

**Relatório Preliminar da COSAÚDE – Lenvatinibe em associação ao pembrolizumabe para tratamento de mulheres adultas com câncer endometrial avançado com progressão da doença após terapia prévia à base de platina em qualquer cenário proficientes reparo incompatibilidade DNA PMMR não candidatas cirurgia (UAT 102)**

No dia 25 de julho de 2023, na 18ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Lenvatinibe em associação ao pembrolizumabe para tratamento de mulheres adultas com câncer endometrial avançado com progressão da doença após terapia prévia à base de platina em qualquer cenário proficientes reparo incompatibilidade DNA PMMR não candidatas cirurgia*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 14.307/2022 e o conteúdo integral da reunião está disponível em [www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans) e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da FenaSaúde e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

**Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:**

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- Conselho Nacional de Saúde, Federação Brasileira de Hospitais – FBH, AMB, Fundação Procon SP, CFO, CFM, Federação Brasileira de Hemofilia (FBH) e COFEN se manifestam favoráveis à incorporação de Lenvatinibe em associação ao pembrolizumabe para tratamento de pacientes com câncer endometrial com progressão da doença após terapia prévia à base de platina;
- FenaSaúde, SINOG, CMB, UNIDAS e ABRAMGE não recomendam a incorporação de pembrolizumabe associado à Lenvatinibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer endometrial avançado pMMPR, devido às incertezas relacionadas às premissas apresentadas para alimentar o modelo de custo-utilidade, principalmente em relação ao esquema de redução de dose de Lenvatinibe considerado pelo proponente. A razão de custo-efetividade é elevada. Além disso, o impacto orçamentário está subestimado, visto as limitações associadas ao esquema de redução de dose e pelo baixo market

share. Por fim, é necessário considerar a impossibilidade de negociação do preço;

- A Unimed do Brasil valoriza os estudos apresentados e os benefícios em SG relacionados ao uso da associação em análise, porém o valor incremental por Qaly ganho é muito superior a 15 PIBs per capita o que inviabiliza a incorporação.

#### **ANEXOS:**

**Apresentações**

**Lista de presença**

# Pembrolizumabe associado a lenvatinibe

Tratamento de pacientes adultas com câncer endometrial avançado proficiente em enzimas de reparo (pMMR) após exposição à terapia sistêmica à base de platina e que não são candidatas à radioterapia ou cirurgia curativa

Mariana Scaranti, MD

*Oncologista clínica especialista em tumores ginecológicos*

Letícia P. Leonart Garmatter, PhD

*Gerente de Estratégia em Valor MSD*

(Julho/2023)

# Declaração de potenciais conflitos de interesse

---

## **Mariana Scaranti, MD**

Oncologista pela Universidade de São Paulo

Clinical Fellow, Royal Marsden NHS Foundation Trust

De acordo com a Resolução do CFM No 1595/2000 e Resolução Colegiada da ANVISA N° 96/2008, eu declaro que como participante convidado, participo de eventos patrocinados pelas seguintes empresas: MSD, AstraZeneca, Libbs, GSK, Zodiac, Gilead, Roche, Sanofi, Orentt e MdHealth.

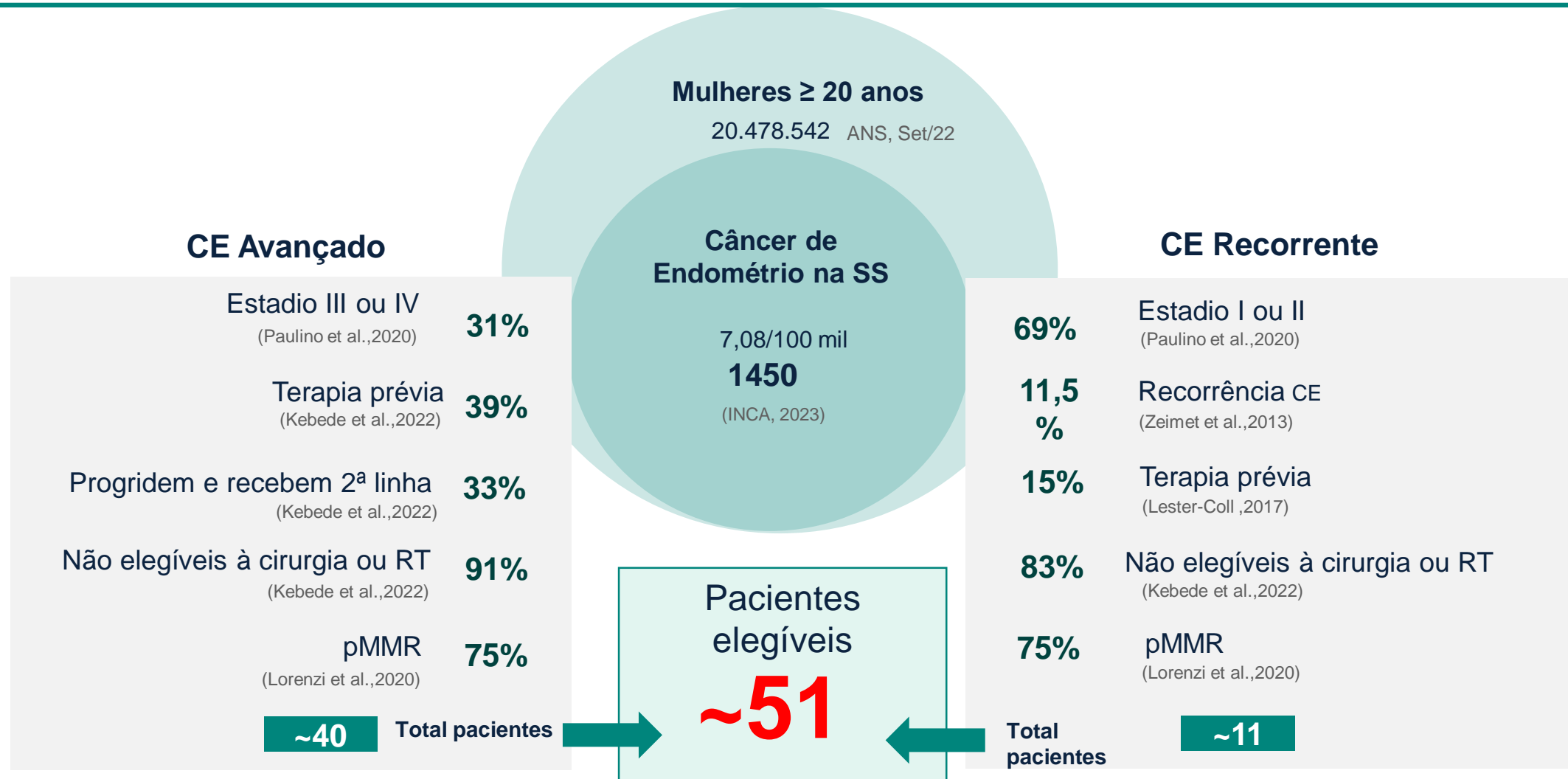
Como membro de Advisory Board, participei de eventos patrocinados pelas seguintes empresas: MSD, AstraZeneca e Gilead.

Como Principal Investigator: Amgen, AstraZeneca, Sophia Genetics, Libbs.

Meus pré-requisitos para participar nestas atividades são autonomia de pensamento científico, independência de opinião e liberdade de expressão.

# População-alvo:

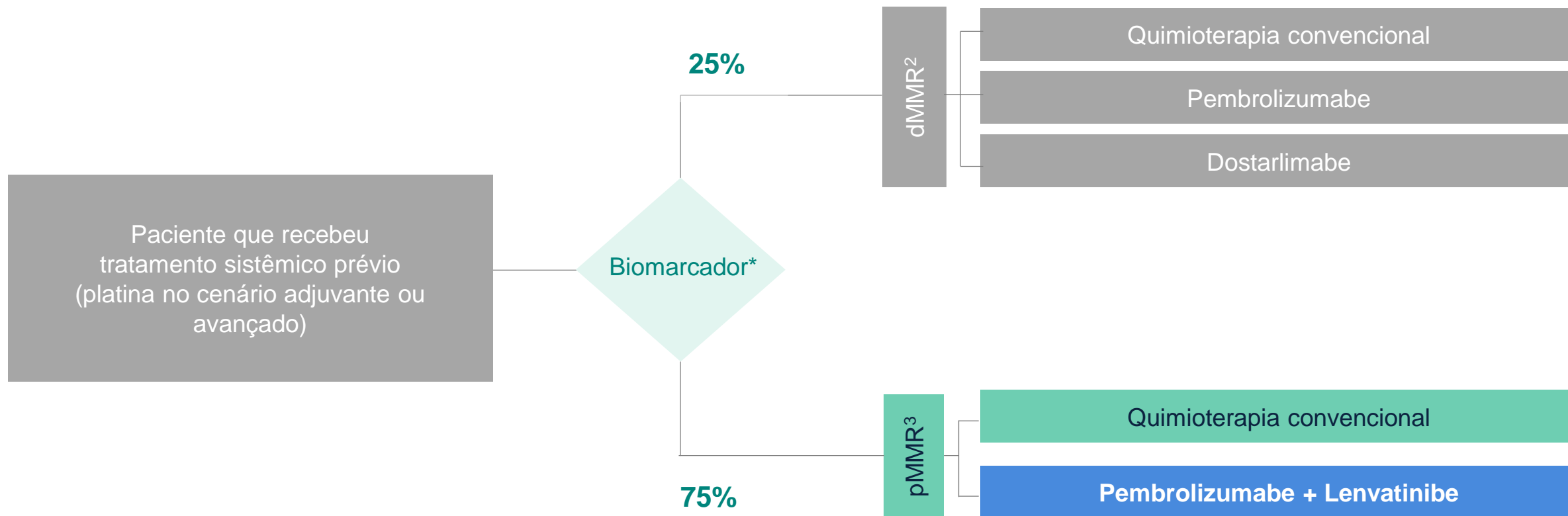
Câncer endometrial avançado ou recorrente, **pMMR**, após falha à quimioterapia baseada em platina e não elegível à radioterapia ou cirurgia curativa



pMMR: proficiente em enzimas de reparo.

**Referências:** Tabnet ANS, 2022; INCA. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil; Paulino et al. JCO Glob Oncol. 2020 Nov 27;(6):1617–30; Lester-Coll et al. Int J Gynecol Cancer. 2017 Nov 1;27(9); Zeimet et al. J Natl Cancer Inst. 2013;105(15):1142–50; Kebede et al. Futur Oncol. 2022 Jan;18(8):953–64; Lorenzi et al.; Oncol. 2020;2020:1807929.

