

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	240	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Vandetanibe	
Indicação de uso	Tratamento de carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.24aFT8aln*iO*	9740378	MEDLEY FARMACEUTICA LTDA

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 Vandetanibe para tratamento de carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático.

O carcinoma medular de tireoide (CMT) é um tumor neuroendócrino das células parafoliculares ou C da glândula tireoide. É responsável por aproximadamente 3 a 5% dos carcinomas da tireoide, habitualmente tem evolução indolente. A produção de calcitonina é uma característica deste tumor. A maioria dos casos é esporádica, mas também há as formas hereditárias associadas à mutação do proto-oncogene RET (do inglês rearranged during transfections). Conforme o proponente, segundo o INCA, o risco estimado de câncer de tireoide é de 1,49 e 7,57 casos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente. Desses casos de câncer de tireoide, 1,6% será carcinoma medular (50% será diagnosticado como irressecável ou metastático). Os dados mais atuais das taxas de sobrevida do CMT metastático em 10 anos são de 75,5% para indivíduos com doença metastática local e de 40% para indivíduos com metástases a distância, fato que ressalta o impacto da progressão da doença mesmo em pacientes que já apresentam metástase.

O principal tratamento dos portadores de carcinoma medular da tireoide é a tireoidectomia total com esvaziamento do compartimento central do pescoço. A tireoidectomia total é a opção de tratamento mais bem-sucedida para a doença precoce, porém existem poucas opções uma vez que a doença progride para uma forma metastática. De acordo com o proponente, os estudos que sustentam a indicação da quimioterapia sistêmica são pequenos e heterogêneos, com taxas de resposta em torno de 15%. Devido à toxicidade à ausência de impacto documentado em estudo randomizado, seu uso tem sido estrito aos pacientes com doença em progressão rápida e àqueles previamente expostos a um inibidor de tirosina-quinase. O papel da terapia com radionuclídeos é controverso. Tem-se mostrado em pequenos estudos que a taxa de resposta varia entre 15% e 35% para algumas opções. A lacuna em termos de prognóstico entre a doença localizada e metastática enfatiza a importância do diagnóstico

precoce e a necessidade de novos agentes terapêuticos para o tratamento do câncer medular de tireoide avançado.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

Conforme informações de registro na ANVISA, Vandetanibe, registro ANVISA nº 183260326 (03/06/2019); é um inibidor seletivo da tirosina quinase que inibe o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2), nas células endoteliais. Adicionalmente, o Vandetanibe inibe o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em células tumorais e em células endoteliais. In vitro, os estudos têm demonstrado que o Vandetanibe também inibe a atividade de outras tirosinas quinase, incluindo rearranjos durante a transfecção (RET) e VEGFR-3 (Flt-4). Está indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático. Atualmente, é a única terapia-alvo aprovada para esta indicação. Posologia: 300 mg uma vez ao dia.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Conforme relatório de análise crítica, foi identificado um único ensaio clínico randomizado de fase 3, com 331 participantes, estudo ZETA [Wells 2012], que comparou Vandetanibe com placebo. Os resultados do estudo foram descritos de acordo com os seguintes desfechos de maior relevância clínica, como foco no paciente: mortalidade/sobrevida global, sobrevida livre progressão, tempo para progressão, taxa de resposta, taxa de controle da doença, qualidade de vida, eventos adversos e desfechos laboratoriais.

Para avaliação do risco de viés do estudo foi utilizada a tabela de Risco de Viés da Cochrane, o risco de viés do estudo ZETA é alto. De acordo com o GRADE, a certeza no corpo final da evidência existente é BAIXA ou MUITO BAIXA. A redução da certeza foi devida principalmente ao alto risco de viés do único estudo incluído.

