão menores que 12 meses, o custo do tratamento mensal foi multiplicado pela mediana de sobrevida livre de progressão (lenvatinibe 7,4 meses e sorafenibe 3,7 meses). Nota-se assim que o proponente elaborou 2 cenários alternativos, dadas as diferentes dosagens do Lenvatinibe entre pacientes com peso igual ou maior que 60 kg e com menos de 60kg.

Os pareceristas refizeram parcialmente os impactos orçamentários em função de ajustes na dosagem do Sorafenibe e elaboraram mais dois cenários alternativos que desconsideraram ajustes na sobrevida livre de progressão.

O *marketshare* estimado foi o mesmo do proponente, ou seja, a participação do Lenvatinibe variou de 10% a 50% entre o 1º e o 5º ano.

O impacto incremental no cenário sem ajuste para sobrevida livre de progressão para o paciente com ou acima de 60 kg seria uma economia de R\$ 44.989.933 (em cinco anos) ao passo que para pacientes com peso inferior a 60 kg a economia estimada seria de R\$ 85.316.775 (em cinco anos), correspondendo a uma economia anual de R\$ 8.997.986 e R\$ 17.063.355.

Já nos cenários com ajuste na mediana livre de progressão, o impacto acumulado incremental em 5 anos, seria de R\$ 23.364.432 e R\$ 1503.787, correspondendo a um impacto médio anual de R\$ 4.672.886 e R\$ 300.757, respectivamente.

Na ordem dos cenários apresentados anteriormente o impacto no 1º ano das projeções seria de uma economia de R\$ 2.950.903 e uma economia de R\$ 5.595.954 e um impacto de R\$ 1.532.480 e R\$ 98.633, respectivamente.

Por último foram elencadas algumas limitações quanto aos cenários que consideraram o ajuste da sobrevida livre de progressão, indicando que o valor verdadeiro poderia estar situado entre as faixas inferiores e superiores dos cenários alternativos calculados.

CAPACIDADE INSTALADA

Trata-se de medicamento com via de administração oral, de uso domiciliar. Nesse sentido, não há questões de capacidade instalada a serem analisadas no âmbito da Saúde Suplementar.

ANÁLISE TÉCNICA

As evidências sobre a efetividade e a segurança do Lenvatinibe, para tratamento de primeira linha para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou não ressecável, são baseadas em um único estudo de não inferioridade, um ensaio clínico randomizado de fase 3, com alto risco de viés (especialmente, por ser um estudo aberto), o estudo REFLECT, com 954 participantes, que comparou lenvatinibe com sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular irresssecável. A qualidade da evidência foi classificada como baixa a moderada pelo GRADE.

O estudo REFLECT mostrou pequeno benefício com o uso do lenvatinibe quando comparado com o sorafenibe quanto à sobrevida global (aumento de 1,3 meses; evidência de qualidade moderada), sobrevida livre de progressão (3,7 meses; evidência de baixa qualidade) e taxa de resposta objetiva (evidência de baixa qualidade). Não foi observada diferença na qualidade de vida. O perfil de toxicidade dos dois medicamentos se mostrou diferente em termos dos tipos de eventos adversos mais frequentemente observados, o que poderia favorecer pacientes com maior risco para determinados tipos de eventos adversos.

Em síntese, para o tratamento de primeira linha do carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou não ressecável, as evidências científicas apontam para a não inferioridade do Lenvatinibe em relação ao Sorafenibe. A incorporação de Lenvatinibe no Rol de Procedimentos pode representar uma opção terapêutica adicional ao Sorafenibe, que já se encontra incorporado pacientes com hepatocarcinoma avançado e Child A (com função hepática preservada).

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 11

Data: 21/01/2020

URL: <https://www.youtube.com/watch?v=DhzimoX75ol>

Representante do Proponente:

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma neoplasia epitelial maligna, primária do fígado. Uma característica do CHC é sua importante mortalidade, principalmente após começo dos sintomas. Lenvatinibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) e que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável. No Brasil, tanto o sorafenibe quanto o lenvatinibe possuem registro para o tratamento de CHC não ressecável e avançado em primeira linha. Evidência científica apresentada é um estudo de não inferioridade que compara o lenvatinibe ao sorafenibe. Lenvatinibe mostrou-se não inferior ao sorafenibe em relação ao desfecho sobrevida global. Dados de sobrevida livre de progressão e taxa de resposta beneficiam o lenvatinibe em relação ao sorafenibe. Eventos adversos com frequência também semelhantes entre os dois medicamentos. A incorporação de lenvatinibe em pacientes que apresentam CHC e que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável, no sistema suplementar de saúde do Brasil, acarretará um incremento de custo para o Sistema na ordem de R\$ 8 milhões no quinto ano, com impacto orçamentário total entre R\$ 24 milhões e R\$ 32 milhões.

Representante da FenaSaúde e Abramge:

A evidência é oriunda de apenas um ECR de não-inferioridade, cujo objetivo foi investigar equivalência entre as drogas. Não há diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida global. O

lenvatinibe está associado a mais eventos adversos que o sorafenibe. A qualidade da evidência é moderada. Dados de qualidade de vida não foram utilizados como desfecho. Foram apurados maiores custos com lenvatinibe versus sorafenibe. O sorafenibe já está no Rol. A relação de custo-efetividade desfavorável para lenvatinibe (R\$ 286 mil por ano de vida ganho). Poucos pacientes beneficiados (cerca de 650 por ano) para os custos elevados. CADTH e NICE condicionaram a incorporação à negociação de preço. Apresentada sugestão para não incorporação do medicamento.

Representante da Oncoguia:

Apontou que a concorrência entre os dois medicamentos, a partir da incorporação, pode ser positiva e levar à redução de custos, o que deve ser considerado na análise da demanda.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:

Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral LENVATINIBE para CARCINOMA HEPATOCELULAR na Diretriz de Utilização - DUT do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER". A cobertura obrigatória do medicamento se dará de acordo com os seguintes critérios:

"Carcinoma Hepatocelular – CHC: cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral Lenvatinibe para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC), que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável."

DOCUMENTOS VINCULADOS

1. Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde: Lenvatinibe no tratamento de primeira linha para carcinoma hepatocelular avançado ou não ressecável, 2020.