# Linha de cuidado PROPOSTA para câncer de endométrio avançado



\*Teste imunistoquímico disponível na saúde suplementar

# Diretriz de utilização (DUT) proposta

---

## *LENVATINIBE*

*Em combinação com pembrolizumabe, no tratamento de pacientes adultas com câncer endometrial avançado, que apresentem progressão da doença após terapia sistêmica prévia à base de platina, em qualquer cenário, proficientes em reparo de incompatibilidade do DNA (pMMR), e que não sejam candidatas à cirurgia curativa ou radiação.*

# Revisão sistemática



# Revisão sistemática: evidências clínicas

---

P

Pacientes adultas com câncer endometrial avançado, pMMR, com exposição prévia à terapia sistêmica baseada em platina e que não são candidatas à cirurgia curativa ou radioterapia

I

Pembrolizumabe + lenvatinibe

C

Quimioterapia (doxorrubicina ou paclitaxel)

O

**Desfechos de eficácia clínica:**

Sobrevida global (SG), Sobrevida livre de progressão (SLP), Taxa de resposta objetiva (TRO), duração de resposta e qualidade de vida

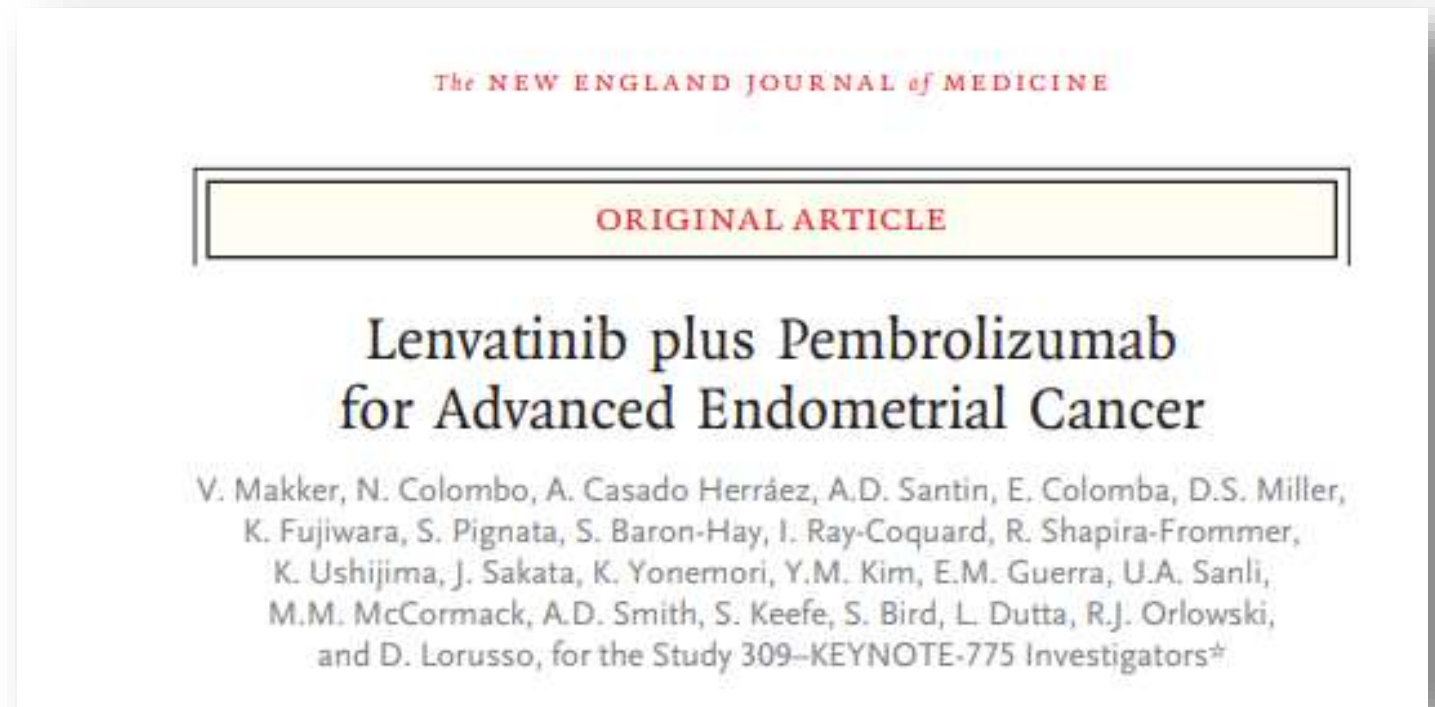
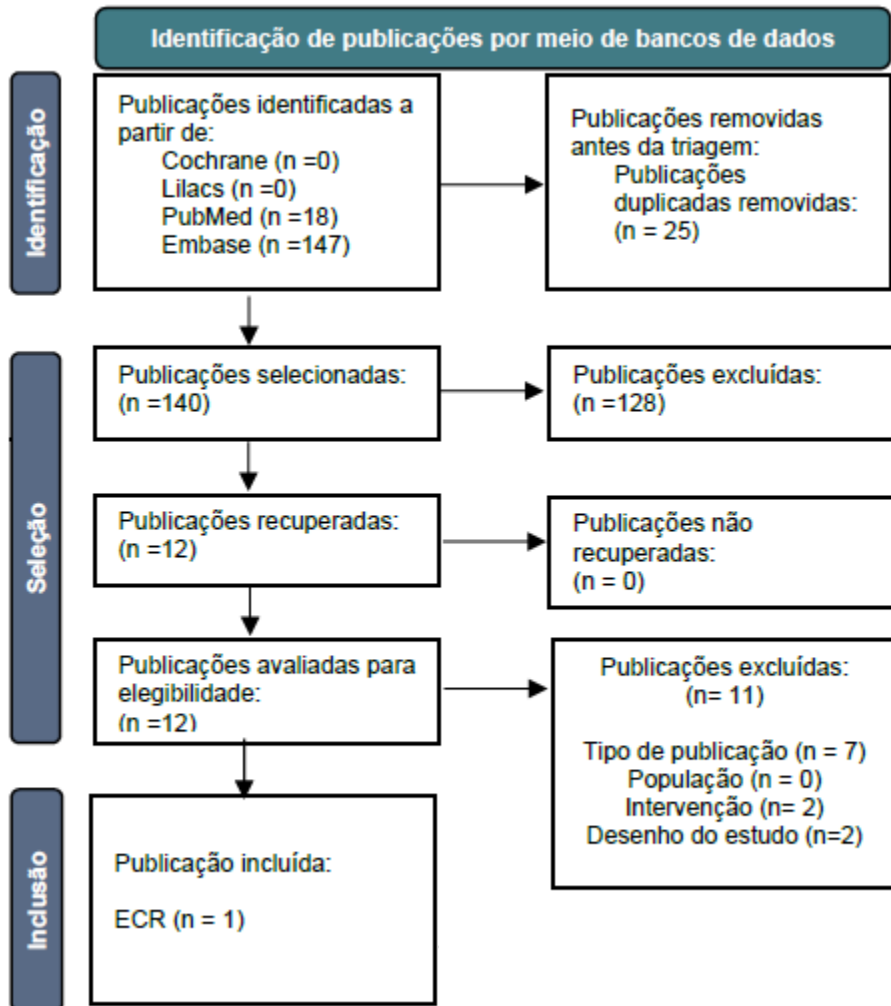
**Desfecho de segurança:**

Eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento, EA relacionados ao tratamento grau  $\geq 3$ , Descontinuação por EA relacionados ao tratamento, taxa de óbito por EA relacionado ao tratamento

S

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise,  
Ensaio clínico randomizado (ECR) ou não randomizado (fase III)  
Estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas)  
Estudos de comparação indireta (matching-adjusted indirect comparison)

# Estudo incluído pela revisão sistemática



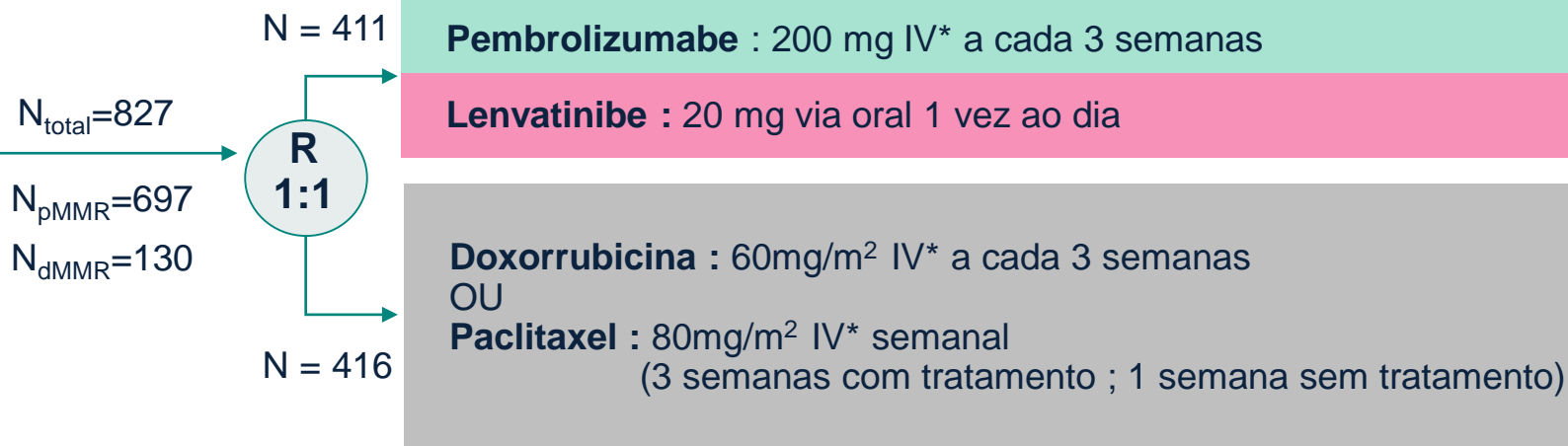
Makker et al. N Engl J Med. 2022 Jan 19;386(5):437–48.

# Estudo KEYNOTE-775: pembrolizumabe + lenvatinibe vs doxorubicina ou paclitaxel

## Principais critérios de elegibilidade

- Câncer endometrial avançado, metastático ou recorrente;
- Tratadas previamente com pelo menos 1 regime de quimioterapia à base de platina (incluindo cenários adjuvantes e neoadjuvantes);

## Estudo com subgrupos pré-definidos (pMMR e dMMR)



## Crítérios de exclusão

- Sarcoma endometrial, incluindo carcinosarcoma;
- Doença autoimune ativa;
- Condição médica que necessitasse de imunossupressão;

## Desfechos Primários

- Sobrevida global (SG)
  - Sobrevida livre de progressão (SLP)
- Avaliado por BIRC\*\* de acordo com RECIST\*\*\* v1.1

## Desfecho Secundário Chave

- Taxa de Resposta Objetiva (TRO)
  - Duração de Resposta
- Avaliado por BIRC\*\* de acordo com RECIST\*\*\* v1.1 e segurança

# Pembrolizumabe + lenvatinibe apresenta eficácia superior à quimioterapia

(resultados população ITT)

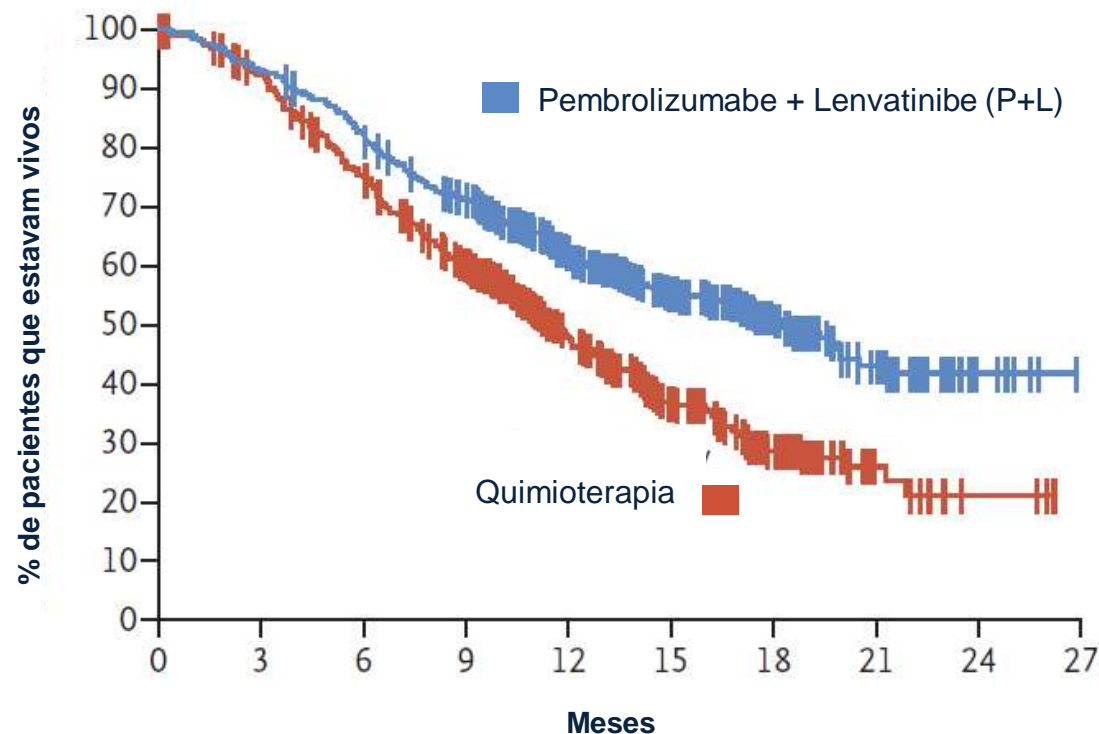
## SOBREVIDA GLOBAL (SG) POPULAÇÃO ITT

Hazard Ratio para morte: **0,62**  
(0,51-0,75; IC 95% ; P<0,001)