Resultados dos desfechos do estudo ZETA [Wells 2012]:

Desfecho/Intervenção	Vandetanibe (n = 231)	Placebo (n = 100)	Estimativa de tamanho do efeito
Sobrevida global, meses **	-	-	HR = 0,89 (IC95% 0,48 a 1,65) <i>(não houve diferença estatística e um efeito nulo na sobrevida global não pode ser descartado).</i>
Mortalidade estimada aos 24 meses*	64,9% (150/231)	56% (56/100)	RR = 1,16 (IC95% 0,95 a 1,41). <i>Sem diferença entre os grupos</i>
Sobrevida livre progressão, meses	-	-	HR = 0,46 (IC95% 0,31 a 0,69; p < 0,001) <i>maior com Vandetanibe</i>
Tempo para progressão, meses <i>Mediana</i>	Mediana não foi atingida. Mediana prevista com os dados existentes até o momento	19,3	Dados disponíveis não permitiram a estimativa de tamanho do efeito e

	foi de 30,5 meses (IC 95%: 25,5 a 36,5).		o intervalo de confiança
Taxa de resposta, % (n)*	45% (104/231)	13% (13/100)	RR = 3,46 (IC95% 2,05 a 5,86) maior com Vandetanibe
Taxa de controle da doença, % (n)*	87% (200/231)	71% (71/100)	RR = 1,22 (IC95% 1,07 a 1,40) maior com Vandetanibe
Qualidade de vida	Não relatado	Não relatado	-
Taxa de resposta bioquímica - calcitonina	69% (159/231)	3% (3/100)	RR = 22,94 (IC95% 7,50 a 70,17) maior com Vandetanibe
Taxa de resposta bioquímica – antígeno carcinoembrionário	52% (120/231)	2% (2/100)	RR = 25,97 (IC95% 6,55 a 102, 99) maior com Vandetanibe
Abandono do tratamento devido a eventos adversos	12% (28/231)	3% (3/100)	RR = 4,04 (IC95% 1,26 a 12, 98) maior com Vandetanibe
Necessidade de redução da dose devido a prolongamento do intervalo QT	35% (80/231)	3% (3/100)	RR = 5,05 (IC95% 1,59 a 16, 04) maior com Vandetanibe
Eventos adversos mais frequentes ***			
Diarreia	56% (129/231)	26% (25/99)	RR = 2,21 (IC95% 1,55 a 3,16)
Rash	45% (104/231)	11% (10 /99)	RR = 4,46 (IC95% 2,43 a 8,16)
Náuseas	33% (76/231)	16% (15/99)	RR = 2,17 (IC95% 1,32 a 3,58)
Hipertensão	32% (74/231)	5% (5/99)	RR = 6,34 (IC95% 2,65 a 15,21)

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 no software Review Manager 5.4 a partir dos dados brutos apresentados na Tabela 2 do estudo Wells 2012. **Como muitos pacientes tiveram progressão da doença e optaram por receber o Vandetanibe na fase aberta, a avaliação de sobrevida global não pôde ser feita de modo apropriado devido ao desenho planejado para o estudo. *** Não foi apresentada a taxa de pacientes que apresentaram qualquer evento adverso, mas a frequência individual de cada evento adverso

Os resultados do ZETA sugeriram, com baixa certeza de evidência, algum benefício do Vandetanibe quanto à sobrevida livre de progressão (HR 0,46; IC95% 0,31 a 0,69) , taxa de resposta (RR 3,46; IC95% 2,05 a 5,86), e taxa de controle da doença (RR 1,22; IC95% 1,07 a 1,40). Não foi identificada diferença estatística entre os grupos quanto a sobrevida global (HR 0,89; IC95% 0,48 a 1,65) (certeza muito baixa). O risco de eventos adversos (independente do grau) foi mais frequente no grupo Vandetanibe do que no grupo placebo, assim como o risco de abandono do tratamento por eventos adversos e a necessidade de redução da dose devido a prolongamento do intervalo QT.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade do medicamento baseado no modelo de sobrevida particionado com três estados de saúde, ou seja, sobrevida livre de progressão, doença em progressão e morte. O comparador utilizado foi “nenhum tratamento”.

A análise foi realizada sob a perspectiva da saúde suplementar, contemplando um horizonte temporal *lifetime*. Foi apurado um RCEI de R\$ 406.476 por anos de vida livre de progressão.

Foram incluídos apenas custos diretos (medicamento, exames de monitoramento e acompanhamento) e relacionados aos eventos adversos para cada um dos comparadores (a proporção de eventos adversos foi baseada no estudo ZETA). Já o consumo de recursos de acompanhamento foi baseado no protocolo do estudo ZETA.

