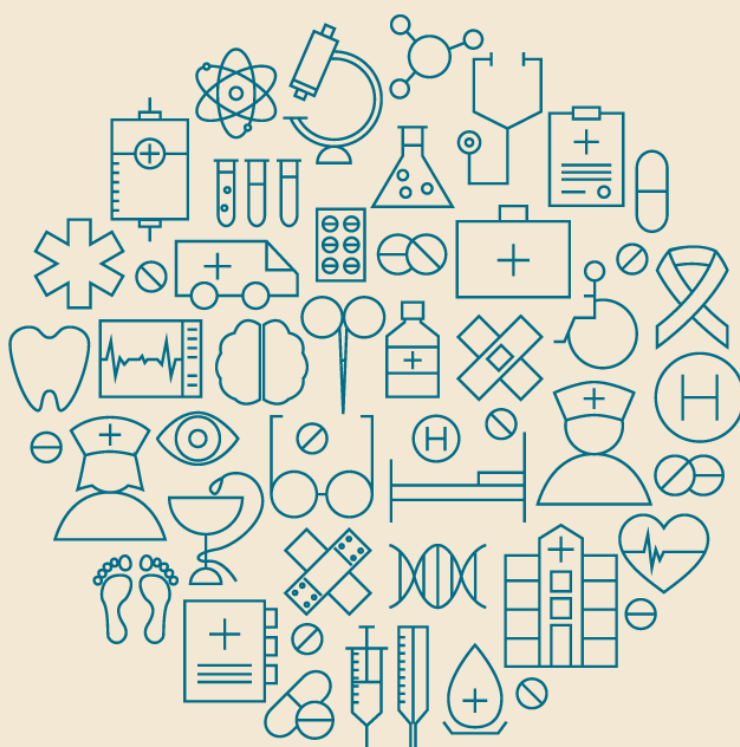


**LENVIMA® (lenvatinibe) em combinação com everolimo
para o tratamento de carcinoma de células renais
avançado após tratamento prévio com terapia anti-
angiogênica**



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

LENVIMA® (lenvatinibe) em combinação com everolimo para o
tratamento de carcinoma de células renais avançado após
tratamento prévio com terapia anti-angiogênica

Elaborado por:

Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro - RJ

Agosto/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS.....	6
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE ANEXOS	8
1. Apresentação.....	10
2. Resumo Executivo	11
3. Condição clínica	15
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	15
3.2. Apresentação clínica	16
3.3. Diagnóstico e Prognóstico	16
3. 4. Classificação	17
3.5. Tratamento recomendado.....	22
4. A Tecnologia	25
4.1. Descrição	25
4.2. Ficha técnica	25
5. Análise da evidência.....	34
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	34
5.1.1 Avaliação crítica	35
5.1.2 Seleção dos artigos	35
5.2. Avaliação crítica da demanda	37
5.3. Resultados dos estudos incluídos	43

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	53
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	71
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	74
5.7. Implementação	76
5.8. Considerações finais.....	76
6. Referências	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.	10
Figura 2. Recomendação da NCCN para o tratamento medicamentoso de CCR avançado (metastático) em adultos.....	24
Figura 3. estruturada para elaboração do relatório (PICO) apresentada pelo proponente	Erro!
Indicador não definido.	
Figura 4. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. fonte: Ministério da Saúde, 2014.	Erro! Indicador não definido.
Figura 5. Curvas Kaplan-Meier de (A) sobrevida livre de progressão – SLP; (B) sobrevida global - SG na análise atualizada com revisão radiológica independente <i>post-hoc</i>	46
Figura 6. Rede de comparações do estudo de El Rassy <i>et al.</i> , 2017.....	47
Figura 7. Resultados das metanálises de El Rassy <i>et al.</i> , 2017 para SLP e SG	47
Figura 8. Avaliação do risco de viés	51
Figura 9. Estrutura do Modelo de Markov	53
Figura 10. Análise de Sensibilidade Determinística – Custo-utilidade: cenário nivolumabe com desperdício.....	63
Figura 11. Análise de Sensibilidade Determinística – Custo-utilidade – cenário nivolumabe sem desperdício.....	65
Figura 12. Análise de Sensibilidade Determinística – Custo-utilidade: cenário tensirolimo com desperdício.....	66
Figura 13. Análise de Sensibilidade Determinística – Custo-utilidade – cenário tensirolimo sem desperdício.....	68
Figura 14. Avaliação da análise de custo-efetividade – cenário sem desperdício.	69
Figura 15. Avaliação da análise de custo-efetividade – cenário com desperdício	70

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) apresentada pelo proponente.	34
Quadro 2. Resultados das bases de dados.	38
Quadro 3. Estratégia de busca nas bases de dados apresentadas pelo proponente.	39
Quadro 4. Estratégia de busca nas bases de dados apresentadas pelo parecerista.	40
Quadro 5. Lista dos estudos excluídos das novas estratégias de busca propostas. Erro! Indicador não definido.	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sistema de classificação TNM para CCR.	18
Tabela 2. Informações sobre os principais subtipos histológicos de CCR.	20
Tabela 3. Reações adversas relatadas em pacientes nos estudos clínicos (BULA- LENVIMA, 2020). ...	32
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca realizadas pelo proponente Erro! Indicador não definido.	
Tabela 5. Ensaio clínico avaliando o uso de lenvatinibe pacientes com CCR avançado.	43
Tabela 6. Revisões sistemáticas ou metanálises avaliando o uso de lenvatinibe	44
Tabela 7. Pontuação das revisões sistemáticas ou metanálises de acordo com R-AMSTAR. Erro! Indicador não definido.	
Tabela 8. Descrição dos resultados dos estudos e sub-análises sobre o uso lenvatinibe em pacientes com CCR em fase avançada ou metastático. Erro! Indicador não definido.	
Tabela 9. Principais resultados de eficácia do estudo clínico.	48
Tabela 10. Principais resultados de segurança reportados	50
Tabela 11. Pontuação das revisões sistemáticas ou metanálises de acordo com R-AMSTAR.	52

Tabela 12. Comparação indireta - SLP e SG	55
Tabela 13. Frequência de eventos adversos: lenvatinibe + everolimo e comparadores	56
Tabela 14. Lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo: custo tratamento	57
Tabela 15. Nivolumabe: custo do tratamento	57
Tabela 16. Tensirolimo: custo do tratamento.....	57
Tabela 17. Everolimo: custo do tratamento	57
Tabela 18. Custo com manejo da doença - pacientes sem progressão e pós-progressão	57
Tabela 19. Eventos adversos: custo total	58
Tabela 20. Análise de sensibilidade determinística.....	59
Tabela 21. Custos totais da intervenção e de cada comparador	61
Tabela 22. Custos totais da intervenção e de cada comparador – cenário com desperdício.....	61
Tabela 23. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo: nivolumabe como comparador; cenário com desperdício	63
Tabela 24. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo: nivolumabe como comparador; cenário sem desperdício.....	65
Tabela 25. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo – tensirolimo como comparador; cenário com desperdício	67
Tabela 26. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo – tensirolimo como comparador; cenário sem desperdício.....	68
Tabela 27. Market share: cenário 1.....	72
Tabela 28. Market share: cenário 2	72
Tabela 29. População elegível ao tratamento com lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo.	73

Tabela 30. Impacto orçamentário em cinco anos	73
--	----

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.	82
ANEXO 2. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.	85
ANEXO 3. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.	89
ANEXO 4. Avaliação da qualidade geral da evidência.	91
ANEXO 5. Declaração de potenciais conflitos de interesses.	Erro! Indicador não definido.

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Lenvima® (Lenvatinibe) combinado com o Everolimo para o tratamento de pacientes com tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica, visando avaliar sua incorporação no Rol. A identificação da proposta apresentada encontra-se no **Figura 1**.

Figura 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.18Cwi9CPOvrnc	9712099	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Lenvima® (Lenvatinibe) + Everolimo.

Indicação: Carcinoma de células renais avançado.

Introdução: O carcinoma das células renais (CCR) é o tipo mais comum de câncer renal em adultos. Ele corresponde a 90-95% dos tumores renais primários malignos e a 2-3% de todos os cânceres com a mais elevada taxa de mortalidade dentro dos tumores de foro urológico. No mundo inteiro, aproximadamente 337.000 novos casos de CCR foram diagnosticados em 2017. No Brasil, a incidência é de cerca de 3-5 casos a cada 100.000 habitantes/ano. Em pacientes com câncer em estado avançado com metástases, tratamentos sistêmicos com imunoterapia ou terapias-alvo (drogas inibidoras da angiogênese, como sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, bevacizumabe) têm sido indicados. Esses medicamentos (associados ou não à cirurgia) podem levar ao controle e à regressão da doença. Para CCR avançado, a resistência à terapia continua sendo um desafio na maioria dos pacientes. Uma das possíveis abordagens para superar ou pelo menos retardar o surgimento de resistência é associar terapias com diferentes mecanismos de ação. Combinações de inibidores de VEGF e mTOR foram investigadas anteriormente (tensirolimo + bevacizumabe, tensirolimo + sorafenibe, everolimo + bevacizumabe), porém apresentaram baixas taxas de eficácia além de elevada toxicidade. Lenvatinibe (Lenvima®; E7080) é um novo inibidor de múltiplos receptores tirosina quinase. A combinação de lenvatinibe (Lenvima®) e everolimo (Afinitor®) foi recentemente aprovada (maio de 2016) pelo FDA como terapia de segunda linha em pacientes com CCR avançado que falharam previamente a outro inibidor de angiogênese. Neste cenário, este relatório tem por objetivo apresentar evidências sobre a combinação de lenvatinibe (Lenvima®) e everolimo (Afinitor®) no Sistema de Saúde Suplementar, para o tratamento em 2ª linha de pacientes com CCR avançado.

Pergunta: O uso de Lenvima® (Lenvatinibe) associado a Everolimo para o tratamento de Carcinoma de células renais avançado é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Evidências científicas: O proponente apresentou uma revisão sistemática com o objetivo de identificar estudos que tenham comparado *lenvatinibe em combinação com everolimo* a outros tratamentos comumente utilizados contra carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica. Nesta busca, foram incluídos 4 estudos, sendo um ensaio controlado randomizado de fase II, aberto, multicêntrico comparando lenvatinibe (Lenvima®), everolimo e lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo,), assim como uma análise post-hoc deste estudo e duas revisões

sistemáticas com metanálises. Os resultados do ECR mostraram que o lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo aumentou de forma significativa a sobrevida livre de progressão (SLP) de pacientes com CCR avançado, quando comparado com everolimo isoladamente, com uma diferença mínima de pelo menos sete meses na mediana da SLP (14,6 meses versus 5,5 meses; HR = 0,40; IC 95%: 0,24-0,68; p=0,0005). A base de dados do ECR foi utilizada nas duas revisões sistemáticas com metanálises incluídas pelo proponente. Os resultados das revisões sistemáticas confirmaram que a combinação apresenta um bom perfil de eficácia (SLP e SG) quando comparada a diferentes terapias como everolimo axitinibe, nivolumabe, tensirolimo, cabozantinibe, sunitinibe e sorafenibe. O perfil de segurança e tolerabilidade da combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo é modesto. Os principais eventos adversos causados pela combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo são: diarreia, fadiga, perda de apetite, hipertensão, edema periférico, dispneia, anemia (eventos manejáveis). O ensaio clínico incluído foi avaliado quanto ao risco de viés, por meio da ferramenta Rob 2.0. A avaliação demonstra, de maneira geral, um baixo risco de viés. O estudo descreve adequadamente a randomização (1: 1:1) e a sequência de alocação (baixo risco de viés para o domínio de seleção). No entanto, por se tratar de um câncer raro, segundo os autores não foi possível realizar o cegamento dos profissionais e dos pacientes (alto risco de viés para esse domínio). Apesar disso, os desfechos do estudo foram avaliados de forma objetiva e seus resultados reportados adequadamente (baixo risco de viés para os domínios de detecção e atrito). A qualidade da evidência foi moderada para todos os desfechos avaliados. A qualidade metodológica das revisões e metanálises foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR. Os dois estudos obtiveram uma pontuação razoável, pois descreveram com detalhes o desenho da revisão sistemática. Contudo, a avaliação do risco de viés e a qualidade dos estudos primários foram pouco descritos nas revisões.

Avaliação econômica: O objetivo da análise econômica completa foi determinar os custos e efeitos de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo para o Sistema de Saúde Suplementar no Brasil, no tratamento de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica, quando comparado ao nivolumabe, tensirolimo ou everolimo. foi selecionado um horizonte de tempo de 20 anos. O modelo considerou custos do medicamento, administração, manejo de eventos adversos e manejo da doença. De forma a obter HRs de comparação entre lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e os comparadores nivolumabe e tensirolimo, foi realizada uma comparação indireta. Lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo demonstrou menor custo para o tratamento de CCR avançado quando comparado nivolumabe, e maior custo quando comparado ao tensirolimo. O custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, em relação ao nivolumabe, foi de -195.854,00 BRL, sendo a RCEI de -899.577 BRL/QALY. Por sua vez, o custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®)

+ everolimo, comparado ao tensirolimo, foi de 58.107,00 BRL e a RCEI de 2.980.724,57 BRL/QALY. Análises de sensibilidade determinística e probabilística também foram desenvolvidas para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros sobre o resultado encontrado. Contudo, o modelo apresentado incorpora algumas incertezas referentes ao modo de obtenção dos parâmetros de efetividade e dos custos, resultando em baixa confiança nos resultados para tomada de decisão.

Avaliação de impacto orçamentário: O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para simular o impacto econômico após a introdução dos lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo no mercado de saúde privado brasileiro, comparado ao nivolumabe e ao tensirolimo. O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos. Foram considerados dois cenários: Um cenário simula o reembolso de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo para o tratamento de CCR avançado, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica, utilizando diferentes valores de market share, enquanto outro cenário representa a prática utilizada atualmente para a doença. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário de referência representa o impacto orçamentário adicional. Segundo os resultados do proponente, a incorporação de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo no sistema de saúde suplementar, para o tratamento da CCR avançado em segunda linha, geraria uma economia no orçamento de **R\$ 113.652.496,19** nos próximos cinco anos, em relação às terapias já disponíveis no rol. Entretanto, a estimativa dos custos totais do tratamento estava repleta de incertezas.

Experiência internacional: Apenas a agência internacional de ATS **NICE** recomendou o uso de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo. Contudo, apenas mediante as seguintes condições: pontuação de 0 ou 1 no *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status; fornecimento de lenvatinibe (Lenvima®) com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente. A **CADTH** publicou, em novembro de 2018, uma recomendação inicial **não indicando** o reembolso do lenvatinibe (Lenvima®), em combinação com everolimo. Essa recomendação inicial foi tomada mediante a ausência de dados robustos, principalmente referentes a desfechos relevantes como SG, SLP e qualidade de vida e dadas as limitações nas evidências do estudo clínico de fase II disponível. Devido à existência de outras opções terapêuticas para o tratamento de progressão após terapia com VEGF, o CADTH levantou incertezas sobre a indicação do medicamento. O processo de avaliação está em andamento e o relatório de recomendação final ainda não foi publicado. A **PBAC** também **não** recomendou a combinação destes alegando a existência de limitações metodológicas no estudo clínico que avaliou este tratamento.

Considerações Finais: Uma vez que apenas um ECR fase II aberto sustenta o uso do lenvatinibe em combinação com everolimo para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica, pode-se dizer que as evidências atuais são insuficientes para sugerir que a combinação destes medicamentos é capaz de elevar a sobrevida dos pacientes se comparada ao everolimo isolado. São necessários mais estudos, para confirmar esses dados de eficácia segurança.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

O proponente apresentou a caracterização da condição clínica adequadamente, incluindo referências atuais e relevantes ao cenário. Também forneceu um panorama geral sobre o impacto do Carcinoma de células renais para os pacientes, em termos de qualidade de vida, bem como seus impactos econômicos. As seções a seguir foram compostas por trechos apresentados pelo proponente, reproduzidas parcial ou integralmente.

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O Carcinoma de células renais (CCR) é uma família de carcinomas derivados do epitélio tubular, exibindo aspectos morfológicos distintos resultantes de diferentes anormalidades genéticas. É a terceira neoplasia mais comum do trato geniturinário, atrás apenas dos tumores de próstata e bexiga. Apesar de ser responsável por cerca de 3% dos tumores, apresenta as taxas mais elevadas de mortalidade (cerca de 40-50% dos casos) dentro dos tumores geniturinários (MOTZER et al., 2017; MUGLIA; PRANDO, 2015).

O CCR é um tumor altamente agressivo, com aproximadamente um terço dos pacientes apresentando metástases no diagnóstico. Sabe-se, ainda, que aproximadamente 20-40% dos pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica para tratamento de doença localizada desenvolverão metástases (SHINDER et al., 2017). Segundo a análise SEER, cerca de 45% dos pacientes com CCR metastático foram submetidos à nefrectomia citorrredutora (TSAO et al., 2013). A distribuição da doença é variável ao redor do mundo, com taxas mais elevadas na Europa e América do Norte, sendo mais prevalente entre os homens (2 homens: 1 mulher) e em pacientes entre 50 a 70 anos (MOTZER et al., 2017; MUGLIA; PRANDO, 2015).

No mundo inteiro, estima-se que aproximadamente 423.739 novos casos de CCR serão diagnosticados em 2020 (WHO, 2018). Do total de portadores da doença, 93.000 mortes foram registradas. No Brasil, a incidência é de cerca de 3-5 casos a cada 100.000 habitantes/ano. De acordo com a *American Cancer Society* (ACS), apenas em 2018, mais de 63 mil casos de CCR são esperados nos Estados Unidos, sendo 67% deles em homens, dos quais 23% são fatais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). A sobrevida em cinco anos para pacientes com doença restrita ao rim é de 70-90%. Já a doença com extensão extra renal, invasão ganglionar ou metastização está associada a baixas taxas de sobrevida em cinco anos (15-25%) (CAPITANIO et al., 2019; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2018).

Apesar das causas do CCR ainda não estarem completamente elucidadas, sabe-se que o tumor tem início com a mutação de algumas células renais. Além disso, existem fatores de risco que se destacam, como o tabagismo, obesidade, hipertensão, doença cística renal adquirida em pacientes em diálise, exposição a certas substâncias (corantes radiopacos, cádmio), e síndromes familiares (mutações germinativas no gene VHL [doença de von Hippel-Lindau], FH [leiomiomatose hereditária e CCR], foliculina [síndrome de Birt-Hogg-Dube]) (MUGLIA; PRANDO, 2015).

3.2. Apresentação clínica

O CCR é uma doença silenciosa, sendo que os sintomas em geral surgem em uma fase tardia, quando o tumor está aumentado e/ou metastático. Alguns sinais e sintomas mais comuns incluem hematúria micro ou macroscópica, dor no flanco, massa palpável, e febre de origem indeterminada. Algumas vezes (20-30% dos casos) o paciente apresenta síndromes paraneoplásicas (hipertensão, perda de peso, neuromiopia, anemia, policitemia, amiloidose) (MUGLIA; PRANDO, 2015).

3.3. Diagnóstico e Prognóstico

Mais da metade dos CCR são diagnosticados incidentalmente. CCR assintomáticos são geralmente pequenos e encontram-se em um baixo estágio quando comparados aos tumores sintomáticos. Em seu curso clínico natural, os CCR permanecem assintomáticos e não palpáveis por um longo período. A tríade clássica de dor no flanco, hematúria macroscópica e massa abdominal palpável é raramente encontrada (6-10%). Os sintomas incluem hematúria macroscópica, massa palpável, surgimento agudo de varicocele ou edema bilateral de membros inferiores. Estes sintomas deveriam iniciar uma investigação radiológica (ESCUDIER et al., 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA N° 1.440., 2014).

Sintomas paraneoplásicos (por exemplo, hipertensão arterial, perda de peso, febre, neuromiopia, anemia, policitemia, amiloidose, hemossedimentação elevada e alteração das provas de função hepática) são encontrados em 20-30% dos pacientes com CCR. Aproximadamente 30% dos pacientes sintomáticos já apresentam doença metastática no momento do diagnóstico. A função renal deve sempre ser avaliada. Em pacientes com algum sinal de comprometimento de função, uma avaliação com cintilografia e função renal total deve ser feita, para otimizar a decisão terapêutica (ESCUDIER et al., 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA N° 1.440., 2014).

O prognóstico está associado ao estadiamento clínico. Doença com extensão extra renal, invasão ganglionar ou metástases à distância (frequentemente envolvendo linfonodos, pulmões, glândulas

adrenais, fígado, ossos, cérebro) está associada a baixas taxas de sobrevida em cinco anos (ESCUDIER et al., 2014; LJUNGBERG et al., 2015).

3. 4. Classificação

A classificação histológica do CCR é de extrema importância para determinação dos subtipos, tendo implicações prognósticas e terapêuticas (MOTZER et al., 2017; MUGLIA; PRANDO, 2015). Uma das classificações mais utilizadas é a UICC TNM para o estadiamento da doença, que é um sistema de base anatômica que registra a extensão nodal primária e regional do tumor e a ausência ou presença de metástases (**Tabela 1**) (UICC, 2017).

