

# ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CICLO 2019/2020

RESUMO EXECUTIVO		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	239	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Lenvatinibe	
<b>Indicação de uso</b>	Câncer de tireóide diferenciado refratário à radioiodoterapia	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Medicamento	
<b>Tipo de PAR*</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Proponente</b>
43637.19BA/nCcK1GE2	9736506	UNITED MEDICAL LTDA.

\*PAR – Proposta de Atualização do Rol

## CONTEXTO

De acordo com as informações enviadas pelo proponente através do PTC, o carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) é subdividido em (I) carcinoma papilífero (ou papilar), que corresponde a 85% dos casos de CDT; e (II) carcinoma folicular, correspondente a 12% dos casos de CDT.

Em termos de prognóstico, os carcinomas papilíferos e foliculares possuem comportamento semelhantes, com bom prognóstico – mesmo quando a doença é metastática. A taxa de sobrevida em 10 anos ajustada por sexo e idade foi de 98% nos pacientes com CDT papilífero e 92% nos pacientes com CDT folicular.

Embora a maioria dos pacientes com CDT evolua bem aos tratamentos convencionais, cerca de 20% dos pacientes apresentarão recorrência local e 5% a 10% desenvolverão metástase a distância.

Para os pacientes refratários à radioiodoterapia (CDT-RIT), a expectativa de vida é de três a seis anos, com uma taxa de sobrevida em 10 anos de aproximadamente 10% do tempo em que as metástases foram detectadas.

Estima-se que 9.610 novos casos de câncer de tireoide ocorram anualmente no Brasil entre 2018 e 2019 (1.570 novos casos em homens e 8.040 novos casos em mulheres), indicando um risco estimado de 1,49 novos casos a cada 100 mil homens e 7,57 novos casos a cada 100 mil mulheres.

Apesar do câncer de tireoide apresentar uma incidência consideravelmente alta, a incidência do CDT-RIT é de aproximadamente 4 casos por milhão de pessoas, ou 5% da população com CDT, configurando uma forma rara da doença.

Tratamento: A tireoidectomia é a primeira opção terapêutica, seguida de reposição hormonal pós operatória.

A indicação de radioiodoterapia depende do risco de recidiva/doença persistente. Geralmente, pacientes classificados como de risco alto ou intermediário (de acordo com a classificação da American Thyroid Association) são indicados para o tratamento com radioiodo para ablação do tecido tireoidiano normal residual, terapia adjuvante de doença micrometastática e/ou tratamento de câncer de tireoide residual ou metastático clinicamente aparente. A radioterapia externa também pode ser usada como terapia adjuvante após excisão cirúrgica macroscopicamente completa para prevenir a recorrência da doença.

Cerca de 5% dos pacientes com CDT metastático não respondem ao tratamento convencional cirúrgico aliado à radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa, e é para este sub-grupo de pacientes que a tecnologia está sendo proposta.

## TECNOLOGIA EM SAÚDE

De acordo com as informações apresentadas pelo proponente através do PTC, "O 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), receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF – receptor PDGFR $\alpha$ ), KIT e RET. A inibição desses receptores leva a uma diminuição no crescimento do tumor e ameniza a progressão do câncer.

De acordo com as informações constantes da bula do medicamento registrada na ANVISA, o medicamento possui apresentação de 4 e 10 mg, embalagens com 30 cápsulas, para a seguinte indicação "é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) (papilífero, folicular ou célula de Hürthle) localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a radioiodoterapia (RIT)". A dose diária recomendada de lenvatinibe é de 24 mg (duas cápsulas de 10 mg e uma cápsula de 4 mg) uma vez ao dia. A dose diária deve ser modificada, conforme necessário, de acordo com o plano de administração da dose/toxicidade. Há apenas um registro da substância para o mesmo fabricante e detentor do registro, a United Medical Ltda.

### SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) foi incluído na análise, o estudo SELECT, fase 3, multicêntrico, pacientes maiores de 18 anos com carcinoma diferenciado de tireoide, refratários à terapia com iodo, 392 indivíduos (lenvatinibe n=261 x Placebo n=131 – 2:1), 30 meses de seguimento, com alto risco de viés, especificamente associado ao viés de atrito (diferenças entre os grupos comparados em relação a perdas e desistências, taxas e motivações), financiado pela indústria farmacêutica e comparado com placebo.

Desfechos analisados: sobrevida global, sobrevida livre progressão, tempo para progressão, taxa de resposta, taxa de controle da doença, qualidade de vida e eventos adversos.