Os pareceristas salientaram que o desfecho mais relevante para a análise seria sobrevida global ou alguma medida de utilidade que considera a qualidade de vida (ex. AVAQ). Como a análise de efetividade não evidenciou diferença na sobrevida global, o proponente usou anos de vida livres de progressão para a análise de Custo Efetividade.

O impacto orçamentário foi realizado sob a perspectiva da saúde suplementar, contemplando um período de cinco anos.

A população-alvo foi estimada pelo método epidemiológico com base na taxa de incidência de carcinoma de tireoide em homens e mulheres (1,49/100.000 e 7,57/100.000, respectivamente). Foram ainda considerados o percentual desta população com adenocarcinoma medular (1,8%) e destes, 50% em estado avançado. Dessa forma, a população-alvo situou-se entre 14 e 15 pessoas, no 1º e 5º anos respectivamente, correspondendo uma média anual de 15 pessoas.

Todavia os pareceristas apontaram que as estimativas de consumo de recursos e, portanto, custo de eventos adversos e a necessidade de exames, foram basicamente provenientes de opinião ou consenso de especialistas. Aliado a isso, o fato de a estimativa de eventos adversos ter sido baseada num estudo único e relativamente pequeno, aumentou substancialmente a incerteza relacionada aos parâmetros da AIO proposta.

Desta forma, os pareceristas refizeram parcialmente o impacto orçamentário considerando exclusivamente o custo incremental da adição do medicamento no mercado (análise determinística). A base de custo da medicação foi realizada com a dose diária recomendada (300mg) e o custo mensal do tratamento estimado, considerando o CMED mar/2019 (PF, 18%), foi de R\$ 19.759,17 por paciente.

Foi ainda considerado o *marketshare* de 100% a partir do 3º ano das projeções.

O impacto incremental no 1ºano foi de R\$ 2.655.632 e de R\$ 16.526.569 em cinco anos (acumulado), correspondendo a um impacto médio anual de R\$ 3.305.313.

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

As evidências relacionadas ao Vandetanibe no tratamento do carcinoma medular de tireoide, localmente avançado irressecável ou metastático, estão baseadas em um ensaio clínico fase 3, ZETA. Neste ensaio clínico (n=331), o Vandetanibe foi comparado com o placebo em pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático. Os resultados do ZETA sugerem, com baixa certeza de evidência, algum benefício do Vandetanibe quanto à sobrevida livre de progressão (HR 0,46; IC95% 0,31 a 0,69), taxa de resposta (RR 3,46; IC95% 2,05 a 5,86), e taxa de controle da doença (RR 1,22; IC95% 1,07 a 1,40). Não foi identificada diferença estatística entre os grupos quanto a sobrevida global (HR 0,89; IC95% 0,48 a 1,65) (certeza muito baixa). O risco de eventos adversos

(independente do grau) foi mais frequente no grupo Vandetanibe do que no grupo placebo, assim como o risco de abandono do tratamento por eventos adversos e a necessidade de redução da dose devido a prolongamento do intervalo QT. O scorecard do medicamento na ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale, em consulta realizada em 10/09/2020, é 2 (atualização em 11/2019), o que sugere benefício pouco significativo com o uso da medicação.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 12

Data: 22/01/2020

URL: https://www.youtube.com/watch?v=OWpvlvpYWcY&list=PLiEVR51iPY_y7Ns459EvooQlr8fj4-39

Proponente: MEDLEY FARMACEUTICA LTDA

Tecnologia Proposta: Vandetanibe. Antagonista do receptor de fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGFR-2), receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR ou HER1 ou ErbB1) e RET quinase. Administração via oral.

Indicação de uso: Tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático.

Patologia: O carcinoma medular da tireoide é a forma mais comum de neoplasia endócrina que se origina nas células parafoliculares produtoras de calcitonina (células C) da glândula tireoide. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram estimados para o Brasil 1.570 novos casos de câncer de tireoide em homens e 8.040 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 1,49 e 7,57 casos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente (Fonte: demandante).