■ Pembrolizumabe + Lenvatinibe (P+L)  
**SG: 18,3 meses** (15,2 – 20,5 meses)

■ Quimioterapia  
**SG: 11,4 meses** (10,5 – 12,9 meses)

↓ **38%**  
RISCO DE MORTE



N° em risco											
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
P+L		411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
Quimioterapia		416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

# Pembrolizumabe + lenvatinibe apresenta eficácia superior à quimioterapia

(resultados pacientes pMMR)

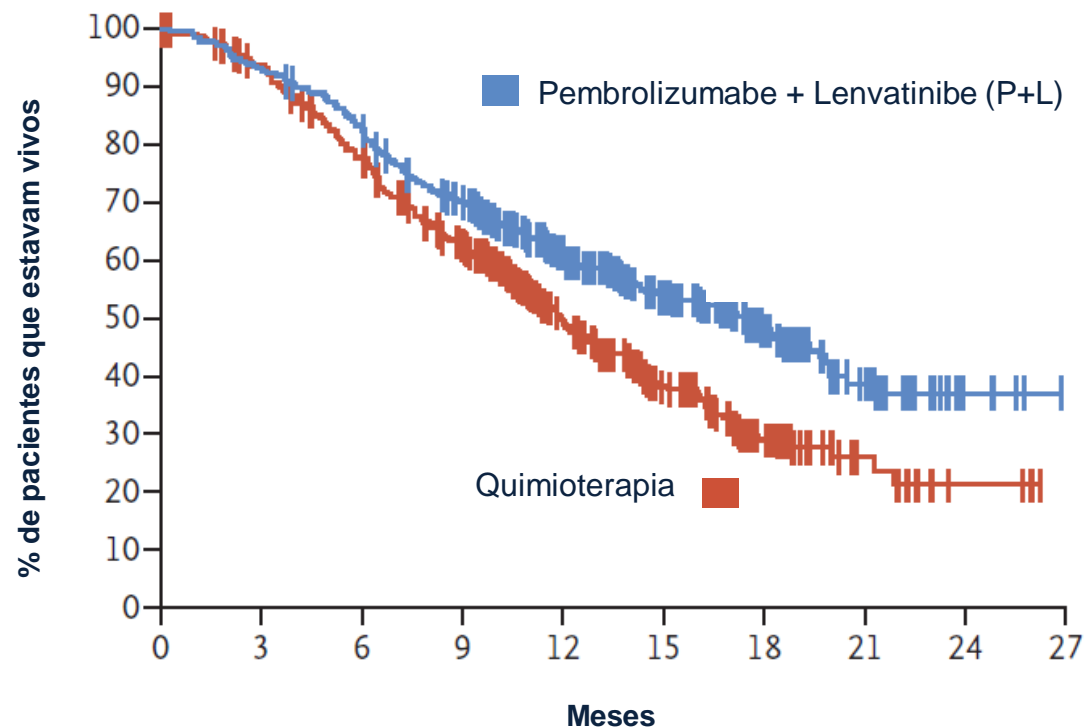
## SOBREVIDA GLOBAL (SG) POPULAÇÃO pMMR

Hazard Ratio para morte: **0,68**  
(0,56-0,84; IC 95% ; P<0,001)

■ Pembrolizumabe + Lenvatinibe (P+L)  
**SG: 17,4 meses** (14,4 – 19,9 meses)

■ Quimioterapia  
**SG: 12,0 meses** (10,8 – 13,3 meses)

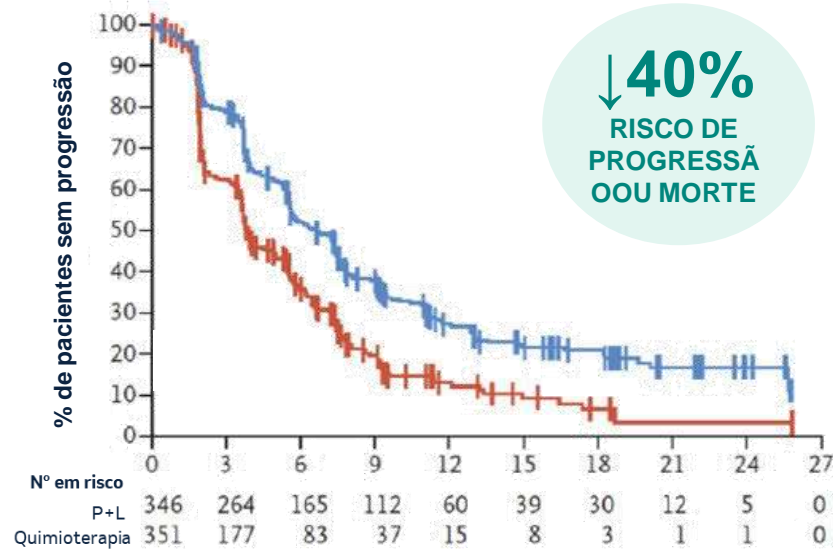
↓ **32%**  
RISCO DE MORTE



Nº em risco		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
P+L	346	322	285	232	160	109	62	28	5	0	
Quimioterapia	351	319	262	201	120	70	33	11	3	0	

# Pembrolizumabe + lenvatinibe apresenta eficácia superior à quimioterapia (resultados pacientes pMMR)

## SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP)



Hazard Ratio progressão ou morte: **0,60**  
(0,50-0,72; IC 95% ; P<0,001)

■ Pembrolizumabe + Lenvatinibe  
**SG: 6,6** meses (5,6 – 7,4 meses)

■ Quimioterapia  
**SG: 3,8** meses (3,6 – 5,0 meses)

## OUTROS DESFECHOS CLÍNICOS

### TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA

PEM+ LEN: **30%** (25,5 – 35,5 ; IC 95%)

Quimioterapia: **15,1%** ( 11,5 – 19,3 ; IC 95%)

### DURAÇÃO DA RESPOSTA

PEM + LEN: **9,2 meses** (1,6 – 23,7 ; IC 95%)

Quimioterapia: **5,7 meses** (0,0 – 24,2 ; IC 95%)

# Segurança: pembrolizumabe + lenvatinibe vs quimioterapia

(resultados população ITT)

Tratamento	% pacientes com qualquer EA relacionado ao tratamento	% pacientes com EA grau ≥3 relacionados ao tratamento (≥10% das pacientes)	% descontinuação por EA relacionado ao tratamento
Pembrolizumabe + lenvatinibe	97,3%	Total grau ≥ 3: 77,8% Hipertensão (35,9%)	14%
Quimioterapia	93,8%	Total grau ≥ 3: 59,0% Neutropenia (24,5%) Contagem reduzida de neutrófilos (21,2%)	8%

## QUALIDADE DE VIDA

Preservação da qualidade de vida na comparação de P+L com Quimioterapia

# GRADE: pembrolizumabe + lenvatinibe vs quimioterapia

Desfecho	População	Efeito (IC 95%) P+L vs quimioterapia	Certeza
Sobrevida global	pMMR	<b>HR 0,68</b> (0,56-0,84)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida livre de progressão	pMMR	<b>HR 0,60</b> (0,50-0,72)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Resposta objetiva	pMMR	<b>RR 0,82<sup>a</sup></b> (0,76 – 0,89)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Duração da resposta	pMMR	<b>Diferença entre as medianas: 3,5 meses</b> 9,2 meses (IC 95% 1,6 – 23,7) vs 5,7 meses (IC 95% 0,0 – 24,2)	⊕⊕⊕ Moderada Redução por imprecisão: amplitude intervalo de confiança
Qualidade de vida	pMMR	Sem diferença entre os braços <sup>b</sup>	⊕⊕⊕⊕ Alta

HR: *hazard ratio*, RR: risco relativo.

<sup>a</sup>O risco relativo não estava disponível no estudo e foi calculado externamente.

<sup>b</sup>Resultados em forma gráfica.



# GRADE: pembrolizumabe + lenvatinibe vs quimioterapia

Desfecho	População	Efeito (IC 95%) P+L vs quimioterapia	Certeza
EAs relacionados ao tratamento	Total	<b>RR 1,04<sup>a</sup></b> (1,01 – 1,07)	⊕⊕⊕⊕ Alta
EAs relacionados ao tratamento grau ≥3	Total	<b>RR 1,32</b> (1,19 – 1,45)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Descontinuação por evento adverso	Total	<b>RR 1,76</b> (1,16 – 2,66)	⊕⊕⊕ Moderada Redução por imprecisão: amplitude intervalo de confiança
Taxa de óbito por EA relacionado ao tratamento	Total	<b>RR 0,72<sup>a</sup></b> (0,25 – 2,05)	⊕⊕⊕ Moderada Redução por imprecisão: amplitude intervalo de confiança

EA: evento adverso, RR: risco relativo.

<sup>a</sup>O risco relativo não estava disponível no estudo e foi calculado externamente.

# Pembrolizumabe + lenvatinibe é recomendado nacional e internacionalmente no tratamento de câncer endometrial em estágio avançado

---

## Recomendações em Diretrizes Clínicas:



## Recomendações de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS):



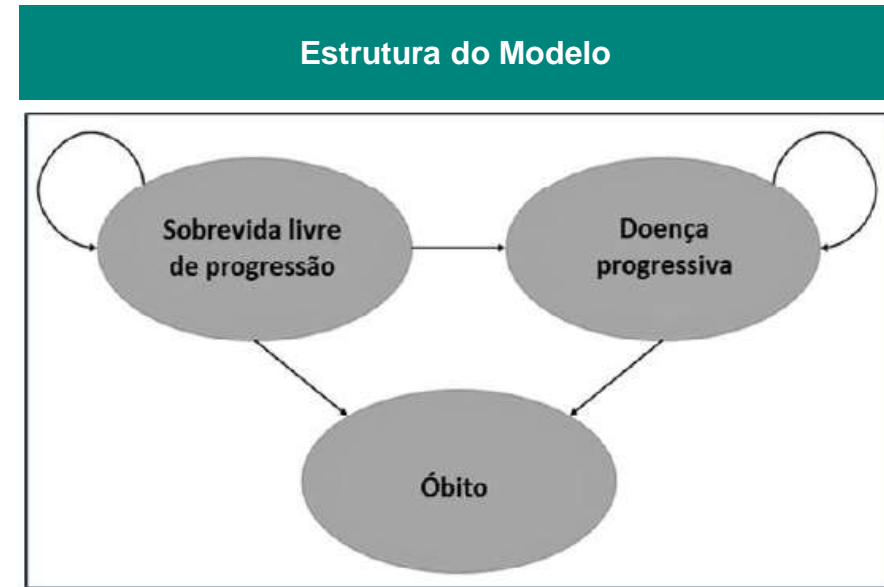
SBOC. Endométrio. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2022.  
Concin et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021.  
Oaknin et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022.

National Institute for Health and Care Excellence. NICE [TA904].  
Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH [PC0288-000].  
Scottish Medicines Consortium. SMC [SMC2474].  
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Meeting Outcomes March 2022.