Certeza das evidências de baixa a moderada.

- Sobrevida Global (meses) - Lenvatinibe: não estimável (22,0 – Não estimável), Placebo: não estimável (14,3 – Não estimável) - (HR = 0,62; IC95% = 0,40 a 1,00) - Evidência baixa
- Sobrevida Livre de progressão - Lenvatinibe: 18,3 (15,1 a Não estimável); Placebo: 3,6 (2,2 a 3,7) - HR = 0,21 (0,14 a 0,77) < 0,001. Evidência moderada.
- Tempo para Progressão- Não relatado
- Taxa de Resposta (n, %) - Lenvatinibe: 169 (63.2%), Placebo: 2 (1.5%) - OR = 28,18 (12,46 a 66,86) < 0,001. Evidência moderada.
- Taxa de Controle da Doença (n, %) - Lenvatinibe: 229 (87,5%), Placebo: 73 (55,7%) - OR = 5,05 (IC 95% 2,98 a 8,54). Evidência moderada.
- Qualidade de Vida- Não relatado
- Eventos Adversos graves (proporção de pacientes com eventos adversos grau 3 ou maior), (n, %) - Lenvatinibe: 198 (75,9%), Placebo: 13 (9,9%) - RR = 7,64 (4,54 a 12,86). Evidência moderada.
- Eventos Adversos totais (n, %) - Lenvatinibe: 254 (97,3%), Placebo: 78 (59,5) - RR = 1,63 (1,42 a 1,88). Evidência moderada.

Avaliação por Agências de ATS Internacionais:

NICE: A recomendação é favorável ao uso desta intervenção. É relatado que o RCEI é alto para o esperado pelo NICE, porém, pelo fato de não haver alternativa para o tratamento destes pacientes, recomenda-se o uso da intervenção.

CADTH: A recomendação é favorável ao uso desta intervenção deste que o custo seja negociado a um preço aceitável, pois com o limiar utilizado pelo CADTH para a análise de custo-efetividade, esta intervenção não pode ser considerada custo-efetiva.

Ambas as avaliações foram realizadas utilizando o mesmo estudo constante da presente análise.

### SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou análise de custo-efetividade de lenvatinibe em comparação com tratamento não específico (placebo), em pacientes refratários à iodoterapia. O estudo foi realizado na perspectiva da saúde

suplementar, considerando o horizonte temporal *lifetime*, com início da doença aos 60 anos, em modelo de Markov. Quanto aos custos, foram considerados os diretos e os relacionados aos eventos adversos dos comparadores, com custos extraídos de tabelas CMED e CBHPM e, para os eventos adversos, de opiniões de especialistas. Foi utilizada taxa de desconto anual de 5%. Como resultado, o proponente apurou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 376.391,28 por ano de vida ganho e de R\$ 513.519,22 por ano de vida ganho ajustado por qualidade com o uso de lenvatinibe.

O relatório de análise crítica elaborado por pareceristas externos indicou três principais fragilidades do estudo do proponente, como segue: (i) a avaliação da utilidade não foi realizada por nenhum estudo encontrado, tendo sido utilizada uma mensuração indireta para estimar a utilidade dos pacientes tratados com lenvatinibe; (ii) as estimativas de custo de eventos adversos e consumo de exames adicionais foram baseadas em consenso de especialistas; (iii) alguns parâmetros não foram apresentados, principalmente as distribuições utilizadas nas análises de sensibilidade probabilística.

A análise crítica realizada pelos pareceristas externos indicou dois elementos importantes, que levaram ao cálculo de novo impacto orçamentário.

- custos da terapia de suporte atual (cuidados paliativos): foram assumidos valores que se elevaram de modo importante ao longo dos anos projetados, mesmo com um aumento discreto da população estimada (acréscimo de apenas um paciente ao ano), sendo que as justificativas para estes valores não foram identificadas nos documentos apresentados pelo proponente;
- *market share*: o proponente não indicou explicitamente a sua progressão, estando implícito no documento do proponente que a participação do mercado utilizada é de 100% já no primeiro ano para a nova tecnologia.

Os pareceristas que adotaram a perspectiva da saúde suplementar, com um período de 5 anos.

A população elegível estimada foi a mesma do proponente, com média anual de 78 pessoas.

Foram desconsiderados os custos com cuidados de suporte e o cenário projetado de alta difusão de lenvatinibe, uma vez que não há tecnologia alternativa, saindo de 80% no primeiro ano e chegando a 100% já no terceiro ano.

O resultado do estudo dos pareceristas foi o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 84,6 milhões, correspondendo a média anual de R\$ 16,9 milhões.