Tabela 1. Sistema de classificação TNM para CCR

Tumor Primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não existe evidência do tumor primário
T1	O tumor tem até 7 cm de diâmetro e está contido no rim.
T1a	O tumor tem até 4 cm de diâmetro e está contido no rim.
T1b	O tumor tem entre 4 cm e 7 cm de diâmetro e está contido no rim.
T2	O tumor tem mais do que 7 cm de diâmetro e está contido no rim.
T2a	O tumor tem entre 7 cm e 10 cm de diâmetro e está contido no rim.
T2b	O tumor tem mais do que 10 cm de diâmetro e está contido no rim.
T3	O tumor está invadindo a veia principal ou o tecido em torno do rim, mas não atingiu a glândula adrenal ou a fáscia de Gerota (camada fibrosa que envolve o rim e o tecido adiposo nas proximidades)
T3a	O tumor invadiu a veia principal ou o tecido adiposo em torno do rim.
T3b	O tumor invadiu a veia cava (que leva sangue ao coração) dentro do abdome.
T3c	O tumor invadiu a veia cava dentro do tórax e está invadindo a parede da veia cava.
T4	O tumor se disseminou para além da fáscia de Gerota. O tumor pode ter invadido a glândula adrenal.
Linfonodos regionais (N)	
NX	Os linfonodos próximos não podem ser avaliados.
N0	Não disseminou para os linfonodos próximos.
N1	O câncer se disseminou para os linfonodos próximos.
Metástase à Distância (M)	
M0	O câncer não disseminou para os linfonodos, órgãos ou tecidos distantes.
M1	O câncer se disseminou para os linfonodos e outros órgãos, como pulmões, ossos, fígado ou cérebro.

Categoria T: descreve o local do tumor primário.

Categoria N: descreve o envolvimento dos linfonodos regionais.

Categoria M: descreve a presença ou não de metástase distante.

A partir dessa classificação, o CCR é agrupado em quatro estágios principais, que variam conforme a extensão e malignidade do tumor (MOTZER et al., 2017; UICC, 2017):

- **Estágio I (T1, N0, M0):** o tumor pode ter cerca de 7 cm de diâmetro e está confinado ao rim.
- **Estágio II (T2, N0, M0):** o tumor é maior (>7 cm), mas ainda está confinado ao rim.
- **Estágio III (T3, N0, M0 ou T3, N1, M0):** o tumor se expande para além do rim, atinge o tecido que circunda o órgão, podendo se propagar até nódulo linfático próximo.
- **Estágio IV (T4, qualquer N, M0 ou qualquer T, qualquer N, M1):** o tumor invade tecidos adjacentes, se espalha para múltiplos nódulos linfáticos ou, ainda, para partes distantes do corpo com metástase.

O estadiamento da doença é um importante fator prognóstico da sobrevida para todos os estágios da doença. Em relação à doença avançada ou metastática, há outros fatores que também estão relacionados com um menor tempo de sobrevida, dentre eles: altos níveis de lactato desidrogenase sanguínea (LDH), altos níveis de cálcio no sangue, anemia, menos de um ano desde o diagnóstico até a necessidade de um tratamento sistêmico, estado geral de saúde ruim. Pacientes que não têm nenhum desses fatores são considerados com bom prognóstico. Aqueles que têm um ou dois fatores são considerados de prognóstico intermediário e os que têm três ou mais fatores são considerados

com um prognóstico reservado(MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 1.440., 2014; MUGLIA; PRANDO, 2015).

O CCR inclui quatro subtipos histológicos geneticamente diferentes e mais frequentes:

- Convencional (células claras) (75-90%).
- Papilar ou papilífero (10-15%).
- Cromofóbico (4-5%).
- Carcinoma de tubo ou ducto coletor (1%).

A **Tabela 2** apresenta informações resumidas sobre os subtipos histológicos de CCR(ESCUDIER et al., 2014; MUGLIA; PRANDO, 2015).

Tabela 2. Informações sobre os principais subtipos histológicos de CCR

Subtipo	Incidência	Origem, Histologia	Idade	Padrão de sinal/ Densidade	Comportamento biológico	Padrão hemodinâmico após contraste	Associações e predisposições
Células claras	75%	Néfron proximal, epitélio tubular	Acima de 50 anos	Densidade/ sinal heterogêneos	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	Hipervascular	Von Hippel-Lindau (25-45%), esclerose tuberosa (25%)
Papilífero	10%	Néfron distal, epitélio tubular	Acima de 50 anos	Baixo sinal T2, hipodenso	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides,	Hipovascular	CCR papilífero hereditário
Cromóforo	5%	Néfron distal, células intercalares dos túbulos distais	Acima de 50 anos	Hipodenso: sinal intermediário	Baixa mortalidade (10%)	Hipovascular	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (em associação com oncocitomas)
Cístico-sólido	1-4%	Semelhantes ao células claras, sem nódulos sólidas	Quarta e quinta décadas de vida	Alto sinal T2, densidade líquida	Indolente (sem metástases)	Realce de porções sólidas e septos	Predomínio no gênero masculino
Dutos coletores (Bellini)	1%	Túbulos coletores	Acima de 50 anos	Baixo sinal T2, heterogêneo	Muito agressivo, mortalidade de 70% em dois anos	Hipovascular	Discreto predomínio no gênero masculino
Medular	1%	Néfron distal	Segunda e terceira décadas de vida	Heterogêneo, infiltrativo	Extremamente agressivo	Hipovascular	Associado à anemia falciforme
Translocação Xp11	Raro	Néfron distal/ proximal, pode se assemelhar ao papilífero ou células claras	Crianças (primeira infância)	Hipodenso: sinal intermediário T2	Indolente	Hipovascular	Gene TFE3 envolvido em sua gênese
Tubulomucinoso e de células fusiformes	Raro	Néfron distal, células tubulares	Quarta e quinta décadas de vida	Discreto, hipersinal T2, pode ter cicatriz central	Crescimento lento, metástases raras	Hipovascular	Predomínio no gênero feminino

Associado a neuroblastoma	Raro	Epitélio tubular proximal	Adolescência (média: 13 anos)	Hipodenso: sinal intermediário T2	Indolente	Hipovascular	História pregressa de neuroblastoma
Não classificado`	4-6%	Variável	Variável	Variável	Alta mortalidade	Variável	-

Características epidemiológicas, histológicas e de imagem.

Fonte: (MUGLIA; PRANDO, 2015)

3.5. Tratamento recomendado

A principal intervenção curativa (e primária) para CCR descrita em diretrizes terapêuticas nacionais e internacionais é a cirurgia(LJUNGBERG et al., 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 1.440., 2014; MOTZER et al., 2017; POWLES et al., 2016). Além disso, em pacientes com câncer em estado avançado com metástases, tratamentos sistêmicos com imunoterapia ou terapias-alvo - drogas inibidoras da angiogênese - têm sido indicados. Esses medicamentos (associados ou não à cirurgia) podem levar ao controle e à regressão da doença(LJUNGBERG et al., 2015; POWLES et al., 2016).

Diversos inibidores foram introduzidos com sucesso no tratamento do CCR avançado ou metastático e estão sendo utilizados como primeira, segunda e posteriores linhas de tratamento. Ainda, inibidores de outras proteínas tirosina quinase (*tyrosine kinase inhibitors* - TKIs) também têm sido utilizados.

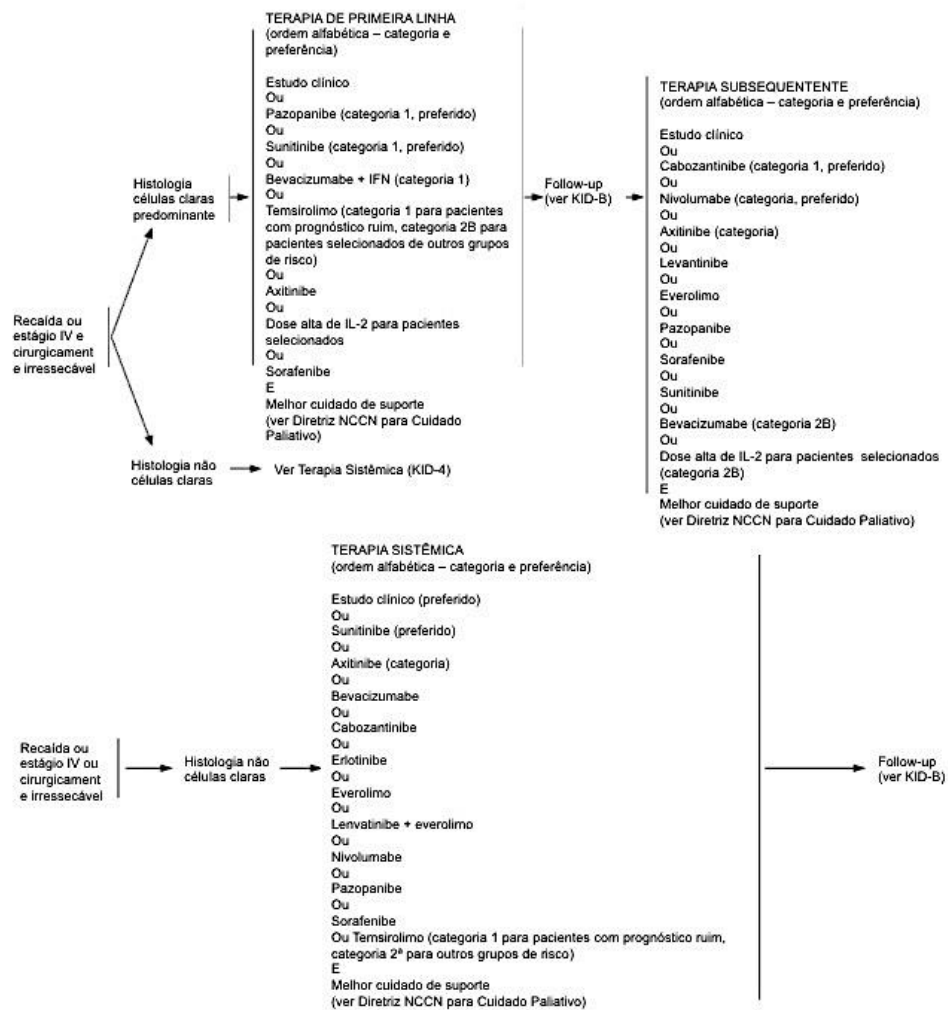
- Anti-angiogênica: sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, axitinibe, cabozantinibe, bevacizumabe, lenvatinibe.
- Inibidores da via de sinalização mTOR: everolimo, temsirolimo.

A **Figura 2** ilustra o algoritmo de tratamento de pacientes com CCR com as opções terapêuticas (terapias-alvo) disponíveis para uso como primeira, segunda ou posteriores linhas em pacientes que não passem por cirurgia de acordo com *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)(MOTZER et al., 2017). Os principais mecanismos de ação dessas moléculas estão descritos abaixo.

- **Pazopanibe:** inibidor da angiogênese com alvo para receptores do fator estimulador de crescimento endotelial vascular (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), receptores de fator de crescimento derivados de plaquetas (PDGFR- α , PDGFR- β), e receptor tirosina quinase do fator de células tronco (c-KIT).
- **Sunitinibe:** inibidor multi-quinase que tem como alvo vários receptores de tirosina quinase, incluindo PDGFR- α , PDGFR- β , receptores VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), receptor do fator de células-tronco (c-KIT), tirosina quinase do tipo FMS (*FMS-like tyrosine kinase* - FLT-3), fator estimulador de colônia (*colony-stimulating factor* - CSF-1R) CSF-1R) e receptor do fator neurotrófico (*neurotrophic factor receptor* - RET).
- **Sorafenibe:** pequena molécula que inibe múltiplas isoformas de serina/ treonina quinases intracelulares (RAF - *rapidly accelerated fibrosarcoma kinases*) e também outros receptores de tirosinas quinases (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , FLT-3, c-KIT e RET).
- **Axitinibe:** pequena molécula que inibe receptores do fator de crescimento endotelial (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), e também receptores c-KIT e de PDGF.
- **Bevacizumabe:** anticorpo monoclonal recombinante que se liga e neutraliza o VEGF-A circulante. Recomendado ser utilizado em associação com INF para tratamento de CCR.

- **Tensirolimo:** inibidor da proteína mTOR, que regula os micronutrientes, o crescimento celular, a apoptose e a angiogênese.
- **Everolimo:** inibidor de proteína mTOR, que regula os micronutrientes, o crescimento celular, a apoptose e a angiogênese.
- **Nivolumabe:** anticorpo que bloqueia seletivamente a interação entre a proteína PD-1 (*programmed cell death protein* - expressa em células T ativadas) e seus ligantes (expressos em células imunes e tumorais).
- **Cabozantinibe:** inibidor de múltiplos receptores de tirosinaquinase relacionados ao crescimento tumoral e angiogênese, remodelação óssea patológica, resistência a medicamentos e progressão metastática do câncer, sendo eles MET (proteína receptora do fator de crescimento de hepatócitos), VEGFR, o receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, o receptor do fator de células-tronco (KIT), TRKB, tirosinaquinase 3 semelhante a Fms (FLT3) e TIE-2.
- **Lenvatinibe:** inibidor seletivo de múltiplos receptores de tirosina quinase: VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), e VEGFR3 (FLT4); outros receptores relacionados com a via pró-angiogênica e oncogênica, como FGFR1, 2, 3, e 4; receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) receptor PDGFR α , KIT e RET. Foi aprovado inicialmente para carcinoma de tireoide. Para CCR, o mais recomendado é seu uso em associação com everolimo.

Figura 2. Recomendação da NCCN para o tratamento medicamentoso de CCR avançado (metastático) em adultos.



4. A TECNOLOGIA

Para fins de descrição das tecnologias sob avaliação, as informações abaixo descritas foram retiradas da bula do medicamento referência (LENVIMA®-lenvatinibe), registrada na Agência Nacional de vigilância Sanitária – ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA., 2018)

O texto informado pelo proponente continha apenas a descrição da tecnologia, seu mecanismo de ação e informações de registro no Brasil. As demais informações de patente, contraindicações e eventos adversos não foram descritas.

4.1. Descrição

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

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio ativo: mesilato de lenvatinibe.

Nome comercial: Lenvima®

Apresentação: comprimidos revestidos com 4 mg (4,9 mg de mesilato de lenvatinibe equivalente a 4 mg de lenvatinibe) e 10 mg (12,25 mg de mesilato de lenvatinibe equivalente a 10 mg de lenvatinibe); em embalagens contendo 30 cápsulas.

Detentor do registro: United Medical Ltda.

Fabricante: PATHEON INC. e EISAI MANUFACTURING LIMITED.

Indicação aprovada na ANVISA: tratamento de carcinoma de células renais avançado.

Indicação proposta pelo proponente: LENVIMA é indicado em combinação com everolimo para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado (CCR) após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica (BULA- LENVIMA, 2020).

Posologia e forma de administração:

- Tratamento Inicial:

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 controle de dose/toxicidade. O lenvatinibe deve ser tomado no mesmo horário do dia, diariamente com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água (BULA- LENVIMA, 2020).

- Monitoramento e ajuste de dose:

O controle de algumas reações adversas pode exigir interrupção ou ajuste da dose ou descontinuação de terapia com lenvatinibe. Reações adversas leves a moderadas (graus 1 e 2) geralmente não justificam a interrupção do tratamento, exceto se forem intoleráveis para o paciente mesmo com o controle médico ótimo. Reações adversas graves (grau 3) ou intoleráveis para o paciente requerem interrupção do tratamento com lenvatinibe até a resolução ou melhora da reação (Grau 0 - 1 ou retorno a condição inicial do paciente). Para toxicidades relacionadas com lenvatinibe, após resolução/melhora de uma reação adversa, o tratamento deve ser reiniciado em uma dose reduzida.

- Descontinuação:

O tratamento deve ser descontinuado no caso de reações de grau 4 (que ameacem a vida do paciente), com exceção de anormalidades laboratoriais consideradas sem ameaça à vida do paciente (estas reações devem ser tratadas como reações adversas graves - grau 3). Devido à falta de experiência clínica, não há recomendações sobre o reinício do tratamento em pacientes que tiveram resolução de reações adversas grau 4.

Patente: Apresenta dois registros no INPI: 1) Derivado puro e forma de produção (BR 11 2017 002827 1 A2, com data de depósito de 26/08/2015); e 2) Produção do sal e processo de produção (PI 0418200-6 A2, com data de depósito de 22/12/2004). Ambas patentes estão válidas.

Contraindicações:

Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes do produto.

- Não deve ser usado durante a amamentação.

Precauções:

- Hipertensão:

A hipertensão foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe. O tempo mediano de início foi de 16 dias no estudo CDT, 34 dias no estudo CCR e 26 dias no estudo CHC. A pressão arterial deve ser bem controlada antes do tratamento com lenvatinibe. A detecção precoce e o gerenciamento efetivo da hipertensão são importantes para minimizar a necessidade de interrupções e reduções da dose de lenvatinibe. Foram relatadas complicações graves de hipertensão mal controlada, incluindo dissecação aórtica. A pressão sanguínea deve ser monitorada após 1 semana de tratamento com lenvatinibe, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses e mensalmente depois durante o tratamento. Se o paciente desenvolver uma PA sistólica ≥ 140 mmHg ou uma PA diastólica ≥ 90 mmHg, o gerenciamento ativo é indicado.

- Proteinúria:

A proteinúria foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe. Monitorar proteínas na urina regularmente. Se for detectada proteinúria em fita reagente $\geq 2+$, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários.

- Insuficiência e Comprometimento Renal/Toxicidade Gastrointestinal:

A insuficiência renal (incluindo falência renal) foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe. O principal fator de risco identificado foi a desidratação/hipovolemia devido à toxicidade gastrointestinal. A toxicidade gastrointestinal deve ser ativamente gerenciada para reduzir o risco de desenvolvimento de insuficiência renal ou falência renal. Podem ser necessárias interrupções, ajustes da dose ou descontinuação.

- Terapias antineoplásica anteriores:

Lenvatinibe foi estudado em pacientes que receberam até 1 terapia anterior direcionada para VEGF/VEGFR, no entanto, não há dados sobre o uso de lenvatinibe imediatamente após o uso de sorafenibe ou outras terapias antineoplásicas. Pode haver um risco potencial de toxicidades aditivas a menos que haja um período de eliminação (*washout*) entre os tratamentos. O período de intervalo mínimo nos estudos clínicos foi de 4 semanas.

- Insuficiência Cardíaca:

A insuficiência cardíaca e fração de ejeção ventricular esquerda diminuída foram relatadas em pacientes tratados com lenvatinibe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas ou sinais clínicos de descompensação cardíaca, uma vez que interrupções, ajustes, ou descontinuação de dose podem ser necessários.

- Síndrome da Leucoencefalopatia Posterior Reversível (SLPR):

Foram relatados eventos de síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR) também conhecida como síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) (<1%) em pacientes tratados com lenvatinibe. O SLPR é um distúrbio neurológico que pode apresentar dor de cabeça, convulsão, letargia, confusão, função mental alterada, cegueira e outros distúrbios visuais ou neurológicos. A hipertensão leve a grave pode estar presente. A ressonância magnética é necessária para confirmar o diagnóstico de SLPR. Devem ser tomadas medidas adequadas para controlar a pressão arterial. Em pacientes com sinais ou sintomas de SLPR, podem ser necessárias interrupções, ajustes de dose ou descontinuação.

- Hepatotoxicidade:

As reações adversas relacionadas ao fígado, mais comumente relatadas em pacientes tratados com lenvatinibe, incluíram aumentos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), e bilirrubina no sangue. Insuficiência hepática e hepatite aguda (<1%) foram relatadas em pacientes com CDT e CCR tratados com lenvatinibe. Os eventos de insuficiência hepática foram em geral relatados em indivíduos com metástases hepáticas progressivas. As reações adversas relacionadas ao fígado incluindo encefalopatia hepática e insuficiência hepática (incluindo reações fatais) foram relatadas em maior frequência em pacientes tratados com lenvatinibe com CHC. Pacientes com pior comprometimento hepático e/ou maior carga de tumor hepático no basal apresentaram maior risco de desenvolver encefalopatia hepática e insuficiência hepática. Encefalopatia hepática também ocorreu mais frequentemente em pacientes com 75 anos ou mais. Aproximadamente metade dos eventos de insuficiência hepática foi relatada em pacientes com progressão da doença.

- Diminuição da supressão do hormônio estimulante da tireoide (TSH):

O hipotireoidismo foi relatado em pacientes tratados com lenvatinibe. A função da tireoide, T3, T4 e TSH devem ser monitorados antes do início e periodicamente ao longo do tratamento com lenvatinibe. O hipotireoidismo deve ser tratado de acordo com a prática médica padrão para manter o estado eutiroideo.

- **Complicações de Cicatrização de Feridas:**

Não foram realizados estudos formais sobre o efeito do lenvatinibe na cicatrização de feridas. O comprometimento na cicatrização de feridas foi relatado em pacientes que receberam lenvatinibe. A interrupção temporária do lenvatinibe deve ser considerada em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos importantes. Há uma experiência clínica limitada em relação ao momento da reintrodução do lenvatinibe após um procedimento cirúrgico importante. Portanto, a decisão de reintroduzir o lenvatinibe após um procedimento cirúrgico importante deve basear-se no julgamento clínico de cicatrização adequada da ferida.