# Avaliação de custo-efetividade

# Modelo de custo-efetividade

<b>População</b>	Pacientes adultas proficientes de enzimas de reparo (pMMR) com câncer de endométrio avançado que receberam terapia sistêmica prévia à base de platina e que não são candidatas à radioterapia ou cirurgia reparativa
<b>Intervenção</b>	Pembrolizumabe + lenvatinibe
<b>Comparadores</b>	Quimioterapias convencionais: Paclitaxel, Doxorrubicina
<b>Desfecho</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
<b>Perspectiva</b>	SSS – Sistema de Saúde Suplementar
<b>Horizonte temporal</b>	40 anos
<b>Metodologia do modelo</b>	Sobrevida particionada
<b>Ciclo</b>	1 semana
<b>Taxa de desconto anual</b>	5% aplicado a custos e efeitos
<b>Custos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aquisição e administração</li><li>• Eventos adversos</li><li>• Manejo clínico por estado de saúde</li><li>• Custos medicamentos: PF 18%</li></ul>
<b>Efetividade</b>	ECR KEYNOTE-775



# Resultados da análise de custo-efetividade

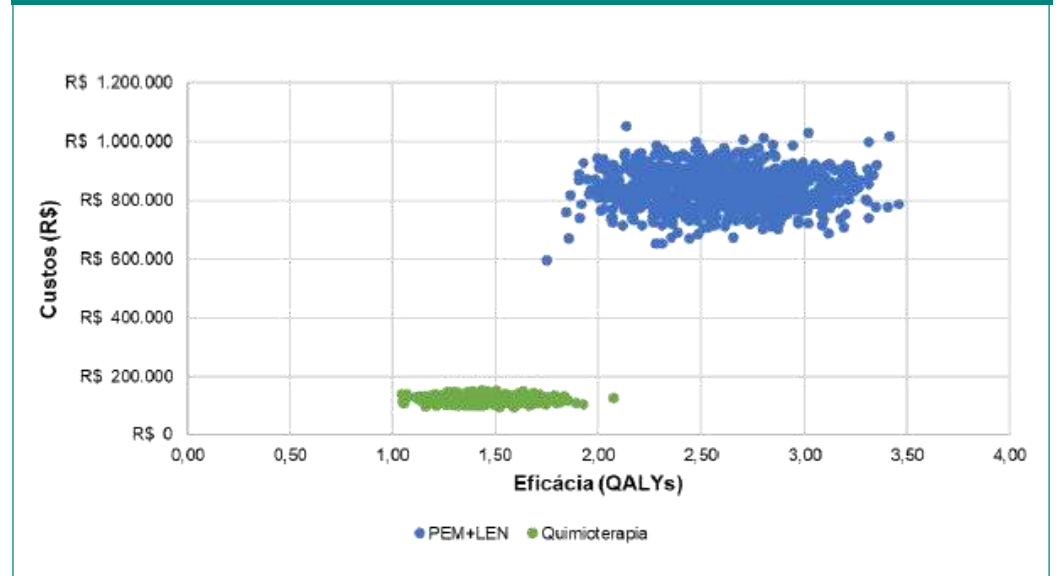
## Resultados determinísticos: PEM+LEN vs Quimioterapia (Paclitaxel ou Doxorrubicina)

Tratamento	Custos Totais (R\$)	Custo Incremental (R\$)	QALYs	QALY Incremental	RCEI (R\$/QALY)
PEM+LEN	835.009	-	2,59	-	-
Quimioterapia	121.431	713.578	1,44	1,15	622.252

### Diagrama de tornado – PEM+LEN versus quimioterapia



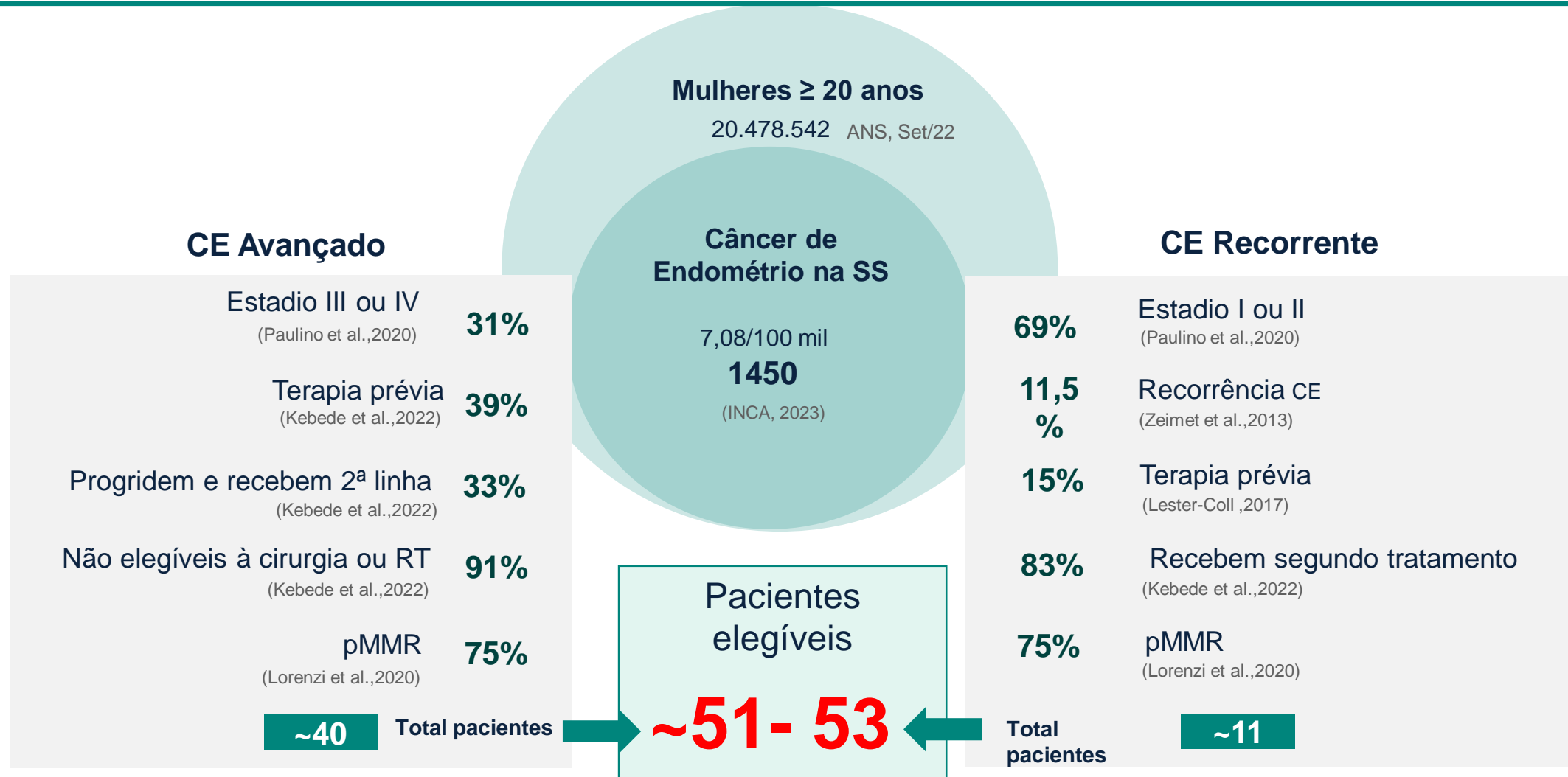
### Plano de custo-efetividade – PEM+LEN versus quimioterapia



# Análise de impacto orçamentário

# População-alvo:

Câncer endometrial avançado ou recorrente, **pMMR**, após falha à quimioterapia baseada em platina e não elegível à radioterapia ou cirurgia curativa

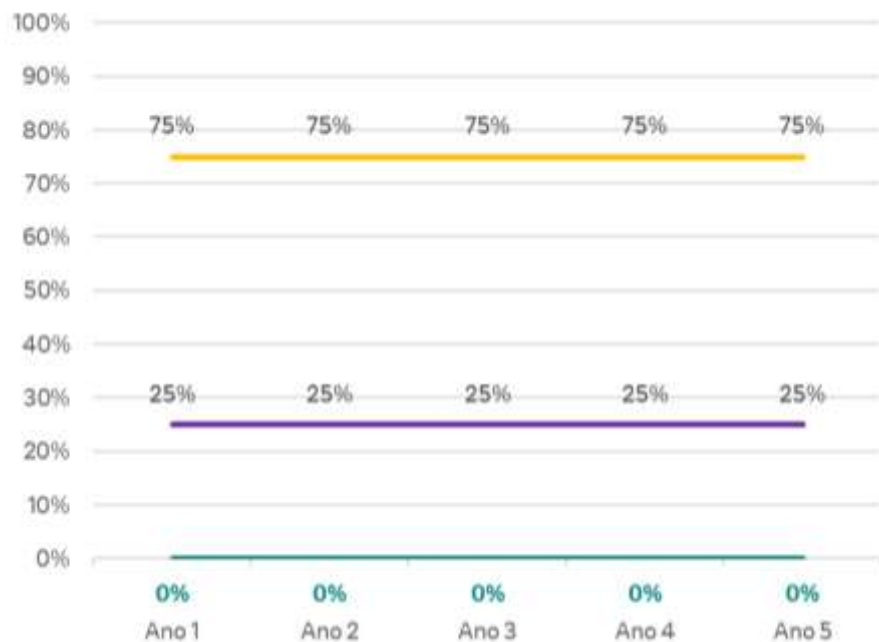


pMMR: proficiente em enzimas de reparo.

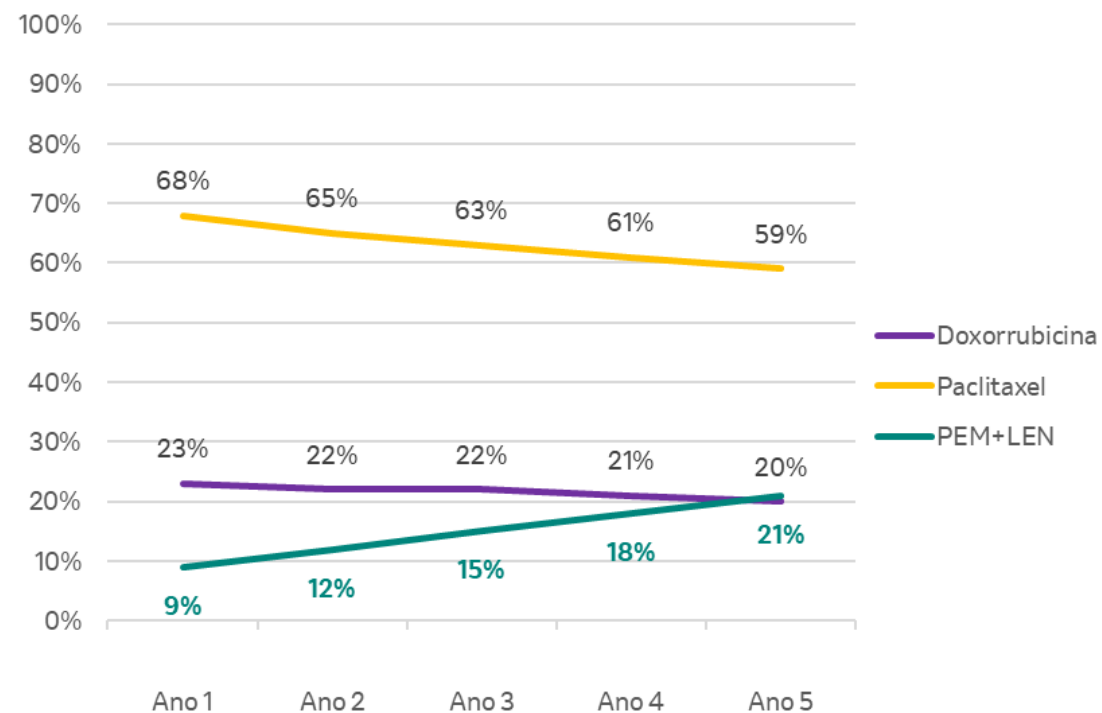
Referências: Tabnet ANS, 2022; INCA. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil; Paulino et al. JCO Glob Oncol. 2020 Nov 27;(6):1617–30; Lester-Coll et al. Int J Gynecol Cancer. 2017 Nov 1;27(9); Zeimet et al. J Natl Cancer Inst. 2013;105(15):1142–50; Kebede et al. Futur Oncol. 2022 Jan;18(8):953–64; Lorenzi et al.; Oncol. 2020;2020:1807929.