#### **CAPACIDADE INSTALADA**

Existente. Não há problemas relacionados à capacidade instalada por se tratar de medicamento antineoplásico oral de uso domiciliar cuja obrigatoriedade de dispensação já é atendida pelas operadoras.

#### **ANÁLISE TÉCNICA**

Apenas um ensaio clínico randomizado de fase 3, com 392 participantes (estudo SELECT), com alto risco de viés de atrito, foi utilizado na análise e comparou lenvatinibe com placebo. Os resultados mostraram benefício do lenvatinibe quanto à sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, e taxa de controle da doença e sem benefício clínico em sobrevida global. A proporção de pacientes com eventos adversos, incluindo os graves, foi mais alta no grupo lenvatinibe do que no grupo placebo para eventos adversos grau 3 ou maior bem como para qualquer evento adverso. A certeza da evidência é baixa para SG e moderada para os demais desfechos relatados.

#### **PARTICIPAÇÃO SOCIAL**

##### **REUNIÕES TÉCNICAS**

Nº: 12

Data: 22/01/2019

URL: [https://www.youtube.com/watch?v=OWpvlvpYWcY&list=PLiEVRl51iPY\\_y7Ns459EvooQIr8fj4-39](https://www.youtube.com/watch?v=OWpvlvpYWcY&list=PLiEVRl51iPY_y7Ns459EvooQIr8fj4-39)

Informações e dados apresentados pelo representante da Proponente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, UNITED MEDICAL):

- População-Alvo: 76 pacientes em 2021 e 80 pacientes em 2025.
- Tecnologia Alternativa do Rol: não existe.
- Aprovação em agências regulatórias e de avaliação de tecnologias em saúde: FDA, EMA, ANVISA, PBS, NICE, CADTH e HAS.
- Evidências: apresentados estudo pivotal pela proponente – ensaio clínico randomizado controlado (n=392), de levatinibe 24mg 1x/dia versus placebo. Desfecho primário: sobrevida livre de progressão (SLP) e secundários: Taxa de resposta (TR) e Sobrevida global (SG). Levatinibe aumenta em mais de 5 vezes a SLP (18,3 vs 3,6 meses), aumenta a SG em pacientes  $\geq 65$  anos, 4 respostas completas com lenvatinibe e nenhuma com placebo, rápido declínio inicial do tamanho do tumor até 2 meses e depois diminuição lenta e contínua a uma taxa de -1,2% ao mês. Segundo o demandante, teria perfil de segurança aceitável: Eventos adversos: grau III – 72% lenvatinibe vs 22% placebo, grau IV – 12% lenvatinibe vs 4% placebo. Redução de dose: 1-13%. Descontinuação: 2,3%
- O demandante apresenta resultados de análise de custo efetividade: ICER de 513mil reais/QALY e de 376 mil/LYG.
- A incorporação da tecnologia em saúde geraria um impacto orçamentário de cerca de 20 milhões de reais em 5 anos.

Réplica da Fenasaúde e Abramge - Mapes:

- Recomendam NÃO incorporar, pois há somente 1 ECR com análise *post hoc* e exploratórias do mesmo estudo *versus* placebo.
- Ressaltam que a possibilidade de mudança dos pacientes do grupo pode ter gerado uma limitação metodológica importante (crossover).  
O proponente em replica informa que essa conduta (crossover) e de praxe em pesquisa clínica e recomendada pelos comitês de ética em pesquisa.
- Problemas com o perfil de segurança do medicamento;
- Muito baixo-baixo nível de evidência (GRADE) – risco de viés e incertezas → novos estudos podem mudar drasticamente as conclusões.
- Informa que há 2 estudos em andamento, um no exterior e outro no Brasil (clinicaltrials.gov).
- Análise econômica – AE:
  - > Custos elevados para beneficiar população restrita;
  - > lenvatinibe gera pouco benefício clínico em comparação com placebo;
  - > resultados de custo-efetividade desfavoráveis;
  - > falta de transparência na apresentação das estimativas da AIO.
- AIO: proponente não apresenta o *Market Share*, população pode estar subestimada, incertezas quanto aos custos com cuidados paliativos. População-alvo pode chegar a 200-300 pacientes.

## RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

### NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

#### RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR – RP

Não recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral LENVATINIBE para tratamento do carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ao tratamento convencional cirúrgico, radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa 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 - Lenvatinibe para tratamento de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ao

tratamento convencional cirúrgico, radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês. São Paulo. Maio/2020