- **Eventos Hemorrágicos:**

Eventos hemorrágicos graves foram notificados em doentes tratados com lenvatinibe. O evento hemorrágico mais frequentemente relatado foi epistaxe leve. No entanto, sangramentos graves relacionados a tumores foram relatados, incluindo eventos hemorrágicos fatais em pacientes tratados com lenvatinibe. O grau de invasão do tumor / infiltração dos principais vasos sanguíneos (por exemplo, artéria carótida) deve ser considerado devido ao risco potencial de hemorragia grave associada à contração/ necrose tumoral após a terapêutica com lenvatinibe. No caso de hemorragias, podem ser necessárias interrupções da dose, ajustes ou descontinuação.

- **Eventos Tromboembólicos Arteriais (ETAs):**

Eventos tromboembólicos arteriais foram relatados em pacientes tratados com lenvatinibe. Lenvatinibe não foi estudado em pacientes que tiveram um evento tromboembólico arterial nos últimos 6 meses.

- **Síndrome da Eritrodistesia Palmar-Plantar (EPP):**

Eventos de EPP foram relatados em 32% dos pacientes tratados com lenvatinibe comparado com 1% dos pacientes no grupo placebo. A incidência de EPP de Grau 3 ou maior foi 3% nos pacientes tratados com lenvatinibe comparado com nenhum no grupo placebo. Se EPP ocorrer, interrupção, ajuste ou descontinuação das doses pode ser necessário.

- **Formação de Fístula e Perfuração Gastrointestinal:**

Eventos de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal e suas sequelas foram relatados em pacientes tratados com lenvatinibe. Fístulas (por exemplo, fístula gastrointestinal, broncopleur,

traqueoesofágica, esofágica, cutânea, faríngea, do trato genital feminino) foram notificadas em ensaios clínicos de lenvatinibe e na experiência pós-comercialização. Além disso, o pneumotórax tem sido relatado com e sem evidência clara de uma fístula broncopleurálica. Alguns relatos de perfuração gastrointestinal, fístula e pneumotórax ocorreram em associação com regressão tumoral ou necrose. Na maioria dos casos de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal, fatores de risco como cirurgia prévia ou radioterapia estavam presentes. No caso de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários. Foram notificadas perfurações gastrointestinais ou fístulas em doentes tratados com lenvatinibe. Na maioria dos casos, perfuração gastrointestinal e fístulas ocorreram em pacientes com fatores de risco, como cirurgia prévia ou radioterapia. No caso de uma perfuração gastrointestinal ou fístula, podem ser necessárias interrupções, ajustes ou descontinuação da dose.

- Hipocalcemia:

Foi notificada hipocalcemia em doentes tratados com lenvatinibe. Monitorar os níveis de cálcio no sangue periodicamente e substituir o cálcio conforme necessário durante o tratamento com lenvatinibe. Interromper e ajustar a dose de lenvatinibe conforme necessário, dependendo da gravidade, presença de alterações no ECG e persistência da hipocalcemia.

- Prolongamento do Intervalo QT:

O efeito de uma dose única de 32 mg de lenvatinibe no intervalo QT / QTc foi avaliado num estudo QT minucioso em indivíduos saudáveis. Neste estudo, o lenvatinibe não prolongou o intervalo QT / QTc. O prolongamento do intervalo QT / QTc foi notificado a uma taxa mais elevada em doentes tratados com lenvatinibe. Monitorar eletrocardiogramas em pacientes com síndrome do QT longo congênita, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias e medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, incluindo antiarrítmicos de Classe Ia e III. Monitorar e corrigir anormalidades eletrolíticas em todos os pacientes.

- Óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento:

Baseado no seu mecanismo de ação e em dados de estudos de toxicidade reprodutiva em animais, LENVIMA pode provocar óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento quando administrado a gestantes. O profissional de saúde deverá orientar os pacientes do sexo feminino e masculino sobre o risco potencial ao feto e a necessidade de uso de métodos contraceptivos altamente efetivos.

- Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas:

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas. LENVIMA pode ter uma influência mínima sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas devido a reações adversas como fadiga e tontura. Pacientes que experimentarem estes sintomas devem ser advertidos a não dirigir ou operar máquinas.

Eventos adversos:

As reações adversas mais frequentes relatadas (ocorrendo em $\geq 30\%$ dos pacientes) são hipertensão (68,6%), diarreia (62,8%), redução de apetite (51,5%), redução de peso (49,1%), fadiga (45,8%), náusea (44,5%), proteinúria (36,9%), estomatite (35,8%), vômito (34,5%), disfonia (34,1%), cefaleia (34,1%), síndrome da eritrodisestesia palmo plantar (EPP) (32,7%). Hipertensão e proteinúria tendem a ocorrer durante o início do tratamento com lenvatinibe (BULA- LENVIMA, 2020).

A maioria das reações adversas de Grau 3 e 4 ocorreram durante os 6 primeiros meses de tratamento, exceto diarreia, que ocorreu ao longo do tratamento e perda de peso, que tendeu a ser cumulativa por todo o período. As reações adversas graves mais importantes são falha e insuficiência renal (2,4%), insuficiência cardíaca (0,7%), hemorragia do tumor intracraniano (0,7%), síndrome da encefalopatia reversível posterior (SERP)/síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR) (0,2%), insuficiência hepática (0,2%), tromboembolismos arteriais (acidente vascular cerebral (1,1%), ataque isquêmico transitório (0,7%) e infarto do miocárdio (0,9%).

As reações adversas que mais comumente levaram a reduções de doses (em $\geq 5\%$ dos pacientes) foram hipertensão, proteinúria, diarreia, fadiga, eritrodisestesia palmo plantar, redução de peso e redução de apetite. Reações adversas que mais comumente levaram a descontinuação de lenvatinibe foram proteinúria, astenia, hipertensão, acidente vascular cerebral, diarreia e embolismo pulmonar.

TABELA 3. REAÇÕES ADVERSAS RELATADAS EM PACIENTES NOS ESTUDOS CLÍNICOS (BULA- LENVIMA, 2020).

Classe de Sistema de Órgãos (Terminologia MedDRA)	Muito Comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)
Infecções e Infestações	<ul style="list-style-type: none"> Infecção do Trato Urinário 		<ul style="list-style-type: none"> Abscesso Perineal
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	<ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Linfopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Infarto esplênico
Distúrbios Endócrinos		<ul style="list-style-type: none"> Hipotireoidismo Hormônio estimulante da tireoide aumentado 	
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	<ul style="list-style-type: none"> Hipocalcemia Hipocalemia Peso diminuído Diminuição do apetite 	<ul style="list-style-type: none"> Desidratação Hipomagnesemia Hipercolesterolemia 	
Distúrbios Psiquiátricos	<ul style="list-style-type: none"> Insônia 		
Distúrbios do Sistema Nervoso	<ul style="list-style-type: none"> Tontura Cefaleia Disgeusia 	<ul style="list-style-type: none"> Acidente Vascular Cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de encefalopatia Posterior Reversível Monoparesia Ataque isquêmico transitório
Distúrbios Cardíacos		<ul style="list-style-type: none"> Infarto do Miocárdio, Insuficiência Cardíaca Eletrocardiograma QT prolongado Fração de Ejeção diminuída 	
Distúrbios Vasculares	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia Hipertensão Hipotensão 		
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	<ul style="list-style-type: none"> Disfonia 	<ul style="list-style-type: none"> Embolia pulmonar 	
Infecções e Infestações	<ul style="list-style-type: none"> Infecção do Trato Urinário 		<ul style="list-style-type: none"> Abscesso Perineal
Distúrbios Gastrointestinais	<ul style="list-style-type: none"> Diarreia Dores gastrointestinal e abdominal Vômito Náusea Inflamação oral Dor Oral Constipação Dispepsia Boca Seca 		
Distúrbios Hepatobiliares		<ul style="list-style-type: none"> Aumento de fosfatase alcalina no sangue 	<ul style="list-style-type: none"> Dano hepatocelular/ Hepatite

Classe de Sistema de Órgãos (Terminologia MedDRA)	Muito Comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)
		<ul style="list-style-type: none"> • Função hepática anormal • Gamaglutamiltransferrase aumentada • Aumento da bilirrubina sanguínea† 	
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de eritrodisestesia palmar plantar • Erupção cutânea • Alopecia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperqueratose 	
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> • Dor nas costas • Artralgia • Mialgia • Dor nas extremidades 		

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do lenvatinibe para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 1**.

QUADRO 1 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) apresentada pelo proponente.

População	Pacientes adultos diagnosticados com CCR avançado ou metastático (com ou sem outras comorbidades), independentemente da idade, sexo, etnia, e que tenham feito uso prévio de inibidor da angiogênese
Intervenção (tecnologia)	Lenvatinibe (qualquer dose ou regime de tratamento) associado com everolimo (qualquer dose ou regime de tratamento)
Comparação	Qualquer outro comparador ativo em qualquer dose ou regime de tratamento, ou estudos contra placebo/sem tratamento
Desfechos (outcomes)	Desfechos relacionados à eficácia do tratamento (ex: taxa de resposta, taxa de controle da doença, sobrevida global, sobrevida livre de progressão ou outros reportados); Desfechos relacionados à segurança e tolerabilidade (ex: reporte de qualquer tipo de evento adverso e descontinuações de tratamento)
Tipo de estudo	Ensaios clínicos (fase II ou III) Revisões sistemáticas (com ou sem metanálise)

Pergunta: O uso de Lenvima® (Lenvatinibe) associado a everolimo para o tratamento de carcinoma de células renais avançado é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente construiu as estratégias de buscas eletrônicas realizadas em **15/10/2018**, nas seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed), *The Cochrane library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Adicionalmente, buscas manuais foram conduzidas nas listas de referências dos estudos incluídos e literatura cinza (clinicaltrials.gov) à procura de estudos que apresentem publicações na íntegra. A seleção foi realizada a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- **Critérios de inclusão dos artigos:**

- Ensaios clínicos de fases II ou III, ou revisões sistemáticas da literatura (com ou sem metanálise);
 - Estudos que avaliem o lenvatinibe (Lenvima®) associado com everolimo contra qualquer comparador ativo ou placebo/ sem tratamento ou estudos sem comparador em pacientes com CCR avançado ou metastático que tenham utilizado previamente inibidor da angiogênese;
 - Estudos que reportem resultados de eficácia ou segurança do lenvatinibe (Lenvima®);
 - Publicações completas (excluindo abstracts e pôsteres de eventos científicos);
 - Estudos publicados em inglês ou português.
- **Critério de exclusão de artigos:**
 - Outros tipos de estudos não contemplados nos critérios de inclusão (por exemplo: estudos *in vitro*, estudos *in vivo* com animais, ensaios clínicos de fase I, ensaios prospectivos intervencionais não randomizados, revisões narrativas, artigos de opinião);
 - Estudos que avaliem pacientes com outros tipos carcinoma;
 - Estudos que não avaliem o lenvatinibe (Lenvima®);
 - Estudo com uso de lenvatinibe como primeira linha de tratamento (pacientes virgens – *naïve*);
 - Abstracts ou pôsteres publicados em eventos científicos;
 - Estudos publicados em outros idiomas que não inglês ou português.

5.1.1 Avaliação crítica

O estudo clínico incluído na revisão sistemática da literatura foi submetido pelo proponente a uma avaliação de qualidade metodológica por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane Collaboration (*Tool to assess Risk of Bias for randomized controlled trials*)(HIGGINS et al., 2019). As revisões sistemáticas incluídas foram submetidas a avaliação da qualidade através do AMSTAR checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews*(SHEA; GRIMSHAW; WELLS, 2007).

5.1.2 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 79 títulos (excluindo duplicatas) foram localizados pelo proponente. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados pelo proponente 15 estudos para leitura na íntegra. Desses, 4 registros foram elegíveis para extração de dados.(**Figura 9; Tabela 3**).

Figura. Fluxograma de seleção de estudos pelo proponente.

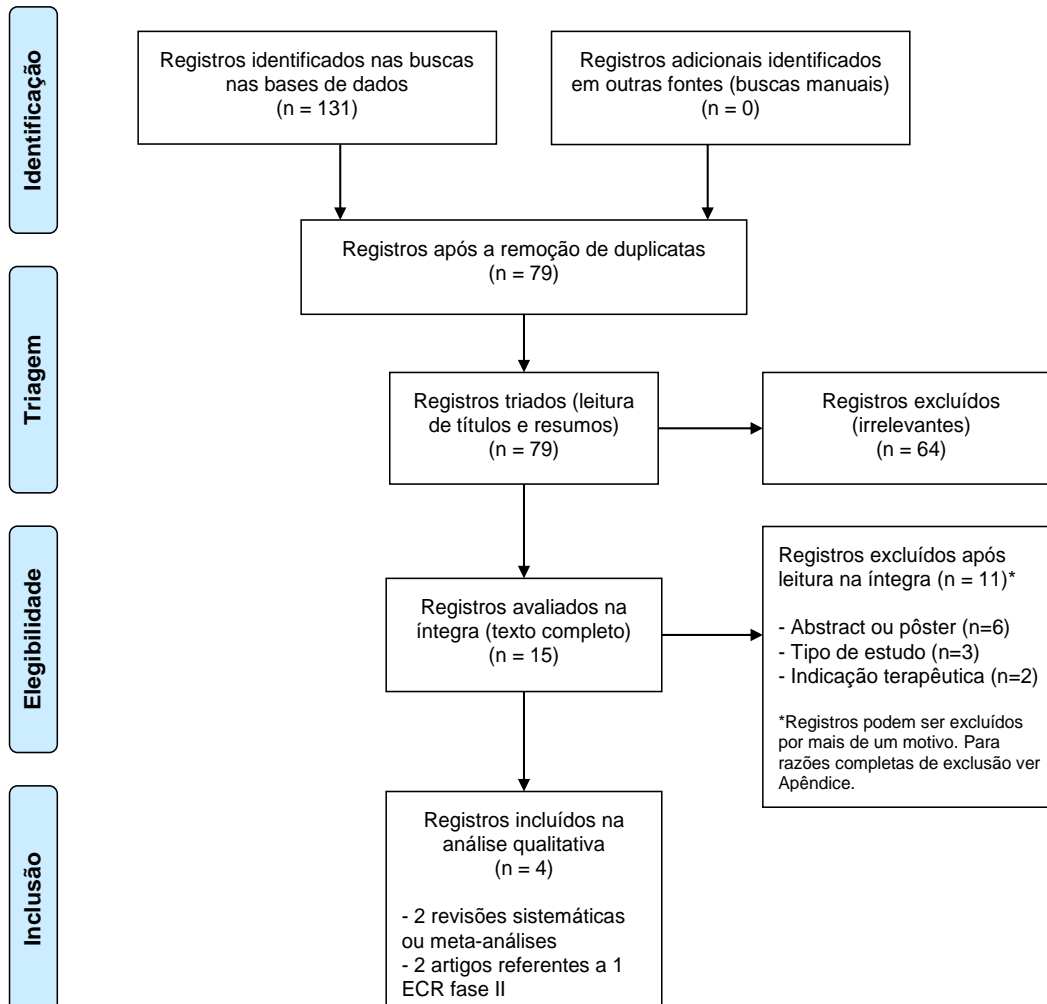


Tabela 4. Publicações incluídas pelo proponente na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Estudos Clínicos			
Motzer et al.	The Lancet Oncology	2015	(MOTZER et al., 2015)
Motzer et al.	The Lancet Oncology	2016	(MOTZER et al., 2016)
Revisão Sistemática			
El Rassy et al.	Future Oncology	2017	(RASSY, 2017)
Zhu et al.	Oncotarget	2016	(ZHU et al., 2016)

5.2. Avaliação crítica da demanda

A proposta consiste na inclusão do lenvatinibe associado ao everolimo para o tratamento do carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica. O proponente apresenta uma boa contextualização do problema e descreve os tratamentos recomendados atualmente no Brasil, dispostos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 1.440., 2014) e em diretrizes internacionais, como as da *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Para a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, o parecerista utilizou como base o roteiro disponível no **ANEXO 1**. A seguir será discutida a análise crítica para cada item metodológico.

Pergunta PICO proposta:

A estratégia PICO apresentada pelo proponente no **Quadro 1** está parcialmente adequada. Os itens que poderiam ser melhor reportados são:

- Desfecho: na descrição da estratégia de busca, o proponente não definiu quais seriam os desfechos de eficácia considerados para inclusão e análise.
- Tipo de estudo: O proponente alocou “meta-análise” como um desenho de estudo, porém este é um método estatístico capaz de agrupar dados em estudos em revisões sistemáticas e não deve ser considerada como desenho de estudo (BAKER; WHITE; CAPPELLERI; KLUGER *et al.*, 2009).

Estratégia de busca:

- O proponente realizou a busca em três bases de dados , estando de acordo com o recomendado pelo AMSTAR-2.
- Em cada uma das bases foram incluídos filtros para inclusão revisões sistemáticas. Entretanto, considerando os termos para ECR, talvez a inclusão destes termos não fosse necessário
- Segundo o proponente, buscas foram realizadas no Google® e em outras fontes. Entretanto, não foram fornecidas as palavras chaves para a busca do Google® e nem informações adicionais sobre as outras fontes. De qualquer maneira, a busca do Google não poderia sr replicada devido ao algoritmo não padronizado. Deste modo, foram analisadas apenas as buscas nas bases de dados anteriormente citadas.
- Nas bases de dados PubMed e Cochrane foram utilizados os termos MeSH correspondentes a cada elemento PICO considerado. Não foram realizadas buscas na base de dados EMBASE.
- O processo de seleção da evidência foi apresentado em um fluxograma adaptado do PRISMA, aparentemente tendo sido condensadas as etapas de exclusão de duplicatas e seleção por títulos e resumos. Apesar de citar no texto que a lista dos estudos excluídos após avaliação na íntegra com as respectivas justificativas para exclusão se encontram no Apêndice 1, nenhum dos arquivos do proponente apresentou esta lista

Para não haver confusão durante a leitura, o parecerista reproduziu a busca já adaptando os termos, por exemplo, incluindo os termos MeSH ou DeCs que o proponente não incluiu. A busca foi reproduzida com filtro para 15 de outubro de 2018 e atualizada com filtro de 04 de maio de 2019, considerando a data limite de publicação proposta pela ANS. A comparação entre os resultados fornecidos e localizados pelos proponentes pode ser vista no **Quadro 2** a seguir:

QUADRO 2. RESULTADOS DAS BASES DE DADOS.

Base de dados	Resultados localizados		
	Proponente (Busca realizada em 15 de outubro de 2018)	Parecerista (Busca adaptada, realizada com filtro para 15 de outubro de 2018)	Parecerista (Busca adaptada, realizada com filtro para 04 de maio de 2019)
PubMed	49	51	56
LILACS	23	23	25
Cochrane	59	59 (trials)	69 (trials)
TOTAL	131	133	150

Assim como nas buscas realizadas pelo proponente, as estratégias de busca do parecerista contemplaram apenas os elementos P e I da pergunta PICO. Embora seja mais abrangente, esta abordagem reduz as chances de perda de estudos relevantes. O proponente não relata se a seleção dos estudos se deu por meio de avaliação em dupla independente, com a resolução de conflitos por meio de um terceiro revisor. Os critérios de seleção foram explicitados e pertinentes para que a resposta à pergunta fosse obtida. Foram consideradas somente as metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram eficácia, segurança, razão de custo-efetividade ou custo-utilidade incremental e utilização de recursos em saúde. Nos **Quadros 3 e 4** abaixo, encontram-se as estratégias de busca propostas pelo proponente e pelo parecerista, respectivamente.

Quadro 3. Estratégia de busca nas bases de dados apresentadas pelo proponente.