# Market share

## CENÁRIO ATUAL SEM PEM+LEN



## CENÁRIO PROPOSTO (CASO BASE) COM PEM+LEN



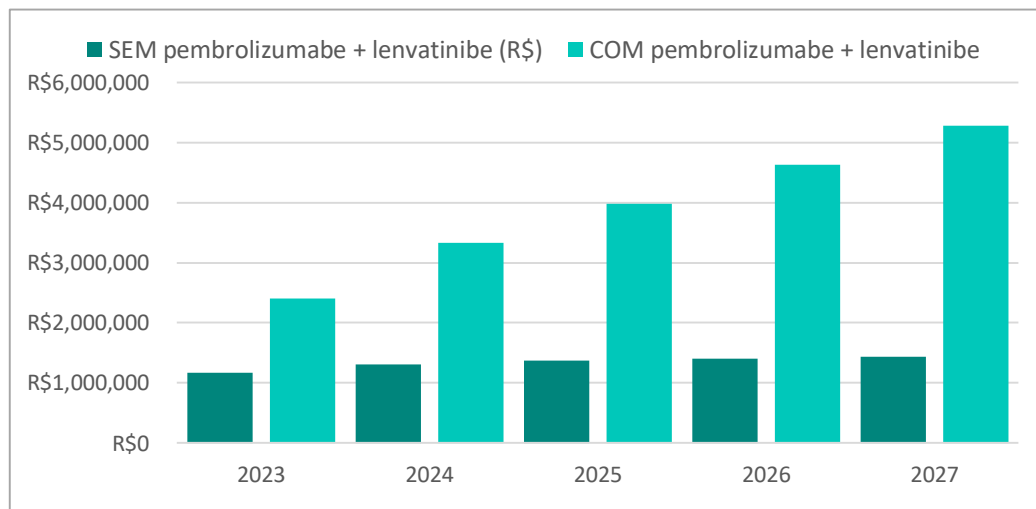
### Notas:

No cenário sem pembrolizumabe + lenvatinibe, as fatias de mercado de doxorubicina e paclitaxel, de 25% e 75%, respectivamente, baseiam-se nas proporções de tratamento quimioterápico conforme o ensaio clínico KN-775. Market share projetado para PEM-LEN conforme pesquisa de mercado realizada nos EUA pela Cerner Enviza com 78 médicos, onde PEM+LEN para esta indicação está disponível desde setembro de 2019.



# Resultados da análise de impacto orçamentário

Ano	CENÁRIO ATUAL SEM pembrolizumabe + lenvatinibe	CENÁRIO PROPOSTO COM pembrolizumabe + lenvatinibe	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO
2023	R\$ 1.167.398	R\$ 2.404.930	R\$ 1.237.532
2024	R\$ 1.306.755	R\$ 3.331.794	R\$ 2.025.038
2025	R\$ 1.367.032	R\$ 3.986.640	R\$ 2.619.608
2026	R\$ 1.407.130	R\$ 4.632.360	R\$ 3.225.230
2027	R\$ 1.439.006	R\$ 5.284.431	R\$ 3.845.425

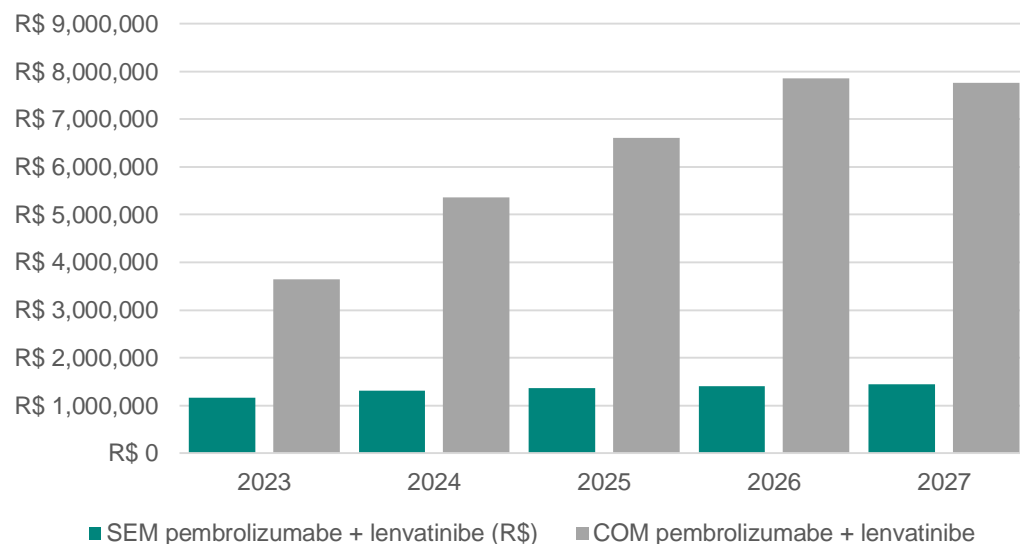


**Impacto orçamentário acumulado  
em 5 anos : R\$12.952.834**

# Resultados da análise de impacto orçamentário

Cenário Alternativo: Market Share dobrado

Ano	CENÁRIO ATUAL SEM pembrolizumabe + lenvatinibe	CENÁRIO PROPOSTO COM pembrolizumabe + lenvatinibe	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO
2023	R\$ 1.167.398	R\$ 3.642.463	R\$ 2.475.065
2024	R\$ 1.306.755	R\$ 5.356.832	R\$ 4.050.077
2025	R\$ 1.367.032	R\$ 6.606.248	R\$ 5.239.216
2026	R\$ 1.407.130	R\$ 7.857.590	R\$ 6.450.460
2027	R\$ 1.439.006	R\$ 7.756.445	R\$ 7.690.851



Impacto orçamentário acumulado  
em 5 anos : R\$25.905.669

# Motivações para o pedido de incorporação

---



**Nicho de população elegível ao tratamento através de critérios técnicos definidos  
(~n=51-53 pacientes/ano)**



**Pembrolizumabe + lenvatinibe única opção com ganho de SG na população pMMR pós progressão à terapia sistêmica baseada platina**



**Racionalização do impacto econômico através da seleção por biomarcador**

Obrigada



**FenaSaúde**

Federação Nacional  
de Saúde Suplementar

**Pembrolizumabe associado a lenvatinibe para tratamento de pacientes adultas com câncer endometrial avançado proficiente em enzimas de reparo (pMMR) após exposição à terapia sistêmica à base de platina e que não são candidatas à radioterapia ou cirurgia curativa.**

# DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Hellen Miyamoto  
Superintendente da FenaSaúde.

Declaro que meu vínculo empregatício pode ser considerado um potencial conflito de interesses na discussão da incorporação da tecnologia em saúde.

# Pergunta

<b>P</b>	População	Pacientes adultas com câncer endometrial avançado, pMMR, com exposição prévia à terapia sistêmica baseada em platina e que não são candidatas à cirurgia curativa ou radioterapia.
<b>I</b>	Intervenção	Pembrolizumabe + lenvatinibe
<b>C</b>	Comparadores	Quimioterapia (doxorrubicina ou paclitaxel)
<b>O</b>	Desfechos ( <i>outcomes</i> )	<b>Eficácia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevida global</li><li>• Sobrevida livre de progressão</li><li>• Taxa de resposta objetiva</li><li>• Duração de resposta</li><li>• Qualidade de vida</li></ul> <b>Segurança:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos relacionados ao tratamento</li><li>• Eventos adversos relacionados ao tratamento grau <math>\geq 3</math></li><li>• Descontinuação por eventos adversos relacionados ao tratamento</li><li>• Taxa de óbito por eventos adversos relacionado ao tratamento</li></ul>
<b>S</b>	Desenho do estudo ( <i>Study design</i> )	Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem meta-análise); Ensaio clínico randomizado ou não randomizado (fase III); Estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas); Estudos de comparação indireta (p. ex. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> ).

**Lenvatinibe** em combinação com **pembrolizumabe**, no tratamento de pacientes adultas com câncer endometrial avançado, que apresentem progressão da doença após terapia sistêmica prévia à base de platina, em qualquer cenário, proficientes em reparo de incompatibilidade do DNA (pMMR), e que não sejam candidatas à cirurgia curativa ou radiação.



## Bula

- Câncer endometrial  
KEYTRUDA<sup>®</sup>, em combinação com lenvatinibe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer endometrial avançado, que apresentaram progressão da doença após terapia sistêmica anterior, em qualquer cenário, e não são candidatas a cirurgia curativa ou radioterapia.

## Indicação proposta

**associado a lenvatinibe para tratamento de pacientes adultas com câncer endometrial avançado proficiente em enzimas de reparo (pMMR) após exposição à terapia sistêmica à base de platina e que não são candidatas à radioterapia ou cirurgia curativa**

# A cobertura existente do teste

DUT 110.33

2. Cobertura obrigatória para pacientes com diagnóstico de tumores do espectro da Síndrome de Lynch (adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma de endométrio, carcinoma urotelial [ureter e de pelve-renal], adenocarcinoma de ovário, adenocarcinoma gástrico; câncer de intestino delgado; glioblastoma; adenocarcinoma sebáceo; câncer do trato biliar e câncer de pâncreas) desde que preenchidos todos os critérios de Amsterdam II para a história familiar.

Critérios de Amsterdam II:

- a. Três membros do mesmo lado da família, dois dos quais sejam parentes de 1º grau, com câncer do espectro da S. Lynch (conforme descrito acima);
- b. Duas gerações sucessivas acometidas;
- c. Um desses familiares com câncer diagnosticado com menos de 50 anos;
- d. Excluído o diagnóstico de polipose adenomatosa familiar.

3. Cobertura obrigatória para mulheres com adenocarcinoma de endométrio diagnosticado com 50 anos ou menos, mesmo que isoladamente e independente de história familiar.

4. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético e teste da mutação familiar de familiares de 1º, 2º e 3º graus após o diagnóstico molecular de mutação patogênica ou provavelmente patogênica no caso índice.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Nos casos em que a mutação já foi identificada na família, realizar apenas a pesquisa da mutação específica.
2. No caso de pacientes enquadrados nos critérios 1 e 3:
  - 2.1. Realizar Imunohistoquímica (IHQ) para MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2;
    - I. No caso de imunohistoquímica proficiente (todos os quatro marcadores presentes no tumor), realizar instabilidade de microssatélites.
      - a. Se não houver instabilidade de microssatélite em nenhum dos cinco marcadores encerra-se a investigação.

# ECR– 309 – KEYNOTE- 775

ECR  
 Multicêntrico  
 Fase III  
 Não cego  
 Comparadores: quimioterapia a escolha do oncologista (paclitaxel ou doxorrubicina)  
 Os desfechos foram avaliados por um comitê mascarado.

**Table 1. Demographic and Disease Characteristics of All the Trial Patients at Baseline.\***

Characteristic	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=411)	Chemotherapy (N=416)
<b>Age</b>		
Median (range) — yr	64 (30–82)	65 (35–86)
<65 yr — no. (%)	206 (50.1)	204 (49.0)
<b>Race — no. (%)†</b>		
White	261 (63.5)	246 (59.1)
Black	17 (4.1)	14 (3.4)
Asian	85 (20.7)	92 (22.1)
<b>Geographic region — no. (%)‡</b>		
Region 1	234 (56.9)	240 (57.7)
Region 2	177 (43.1)	176 (42.3)
<b>MMR status — no. (%)</b>		
pMMR	346 (84.2)	351 (84.4)
dMMR	65 (15.8)	65 (15.6)
<b>ECOG performance-status score — no. (%)§</b>		
0	246 (59.9)	241 (57.9)
1	164 (39.9)	175 (42.1)
History of pelvic irradiation — no. (%)	174 (42.3)	186 (44.7)
<b>Histologic features at initial diagnosis — no. (%)¶</b>		
Endometrioid carcinoma	243 (59.1)	254 (61.1)
High grade	94 (22.9)	90 (21.6)
Low grade	59 (14.4)	54 (13.0)
Not specified	90 (21.9)	110 (26.4)
Serous carcinoma	103 (25.1)	115 (27.6)
Clear-cell carcinoma	30 (7.3)	17 (4.1)
Mixed features	22 (5.4)	16 (3.8)

\* Percentages may not total 100 because of rounding. The term dMMR denotes mismatch repair–deficient, MMR mismatch repair, and pMMR mismatch repair–proficient.