Tratamento: O principal tratamento dos portadores de carcinoma medular da tireoide é a tireoidectomia total com esvaziamento do compartimento central do pescoço. Pacientes com doença localmente avançada ou metástase à distância devem ser tratados com procedimentos cirúrgicos menos agressivos, a fim de manter o controle local da doença, preservar a voz, deglutição e função das paratireoides. Os tratamentos são paliativos, e devem ser indicados com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do portador da neoplasia de tireoide (Fonte: demandante).

Proposta de Incorporação de Tecnologia com DUT:

Segundo o proponente, não aplicável, sendo necessária apenas a inclusão da medicação na lista dos atualmente cobertos.

Informações e dados apresentados pelo representante da Proponente:

- População-Alvo: 14 pacientes em 2020 e 15 pacientes em 2024.
- Tecnologia Alternativa do Rol: não há tecnologia alternativa no Rol.
- Vandetanibe é a única terapia-alvo aprovada para o tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático.
- Consiste em única terapia alvo com aprovação de indicação em bula.
- A maioria dos EAs foi manejável de acordo com os padrões da prática clínica isoladamente ou em combinação com a redução da dose do Vandetanibe, o que permitiu aos pacientes continuar a receber o tratamento por maiores períodos de tempo. A taxa de descontinuação do tratamento em função de toxicidade foi baixa entre os pacientes recebendo Vandetanibe tendo em vista a mediana de duração do tratamento.
- Evidências indicam que o Vandetanibe apresentou eficácia terapêutica significativa no tratamento de pacientes com câncer medular de tireoide avançado ou metastático.
- Seu uso demonstrou respostas parciais objetivas duradouras e controle da doença com um perfil de eventos adversos gerenciável.
- A taxa de descontinuação do tratamento em função de toxicidade foi baixa entre os pacientes recebendo Vandetanibe tendo em vista a mediana de duração do tratamento.
- Os resultados da análise de impacto orçamentário sugerem um impacto incremental limitado ao orçamento do sistema de saúde suplementar de aproximadamente um milhão de reais ao

final do primeiro ano após a incorporação e um total acumulado de aproximadamente R\$ 10 milhões ao final de 5 anos.

Réplica da representante da UNIMED BRASIL:

- Em relação às evidências apresentadas pelo proponente, questionam a apresentação de um único estudo fase III para justificar a incorporação, financiado pela indústria farmacêutica.
- Devido às limitações metodológicas relevantes do único ensaio clínico fase III disponível sobre a droga, com ganhos em desfechos intermediários, sem dados sobre qualidade de vida e com perfil de toxicidade relevante, com eventos adversos potencialmente fatais, não é possível recomendar a incorporação do Vandetanibe terapia do câncer medular de tireoide avançado.
- Lembra que a revista Prescrire International considerou, em 2012, que essa uma medicação “não-aceitável” dado que não aumentou a sobrevida global dos pacientes com câncer medular da tireoide, localmente avançado ou metastático; não há dados de impacto positivo em desfechos clinicamente relevantes (como qualidade de vida ou sintomas associados à progressão tumoral); tem toxicidade importante, com efeitos colaterais potencialmente fatais. Em 2016, reiterou sua não recomendação ao uso do medicamento, afirmando que o mesmo não tem impacto comprovado na sobrevida global de pacientes com CMT.
- Informa que a agência internacional de ATS NICE não recomenda o uso desse medicamento para essa indicação e que a agência canadense CADTH só autoriza reembolso com o custo-efetividade num nível aceitável.

Réplica do proponente:

- Não é adequado extrapolar os resultados de agências internacionais de ATS para ambientes econômicos completamente diferentes.
- Médica especialista trazida pelo proponente informa que os pacientes são monitorados e avaliados de forma que alterações cardiológicas são contraindicações para o uso medicamento em pauta. E que trata-se de uma doença rara concentrada em poucos médicos especialistas no país.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP

Não recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral VANDETANIBE para o tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irrissecável ou metastático, no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

DOCUMENTOS VINCULADOS

1. Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, Vandetanibe para tratamento de carcinoma medular de tireoide localmente avançado irrissecável ou metastático, 2020.