Base de dados	Estratégia de busca e data	Resultados
MEDLINE (PubMed)	<p>#1 lenvatinib[TIAB] OR lenvima[TIAB] OR “E 7080”[TIAB] OR lenvatinib [Supplementary Concept]</p> <p>#2 (((((((((((“renal cell carcinoma”[Title/Abstract]) OR RCC[Title/Abstract]) OR "Grawitz tumor"[Title/Abstract]) OR hypernephroma[Title/Abstract]) OR nephrocarcinoma[Title/Abstract]) OR “nephroid carcinoma”[Title/Abstract]) OR “hypernephroid carcinoma”[Title/Abstract]) OR “Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract]) OR “renal adenocarcinoma”[Title/Abstract]) OR ((renal[Title/Abstract] AND “cell cancer”)[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND cancer)[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND carcinoma)[Title/Abstract])) OR “Carcinoma, Renal Cell”[MeSH Terms])</p> <p>#3 (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR “systematic review”[TIAB] OR “Review Literature as Topic”[MH] OR Review[Publication Type] OR “meta-analysis”[TIAB] OR “meta analyses”[TIAB] OR “meta-analyzes”[TIAB] OR “Meta-Analysis as Topic”[MH] OR “Meta-Analysis”[Publication Type])</p> <p>#1 and #2 and #3</p> <p>Data: 15/10/2018</p>	49
CENTRAL	(lenvatinib OR lenvima OR “E 7080”):ti,ab,kw AND (“renal cell carcinoma” OR “Grawitz tumor” OR nephrocarcinoma OR “collecting duct carcinoma” OR “renal cell cancer” OR RCC OR “renal adenocarcinoma” OR hypernephroma):ti,ab,kw	23

	Data: 15/10/2018	
Lilacs	(tw:(lenvatinib OR lenvima)) AND (tw:(renal OR kidney)) Data: 15/10/2018	59
Total		131

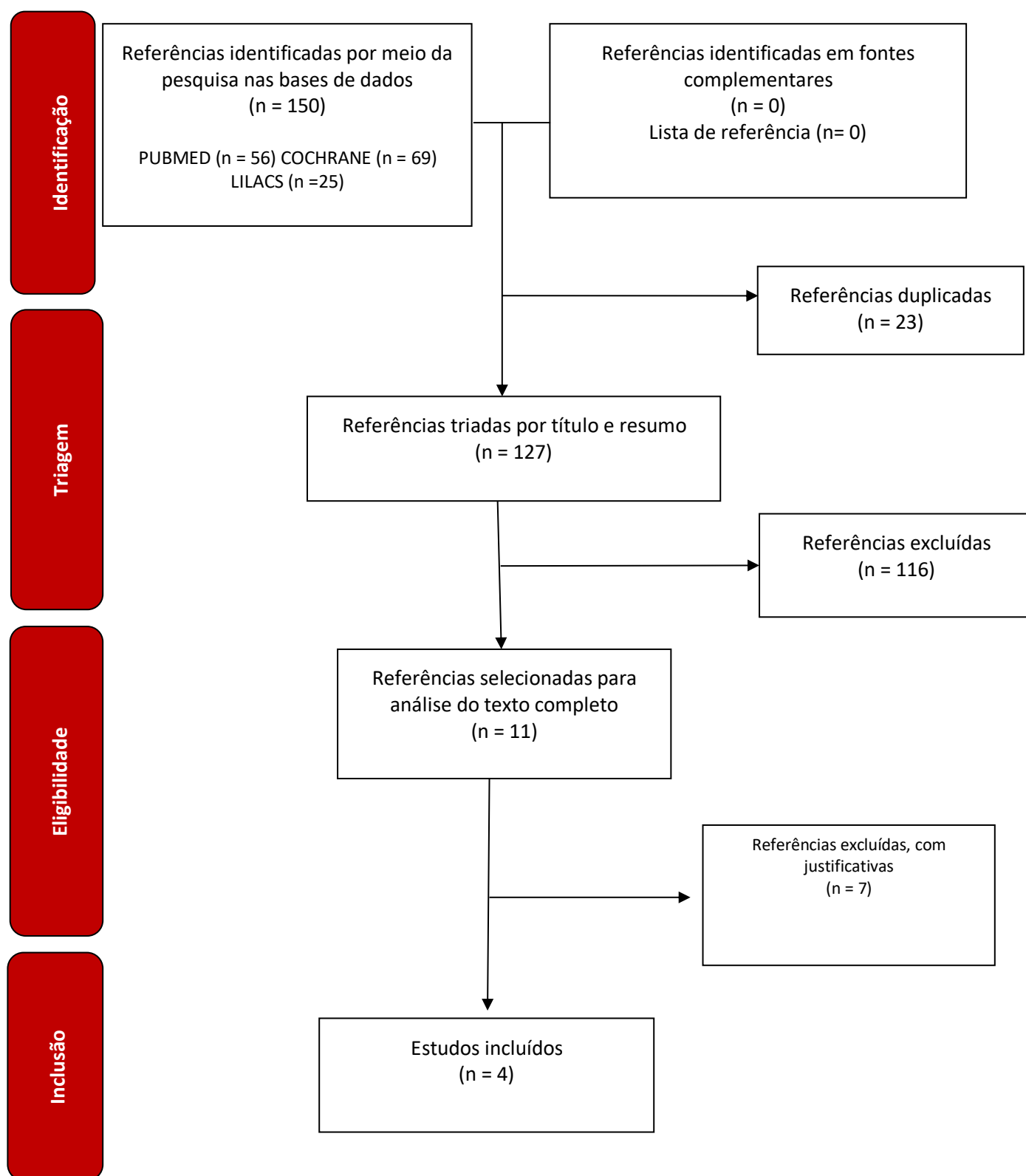
Quadro 4. Estratégia de busca nas bases de dados apresentadas pelo parecerista.

Base de dados	Estratégia de busca e data	Resultados
PubMed	("2019/05/04"[Date - Publication]) AND lenvatinib[TIAB] OR lenvima[TIAB] OR "E 7080"[TIAB] OR lenvatinib [Supplementary Concept] AND (((((((((((("renal cell carcinoma"[Title/Abstract]) OR RCC[Title/Abstract]) OR "Grawitz tumor"[Title/Abstract]) OR hypernephroma[Title/Abstract]) OR nephrocarcinoma[Title/Abstract]) OR "nephroid carcinoma"[Title/Abstract]) OR "hypernephroid carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "renal adenocarcinoma"[Title/Abstract]) OR ((renal[Title/Abstract] AND "cell cancer"[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND cancer)[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND carcinoma)[Title/Abstract])) OR "Carcinoma, Renal Cell"[MeSH Terms]) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR "systematic review"[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MH] OR Review[Publication Type] OR "meta-analysis"[TIAB] OR "meta analyses"[TIAB] OR "meta-analyzes"[TIAB] OR "Meta-Analysis as Topic"[MH] OR "Meta-Analysis"[Publication Type])	56
Cochrane Library	lenvatinib OR lenvima OR "E 7080":ti,ab,kw AND ("renal cell carcinoma" OR "Grawitz tumor" OR nephrocarcinoma OR "collecting duct carcinoma" OR "renal cell cancer" OR RCC OR "renal adenocarcinoma" OR hypernephroma):ti,ab,kw Filtro da data da busca: 04/05/2019	RS: 0 Trials: 69
LILACS	(tw:(lenvatinib OR lenvima)) AND (tw:(renal OR kidney)) Filtro da data da busca: 04/05/2019	25
Total		150

Não houve uma grande diferença entre o proponente e o parecerista sobre os resultados localizados e selecionados. Após a triagem de títulos e resumos, o proponente selecionou 30 estudos para leitura do texto completo, restando apenas quatro estudos para inclusão(MOTZER et al., 2015, 2016; RASSY, 2017; ZHU et al., 2016). A lista dos estudos excluídos não foi apresentada pelo proponente. Além dos

estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Considerando a mesma estratégia de busca empregada pelo proponente, o parecerista selecionou 11 referências para leitura completa e incluiu 4 estudos na revisão. Embora tenha ocorrido diferença no número de referências cujo estudo completo foi avaliado e nas referências avaliadas, o resultado das buscas foi igual. O novo fluxograma de seleção dos estudos pode ser visto na **Figura 10**

FIGURA 3. Fluxograma da seleção das evidências.



5.3. Resultados dos estudos incluídos

Descrição dos estudos

Motzer *et al.* 2015

Motzer *et al.*, 2015 conduziram um estudo de fase II, randomizado (três braços), aberto, multicêntrico (37 centros) conduzido em cinco países (República Tcheca, Polônia, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos) para avaliar a eficácia e segurança de lenvatinibe, everolimo ou lenvatinibe + everolimo em pacientes adultos (>18 anos) com CCR de células claras, avançado ou metastático, que tenham falhado previamente a pelo menos uma terapia-alvo VEGF prévia.

Os pacientes foram randomizados (1:1:1) para um dos três braços: lenvatinibe (24 mg/dia, via oral); everolimo (10 mg/dia, via oral); ou lenvatinibe (18 mg/dia, via oral) + everolimo (5 mg/dia, via oral) em ciclo contínuo de tratamento de 28 dias (até progressão da doença ou toxicidade inaceitável). Não foi permitido o cruzamento de pacientes de um braço para outro (*cross-over*). Foram permitidas reduções de dose sempre que necessário para diminuir efeitos tóxicos.

O desfecho primário avaliado foi SLP. Também foi avaliada SG, taxa de resposta objetiva (*objective response rate* – ORR) e segurança (relato de eventos adversos e descontinuações). A **Tabela 5** apresenta as principais características desse estudo e dos pacientes envolvidos. Os resultados foram publicados por Motzer *et al.* em 2015 (resultados globais) e em 2016 (análises *post-hoc*) (MOTZER *et al.*, 2015, 2016).

Tabela 5. Ensaio clínico avaliando o uso de lenvatinibe pacientes com CCR avançado.

Estudo	Intervenções (n)*	Desenho do estudo	Pacientes	Doses/Regime
Motzer <i>et al.</i> , 2015/2016	Lenvatinibe (n=52)	ECR fase II, randomizado em 3 braços, aberto, multicêntrico (37 centros), internacional (5 países)	Pacientes adultos (>18 anos) com CCR de células claras, avançado ou metastático, que tenham feito uso prévio de inibidor da angiogênese (terapia-alvo VEGF)	Lenvatinibe 24 mg/dia Via oral
	Everolimo (n=50)			Everolimo 10 mg/dia Via oral
	Lenvatinibe + Everolimo (n=51)	NCT01136733		Lenvatinibe 18 mg//dia Everolimo 5 mg/dia Via oral

CCR: carcinoma de células renais; ECR: ensaio clínico randomizado; VEGF: fator estimulador de crescimento endotelial vascular

*N= ITT (intenção de tratar)

Revisões sistemáticas

O proponente também descreveu dois estudos secundários que utilizaram os dados de Motzer *et al.* 2015. El Rassy *et al.* 2017 (RASSY, 2017) conduziram uma revisão sistemática com metanálise em rede (*network meta-analysis*) e Zhu *et al.*, 2016 (ZHU *et al.*, 2016) publicaram uma revisão sistemática com metanálise convencional (*pairwise meta-analysis*) avaliando o uso de lenvatinibe em diferentes tipos de câncer, incluindo o CCR avançado e metastático.

TABELA 6. REVISÕES SISTEMÁTICAS OU METANÁLISES AVALIANDO O USO DE LENVATINIBE

Estudo	Intervenções*	Desenho do estudo	Estudos incluídos	Pacientes	Principais desfechos
El Rassy <i>et al.</i>, 2017	Axitinibe Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe Lenvatinibe + verolimo Sorafenibe Sunitinibe Tensirolimo Placebo	Revisão sistemática com metanálise em rede (<i>network meta-analysis</i>) frequentista	ECR pivotais	Adultos com CCR avançado ou metastático que tenham recebido terapia prévia com inibidor de angiogênese	SLP SG Segurança
Zhu <i>et al.</i>, 2016	Lenvatinibe (isolado ou combinado com outras terapias)	Revisão sistemática com metanálise convencional	ECR de qualquer fase (I, II ou III)	Adultos com carcinomas (qualquer tipo) em uso de lenvatinibe	SLP SG Segurança

Nem todas as intervenções foram avaliadas quantitativamente pois os estudos primários não forneceram dados suficientes
CCR: carcinoma de células renais; ECR: ensaio clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global

Resultados de eficácia e segurança

Sobrevida Global

No estudo de (MOTZER *et al.*, 2015) durante a primeira avaliação (junho de 2014), não foram encontradas diferenças significativas entre a SG, sendo as medianas de 18,4 meses (IC 95%: 13,3 – não estimado) para lenvatinibe; de 17,5 meses para everolimo (IC 95%: 11,8 – não estimado) e de 25,5 meses para a combinação lenvatinibe + everolimo. Os hazard ratios (HR) foram de 0,55 para lenvatinibe + everolimo versus everolimo (IC 95%: 0,30-1,01; p=0,062), e de 0,74 para tanto para lenvatinibe + everolimo versus lenvatinibe (IC 95%: 0,40-1,36; p=0,30) quanto para lenvatinibe versus everolimo (IC 95%: 0,42-1,31; p=0,29).

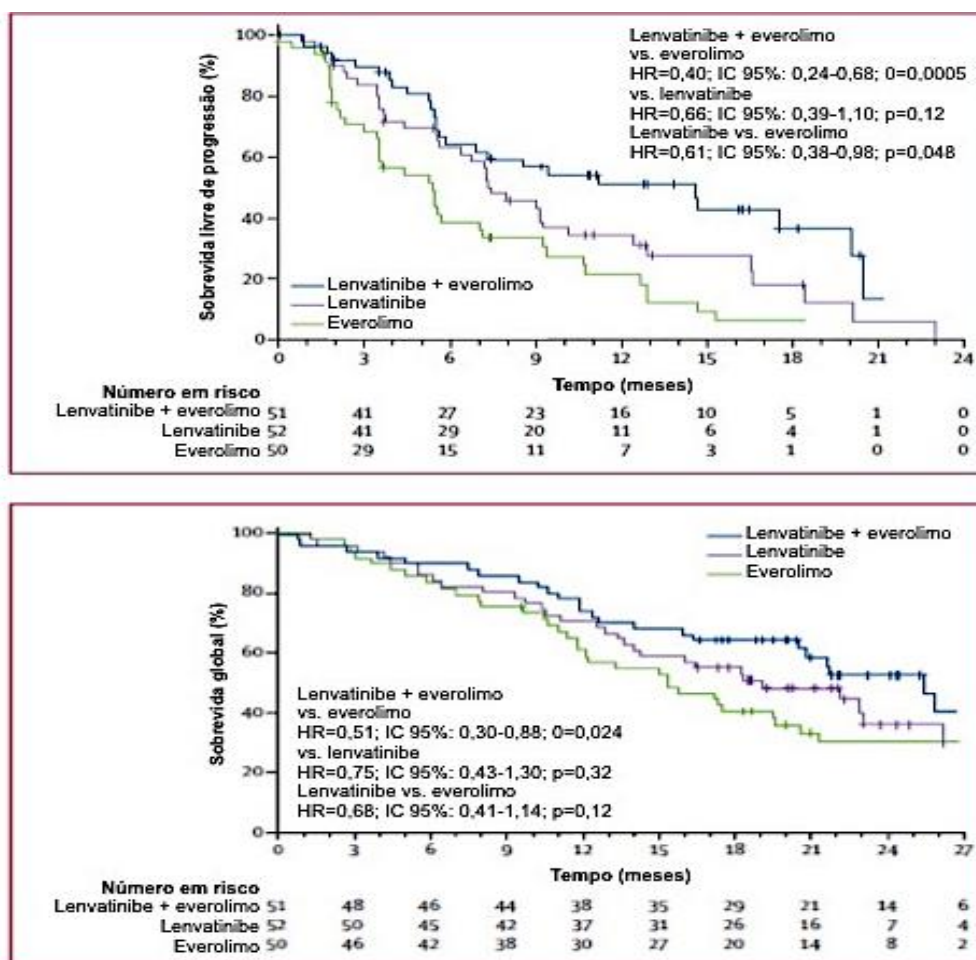
No entanto, em análise post-hoc atualizada conduzida em dezembro de 2014, foram reportadas diferenças para SG, mas apenas entre os grupos lenvatinibe + everolimo versus everolimo. Não foram observadas diferenças entre o grupo combinação e aqueles que receberam lenvatinibe isolado ou entre os grupos lenvatinibe versus everolimo. As médias de sobrevida foram 19,1 meses para lenvatinibe (IC 95%: 13,6-26,2), de 15,4 meses (IC 95%: 11,8-19,6) para everolimo, e de 25,5 meses (IC

95%:16,4 – não estimado) para a combinação lenvatinibe + everolimo. Os HRs para as comparações foram de 0,51 para lenvatinibe + everolimo versus everolimo (IC 95%: 0,30-0,88; $p=0,024$), de 0,75 para lenvatinibe + everolimo versus lenvatinibe (IC 95%: 0,43-1,30; $p=0,32$) e de 0,68 para lenvatinibe versus everolimo (IC 95%: 0,41-1,14; $p=0,12$).

Sobrevida Livre de Progressão

No estudo de (MOTZER et al., 2015) a combinação lenvatinibe + everolimo demonstrou prolongar significativamente a SLP comparada com everolimo isolado (HR= 0,40; intervalo de confiança; IC= 95%: 0,24-0,68; $p=0,0005$). O lenvatinibe isolado também prolongou a SLP quando comparado com everolimo isolado (HR = 0,61; IC 95%: 0,38-0,98; $p=0,048$) na análise primária do investigador. Não foram observadas diferença para SLP entre os grupos lenvatinibe + everolimo e lenvatinibe isolado (HR = 0,66; IC 95%: 0,39-1,10; $p=0,12$). A mediana de SLP foi de 7,4 meses para lenvatinibe (IC 95%: 5,6-10,2); de 5,5 meses (IC 95%: 3,7-7,1) para everolimo e de 14,6 meses (IC 95%: 5,9-20,1) para lenvatinibe + everolimo (**figura 5**)

FIGURA 4. CURVAS KAPLAN-MEIER DE (A) SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO – SLP; (B) SOBREVIDA GLOBAL - SG NA ANÁLISE ATUALIZADA COM REVISÃO RADIOLÓGICA INDEPENDENTE *POST-HOC*.



Na revisão em rede realizada por (RASSY, 2017) nos resultados para a SLP, as drogas lenvatinibe + everolimo, cabozantinibe e nivolumabe apresentaram o melhor perfil e foram significativamente superiores ao everolimo isolado. As demais terapias não apresentam diferença estatística contra o everolimo (**Figura 6**). Os HRs foram 0,40 para lenvatinibe + everolimo (IC 95%: 0,21-0,75), de 0,58 para cabozantinibe (IC 95%: 0,46-0,73) e de 0,88 para nivolumabe (IC 95%: 0,79-0,98). Com relação a SG, lenvatinibe + everolimo, tensirolimo e nivolumabe tiveram melhor perfil quando comparados com everolimo isolado (lenvatinibe + everolimo: HR = 0,55; IC 95%: 0,30-1,00; tensirolimo: HR = 0,63; IC 95%: 0,41-0,98; nivolumabe: HR = 0,73; IC 95%: 0,60-0,89) (**Figura 7**).

FIGURA 5. REDE DE COMPARAÇÕES DO ESTUDO DE EL RASSY ET AL., 2017

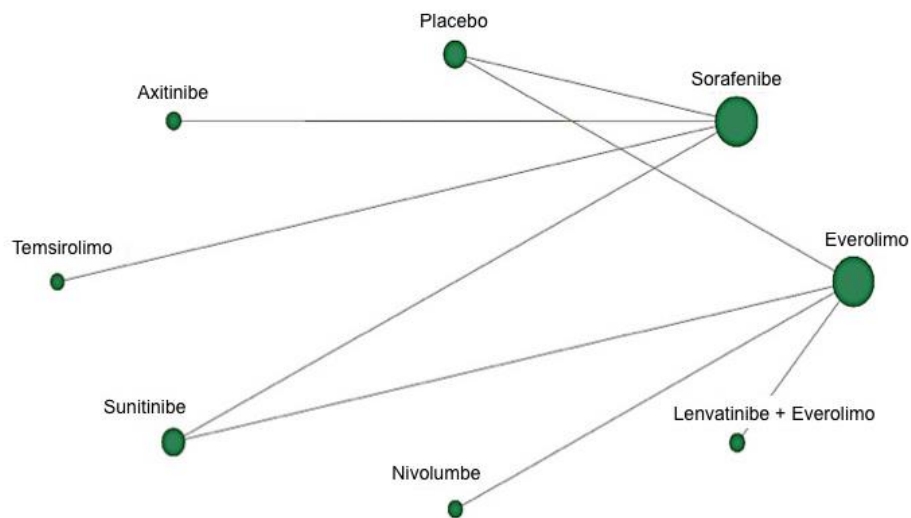
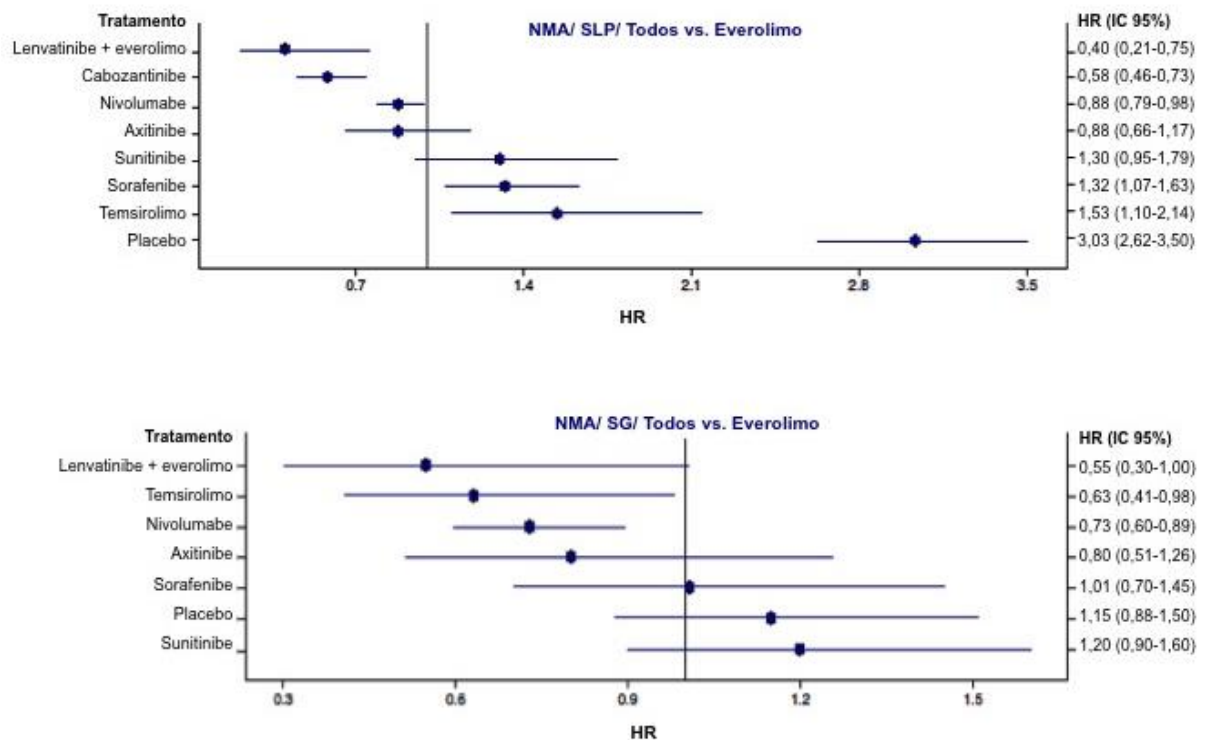


FIGURA 6. RESULTADOS DAS METANÁLISES DE EL RASSY ET AL., 2017 PARA SLP E SG



Na revisão sistemática de (ZHU et al., 2016) a SLP foi de 7,4 meses (IC 95%: 5,6-10,2) para lenvatinibe; de 5,5 meses (IC 95%: 3,5-7,1) para everolimo; e de 14,6 meses (IC 95%: 5,9-20,1) para a combinação lenvatinibe + everolimo - de acordo com dados do estudo (MOTZER et al., 2015). Análises de subgrupo

considerando os dados dos estudos de fase I (BOSS et al., 2012; MOLINA et al., 2014) para SLP revelaram uma média de $10,933 \pm 1,828$ meses (IC 95%: 7,350-14,515) para pacientes com CCR.