† Race was reported by the patient. Data on race were missing for 36 patients (8.8%) in the lenvatinib–pembrolizumab group and for 44 (10.6%) in the chemotherapy group. Other races or ethnic groups (reported by 12 patients [2.9%] in the lenvatinib–pembrolizumab group and by 20 [4.8%] in the chemotherapy group) included American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, and multiple.

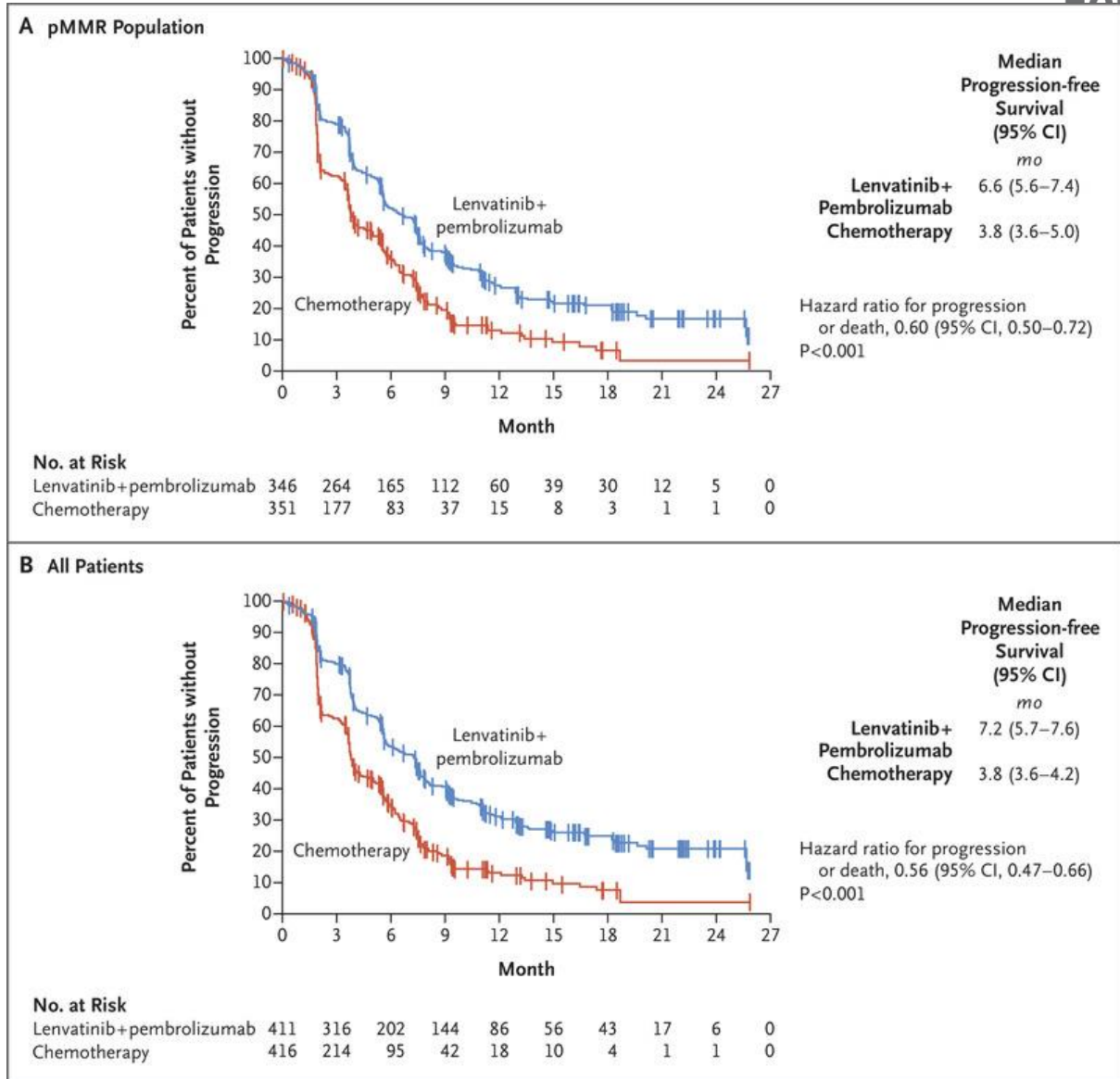
‡ Region 1 was defined as Australia, Canada, Europe, Israel, New Zealand, and the United States, and region 2 as the rest of the world.

§ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores are assessed on a 5-point scale, with higher scores indicating greater disability. One patient in the lenvatinib–pembrolizumab group had an ECOG performance-status score of 3 (was enrolled in error).

¶ Information regarding histologic features at diagnosis for categories that included less than 5% of the patients is provided in Table S2.

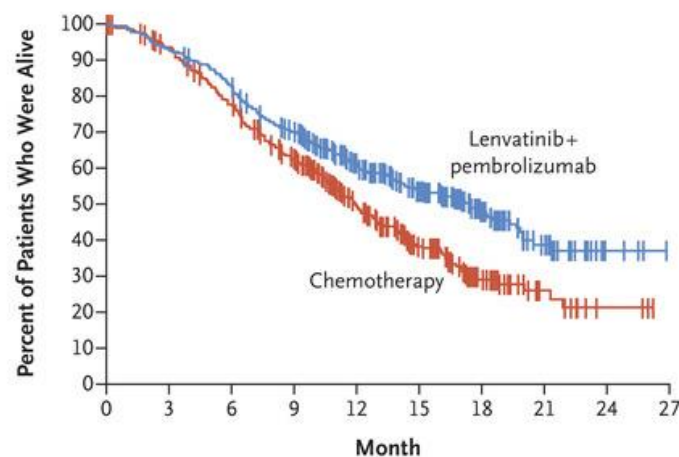
|| The “not specified” category included endometrioid carcinoma (grade not specified) and endometrioid carcinoma with squamous differentiation.

# ECR-309 – KEYNOTE- 775



# ECR-309 – KEYNOTE- 775

**A** pMMR Population



**Median Overall Survival (95% CI)**  
*mo*

**Lenvatinib+ Pembrolizumab** 17.4 (14.2–19.9)

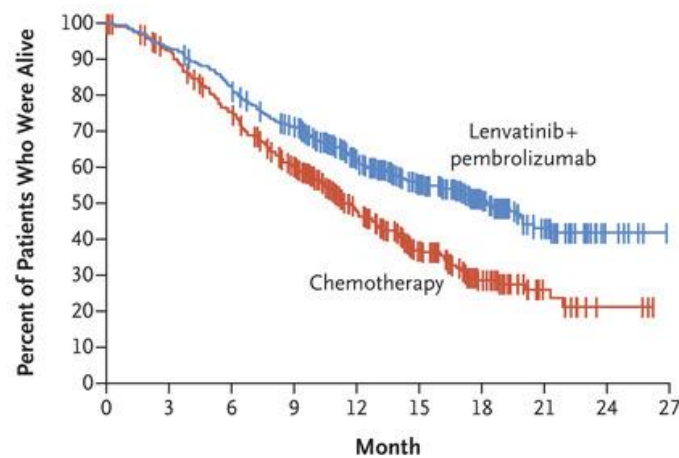
**Chemotherapy** 12.0 (10.8–13.3)

Hazard ratio for death,  
0.68 (95% CI, 0.56–0.84)  
P<0.001

**No. at Risk**

Lenvatinib+pembrolizumab	346	322	285	232	160	109	62	28	5	0
Chemotherapy	351	319	262	201	120	70	33	11	3	0

**B** All Patients



**Median Overall Survival (95% CI)**  
*mo*

**Lenvatinib+ Pembrolizumab** 18.3 (15.2–20.5)

**Chemotherapy** 11.4 (10.5–12.9)

Hazard ratio for death,  
0.62 (95% CI, 0.51–0.75)  
P<0.001

**No. at Risk**

Lenvatinib+pembrolizumab	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
Chemotherapy	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

Os desfechos de segurança foram avaliados somente no grupo total

**Table 3.** Adverse Events of Any Cause with an Incidence of 25% or More among All the Patients in Either Treatment Group, According to Preferred Term.

Event	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N = 406)		Chemotherapy (N = 388)	
	Any Grade	Grade ≥3*	Any Grade	Grade ≥3*
Any adverse event	405 (99.8)	361 (88.9)	386 (99.5)	282 (72.7)
Hypertension†	260 (64.0)	154 (37.9)	20 (5.2)	9 (2.3)
Hypothyroidism†‡	233 (57.4)	5 (1.2)	3 (0.8)	0
Diarrhea	220 (54.2)	31 (7.6)	78 (20.1)	8 (2.1)
Nausea	201 (49.5)	14 (3.4)	179 (46.1)	5 (1.3)
Decreased appetite	182 (44.8)	32 (7.9)	82 (21.1)	2 (0.5)
Vomiting	149 (36.7)	11 (2.7)	81 (20.9)	9 (2.3)
Weight decrease	138 (34.0)	42 (10.3)	22 (5.7)	1 (0.3)
Fatigue	134 (33.0)	21 (5.2)	107 (27.6)	12 (3.1)
Arthralgia	124 (30.5)	7 (1.7)	31 (8.0)	0
Proteinuria†	117 (28.8)	22 (5.4)	11 (2.8)	1 (0.3)
Anemia	106 (26.1)	25 (6.2)	189 (48.7)	57 (14.7)
Constipation	105 (25.9)	3 (0.7)	96 (24.7)	2 (0.5)
Urinary tract infection	104 (25.6)	16 (3.9)	39 (10.1)	4 (1.0)
Neutropenia	30 (7.4)	7 (1.7)	131 (33.8)	100 (25.8)
Alopecia	22 (5.4)	0	120 (30.9)	2 (0.5)

\* Among the patients who received lenvatinib plus pembrolizumab, 5.7% died owing to grade 5 adverse events (gastrointestinal disorder in 1.2% of the patients, cardiac disorder in 0.5%, general disorder in 1.5%, infection in 0.7%, decreased appetite in 0.2%, and neoplasms, nervous system disorder, psychiatric disorder, renal disorder, reproductive disorder, or respiratory disorder in 0.2% each). Among the patients who received chemotherapy, 4.9% died owing to grade 5 adverse events (cardiac disorder in 1.0%, general disorder in 1.3%, infection in 1.5%, subdural hematoma in 0.3%, and respiratory disorder in 0.8%).

† This event was a clinically significant adverse event with lenvatinib therapy (Table S14).

‡ This event was an adverse event of interest with pembrolizumab therapy (Table S13).

## Redução de dose de lenvatinibe, segundo o estudo KEYNOTE-755

	Lenvatinib + Pembrolizumab (n = 406)
Patients with a dose reduction — no. (%)	288 (70.9)
Number of dose reductions — no. (%)	
0	118 (29.1)
1	103 (25.4)
2	105 (25.9)
3	54 (13.3)
4	26 (6.4)
Time to first dose reduction — months	
n	288
Mean (standard deviation)	2.7 (2.69)
Median	1.9
Range	0.1 to 22.8

\*The starting dose of lenvatinib was 20 mg/day for patients enrolled in the lenvatinib plus pembrolizumab group. Dose reductions of lenvatinib occurred in succession based on the previous dose level (14, 10, and 8 mg/day). Any dose reduction below 8 mg/day was to be discussed with sponsors. Once the lenvatinib dose was reduced, it was not to be increased at a later date, unless the dose was mistakenly decreased; in this situation, sponsor approval was required to increase the dose. Please check the protocol included with the **Supplementary Materials** for further details.

## Custo dos tratamentos

**Tabela 13: Custo de tratamento por administração**

Regime	Dose por administração	Frequência	Proporção de doses recebidas <sup>11</sup>	Custo por administração (R\$)
Pembrolizumabe	200 mg	A cada 3 semanas	107%	39.076,04
Lenvatinibe	20 mg	Diariamente	100%*	734,62
Paclitaxel	80 mg/kg	Por 3 semanas em um ciclo de 4 semanas	88%	5.392,07
Doxorrubicina	60 mg/kg	A cada 3 semanas	106%	571,74

Legenda: kg, quilograma, mg, miligrama.  
Observação: \*redução de dose de lenvatinibe capturada utilizando o módulo de dosagem de lenvatinibe (consulte a seção sobre redução de dose de lenvatinibe a seguir).



# Análise econômica – Custo Utilidade

## Custo dos tratamentos – apresentado pelo proponente

Medicamento	Custos unitários de medicamentos				Regime de dosagem				
	Formulação (mg)	Tamanho do frasco (ml)	Frascos/comprimidos por embalagem	Custo por frasco/embalagem (R\$)	Dose	Unidade	Método	Dose total por administração (mg)	Tratamentos por semana
Pembrolizumabe	100	4,0	1	19.538,02	200	mg	IV	200	0,33
Lenvatinibe	4	1,0	30	4.407,73	20	mg	Oral	20	7,00
	10	1,0	30	10.858,71					
Paclitaxel	30	5,0	1	1.173,33	80	mg/m2	IV	129,74	1,00
	100	16,7	1	3.911,30					
	300	50,0	1	11.734,25					
Doxorrubicina	10	1,0	1	65,44	60	mg/m2	IV	97	0,33
	50	1,0	1	271,91					

# Análise econômica– Custo Utilidade

## Custo dos tratamentos

Medicamento	Custos unitários de medicamentos				Custos Estimados		
	Formulação (mg)	Tamanho do frasco (ml)	Frascos/comprimidos por embalagem	Custo por frasco/embalagem (R\$)	Proporções de doses recebidas	Embalagens por administração	Custo total por tratamento (R\$)
Pembrolizumabe	100	4,0	1	19.538,02	300%	2,00	R\$ 39.076,04
Lenvatinibe	4	1,0	30	4.407,73	100%	0,17	R\$ 734,62
	10	1,0	30	10.858,71			
Paclitaxel	30	5,0	1	1.173,33	150%	3,40	R\$ 3.988,22
	100	16,7	1	3.911,30			
	300	50,0	1	11.734,25			
Doxorrubicina	10	1,0	1	65,44	180%	1,39	R\$ 90,93
	50	1,0	1	271,91			

# Análise econômica– Custo utilidade

Uma análise exploratória foi realizada incluindo todos os pacientes com pelo menos uma observação de utilidade no KN-775. Após análise exploratória, uma série de modelos de regressão linear de efeitos mistos foram ajustados aos dados disponíveis do KN-775. A abordagem do modelo de regressão de efeitos mistos foi selecionada em vez da abordagem de utilidade média porque

**Tabela 24: Resultados determinísticos pareados – PEM+LEN versus quimioterapia**

Tratamento	Custos totais (R\$)	Total de AVs	Total de QALYs	Incremental, PEM+LEN versus comparador			RCEI (R\$/QALY)
				Custos (R\$)	AVs	QALYs	
PEM+LEN	835.009	3,25	2,59	635.443	1,40	1,15	622.252
Quimioterapia	121.431	1,84	1,44	-	-	-	-

Legenda: AVs, anos de vida; PEM+LEN, pembrolizumabe em combinação com lenvatinibe; QALYs, ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

# Análise econômica – Análise de Impacto orçamentário

## Estimativa epidemiológica

Tabela 3. População inicialmente em estágio inicial (I e II): funil epidemiológico

	Estimativa (2022)	Fonte
Número de beneficiárias da saúde suplementar	20.478.542	Tabnet ANS, março de 2020 a 2022   Mulheres com $\geq 20$ anos <sup>5</sup>
Incidência de CaE (por 100 mil pessoas)	7,08	INCA, 2023 a 2025 <sup>6</sup>
Número de pacientes com CaE na saúde suplementar	1.450	Calculado
Porcentagem de pacientes diagnosticadas em estágio I e II	69%	Paulino et al, 2020 <sup>2</sup>
Número de pacientes diagnosticadas em estágio I e II	998	Calculado
Porcentagem de pacientes diagnosticadas em estágio inicial com recorrência da doença	12%	Zeimet, 2013 <sup>9</sup>
Recorrência em	<b>2024</b>	
Número de pacientes com recorrência após tratamento prévio	115	Calculado
Porcentagem de pacientes expostas à terapia prévia	15%	Lester-Coll, 2017 <sup>10</sup>
Porcentagem de pacientes que serão elegíveis a um segundo tratamento	83%	Kebede et al., 2022 <sup>7</sup>
Porcentagem de pacientes pMMR	75%	Lorenzi et al., 2020 <sup>8</sup>
Crescimento anual da população da Saúde Suplementar	1,19%	ANS <sup>5</sup>
Total de pacientes elegíveis	11	Calculado

Legenda: ANS, Agência Nacional de Saúde Suplementar; PEM+LEN, pembrolizumabe + lenvatinibe; pMMR, proficiente em ezimas de reparo.

Tabela 4. Total de pacientes elegíveis

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Total de pacientes iniciando tratamento ao ano	51	51	52	53	53

# Análise econômica – Análise de Impacto orçamentário

Pesquisa de mercado, nos EUA, para elaboração do cenário referência.

Tabela 7. *Market share* – proporção de pacientes em cada tratamento (com ou sem pembrolizumabe + lenvatinibe) por ano

Cenário sem pembrolizumabe + lenvatinibe					
Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pembrolizumabe + lenvatinibe	-	-	-	-	-
Doxorrubicina	25%	25%	25%	25%	25%
Paclitaxel	75%	75%	75%	75%	75%
Sem tratamento	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
Cenário com pembrolizumabe + lenvatinibe					
Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pembrolizumabe + lenvatinibe	9%	12%	15%	18%	21%
Doxorrubicina	23%	22%	22%	21%	20%
Paclitaxel	68%	65%	63%	61%	59%
Sem tratamento	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Nota: No cenário sem pembrolizumabe + lenvatinibe, as fatias de mercado de doxorrubicina e paclitaxel, de 25% e 75%, respectivamente, baseiam-se nas proporções de tratamento quimioterápico conforme o ensaio clínico KN775.

# Análise econômica – Análise de Impacto orçamentário

## Impacto subestimado

**Tabela 13. Impacto orçamentário de pembrolizumabe + lenvatinibe no SSS (anual – caso base)**

Ano	Cenário base: sem PEM+LEN (R\$)	Cenário alternativo: com PEM+LEN (R\$)	Impacto orçamentário (R\$)
2023	1.167.398	3.642.463	2.475.065
2024	1.306.755	5.356.832	4.050.077
2025	1.367.032	6.606.248	5.239.216
2026	1.407.130	7.857.590	6.450.460
2027	1.439.006	9.129.857	7.690.851

Legenda: PEM+LEN, Pembrolizumabe mais lenvatinibe; R\$, Reais brasileiros; SSS, Sistema de Saúde Suplementar

# Recomendações de outras agências de ATS

- NICE

- Recomendado a partir de 2023; e
- **Essa recomendação se aplica com a condição de que a empresa cumprir o acordo comercial.**

- CADTH

- Recomendado a partir de 2022;
- O uso do medicamento deve ser realizado em centros de referencia; e
- **Redução no preço da combinação**

# CONCLUSÕES

Considerando que

- A impossibilidade de negociação do preço dos medicamentos;
- A elevada razão de custo efetividade;
- A incerteza com relação ao impacto do teste para identificação das pacientes pMMR;
- As premissas apresentadas para alimentar o modelo de avaliação econômica de custo-utilidade são incertos;
- O impacto orçamentário está subestimado e
- Os resultados operacionais do setor.

Recomendação de **NÃO INCORPORAÇÃO** para saúde suplementar.





# FenaSaúde

Federação Nacional  
de Saúde Suplementar



[www.fenasaude.org.br](http://www.fenasaude.org.br)



[/fenasaude/](https://www.instagram.com/fenasaude/)



[/fenasaudeoficial](https://www.facebook.com/fenasaudeoficial)



[/fenasaude/](https://www.linkedin.com/company/fenasaude/)



[/FenaSaúdeCanal](https://www.youtube.com/channel/UCFenaSaúdeCanal)



[/fenasaudeoficial](https://www.tiktok.com/@fenasaudeoficial)

**UAT 102**

**PEMBROLIZUMABE ASSOCIADO A LENVATINIBE PARA TRATAMENTO DE MULHERES COM CÂNCER ENDOMETRIAL AVANÇADO, QUE APRESENTEM PROGRESSÃO DA DOENÇA APÓS TERAPIA SISTÊMICA PRÉVIA À BASE DE PLATINA, PROFICIENTES EM REPARO DE INCOMPATIBILIDADE DO DNA (PMMR), E QUE NÃO SEJAM CANDIDATAS À CIRURGIA CURATIVA OU RADIAÇÃO.**

**RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC**

**18ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**25/07/2023**

- **Protocolo:** 2023.2.000130.
- **Proponente:** Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
- **Nº UAT:** 102.
- **Tipo de PAR:** Incorporação.
- **Tecnologia:** Pembrolizumabe associado a lenvatinibe.
- **Indicação de uso:** Tratamento de mulheres com câncer endometrial avançado, que apresentem progressão da doença após terapia sistêmica prévia à base de platina, proficientes em reparo de incompatibilidade do DNA (pMMR), e que não sejam candidatas à cirurgia curativa ou radiação.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso:** quimioterapia com doxorrobucina ou paclitaxel.

## PERGUNTA DE PESQUISA

**Qual a eficácia e segurança do pembrolizumabe associado ao levantinibe no tratamento de mulheres adultas com câncer endometrial avançado, proficientes em reparo de incompatibilidade do DNA (pMMR), com progressão da doença após terapia prévia à base de platina e que não são candidatas à cirurgia curativa ou radioterapia, em comparação com a quimioterapia com doxorrobucina e paclitaxel?**

<b>P (população)</b>	Mulheres adultas com câncer endometrial avançado com progressão da doença após terapia prévia à base de platina, proficientes no reparo de incompatibilidade de DNA - pMMR e não candidatas à cirurgia curativa ou radioterapia.
<b>I (intervenção)</b>	Pembrolizumabe + lenvatinibe.
<b>C (comparadores)</b>	Quimioterapia com doxorrobucina ou paclitaxel.
<b>O (desfecho)</b>	Primários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves. Secundários: quaisquer eventos adversos, taxa de resposta completa e qualidade de vida.
<b>T (tipos de estudos)</b>	Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

Foi selecionado um ECR, de fase III, o Estudo KEYNOTE-775 (21 publicações).