Taxa de resposta objetiva (objective response rate – ORR)

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

A duração mediana de resposta foi de 7,5 meses (IC 95%: 3,8 – não estimável) para o grupo lenvatinibe; 8,5 meses (IC 95%: 7,5-9,4) para o grupo everolimo e de 13,0 meses (IC 95%: 3,7 – não estimável) para o grupo lenvatinibe + everolimo. A **Tabela 8** apresenta um resumo dos principais resultados de eficácia do estudo.

TABELA 8. PRINCIPAIS RESULTADOS DE EFICÁCIA DO ESTUDO CLÍNICO.

	Lenvatinibe everolimo (n=51)	+	Lenvatinibe (n=52)	Everolimo (n=50)
Sobrevida livre de progressão				
Eventos	26 (51%)		38 (73%)	37 (74%)
Mediana (IC 95%) SLP (meses)	14,6 (5,9-20,1)		7,4 (5,6-10,2)	5,5 (3,5-7,1)
SLP (IC 95%)				
• Aos 6 meses	• 64% (48-76)		• 63% (48-75)	• 39% (24-53)
• Aos 12 meses	• 51% (35-65)		• 34% (21-48)	• 21% (10-36)
Resposta objetiva				
Eventos	22 (43%)		14 (27%)	3 (6%)
IC (95%)	29-58		16-41	1-17
Melhor resposta global	• 1 (2%)		• 0	• 0
• Resposta completa	• 21 (41%)		• 14 (27%)	• 3 (6%)
• Resposta parcial	• 21 (41%)		• 27 (52%)	• 31 (62%)
• Doença estável	• 2 (4%)		• 3 (6%)	• 12 (24%)
• Doença progressiva	• 6 (12%)		• 8 (15%)	• 4 (8%)
• Não avaliado				
Sobrevida global (em 13 de junho de 2014)				
Eventos	19 (37%)		26 (50%)	26 (52%)
Mediana (IC 95%) SG (meses)	25,5 (20,8-25,5)		18,4 (13,3-NA)	17,5 (11,8-NA)
SG (IC 95%)				
• Aos 12 meses	• 74% (60-84)		• 71% (57-82)	• 62% (47-74)
• Aos 18 meses	• 67% (51-78)		• 54% (39-67)	• 47% (31-62)
Sobrevida global (em 10 de dezembro de 2014)				
Eventos	24 (47%)		31 (60%)	33 (66%)

SG (meses) Mediana (IC 95%)	25,5 (16,4-NA)	19,1 (13,6-26,2)	15,4 (11,8-19,6)
SG (IC 95%)			
• Aos 12 meses	• 75% (60-84)	• 71% (77-82)	• 62% (47-74)
• Aos 18 meses	• 65% (50-76)	• 56% (41-68)	• 41% (27-54)

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; NA: não avaliado

Eventos adversos:

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

A respeito da descontinuação, 13 pacientes do grupo lenvatinibe (25%), 6 (12%) do grupo everolimo e 12 (24%) do grupo lenvatinibe + everolimo descontinuaram o estudo em função de eventos adversos. Todos os pacientes apresentaram ao menos um evento adverso emergente tratável. Quase todos os eventos adversos foram relacionados às terapias

Eventos de grau 3-4 ocorreram em poucos pacientes em uso de everolimo isolado (n=25; 50%) quando comparado a lenvatinibe (n=41; 79%) e combinação lenvatinibe + everolimo (n=36; 71%). Os eventos de grau 3 mais comuns foram diarreia, astenia/fadiga, e hipertensão, no grupo lenvatinibe + everolimo; proteinúria, hipertensão e diarreia, no grupo lenvatinibe; e anemia, dispneia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia, no grupo everolimo. Eventos de grau 3 sérios foram reportados em 23 (44%), 19 (38%) e 23 (45%) dos pacientes recebendo lenvatinibe, everolimo e lenvatinibe + everolimo, respectivamente. Duas mortes relacionadas à terapia foram reportadas no estudo: um paciente do grupo lenvatinibe + everolimo (hemorragia cerebral) e um paciente do grupo lenvatinibe (infarto do miocárdio).

Com relação à segurança, fadiga e diarreia foram os eventos adversos mais reportados entre todas as terapias avaliadas. Lenvatinibe + everolimo foi o tratamento mais associado à descontinuação por toxicidade (17,6%) e ocorrência de eventos adversos de grau 3-4 (70,6%) comparado a todas as outras terapias e placebo (**Tabela 9**).

Tabela 7. Principais resultados de segurança reportados

	Lenvatinibe + everolimo (n=51)			Lenvatinibe (n=52)			Everolimo (n=50)		
	<i>Grau 1-2</i>	<i>Grau 3</i>	<i>Grau 4</i>	<i>Grau 1-2</i>	<i>Grau 3</i>	<i>Grau 4</i>	<i>Grau 1-2</i>	<i>Grau 3</i>	<i>Grau 4</i>
Qualquer evento adverso	14 (28%)	29 (57%)	7 (14%)	8 (15%)	38 (73%)	3 (6%)	23 (46%)	21 (42%)	4 (8%)
Diarreia	33 (65%)	10 (20%)	0	31 (60%)	6 (12%)	0	16 (32%)	1 (2%)	0
Diminuição do apetite	23 (45%)	3 (6%)	0	28 (54%)	2 (4%)	0	9 (18%)	0	0
Fadiga ou astenia	23 (45%)	7 (14%)	0	22 (42%)	4 (8%)	0	18 (36%)	0	1 (2%)
Vômito	19 (37%)	3 (8%)	0	18 (35%)	2 (4%)	0	5 (10%)	0	0
Náusea	18 (35%)	3 (6%)	0	28 (54%)	4 (8%)	0	8 (16%)	0	0
Tosse	19 (37%)	0	0	8 (15%)	1 (2%)	0	15 (30%)	0	0
Hipercolesterolemia	16 (31%)	1 (2%)	0	5 (10%)	0	1 (2%)	8 (16%)	0	0
Perda de peso	15 (29%)	1 (2%)	0	22 (42%)	3 (6%)	0	4 (8%)	0	0
Estomatite	15 (29%)	0	0	12 (23%)	1 (2%)	0	20 (40%)	1 (2%)	0
Hipertrigliceridemia	14 (27%)	4 (8%)	0	5 (10%)	2 (4%)	0	8 (16%)	4 (8%)	0
Hipertensão	14 (27%)	7 (14%)	0	16 (31%)	9 (17%)	0	4 (8%)	1 (2%)	0
Edema periférico	14 (27%)	0	0	8 (15%)	0	0	9 (18%)	0	0
Dor abdominal	13 (26%)	2 (4%)	0	14 (27%)	2 (4%)	0	5 (10%)	0	0
Hipotireoidismo	12 (24%)	0	0	18 (35%)	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0
Artralgia	12 (24%)	0	0	13 (25%)	0	0	7 (14%)	0	0
Dispneia	11 (22%)	0	1 (2%)	10 (19%)	1 (2%)	0	7 (14%)	4 (8%)	0
Disfonia	10 (20%)	0	0	19 (37%)	0	0	2 (4%)	0	0
Pirexia	10 (20%)	1 (2%)	0	5 (10%)	0	0	4 (8%)	1 (2%)	0
Epistaxe	9 (18%)	0	0	4 (8%)	0	0	11 (22%)	0	0
Proteinúria	9 (18%)	2 (4%)	0	6 (12%)	10 (19%)	0	6 (12%)	1 (2%)	0
Rash	9 (18%)	0	0	9 (17%)	0	0	11 (22%)	0	0
Hiperglicemia	8 (16%)	0	0	3 (6%)	0	0	6 (12%)	4 (8%)	1 (2%)
Dor nas costas	8 (16%)	2 (4%)	0	11 (21%)	0	0	7 (14%)	0	0
Cefaleia	8 (16%)	1 (2%)	0	11 (21%)	2 (4%)	0	4 (8%)	1 (2%)	0
Insônia	8 (16%)	1 (2%)	0	7 (14%)	0	0	1 (2%)	0	0
Aumento do hormônio estimulante da tireoide	7 (14%)	0	0	2 (4%)	0	0	1 (2%)	0	0
Dor torácica musculoesquelética	7 (14%)	1 (2%)	0	5 (10%)	1 (2%)	0	2 (4%)	0	0
Constipação	6 (12%)	19 (37%)	0	19 (37%)	0	0	9 (18%)	0	0
Dispepsia	6 (12%)	0	0	5 (10%)	1 (2%)	0	5 (10%)	0	0
Nasofaringite	6 (12%)	0	0	3 (6%)	0	0	6 (12%)	0	0
Dor oral	6 (12%)	0	0	5 (10%)	0	0	1 (2%)	0	0
Prurido	6 (12%)	0	0	3 (6%)	0	0	7 (14%)	0	0

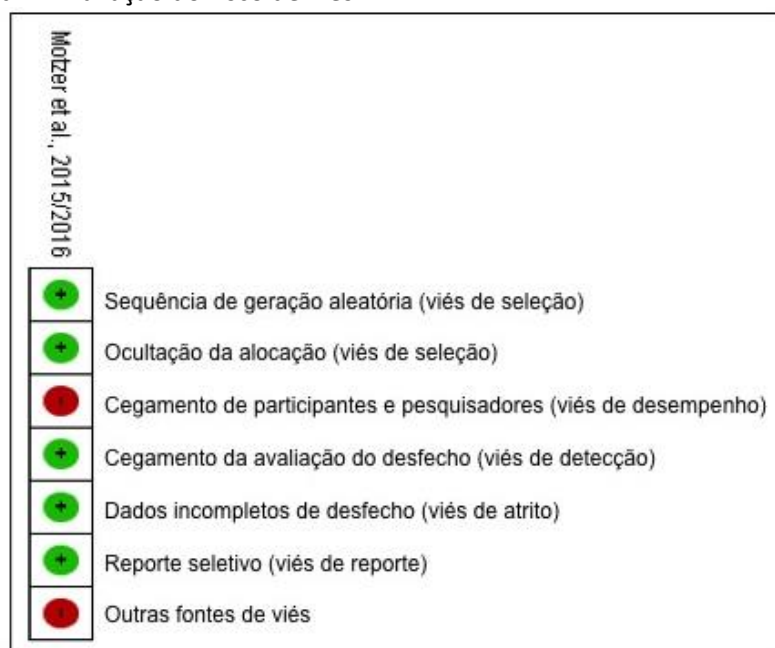
Pele seca	5 (10%)	0	0	3 (6%)	0	0	3 (6%)	0	0
Ulcerações na boca	5 (10%)	0	0	0	0	0	4 (8%)	1 (2%)	0
Dor musculoesquelética	5 (10%)	0	0	6 (12%)	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0
Dor nas extremidades	5 (10%)	0	0	5 (10%)	1 (2%)	0	3 (6%)	0	0
Dor de dente	5 (10%)	0	0	3 (6%)	0	0	1 (2%)	0	0
Anemia	4 (8%)	4 (8%)	0	3 (6%)	1 (2%)	0	7 (14%)	6 (12%)	0

- Avaliação da qualidade metodológica**

Ensaio clínico randomizado:

A avaliação crítica foi feita pelo proponente por meio da ferramenta Rob 2.0 (HIGGINS et al., 2019). (**Figura 8**). O estudo de Motzer et al, 2015 apresentou um baixo risco de viés. De acordo com o proponente, o estudo descreve adequadamente a randomização (1:1:1) e a sequência de alocação (baixo risco de viés para o domínio de seleção). No entanto, por se tratar de um câncer raro, não foi possível realizar o cegamento dos profissionais e dos pacientes (alto risco de viés para esse domínio). Apesar disso, os desfechos do estudo foram avaliados de forma objetiva e seus resultados reportados adequadamente (baixo risco de viés para os domínios de detecção e atrito). O parecerista refez a avaliação e concorda com a avaliação do proponente.

Figura 7. Avaliação do risco de viés

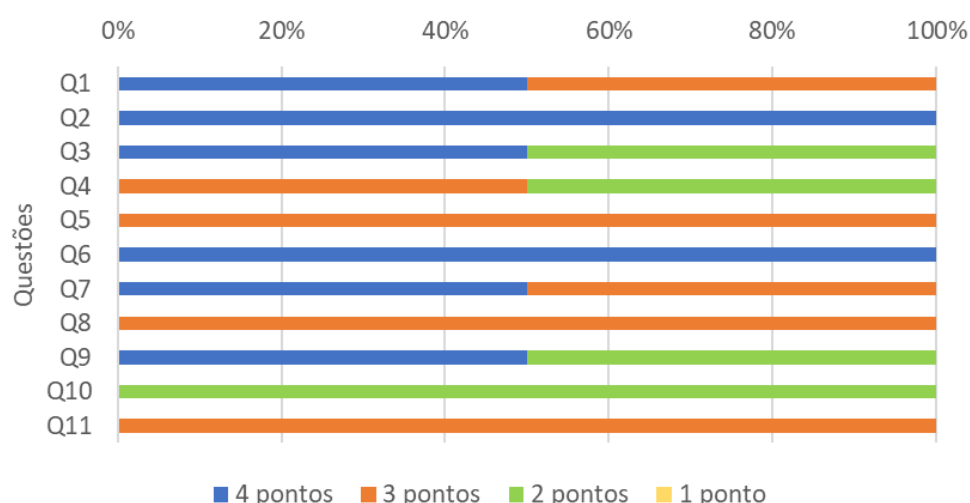


- **Revisões sistemáticas e metanálises**

O proponente avaliou a qualidade metodológica das revisões e metanálises por meio da ferramenta AMSTAR (**Tabela 11**). Os dois estudos obtiveram uma pontuação razoável, pois descreveram com detalhes o desenho da revisão sistemática. A avaliação do risco de viés e a qualidade dos estudos primários foram pouco reportados. Nenhum dos domínios apresentou pontuação mínima. O parecerista concorda com a avaliação do proponente.

TABELA 8. PONTUAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS OU METANÁLISES DE ACORDO COM AMSTAR

Estudos	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Total
El Rassy, 2017	4	4	2	2	3	4	4	3	4	2	3	35
Zhu, 2016	3	4	4	3	3	4	3	3	2	2	3	34



Nota: A Tabela apresenta a pontuação individual de cada estudo incluído de acordo com ferramenta AMSTAR para cada uma das 11 questões. Pontuação mínima = 11 pontos; máxima = 44 pontos.
O gráfico sintetiza as pontuações atingidas (em porcentagem) pelos estudos incluídos para as 11 questões.

Qualidade da evidência

Não foi apresentada uma avaliação da qualidade da evidência pelo proponente. Dessa forma, o parecerista realizou a avaliação de acordo com o proposto pelas Diretrizes Metodológicas de PTC, correspondentes à metodologia GRADE (MCMaster University, 2015). Para cada desfecho, o parecerista apresentou a qualidade global da evidência. A qualidade da evidência foi moderada para todos os desfechos avaliados. No **ANEXO 4** está disposta a graduação da qualidade da evidência, de acordo com os Critérios GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) (GUYATT; OXMAN; VIST; KUNZ *et al.*, 2008), para essa comparação.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

- Segundo o proponente, o objetivo desta análise econômica completa foi determinar os custos e efeitos de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo para o Sistema de Saúde Suplementar no Brasil, no tratamento de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica, quando comparado ao nivolumabe, tencirolimo ou everolimo.
- A seguinte pergunta de pesquisa orientou esta análise: Da perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil e considerando custos e efeitos em saúde, os lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo são preferíveis à(s) alternativa(s) nivolumabe, tencirolimo ou everolimo, atualmente disponíveis no sistema para tratamento de CCR avançado, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica?
- A população considerada nesta análise é aquela indicada para o uso aprovado de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou seja, pacientes com CCR avançado, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica.
- O desenvolvimento da presente análise econômica seguiu a Diretriz para elaboração de Estudos de avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil.
- Tencirolimo e nivolumabe foram considerados as melhores opções de comparadores para o cenário base da análise econômica. Ainda, optou-se por realizar uma análise de cenário incluindo o everolimo, visando a comparação de custos, uma vez que tal medicamento é um dos braços comparadores do ensaio clínico pivotal de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo.
- Assim, adotou-se um modelo de Markov com estrutura baseada em coorte, considerando três estados de saúde segundo a progressão da doença, que é considerada uma determinante chave na qualidade de vida de pacientes com CCR avançado. Foram considerados os seguintes estados de saúde: Sem progressão, em tratamento de segunda linha; Progressão após o tratamento; e Morte.
- A Figura 9 representa visualmente esse tipo de modelo. Esses estados de saúde foram modelados ao longo do tempo a partir das curvas de SG e de SLP, obtidas a partir dos estudos das alternativas estudadas.

FIGURA 8. ESTRUTURA DO MODELO DE MARKOV



- De forma a simular adequadamente o curso natural do CCR avançado e o provável impacto do lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo sobre o mesmo, foi selecionado um tempo horizonte de 20 anos. O modelo considerou custos do medicamento, administração, manejo de eventos adversos e manejo da doença.
- De forma a obter HRs de comparação entre lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e os comparadores nivolumabe e tensirolimo, foi realizada uma comparação indireta pelo método de Bucher (tabela 12) Os resultados obtidos foram os seguintes:

TABELA 9. COMPARAÇÃO INDIRETA - SLP E SG

Comparação	HR (IC 95%) – SG	HR (IC 95%) - SLP
Lenvatinibe + everolimo <i>versus</i> Nivolumabe	0,75 (0,40-1,42)	0,455 (0,238-0,867)
Lenvatinibe + everolimo <i>versus</i> tensirolimo	0,873 (0,415-1,835)	0,261 (0,127-0,536)

- O modelo foi estruturado de forma similar ao utilizado pelo NICE na análise de recomendação de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo, para a indicação de interesse. Os estados de saúde incluídos no modelo do NICE foram doença pré-progressiva, progressão da doença e óbito. O horizonte temporal foi de 20 anos.
- Lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo demonstrou menor custo para o tratamento de CCR avançado quando comparado Nivolumabe, e maior custo quando comparado ao tensirolimo. O custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, em relação ao Nivolumabe, foi de -195.854,00 BRL, sendo o RCEI de -899.577 BRL/QALY. Por sua vez, o custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, comparado ao tensirolimo, foi de 58.107,00 BRL e o RCEI de 2.980.724,57 BRL/QALY.
- Análises de sensibilidade determinística e probabilística também foram desenvolvidas para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros sobre o resultado encontrado. Segundo o proponente, tais análises demonstraram que os resultados da análise de custo-efetividade são robustos
- *Sobrevida livre de progressão e sobrevida global:* a mortalidade considerada foi determinada a partir do dado de SG do estudo clínico. Ainda, foi traduzida pela transição para o estado de saúde “morte” no modelo de Markov.
- *Eventos adversos:* Para obter as probabilidades de transição para lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, foram utilizadas curvas de sobrevida digitalizadas a partir do estudo clínico pivotal (MOTZER et al., 2015, 2016). De forma conservadora, assumiu-se uma distribuição linear após o tempo de seguimento do estudo. Foram utilizados dados da metanálise de rede publicada por El Rassy, *et al.*, a partir da qual foi realizada uma comparação indireta. Para o cenário com comparação contra everolimo, foi utilizado o HR publicado no estudo de comparação direta (MOTZER et al., 2015, 2016).
- Em todas as comparações, os HRs foram aplicados às respectivas curvas de sobrevida do lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo. Os eventos adversos considerados no estudo estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 10. Frequência de eventos adversos: lenvatinibe + everolimo e comparadores

Eventos adversos (Grau 3-4; ≥5%)	Lenvatinibe + everolimo	Nivolumabe	Tensirolimo	Everolimo
Hipertensão	14,0%	NR	NR	2,0%
Diarreia	20,0%	1,0%	2,0%	2,0%
Fadiga	14,0%	2,0%	6,0%	2,0%
Vômito	8,0%	NR	2,0%	0,0%
Anemia	8,0%	2,0%	9,0%	12,0%
Náusea	6,0%	<0,01	2,0%	0,0%
Diminuição do apetite	6,0%	<0,01	1,0%	0,0%
Hipertrigliceridemia	8,0%	0,0%	3,0%	8,0%
Constipação	37,0%	NR	0,0%	0,0%
Dispneia	2,0%	1,0%	5,0%	8,0%
Hiperglicemia	0,0%	1,0%	8,0%	8,0%

NR: não reportado pelo estudo.