Estudo (Autor, ano)	Makker 2022 (Estudo–KEYNOTE-775)
País	21 países
População de interesse (n)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Adultos (<math>\geq 18</math> anos) com diagnóstico confirmado de câncer endometrial avançado recorrente ou metastático, de qualquer subtipo histológico, exceto carcinosarcoma e sarcoma</li> <li>▫ Pacientes com progressão da doença após pelo menos uma terapia com platina e que não foram previamente expostas a fator de crescimento endotelial vascular e agentes anti-PD-1</li> <li>▫ Pelo menos uma lesão mensurável (RECIST)</li> <li>▫ ECOG status 0 ou 1</li> <li>▫ 827 participantes.</li> </ul>
Intervenção (n)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Associação pembrolizumabe (200 mg a cada 3 semanas)/ lenvatinibe (20 mg/dia)</li> <li>▫ n = 411 (346 pMMR)</li> </ul>
Comparador (n)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Quimioterapia de escolha do médico assistente (doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias ou paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> a cada 28 dias, composto por três semanas com tratamento e uma semana sem)</li> <li>▫ N = 416 (351 pMMR)</li> </ul>
Desfechos e time point de avaliação (conforme relatado pelo estudo)	Primário <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global</li> <li>▫ Sobrevida livre de progressão (avaliada por revisor independente)</li> </ul>
	Secundários <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Taxa de resposta objetiva (avaliada por revisor independente)</li> <li>▫ Qualidade de vida</li> <li>▫ Eventos adversos</li> <li>▫ Taxa de descontinuação devido a eventos adversos</li> <li>▫ Tempo para falha no tratamento devido à toxicidade</li> <li>▫ Relação exposição-segurança da terapia com lenvatinibe</li> </ul>
Financiamento	Eisai and Merck Sharp and Dohme

Quanto à qualidade metodológica (avaliada pelo RoB versão 1): o estudo foi classificado como baixo risco de viés para a maioria dos domínios, com exceção do mascaramento relacionado aos participantes e a equipe (para os desfechos sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves, quaisquer eventos adversos, taxa de resposta completa e qualidade de vida) e dados incompletos dos desfechos (para o desfecho qualidade de vida).

Makker 2022	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Selective reporting (reporting bias)	Other bias			

- ❑ Segundo o RAC, pembrolizumabe/lenvatinibe x quimioterapia (doxorrubicina ou paclitaxel):

## Sobrevida global (resultado para a população pMMR):

- A mediana da sobrevida global foi de 17,4 meses no grupo associação pembrolizumabe/lenvatinibe e 12,0 meses no grupo quimioterapia;
- HR 0,68; IC 95% 0,56 a 0,84 (redução de 32% no risco de morte e IC 95% compatível com redução de 44% a 16%);
- A associação pembrolizumabe/lenvatinibe aumenta a sobrevida global - certeza da evidência alta.

## Sobrevida livre de progressão (resultado para a população pMMR):

- A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 6,6 meses no grupo associação pembrolizumabe/lenvatinibe e 3,8 meses no grupo quimioterapia;
- HR 0,60; IC 95% 0,50 a 0,72 (redução de 40% no risco de progressão ou morte e IC 95% compatível com redução de 50% a 28%);
- A associação pembrolizumabe/lenvatinibe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão - certeza da evidência moderada.

## Eventos adversos graves (população geral do estudo):

- RR 1,11; IC 95% 0,99 a 1,25 (361/406 eventos adversos grau  $\geq 3$  no grupo da associação pembrolizumabe/lenvatinibe e 282/388 eventos no grupo quimioterapia);
- A associação pembrolizumabe/lenvatinibe provavelmente aumenta o risco de eventos adversos graves - certeza da evidência moderada;
- Os eventos adversos graves mais frequentes foram hipertensão grave (4,2%) no grupo da associação pembrolizumabe/lenvatinibe e neutropenia febril (4,1%) no grupo quimioterapia;
- Entre os pacientes que receberam a associação pembrolizumabe/lenvatinibe (n=406), 5,7% morreram devido a eventos adversos de grau 5 em comparação a 4,9% entre os que receberam quimioterapia (n=388).

## Quaisquer eventos adversos (população geral do estudo):

- RR 1,00; IC 95% 0,90 a 1,10 (405/406 eventos no grupo da associação pembrolizumabe/lenvatinibe e 386/388 eventos no grupo quimioterapia);
- A associação pembrolizumabe/lenvatinibe provavelmente não altera o risco de quaisquer eventos adversos - certeza da evidência moderada;
- Os eventos adversos mais frequentes foram hipertensão (64,0%) com a associação pembrolizumabe/lenvatinibe e anemia (48,7%) com a quimioterapia.



## Taxa de resposta completa (população pMMR):

- RR 1,98 IC 95% 0,90 a 4,34 (18/346 dos pacientes pMMR apresentaram resposta completa no grupo da associação pembrolizumabe/lenvatinibe em comparação com 9/351 no grupo quimioterapia);
- A associação pembrolizumabe/lenvatinibe pode aumentar a probabilidade de atingir a taxa de resposta completa - certeza da evidência baixa.

## Qualidade de vida (população geral do estudo):

- Não foram observadas diferenças substanciais entre os grupos quanto ao QLQ-C30 (estado de saúde global) ao longo do tempo;
- Ao longo de 12 semanas de acompanhamento, houve uma diferença de médias de 1,01 no QLQ-C30 (IC 95% 2,5 a 4,5) quando comparados pacientes recebendo a associação pembrolizumabe/lenvatinibe (-5,97; IC 95%: -8,36 a -3,58) versus quimioterapia (-6,98; IC 95%: -9,63 a -4,33);
- A associação pembrolizumabe/lenvatinibe pode resultar em pequena ou nenhuma diferença na qualidade de vida - certeza da evidência baixa.

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com quimioterapia	Risco com associação pembrolizumabe /lenvatinibe				
<b>Sobrevida global</b> #	578 por 1.000	444 por 1.000 (383 para 516)	HR 0.68 (0.56 para 0.84)	697 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	A associação pembrolizumabe/lenvatinibe aumenta a sobrevida global
<b>Sobrevida livre de progressão</b> #	678 por 1.000	493 por 1.000 (433 para 558)	HR 0.60 (0.50 para 0.72)	697 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	A associação pembrolizumabe/lenvatinibe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão
<b>Eventos adversos graves</b>	727 por 1.000	807 por 1.000 (720 para 909)	RR 1.11 (0.99 para 1.25)	794 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	A associação pembrolizumabe/lenvatinibe provavelmente aumenta o risco de eventos adversos graves.
<b>Quaisquer eventos adversos</b>	995 por 1.000	995 por 1.000 (895 para 1.000)	RR 1,0 (0.9 para 1.1)	794 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	A associação pembrolizumabe/lenvatinibe provavelmente não altera o risco de quaisquer eventos adversos.
<b>Taxa de resposta completa</b>	26 por 1.000	51 por 1.000 (23 para 111)	RR 1,98 (0,90 a 4,34)	697 (1 ECR)	⊕⊕○ BAIXA <sup>a,b</sup>	A associação pembrolizumabe/lenvatinibe pode aumentar a probabilidade de atingir a taxa de resposta completa.
<b>Qualidade de vida</b>	A média foi de -6,98	DM 1,01 (-2,5 a 4,5)	-	582 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ BAIXA <sup>c</sup>	A associação pembrolizumabe/lenvatinibe pode resultar em pequena ou nenhuma diferença na qualidade de vida.

\*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: Intervalo de confiança. DM: Diferença de média.

# População pMMR

Explicações

- Limitações metodológicas: alto risco de viés de performance (redução de um nível)
- Imprecisão: poucos eventos e amplo IC, compatível tanto com redução quanto aumento da taxa de resposta (redução de um nível)
- Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito e performance (redução de dois níveis)

- ❑ O CADTH recomendou o reembolso da associação pembrolizumabe/lenvatinibe para mulheres com carcinoma endometrial avançado que não apresentam alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência no reparo de incompatibilidade (dMMR), que apresentam progressão da doença após terapia sistêmica anterior à base de platina e não são candidatas à cirurgia curativa ou radiação, mediante condições de monitoramento clínico e ajuste de custo.
- ❑ A avaliação da tecnologia pelo NICE, publicada em 21 de junho de 2023: a associação pembrolizumabe/lenvatinibe é recomendada, no contexto da autorização de introdução no mercado, para o tratamento do câncer do endométrio avançado ou recorrente, com progressão após quimioterapia à base de platina em mulheres que não podem ser submetidas a cirurgia curativa ou radioterapia. Esta recomendação está vinculada a acordos comerciais com os produtores.


- A agência PBS recomendou o reembolso da associação pembrolizumabe/lenvatinibe para mulheres com câncer de endométrio avançado, recorrente ou metastático que progrediram após tratamento anterior, independentemente do status de biomarcador.
- A agência SMC recomendou o reembolso da associação pembrolizumabe/lenvatinibe para o tratamento de câncer endometrial avançado ou recorrente em adultos que apresentam progressão da doença durante ou após tratamento anterior com uma terapia contendo platina em qualquer ambiente e que não são candidatos a cirurgia curativa ou radiação. O tratamento com pembrolizumabe está sujeito a uma regra de interrupção clínica de dois anos.
- A CONITEC não avaliou a tecnologia até o momento.


- ❑ As evidências de certeza baixa a alta apontam que no cenário em análise, em comparação à quimioterapia, o pembrolizumabe/lenvatinibe:
  - Aumenta a sobrevida global (redução do risco de óbito em 32%) - certeza da evidência alta;
  - Provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão (redução do risco de progressão em 40%) - certeza da evidência moderada;
  - Provavelmente aumenta o risco de eventos adversos graves - certeza da evidência moderada;
  - Provavelmente não altera o risco de quaisquer eventos adversos - certeza da evidência moderada;
  - Pode aumentar a probabilidade de atingir a taxa de resposta completa - certeza da evidência baixa;
  - Pode resultar em pequena ou nenhuma diferença na qualidade de vida - certeza da evidência baixa.


- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparador:** Quimioterapia padrão (paclitaxel, doxorubicina)
- **Razão de custo-utilidade incremental (RCUI):** R\$ 622.252,00 por AVAQ
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** As principais limitações estão associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança.

## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:


- **População-alvo:** 336 pacientes em 5 anos, média anual de 67
- **Comparadores:** Paclitaxel e Doxorubicina
- **Difusão:** Evolução de 16% a 80%
- **Impacto orçamentário incremental:** 97,8 milhões, com média anual de 19,6 milhões



 DISQUE ANS  
0800 701 9656

 Formulário eletrônico  
[www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans)


 Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105


---


 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)

 [@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)

 [company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)

 [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)

 [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)





18ª Reunião Técnica da COSAÚDE

25/07/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDRÉ VALENTE BICHELS	NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
3	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
4	ANNE KARIN BORGES	ANS
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
6	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
7	CARMEN LÚCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
8	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
9	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
10	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
11	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
12	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
13	CYNTIA OKOSHI FIORATTI	NOVARTIS
14	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
15	FABRICIO IMANISHI RUZON	PFIZER
16	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
17	FERNANDA CENEVIVA DE ATHAYDE MONSEUR	SINOG
18	FLÁVIA CRISTINA CORDEIRO	ANS
19	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
20	LALESCA CRISTINE RANGEL AQUINO	LALESCA CRISTINE RANGEL AQUINO
21	LEONARDO MOTTA SOARES	AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
22	LETÍCIA PAULA LEONART GARMATTER	MSD
23	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA

24	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
25	MARCUS SIMOES CASTILHO	SBRT
26	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS NACIONAL
27	MARIA DEL PILAR ESTEVEZ DIZ	AMB/SOC
28	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
29	MARIANA SCARANTI	DASA ONCOLOGIA
30	MARTA SUNDFELD	ANS
31	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
32	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
33	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAUDE
34	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
35	RAQUEL VASSÃO ARAUJO	INDICADA PELO CNS - ASSOCIAÇÃO AMIGOS MÚLTIPLOS PELA ESCLEROSE
36	RILDO PINTO DA SILVA	RILDO PINTO DA SILVA
37	ROGERIO MEDEIROS	CONFEDERAÇÃO HOSPITAIS FILANTRÓPICOS E SANTAS CASAS - CMB
38	ROGERIO MEDEIROS	CONFEDERAÇÃO DOS HOSPITAIS FILANTRÓPICOS E SANTAS CASAS - CMB
39	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
40	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
41	TALITA POLI BIASON	ORGANON
42	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
43	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
44	YOHANNA RAMIRES	ORGANON BRASIL