Fontes: Motzer *et al.* para a combinação de lenvatinibe e everolimo e para everolimo em monoterapia ;

CHECKMATE-025 para o nivolumabe ;

INTORSECT para o tensirolimo

- Para todos os cálculos, a dose e posologia foram obtidas a partir das respectivas bulas. No caso do nivolumabe, a dose média de cada ciclo foi estimada considerando a massa corpórea média de 67,18 kg, referente a um brasileiro adulto (≥18 anos), obtido de fontes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
- Foram utilizados os preços de fábrica, com cálculo de 18% de ICMS, apresentados na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com atualização de outubro de 2018. Para medicamentos com várias apresentações disponíveis, considerou-se média do preço CMED 18% ICMS.
- Para os medicamentos com administração por via endovenosa, foram incluídos os custos de aquisição dos fármacos, acrescidos dos custos relativos à infusão, punção e taxas de atendimento médico para administração dos medicamentos. Os materiais para infusão e punção foram estimados a partir das recomendações nas bulas e utilizando os preços a partir da Tabela SIMPRO, atualização de agosto 2018. As taxas médicas para o planejamento do primeiro dia de tratamento e dias subsequentes, assim como taxa ambulatorial, foram obtidas a partir da tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM).
- A Tabela 14 apresenta os custos relacionados à droga e à administração do lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo, assim como para cada comparador. Em relação ao nivolumabe, os custos foram calculados considerando um cenário com desperdício de medicamento ao final do tratamento (cenário base) e outro sem desperdício (análise de cenário). Optou-se por tal abordagem para refletir o fato de o tratamento de um brasileiro adulto não utilizar quantidade inteira de ampolas de nivolumabe, acarretando no descarte do material não utilizado, uma vez que a bula recomenda a não reutilização de ampolas previamente abertas.

Tabela 11. Lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo: custo tratamento

Ciclo	Custo das drogas	Materiais	Taxas	Total
1 e seguintes	4.408,01 BRL	-	-	4.408,01 BRL

Tabela 12. Nivolumabe: custo do tratamento

Ciclo	Custo da droga		Materiais	Taxas	Total	
	<i>Desperdício</i>	<i>Sem desperdício</i>			<i>Desperdício</i>	<i>Sem desperdício</i>
1	9.671,36 BRL	8.121,52 BRL	1.033,89 BRL	164,50 BRL	10.869,74 BRL	9.319,90 BRL
2 e seguintes	9.671,36 BRL	8.121,52 BRL	1.033,89 BRL	41,50 BRL	10.746,74 BRL	9.196,90 BRL

Tabela 13. Tensirolimo: custo do tratamento

Ciclo	Custo da droga	Custo pré-medicação (Difenidramina)	Materiais	Taxas	Total
1	3.365,19 BRL	14,86 BRL	1.198,28 BRL	164,50 BRL	4.742,64 BRL
2 e seguintes	3.365,19 BRL	14,86 BRL	1.198,28 BRL	R\$ 41,50 BRL	4.619,64 BRL

Tabela 14. Everolimo: custo do tratamento

Ciclo	Custo da droga	Materiais	Taxas	Total
1 e seguintes	2.097,22 BRL	-	-	2.097,22 BRL

- Custo do manejo da doença

O custo de tratamento sem a progressão da doença considerou a terapia e a administração relacionadas à intervenção e aos comparadores, uma vez que se assumiu que o tratamento seria interrompido após a progressão da doença. Por sua vez, o custo de tratamento em pós-progressão foi calculado utilizando apenas os custos de cuidados paliativos. O uso de recursos de pós-progressão, relacionado ao manejo da doença, foi estimado por um oncologista e enfermeira especialista.

A **Tabela 18** apresenta os custos de manejo da doença pré-progressão e pós-progressão, considerados os mesmos para a intervenção e para cada um dos comparadores.

Tabela 15. Custo com manejo da doença - pacientes sem progressão e pós-progressão

Estado de saúde	Custo total
Sem progressão, em tratamento de 2ª linha	1.630,01 BRL
Progressão após o tratamento	4.307,14 BRL

- Custo de eventos adversos

Para cada evento adverso, um médico especialista estimou o uso de recursos para tratá-lo durante um ciclo de uma semana. A **Tabela 19** apresenta tais custos, que foram considerados os mesmos para a intervenção e para cada um dos comparadores.

Tabela 16. Eventos adversos: custo total

Eventos adversos (Grau 3-4; $\geq 5\%$)	Custo total
Hipertensão	0,00 BRL
Diarreia	63,70 BRL
Fadiga	0,00 BRL
Vômito	1.401,53 BRL
Anemia	184,27 BRL
Náusea	80,95 BRL
Diminuição do apetite	27,50 BRL
Hipertrigliceridemia	22,28 BRL
Constipação	53,16 BRL
Dispneia	693,04 BRL
Hiperglicemia	58,74 BRL

Cálculo dos resultados

Foi realizada uma simulação com os pacientes em cada ciclo no tempo horizonte e atribuídos os custos em cada ciclo. Os resultados de custo são calculados por estado de saúde (progressão e pós-progressão), assim como custo total para cada comparador.

Os benefícios em saúde são medidos em termos de diferença de anos de vida. O resultado determinístico final é apresentado sob a forma de taxa de custo-efetividade incremental (RCEI).

- **Análise de sensibilidade de cenários**

Os resultados são apresentados para os seguintes cenários alternativos:

- Everolimo monoterapia como comparador: embora não coberto pelo Rol de Procedimentos, este é o comparador direto no estudo clínico pivotal conduzido por Motzer *et al.* Por este motivo, foi realizada uma análise de cenários com esse comparador.
- Cenário considerando não desperdício no uso do medicamento nivolumabe.

- **Análise de sensibilidade determinística**

Para os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística, foram consideradas variações de 20% como valores máximos e mínimos a serem testados. Os resultados

foram apresentados sob forma de gráfico de tornado. A **Tabela 20** apresenta os valores mínimos e máximos considerados na análise

Tabela 17. Análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Tamanho amostral	39	87
Horizonte temporal	0,04	0,06
Número total de ciclos	0,04	0,06
Idade	Ver os <i>inputs</i> clínicos	Ver os <i>inputs</i> clínicos
Taxa de desconto de custos	Ver os <i>inputs</i> clínicos	Ver os <i>inputs</i> clínicos
Taxa de desconto de desfechos	Ver os <i>inputs</i> clínicos	Ver os <i>inputs</i> clínicos
Transições do Lenvatinibe	Ver os <i>inputs</i> clínicos	Ver os <i>inputs</i> clínicos
Transições do Nivolumabe	1,14	3,33
Transições do Everolimo	1,00	1,00
Transições de Tensirolimo	1,00	1,00
SG HR lenv+evero vs everolimo	1,47	4,17
SG HR lenv+evero vs nivolumabe	1,15	4,20
SG HR lenv+evero vs tensirolimo	1,87	7,87
SLP HR lenvatinibe + everolimo vs. Everolimo	0,65	1,43
SLP HR lenv+evero vs nivolumabe	0,65	1,43
SLP HR lenv+evero vs. tensirolimo	0,65	1,43
HR de persistência com Lenvatinibe: doença livre de progressão	0,65	1,43
HR de persistência com Lenvatinibe: doença progredida	0,65	1,43
HR de persistência com Nivolumabe: doença livre de progressão	0,65	1,43
HR de persistência com Nivolumabe: doença progredida	0,65	1,43
HR de persistência com Everolimo: doença livre de progressão	0,65	1,43
HR de persistência com Everolimo: doença progredida	2852,63	6296,42
HR de persistência com Tensirolimo: doença livre de progressão	0,00	0,00
HR de persistência com Tensirolimo: doença progredida	0,00	0,00
Custo de Lenvatinibe por ciclo (BRL)	80%	100%
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (BRL) – indução	5255,82	11600,81
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (BRL) – manutenção	775,53	1711,78
Adesão ao Lenvatinibe	695,93	1536,08
Custo de Nivolumabe por ciclo (BRL)	80%	100%
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (BRL) – indução	1357,20	2995,65
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (BRL) – manutenção	0,00	0,00
Adesão ao Nivolumabe	0,00	0,00
Custo de Everolimo por ciclo (BRL)	80%	100%
Custos de administração por ciclo com Everolimo (BRL) – indução	2182,46	4817,19
Custos de administração por ciclo com Everolimo (BRL) – manutenção	881,92	1946,59
Adesão ao Everolimo	802,32	1770,90
Custo de Tensirolimo por ciclo (BRL)	80%	100%
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (BRL) – indução	0,00	0,00
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (BRL) – manutenção	0,00	0,00
Adesão ao Tensirolimo	960,55	2120,16

Custo total de doença livre de progressão com Lenvatinibe	960,55	2120,16
Custo total de doença progredida com Lenvatinibe	960,55	2120,16
Custo total de doença livre de progressão com Nivolumabe	960,55	2120,16
Custo total de doença progredida com Nivolumabe	960,55	2120,16
Custo total de doença livre de progressão com Everolimo	960,55	2120,16
Custo total de doença progredida com Everolimo	97,66	215,55
Custo total de doença livre de progressão com Tensirolimo	6,56	14,49
Custo total de doença progredida com Tensirolimo	55,97	123,54
Custo total de eventos adversos com Lenvatinibe	53,35	117,77
Custo total de eventos adversos com Nivolumabe	0,39	0,92
Custo total de eventos adversos com Everolimo	0,36	0,83
Custo total de eventos adversos com Tensirolimo	0,14	0,01
<i>Utility</i> : doença livre de progressão	0,01	0,01
<i>Utility</i> : doença progredida	0,05	0,01
<i>Disutility</i> total por eventos adversos com Lenvatinibe	0,03	0,01
<i>Disutility</i> total por eventos adversos com Nivolumabe	39	87
<i>Disutility</i> total por eventos adversos com Everolimo	0,04	0,06
<i>Disutility</i> total por eventos adversos com Tensirolimo	0,04	0,06

- **Análise de sensibilidade probabilística**

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo ser custo-efetivo quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada um dos parâmetros mais sensíveis do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo, a partir das distribuições definidas, e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade. A incerteza dos pontos determinísticos dos parâmetros de custo foi modelada utilizando distribuições gama, enquanto a incerteza da porcentagem de adesão, de *utilities* e de *disutilities* foi definida através de distribuições beta. Por fim, utilizou-se a distribuição de Dirichlet para o cálculo das incertezas das matrizes de transição no modelo.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-utilidade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza. O resultado também é apresentado sob forma de uma curva de aceitabilidade (disponibilidade a pagar), a qual mostra a probabilidade de custo-efetividade perante um determinado limiar de disposição a pagar.

- **Resultados**

Cenários base sem desperdício

Os custos totais de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e de cada comparador estão representados na **Tabela 21**. No horizonte temporal considerado, o custo do tratamento total foi de 174.969,00 BRL para lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, de 299.809,00 BRL para nivolumabe e de 236.017,00 BRL para tensirolimo.

Tabela 18. Custos totais da intervenção e de cada comparador

Medicamento	Custos totais (BRL)
Lenvatinibe + everolimo	294.984,00
Nivolumabe	306.838,00
Tensirolimo	236.692,00

Assim, o custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo em relação ao nivolumabe foi de -11.854,00 BRL, sendo o RCEI de -53.843,33 BRL/QALY incremental, enquanto o custo incremental comparado ao tensirolimo foi de 58.292,00 BRL, com RCEI de 2.990.187,05 BRL/QALY.

Cenários base com desperdício

Os custos totais de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e de cada comparador estão representados na **Tabela 22**. No horizonte temporal considerado, o custo do tratamento total foi de 294.984,00 BRL para lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, de 490.838,00 BRL para nivolumabe e de 236.877,00 BRL para tensirolimo.

Assim, o custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, em relação ao nivolumabe, foi de -195.854,00 BRL, sendo o RCEI de -899.577 BRL/QALY. Por sua vez, o custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, comparado ao tensirolimo, foi de 58.107,00 BRL, sendo o RCEI de 2.980.724,57 BRL/QALY.

Tabela 19. Custos totais da intervenção e de cada comparador – cenário com desperdício.

Medicamento	Custos totais (BRL)
Lenvatinibe + everolimo	294.984,00
Nivolumabe	490.838,00
Tensirolimo	236.877,00

Análise de cenário com everolimo

No tempo horizonte considerado, o custo do tratamento total foi de 294.984,00 BRL para lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e de 145.126,00 BRL para everolimo (análise de cenário). Assim, o custo incremental foi de 34.085,00 BRL, com RCEI de 149.858,08 BRL/QALY incremental.

Resultado da análise de sensibilidade determinística

Considerando o nivolumabe como comparador, no cenário base com desperdício, a análise de sensibilidade determinística evidenciou um RCEI de 202.459,00 BRL/QALY. Os parâmetros mais sensíveis foram o custo do nivolumabe por ciclo (BRL), o HR de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo *versus* nivolumabe para o desfecho de SLP e o custo do lenvatinibe (Lenvima®) por ciclo (BRL) (**Figura 10**).

FIGURA 9. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA – CUSTO-UTILIDADE: CENÁRIO NIVOLUMABE COM DESPÉRDÍCIO

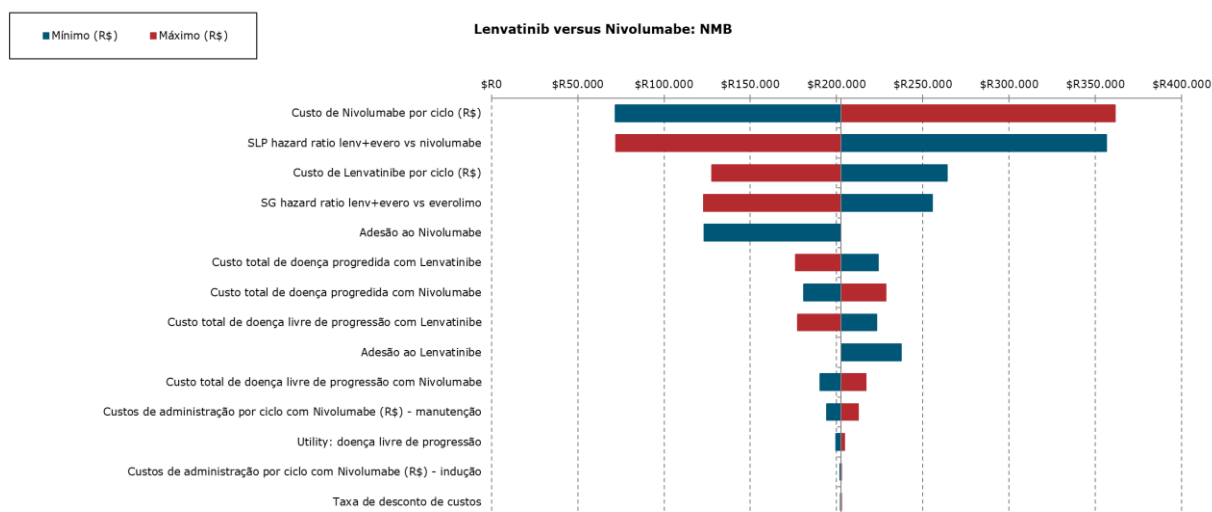


Tabela 20. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo: nivolumabe como comparador; cenário com desperdício

Parâmetro	Mínimo (BRL)	Máximo (BRL)	Diferença (BRL)
Custo de Nivolumabe por ciclo (R\$)	71.602,04	361.335,45	289.733,41
SLP hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	356.304,56	71.963,54	284.341,03
Custo de Lenvatinibe por ciclo (R\$)	264.144,50	127.566,69	136.577,81
SG hazard ratio lenv+evero vs everolimo	255.420,95	122.891,68	132.529,27
Adesão ao Nivolumabe	123.315,35	202.459,45	79.144,10
Custo total de doença progredida com Lenvatinibe	224.036,14	176.262,87	47.773,26
Custo total de doença progredida com Nivolumabe	181.029,01	228.478,48	47.449,47
Custo total de doença livre de progressão com Lenvatinibe	223.230,32	177.241,23	45.989,09
Adesão ao Lenvatinibe	237.423,08	202.459,45	34.963,62
Custo total de doença livre de progressão com Nivolumabe	190.409,65	217.089,30	26.679,65
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) – manutenção	194.108,66	212.598,28	18.489,62
Utility: doença livre de progressão	199.601,65	204.647,83	5.046,18
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) – indução	202.036,60	202.972,85	936,25
Taxa de desconto de custos	202.143,66	202.768,49	624,83
Custo total de eventos adversos com Nivolumabe	202.377,13	202.559,41	182,28
Custo total de eventos adversos com Lenvatinibe	202.512,70	202.394,81	117,90
Taxa de desconto de desfechos	202.515,41	202.404,74	110,66
Disutility total por eventos adversos com Lenvatinibe	202.506,92	202.584,37	77,45
Utility: doença progredida	202.419,35	202.495,08	75,73
Disutility total por eventos adversos com Nivolumabe	202.456,37	202.456,49	0,12
SG hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	202.459,45	202.459,45	0,00
SG hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
SLP hazard ratio lenvatinibe + everolimo vs. Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
SLP hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
HR de persistência com Lenvatinibe: doença livre de progressão	202.459,45	202.459,45	0,00
HR de persistência com Nivolumabe: doença livre de progressão	202.459,45	202.459,45	0,00
HR de persistência com Everolimo: doença livre de progressão	202.459,45	202.459,45	0,00

HR de persistência com Tensirolimo: doença livre de progressão	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) – indução	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) – manutenção	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo de Everolimo por ciclo (R\$)	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) – indução	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) – manutenção	202.459,45	202.459,45	0,00
Adesão ao Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo de Tensirolimo por ciclo (R\$)	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) – indução	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) – manutenção	202.459,45	202.459,45	0,00
Adesão ao Tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de doença progredida com Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de doença progredida com Tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de eventos adversos com Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de eventos adversos com Tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Disutility total por eventos adversos com Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Disutility total por eventos adversos com Tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00

HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; BRL: real brasileiro; lev+evero: lenvatinibe + everolimo

Considerando o nivolumabe como comparador, no cenário base sem desperdício, a análise de sensibilidade determinística resultou em um RCEI de 18.459,00 BRL/QALY. Os parâmetros mais sensíveis foram o HR de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo *versus* nivolumabe para o desfecho de SLP, o custo do nivolumabe por ciclo (BRL) e o custo do lenvatinibe (Lenvima®) por ciclo (BRL) (**Figura 11**).

FIGURA 10. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA – CUSTO-UTILIDADE – CENÁRIO NIVOLUMABE SEM DESPÉRDÍCIO

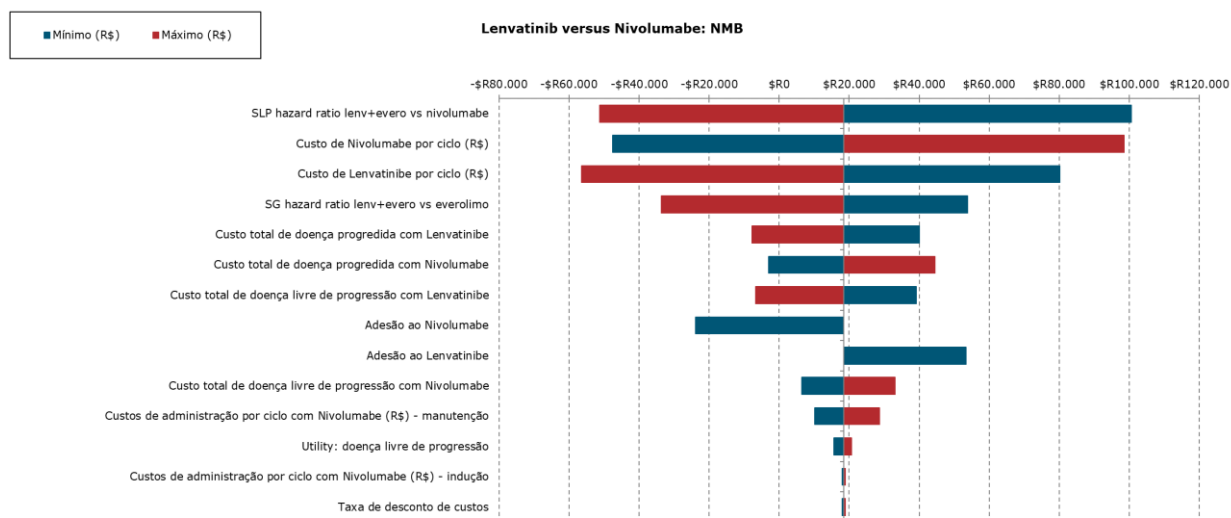


Tabela 21. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo: nivolumabe como comparador; cenário sem desperdício

Parâmetro	Mínimo (BRL)	Máximo (BRL)	Diferença (BRL)
SLP hazard ratio lenv+evero vs Nivolumabe	100.598,04	-51.212,92	151.810,96
Custo de Nivolumabe por ciclo (R\$)	-47.473,07	98.509,11	145.982,18
Custo de Lenvatinibe por ciclo (R\$)	80.144,49	-56.433,32	136.577,81
SG hazard ratio lenv+evero vs everolimo	53.877,39	-33.570,48	87.447,87
Custo total de doença progredida com Lenvatinibe	40.036,12	-7.737,14	47.773,26
Custo total de doença progredida com Nivolumabe	-2.971,00	44.478,47	47.449,47
Custo total de doença livre de progressão com Lenvatinibe	39.230,30	-6.758,79	45.989,09
Adesão ao Nivolumabe	-23.884,66	18.459,44	42.344,10
Adesão ao Lenvatinibe	53.423,06	18.459,44	34.963,62
Custo total de doença livre de progressão com Nivolumabe	6.409,64	33.089,29	26.679,65
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) – manutenção	10.108,65	28.598,26	18.489,62
Utility: doença livre de progressão	15.601,63	20.647,81	5.046,18
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) – indução	18.036,58	18.972,83	936,25
Taxa de desconto de custos	18.044,12	18.866,12	822,00
Custo total de eventos adversos com Nivolumabe	18.377,11	18.559,39	182,28
Custo total de eventos adversos com Lenvatinibe	18.512,69	18.394,79	117,90
Taxa de desconto de desfechos	18.515,39	18.404,73	110,66
Disutility total por eventos adversos com Lenvatinibe	18.506,91	18.584,35	77,45
Utility: doença progredida	18.419,34	18.495,06	75,73
Disutility total por eventos adversos com Nivolumabe	18.456,35	18.456,47	0,12
SG hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	18.459,44	18.459,44	0,00
SG hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
SLP hazard ratio lenvatinibe + everolimo vs. Everolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
SLP hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
HR de persistência com Lenvatinibe: doença livre de progressão	18.459,44	18.459,44	0,00
HR de persistência com Nivolumabe: doença livre de progressão	18.459,44	18.459,44	0,00
HR de persistência com Everolimo: doença livre de progressão	18.459,44	18.459,44	0,00
HR de persistência com Tensirolimo: doença livre de progressão	18.459,44	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) – indução	18.459,44	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) – manutenção	18.459,44	18.459,44	0,00
Custo de Everolimo por ciclo (R\$)	18.459,44	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) – indução	18.459,44	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) – manutenção	18.459,44	18.459,44	0,00
Adesão ao Everolimo	18.459,44	18.459,44	0,00

Custo de Tensirolimo por ciclo (R\$)	18.459,44	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) – indução	18.459,44	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) – manutenção	18.459,44	18.459,44	0,00
Adesão ao Tensirolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Everolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
Custo total de doença progredida com Everolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Tensirolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
Custo total de doença progredida com Tensirolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
Custo total de eventos adversos com Everolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
Custo total de eventos adversos com Tensirolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
Disutility total por eventos adversos com Everolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
Disutility total por eventos adversos com Tensirolimo	18.459,44	18.459,44	0,00

HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; BRL: real brasileiro; lev+evero: lenvatinibe + everolimo

Considerando o tensirolimo como comparador, no cenário base com desperdício, a análise de sensibilidade determinística evidenciou um RCEI de -57.522,00 BRL/QALY. Os parâmetros mais sensíveis foram o custo do lenvatinibe (Lenvima®) por ciclo (BRL), o HR de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo *versus* nivolumabe para o desfecho de SLP e o custo do tensirolimo por ciclo (BRL) (Figura 12).

FIGURA 11. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA – CUSTO-UTILIDADE: CENÁRIO TENSIROLIMO COM DESPERDÍCIO

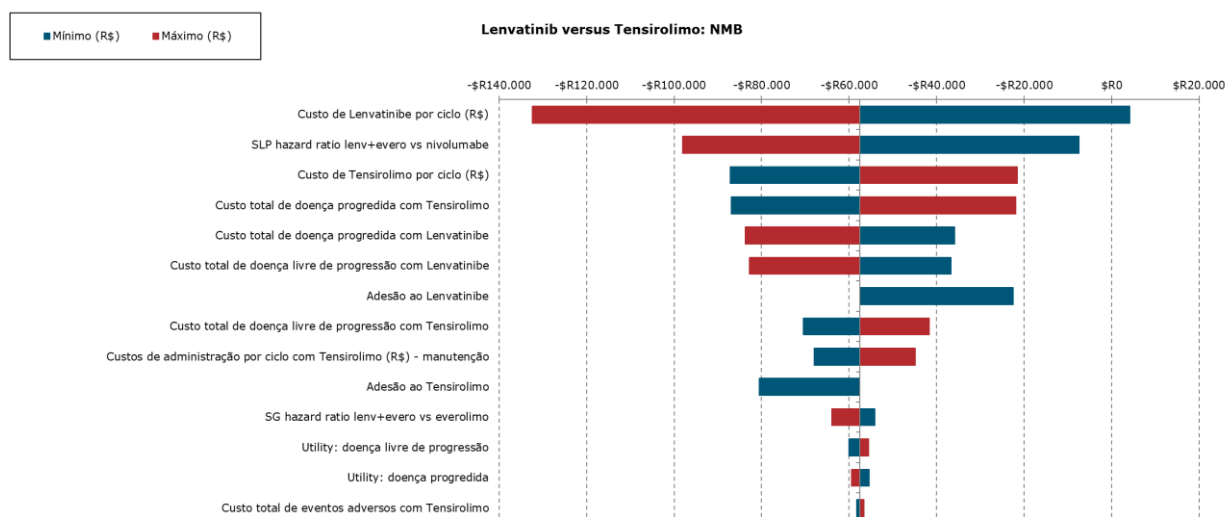


Tabela 22. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo – tensirolimo como comparador; cenário com desperdício

Parâmetro	Mínimo (R\$)	Máximo (R\$)	Diferença (R\$)
Custo de Lenvatinibe por ciclo (R\$)	4.162,60	-132.415,21	136.577,81
SLP hazard ratio lenv+evero vs Nivolumabe	-7.489,60	-98.018,48	90.528,88
Custo de Tensirolimo por ciclo (R\$)	-87.130,99	-21.574,26	65.556,73
Custo total de doença progredida com Tensirolimo	-86.867,23	-21.894,50	64.972,73
Custo total de doença progredida com Lenvatinibe	-35.945,76	-83.719,03	47.773,26
Custo total de doença livre de progressão com Lenvatinibe	-36.751,58	-82.740,67	45.989,09
Adesão ao Lenvatinibe	-22.558,82	-57.522,45	34.963,62
Custo total de doença livre de progressão com Tensirolimo	-70.525,21	-41.735,59	28.789,63
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) – manutenção	-67.945,77	-44.867,33	23.078,45
Adesão ao Tensirolimo	-80.485,42	-57.522,45	22.962,97
SG hazard ratio lenv+evero vs everolimo	-54.133,31	-63.992,41	9.859,10
Utility: doença livre de progressão	-60.067,97	-55.573,20	4.494,77
Utility: doença progredida	-55.392,34	-59.414,85	4.022,51
Custo total de eventos adversos com Tensirolimo	-58.244,70	-56.645,55	1.599,15
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) – indução	-58.003,31	-56.938,63	1.064,68
Taxa de desconto de custos	-57.746,81	-57.302,34	444,47
Custo total de eventos adversos com Lenvatinibe	-57.469,20	-57.587,09	117,90
Disutility total por eventos adversos com Lenvatinibe	-57.474,98	-57.397,53	77,45
Disutility total por eventos adversos com Tensirolimo	-57.533,43	-57.547,63	14,20
Taxa de desconto de desfechos	-57.520,05	-57.524,80	4,76
SG hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
SG hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
SLP hazard ratio lenvatinibe + everolimo vs. Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
SLP hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
HR de persistência com Lenvatinibe: doença livre de progressão	-57.522,45	-57.522,45	0,00
HR de persistência com Nivolumabe: doença livre de progressão	-57.522,45	-57.522,45	0,00
HR de persistência com Everolimo: doença livre de progressão	-57.522,45	-57.522,45	0,00
HR de persistência com Tensirolimo: doença livre de progressão	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) – indução	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) – manutenção	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo de Nivolumabe por ciclo (R\$)	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) – indução	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) – manutenção	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Adesão ao Nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo de Everolimo por ciclo (R\$)	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) – indução	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) – manutenção	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Adesão ao Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de doença progredida com Nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de doença progredida com Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de eventos adversos com Nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de eventos adversos com Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Disutility total por eventos adversos com Nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Disutility total por eventos adversos com Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00

HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; BRL: real brasileiro; lev+evero: lenvatinibe + everolimo

Considerando o tensirolimo como comparador, no cenário base sem desperdício, a análise de sensibilidade determinística resultou em um RCEI de -57.707,00 BRL/QALY. Os parâmetros mais sensíveis foram o custo do lenvatinibe (Lenvima®) por ciclo (BRL), o HR de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo *versus* nivolumabe para o desfecho de SLP e o custo total de doença progredida com tensirolimo.

FIGURA 12. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA – CUSTO-UTILIDADE – CENÁRIO TENSIOLOLIMO SEM DESPERDÍCIO

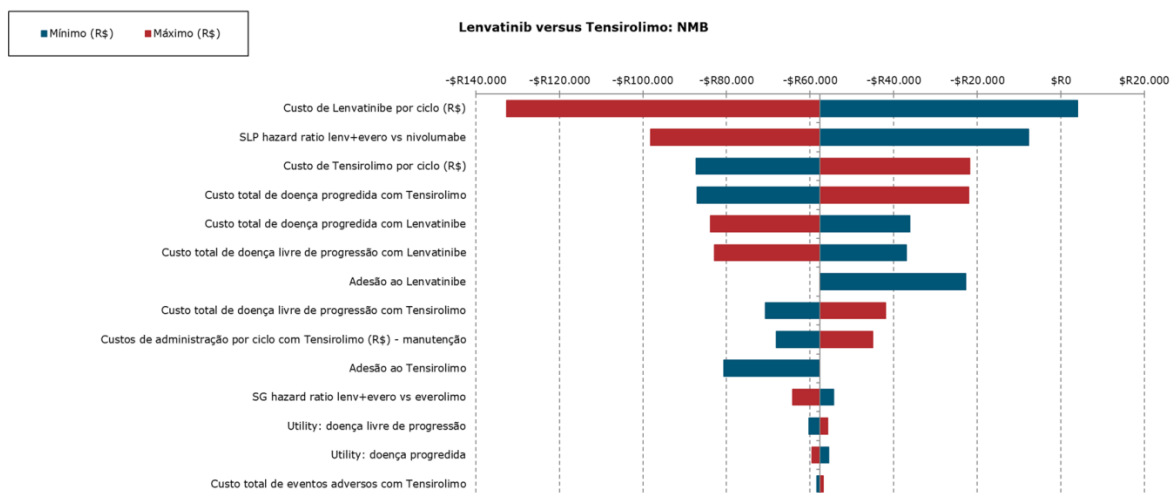


Tabela 23. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo – tensirolimo como comparador; cenário sem desperdício.

Parâmetro	Mínimo (BRL)	Máximo (BRL)	Diferença (BRL)
Custo de Lenvatinib por ciclo (R\$)	3.978,14	-132.599,67	136.577,81
SLP hazard ratio lenv+evero vs Nivolumabe	-7.753,91	-98.138,32	90.384,41
Custo de Tensirolimo por ciclo (R\$)	-87.250,37	-21.837,75	65.412,62
Custo total de doença progredida com Tensirolimo	-87.051,69	-22.078,96	64.972,73
Custo total de doença progredida com Lenvatinib	-36.130,23	-83.903,49	47.773,26
Custo total de doença livre de progressão com Lenvatinib	-36.936,05	-82.925,14	45.989,09
Adesão ao Lenvatinib	-22.743,29	-57.706,91	34.963,62
Custo total de doença livre de progressão com Tensirolimo	-70.709,68	-41.920,05	28.789,63
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) – manutenção	-68.130,24	-45.051,79	23.078,45
Adesão ao Tensirolimo	-80.632,99	-57.706,91	22.926,08
SG hazard ratio lenv+evero vs everolimo	-54.323,19	-64.166,55	9.843,37
Utility: doença livre de progressão	-60.252,44	-55.757,66	4.494,77
Utility: doença progredida	-55.576,81	-59.599,32	4.022,51
Custo total de eventos adversos com Tensirolimo	-58.429,16	-56.830,01	1.599,15
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) – indução	-58.187,77	-57.123,09	1.064,68
Taxa de desconto de custos	-57.931,40	-57.486,68	444,72
Custo total de eventos adversos com Lenvatinib	-57.653,66	-57.771,56	117,90
Disutility total por eventos adversos com Lenvatinib	-57.659,44	-57.582,00	77,45
Disutility total por eventos adversos com Tensirolimo	-57.717,90	-57.732,10	14,20
Taxa de desconto de desfechos	-57.704,51	-57.709,27	4,76
SG hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
SG hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
SLP hazard ratio lenvatinib + everolimo vs. Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
SLP hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
HR de persistência com Lenvatinib: doença livre de progressão	-57.706,91	-57.706,91	0,00
HR de persistência com Nivolumabe: doença livre de progressão	-57.706,91	-57.706,91	0,00
HR de persistência com Everolimo: doença livre de progressão	-57.706,91	-57.706,91	0,00
HR de persistência com Tensirolimo: doença livre de progressão	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinib (R\$) – indução	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinib (R\$) – manutenção	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo de Nivolumabe por ciclo (R\$)	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) – indução	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) – manutenção	-57.706,91	-57.706,91	0,00

Adesão ao Nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo de Everolimo por ciclo (R\$)	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) – indução	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) – manutenção	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Adesão ao Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de doença progredida com Nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de doença progredida com Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de eventos adversos com Nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de eventos adversos com Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Disutility total por eventos adversos com Nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Disutility total por eventos adversos com Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00

HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; BRL: real brasileiro; lev+evero: lenvatinibe + everolimo

Resultado da análise de sensibilidade probabilística

Uma análise de sensibilidade probabilística foi desenvolvida a fim de avaliar a robustez do modelo e probabilidade de custo – efetividade. Os resultados da análise são mostrados nas Figuras 14 e 15. Um limiar de disposição de 30.000,00 BRL foi utilizado.

FIGURA 13. AVALIAÇÃO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – CENÁRIO SEM DESPERDÍCIO.

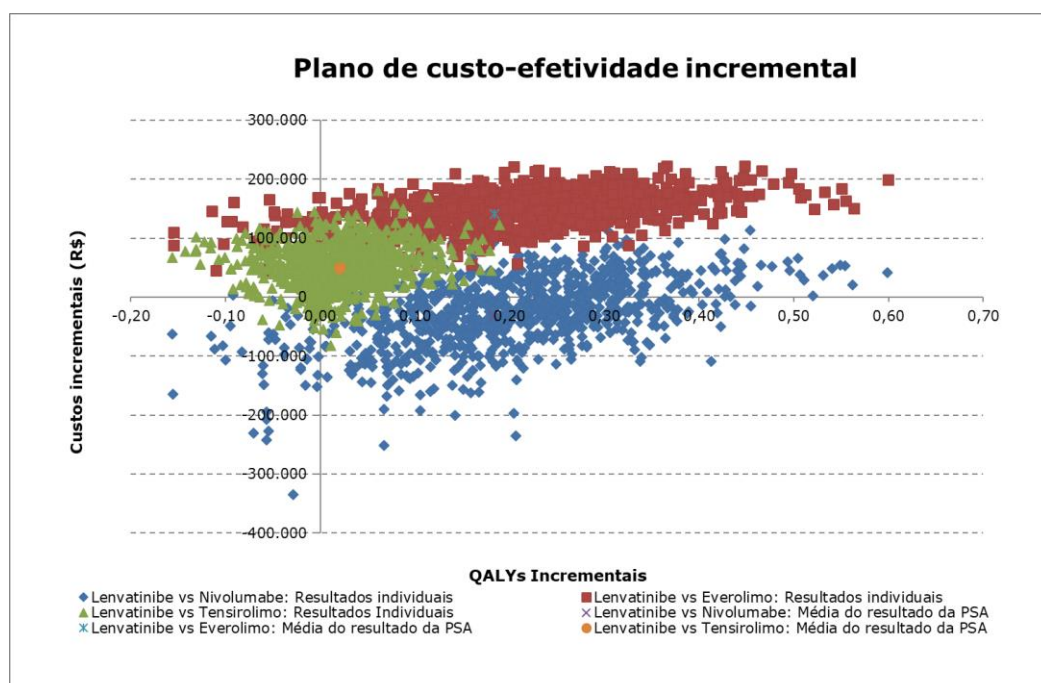
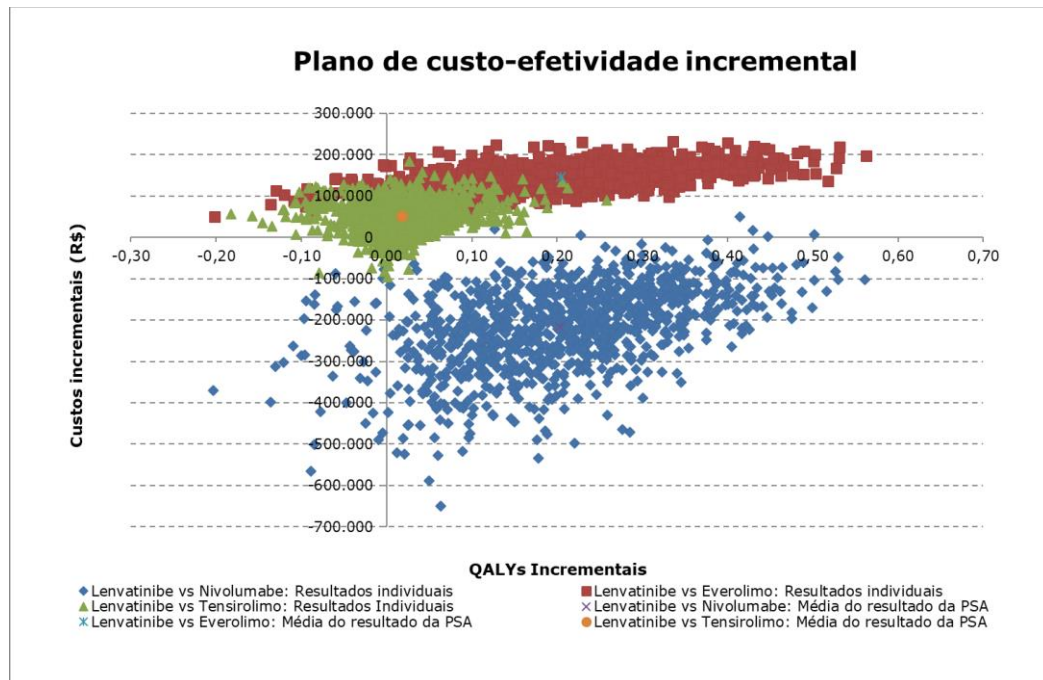


FIGURA 14. AVALIAÇÃO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – CENÁRIO COM DESPERDÍCIO



Avaliação crítica da análise econômica:

Uma série de limitações agrega incertezas à análise submetida pelos proponentes. Algumas limitações foram reportadas pelo proponente:

- Os custos de eventos adversos e de *utilities* foram aplicados no primeiro ciclo do modelo utilizando a estratégia *one off-cost*. Foi utilizada tal abordagem para aproximar o impacto total dos eventos adversos, frente à limitação de ausência de dados de distribuição de eventos adversos ao longo do seguimento dos estudos utilizados. De forma a detalhar este parâmetro dependente do tempo, são necessários dados adicionais para o lenvatinibe (Lenvima®) combinado com everolimo, que permitam a realização de sua comparação a outras alternativas terapêuticas.
- O uso de dados de comparações indiretas em modelos de avaliação econômica (devido à ausência de estudos de comparação direta) é uma estratégia aceita por agências de avaliação de tecnologia em saúde. Visando contornar tal limitação, foram realizadas análises de sensibilidade (determinística e probabilística) e de cenário, na qual everolimo foi considerado um comparador elegível.
- Assumiu-se uma distribuição linear para as curvas de SG e SLP após tempo de seguimento do estudo clínico - uma abordagem mais conservadora. Na prática, pode acontecer que as curvas

sejam mais longas nos grupos de tratamento. Para maior precisão dos dados, é necessária a geração de dados adicionais.

Seguem abaixo limitações da avaliação econômica não reportadas pelo proponente:

- Para a comparação lenvatinibe em combinação com everolimo comparado ao everolimo, foram utilizados os dados do estudo de Motzer(MOTZER et al., 2015). Trata-se de um estudo de fase 2, aberto, portanto, propenso a resultados superestimados devido ao viés de ausência de cegamento.
- Não foi possível verificar a fonte dos custos de hospitalização, acompanhamento e eventos adversos.
- Com relação aos custos do tratamento, acredita-se que os custos possam estar subestimados, uma vez que os valores considerados estão abaixo do valor CMED disponível em junho de 2020 (CMED, 2020). Como os demandantes utilizaram informações da CMED de abril de 2018, devido a flutuação do Dólar e à inflação, os valores da AIO devem ser interpretados com cautela.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para simular o impacto econômico após a introdução do lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo no mercado de saúde privado brasileiro, comparado ao nivolumabe e ao tensiolimo. O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde.

Cenários

- Um cenário simula o reembolso de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo para o tratamento de CCR avançado, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica, utilizando diferentes valores de *market share*, enquanto outro cenário representa a prática utilizada atualmente para a doença.
- Cenário 1 (proposto): Considera o reembolso de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo. Para refletir a realidade de uma possível incorporação, um *market share* progressivo foi incluído.

- Cenário 2 (referência): Representa o cenário atual, em que o reembolso do novo tratamento não é realizado. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário referência representa o impacto orçamentário adicional.
- Os mesmos comparadores utilizados na análise econômica foram considerados também no impacto orçamentário: nivolumabe e tensirolimo.
- Para cada cenário um *market share* foi proposto refletindo cada um dos cinco anos do tempo horizonte

Tabela 24. Market share: cenário 1

Cenário 1 – com reembolso	2021	2022	2023	2024	2025
Lenvatinibe + everolimo	20%	25%	30%	35%	40%
Nivolumabe*	40%	37,5%	35%	32,5%	30%
Tensirolimo*	40%	37,5%	35%	32,5%	30%

*Realizou-se o seguinte cálculo: $[100\% - (\% \text{ de Market share de lenvatinibe + everolimo})] * 0,5$.

Tabela 25. Market share: cenário 2

Cenário 2 – sem reembolso	2021	2022	2023	2024	2025
Lenvatinibe + everolimo	0%	0%	0%	0%	0%
Nivolumabe*	50%	50%	50%	50%	50%
Tensirolimo*	50%	50%	50%	50%	50%

Realizou-se o seguinte cálculo: $[100\% - (\% \text{ de Market share de lenvatinibe + everolimo})] * 0,5$.

- A estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento de CCR avançado com lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo no Brasil foi realizada a partir do método epidemiológico, no qual os dados de incidência e prevalência da condição são aplicados à projeção da população brasileira.
- Segundo dados do IBGE, a estimativa anual da população brasileira acima de 18 anos para o ano de 2019 é de 156.387.668 habitantes. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que, no Brasil, a incidência de pacientes com CCR é de 4,3 a cada 100.000 habitantes, sendo 16% apresentam carcinoma metastático. Aplicando tal incidência sobre a estimativa anual da população brasileira, foram obtidos os novos casos previstos de pacientes com a indicação de interesse.
- Assumiu-se que a totalidade destes novos pacientes foram considerados elegíveis para o tratamento em primeira linha com sunitinibe ou pazopanibe. Posteriormente, foram aplicadas as taxas de progressão da doença após o tratamento em primeira linha, obtidas para ambos os

medicamentos a partir do estudo clínico conduzido por (MOTZER et al., 2015), alcançando-se, assim, o número de pacientes elegíveis para o tratamento em segunda linha com lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo. Por fim, considerou-se que apenas 24,3% realizam tratamento no sistema suplementar.

- A Tabela 29 descreve o número de pacientes elegíveis para o tratamento com lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo após falha em primeira linha com sunitinibe ou pazopanibe.

Tabela 26. População elegível ao tratamento com lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo.

Ano	População elegível Lenvatinibe + everolimo
2021	210
2022	265
2023	322
2024	380
2025	438

O impacto econômico estimado da incorporação do lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo no Sistema de Saúde Suplementar, dados os parâmetros considerados, é de -113.652.496,19 BRL em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre -2.738.540,64 BRL (2021) e -30.824.239,90 BRL (2025) (**Tabela 30**).

A **Tabela 30** descreve o impacto orçamentário considerando a proporção de pacientes e *market share* nos cenários de incorporação e não incorporação do lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo.

Tabela 27. Impacto orçamentário em cinco anos

Ano	Custo do tratamento		Impacto orçamentário
	Cenário 2 – sem reembolso	Cenário 1 – com reembolso	
2020	R\$226.337.284,23	R\$211.559.300,56	-R\$ 14.777.983,67
2021	R\$228.892.865,93	R\$210.211.812,97	-R\$ 18.681.052,96
2022	R\$231.366.445,50	R\$208.706.925,00	-R\$ 22.659.520,49
2023	R\$233.760.897,46	R\$207.051.198,31	-R\$ 26.709.699,16
2024	R\$236.049.616,21	R\$205.225.376,31	-R\$ 30.824.239,90
Total	R\$1.156.407.109,34	R\$1.042.754.613,15	-R\$113.652.496,19

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para simular o impacto econômico em cinco anos da incorporação de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo para o

tratamento em segunda linha da CCR avançado, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Observou-se que, para o cenário proposto (210, 265, 322, 380 e 438 pacientes elegíveis ao tratamento nos anos 1 a 5, respectivamente; e distribuição de mercado de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo igual a 20%, 25%, 30%, 35% e 40% nos anos 1 a 5, respectivamente), estimou-se que a incorporação de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo geraria uma **economia** no orçamento do Sistema de Saúde Suplementar de **R\$ 113.652.496,19**, frente ao uso dos comparadores considerados na análise (nivolumabe e tensirolimo).

Análise crítica do impacto orçamentário

Além das limitações reportadas pelo proponente, pode-se dizer que:

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

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em janeiro de 2018, o NICE recomendou o uso de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo como uma opção terapêutica para pacientes adultos com CCR avançado, após uma terapia prévia VEGF, mediante as seguintes condições: pontuação de 0 ou 1 no *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status; fornecimento de lenvatinibe (Lenvima®) com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE NICE., 2018).

A agência concluiu que os comparadores relevantes para lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo foram axitinibe, nivolumabe e cabozantinibe. Devido à ausência de estudos de comparação direta entre lenvatinibe (Lenvima®) e axitinibe, nivolumabe ou cabozantinibe, foi realizada uma comparação indireta por meio de uma metanálise em rede. A metanálise incluiu os ensaios clínicos randomizados HOPE 205 (lenvatinibe [Lenvima®] + everolimo versus everolimo), CHECKMATE-025 (nivolumabe versus everolimo) e METEOR (lenvatinibe [Lenvima®] + everolimo, nivolumabe e cabozantinibe versus everolimo) (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE NICE., 2018). A agência observou que a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo foi considerada mais eficaz e menos onerosa quando comparada a nivolumabe e cabozantinibe. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo encontrou-se entre 20.000 GBP e 30.000 GBP por ano de vida ajustado pela qualidade, quando comparado com axitinibe (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE NICE., 2018).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

A CADTH publicou, em novembro de 2018, uma recomendação inicial não indicando o reembolso do lenvatinibe (Lenvima®), em combinação com everolimo como uma opção para o tratamento de CCR de células claras avançado ou metastático, após terapia prévia com VEGF (CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH CADTH., 2018).

Essa recomendação inicial foi tomada mediante a ausência de dados robustos na comparação entre lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e everolimo em monoterapia, principalmente referentes a desfechos relevantes como SG, SLP e qualidade de vida. A agência percebeu alto nível de incerteza em torno da magnitude dos benefícios de SLP e SG, dadas as limitações nas evidências do estudo clínico de fase II disponível, HOPE-205 (CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH CADTH., 2018). Devido à existência de outras opções terapêuticas para o tratamento de progressão após terapia com VEGF, o CADTH levantou incertezas acerca da combinação configurar uma necessidade médica não atendida. O processo de avaliação está em andamento e o relatório de recomendação final ainda não foi publicado.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

Em novembro de 2017 a PBAC não recomendou a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo para o tratamento de CCR de células claras em estágio IV, após o tratamento de primeira linha com inibidor de tirosina quinase. A justificativa da agência foi que tanto a necessidade médica quanto o posicionamento no fluxograma de tratamento não estavam bem estabelecidos. Ainda, não foi possível

a realização do cálculo de custo-efetividade do lenvatinibe (Lenvima®), uma vez que a ausência de posicionamento no fluxo de tratamento não possibilitou o estabelecimento de comparadores (PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE PBAC., 2018).

A indicação da combinação foi alterada em sua ressubmissão, realizada em março de 2018, para o tratamento de pacientes adultos com CCR de células claras em estágio IV, após o uso de inibidor de tirosina quinase, em pacientes impossibilitados de seguir o tratamento com Nivolumabe, ou que descontinuaram o mesmo devido à ausência de resposta ou à presença de eventos adversos.

Como resultado da comparação indireta com cabozantinibe (considerado pelo PBAC como o comparador mais apropriado), o tratamento com lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo foi considerado numericamente superior e não inferior, de forma significativa, para o desfecho de SLP. Entretanto, agência manteve a decisão de não recomendar lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo para a indicação em questão argumentando a existência de limitações metodológicas no estudo clínico que avaliou este tratamento (PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE PBAC., 2018).

5.7. Implementação

A inclusão do lenvatinibe no rol da ANS não requer alteração de infraestrutura para a sua correta utilização, trata-se de um medicamento oral. Caso este medicamento seja incorporado ao rol de medicamentos da ANS, este será disponibilizado conforme a indicação aprovada por este órgão e as responsabilidades pela sua aquisição deverão ser das instituições privadas, respeitando-se os acordos de financiamento estabelecidos na saúde suplementar e a garantia da linha de cuidado da doença. É essencial que sejam estabelecidos mecanismos de controle e monitoramento do tratamento, de forma a alcançar os resultados esperados sem causar danos na saúde do paciente.

5.8. Considerações finais

O CCR é o câncer que apresenta a mais elevada taxa de mortalidade dentro dos tumores de geniturinários. Além disso, responde muito mal aos tratamentos oncológicos convencionais (quimioterapia e radioterapia). Nesse cenário, as terapias-alvo surgiram como uma opção de tratamento bastante eficaz desde a aprovação das primeiras medicações em 2007 (ex. sunitinibe) (CALVO et al., 2016).

No caso do CCR localizado, a primeira abordagem recomendada é a nefrectomia (parcial ou radical), que representa o padrão terapêutico curativo. No CCR avançado ou metastático, a nefrectomia citorrredutora também é amplamente utilizada com o intuito de controlar a evolução da doença sistêmica e também para controle dos sintomas relacionados ao tumor localizado no rim.

Nos pacientes com doença avançada ou metastática, o uso de terapias sistêmicas tem sido utilizadas com objetivo de levar ao controle e à regressão do tumor (MENG et al., 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA SBOC., 2017). As terapias-alvo utilizadas agem bloqueando a angiogênese anti-VEGF(R) ou proteínas tirosina quinases envolvidas com a sinalização celular e crescimento dos tumores (via mTOR).

O uso combinado de terapias com diferentes mecanismos de ação (ex. anti-VEGF(R) + inibidor de mTOR) tem sido uma abordagem estratégica para superar ou retardar o surgimento de resistência à terapia. Entretanto, os estudos iniciais com esta estratégia não se mostraram eficazes ou se mostraram demasiadamente tóxicos (ex. tensirolimo + bevacizumabe, tensirolimo + sorafenibe, everolimo + bevacizumabe) (LISTER et al., 2017a, 2017b; MENG et al., 2018). Um dos principais mecanismos de resistência no tratamento continuado do CCR com inibidores de tirosina quinase do VEGFR é o escape e aumento da expressão do FGFR na célula tumoral. Desta maneira, estratégias para inibir o FGFR têm sido tentadas com o intuito de se reverter a resistência do CCR tratado com anti-VEGF(R).

Lenvatinibe (E7080 – Lenvima®) é um novo inibidor de múltiplos receptores tirosina quinase (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α , FGFR 1, 2, 3, e 4, RET e KIT). Recentemente, a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo foi aprovada pelo FDA como terapia de segunda linha para pacientes com CCR avançado que tenham falhado previamente como outro inibidor da angiogênese. O estudo de (MOTZER et al., 2015) é o único ECR encontrado até o momento que sustenta a evidência para o uso combinado destes medicamentos. Motzer et al conduziram um estudo de fase II, randomizado (três braços), aberto, multicêntrico (37 centros) conduzido em cinco países (República Tcheca, Polônia, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos). O desfecho primário avaliado foi SLP; também foi avaliada SG, taxa de resposta objetiva (*objective response rate* – ORR) e segurança (relato de eventos adversos e descontinuações). De maneira geral, lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo aumentou a SLP comparado com everolimo com uma diferença mínima de pelo menos sete meses (14,6 meses *versus* 5,5 meses; HR = 0,40; IC 95%: 0,24-0,68; p=0,0005 para as análises originais e de 12,8 *versus* 5,5 meses; HR = 0,45; IC 95%: 0,26-0,79; p=0,003 para análises *post-hoc*). Esta mesma base de dado foi utilizada em três estudos: duas revisões (uma sistemática e uma com metanálise em rede) e uma análise *post-hoc*. (MOTZER et al., 2016; RASSY, 2017; ZHU et al., 2016)

A presente revisão sistemática avaliou a qualidade metodológica e a qualidade da evidencia do estudo de Motzer. Por meio da ferramenta Rob 2.0, a avaliação demonstra um baixo risco de viés (71,4%). O estudo descreve adequadamente a randomização (1:1:1) e a sequência de alocação (baixo risco de viés para o domínio de seleção). No entanto, por se tratar de um câncer raro, segundo os autores não foi

possível realizar o cegamento dos profissionais e dos pacientes (alto risco de viés para esse domínio). Apesar disso, os desfechos do estudo foram avaliados de forma objetiva e seus resultados reportados adequadamente (baixo risco de viés). A qualidade da evidência advinda deste estudo é moderada para todos os desfechos avaliados. As revisões e metanálises também foram avaliadas. A qualidade metodológica foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR. Os dois estudos obtiveram uma pontuação razoável, pois descreveram com detalhes o desenho da revisão sistemática. Contudo, a avaliação do risco de viés e a qualidade dos estudos primários foram pouco reportados. Porém, mesmo com qualidade metodológica e evidência moderada, o estudo de Motzer se trata de um estudo de fase 2, aberto, portanto, propenso a resultados superestimados devido ao viés de ausência de cegamento. Dessa forma, as evidências atuais são insuficientes para sugerir que a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo é capaz de elevar a sobrevida dos pacientes se comparada ao everolimo isolado. São necessários mais estudos, para confirmar esses dados de eficácia segurança. Atualmente, esta combinação está sendo avaliada em ECR de fase 3 na primeira linha de tratamento do CCR (NCT02811861; estudo CLEAR)(CLINICALTRIALSGOV., 2019)

6. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Lenvima**. 2018. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351174176201885/?substancia=25740>.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2018. **American Cancer Society**, [S. l.], 2018. DOI: 10.1182/blood-2015-12-687814.

BULA- LENVIMA. **LENVIMA® (lenvatinibe)- Bula**, 2020.

CALVO, Emiliano; SCHMIDINGER, Manuela; HENG, Daniel Y. C.; GRÜNWALD, Viktor; ESCUDIER, Bernard. **Improvement in survival end points of patients with metastatic renal cell carcinoma through sequential targeted therapy** *Cancer Treatment Reviews*, 2016. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.09.002.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH CADTH. **Search Approved Drug Products: Lenvatinib - Initial recommendation**. 2018. Disponível em: <https://www.cadth.ca/search?keywords=Lenvatinib>.

CAPITANIO, Umberto et al. **Epidemiology of Renal Cell Carcinoma [Figure presented]** *European Urology*, 2019. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036.

CLINICALTRIALS.GOV. **Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma (CLEAR)**. 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02811861>.

CMED. **Lista de Preços de Medicamentos**. 2020.

DE LISI, Delia; DE GIORGI, Ugo; LOLLI, Cristian; SCHEPISI, Giuseppe; CONTEDEUCA, Vincenza; MENNA, Cecilia; TONINI, Giuseppe; SANTINI, Daniele; FAROLFI, Alberto. **Lenvatinib in the management of metastatic renal cell carcinoma: a promising combination therapy? Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, [S. l.], 2018. DOI: 10.1080/17425255.2018.1455826.

ESCUDIER, B.; PORTA, C.; SCHMIDINGER, M.; ALGABA, F.; PATARD, J. J.; KHOO, V.; EISEN, T.; HORWICH, A. **Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology**, [S. l.], 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdu259.

HIGGINS, JPT; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, MJ; WELCH, VA. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)**. [s.l.] : Cochane, 2019.

LEONETTI, Alessandro; LEONARDI, Francesco; BERSANELLI, Melissa; BUTI, Sebastiano. **Clinical use of lenvatinib in combination with everolimus for the treatment of advanced renal cell carcinoma** *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2017. DOI: 10.2147/TCRM.S126910.

LISTER, J.; VATAIRE, A.; AMZAL, B.; DINET, J.; MENG, J.; KARCHER, H.; GABRIEL, S. **The Comparative Cost-Effectiveness of Cabozantinib, Everolimus and Axitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) After Failure of Prior Therapy: Scottish Perspective. Value in Health**, [S. l.], 2017. a. DOI: 10.1016/j.jval.2017.08.242.

LISTER, J.; VATAIRE, A.; AMZAL, B.; DINET, J.; MENG, J.; KARCHER, H.; GABRIEL, S. **Cost-Effectiveness in**

England of Cabozantinib for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) After Failure of Prior Therapy. **Value in Health**, [S. l.], 2017. b. DOI: 10.1016/j.jval.2017.08.245.

LJUNGBERG, Borje et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. **European Urology**, [S. l.], 2015. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.

MCMMASTER UNIVERSITY. **GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]**Evidence Prime, Inc., 2015.

MENG, Jie; LISTER, Johanna; VATAIRE, Anne Lise; CASCIANO, Roman; DINET, Jerome. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, [S. l.], 2018. DOI: 10.2147/CEOR.S159833.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 1.440. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. **Brasília: Ministério da Saúde.**, [S. l.], 2014.

MOTZER, Robert J. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. **The Lancet Oncology**, [S. l.], 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9.

MOTZER, Robert J. et al. **Kidney Cancer, Version 2.2017: Clinical practice guidelines in oncology**JNCCN **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, 2017. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0100.

MOTZER, Robert J.; HUTSON, Thomas E.; REN, Min; DUTCUS, Corina; LARKIN, James. **Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma**The Lancet **Oncology**, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00543-4.

MUGLIA, Valdair F.; PRANDO, Adilson. Carcinoma de células renais: Classificação histológica e correlação com métodos de imagem. **Radiologia Brasileira**, [S. l.], 2015. DOI: 10.1590/0100-3984.2013.1927.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE NICE. **Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA498]**. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta498/>:

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE PBAC. **Lenvatinib: Capsule 4 mg (as mesilate), Capsule 10 mg (as mesilate); Lenvima®**. 2018.

POWLES, Thomas et al. **Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy**European Urology, 2016. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.017.

RASSY, El. Network meta-analysis of second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: Efficacy and safety. **Future Oncology**, [S. l.], 2017. DOI: 10.2217/fon-2017-0268 LK - <http://library.deakin.edu.au/resserv?sid=EMBASE&issn=17448301&id=doi:10.2217%2Ffon-2017-0268&atitle=Network+meta-analysis+of+second-line+treatment+in+metastatic+renal+cell+carcinoma%3A+Efficacy+and+safety&stitle=Future+Oncol.&title=Future+Oncology&volume=13&issue=29&spage=2709&epage=2717&aualast=El+Rassy&aufirst=Elie&aunit=E.&aufull=El+Rassy+E.&coden=&isbn=&pages=2709-2717&date=2017&aunit1=E&aunitm=>

SHEA, B. J.; GRIMSHAW, J. M.; WELLS, G. A. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to

assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Med Res Methodol**, [S. l.], v. 7, n. 10, p. 1–7, 2007. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10.

SHINDER, Brian M.; RHEE, Kevin; FARRELL, Douglas; FARBER, Nicholas J.; STEIN, Mark N.; JANG, Thomas L.; SINGER, Eric A. **Surgical management of advanced and metastatic renal cell carcinoma: A multidisciplinary approach** *Frontiers in Oncology*, 2017. DOI: 10.3389/fonc.2017.00107.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], 2018. DOI: 10.3322/caac.21442.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA SBOC. Recomendações para o Tratamento do Câncer Renal. [S. l.], 2017.

TSAO, Che kai et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: A SEER analysis. **World Journal of Urology**, [S. l.], 2013. DOI: 10.1007/s00345-012-1001-3.

UICC. TNM Classification of Malignant Tumours 2017. **Oncoline**, [S. l.], 2017.

WHO. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, both sexes, all ages. **International Agency for Research on Cancer**, [S. l.], 2018.

ZHU, Chenjing; MA, Xuele; HU, Yuanyuan; GUO, Linghong; CHEN, Bo; SHEN, Kai; XIAO, Yue. Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, [S. l.], 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.10019.

ANEXO 1. ANÁLISE DE PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020.
COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: LENVIMA® (lenvatinibe) em combinação com everolimo para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág. nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	x				Disponível no FormSUS
Autores	2	Identifica os autores.	x				1
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	X				
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	X				
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				27/ Disponível também no FormSUS
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				30
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	x				31
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	x				32-38
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				31
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				31
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.			X		31
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				38
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	X				38
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				38
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder à pergunta de pesquisa.	X				38
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				41

	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		X			
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	X				59-60
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				42-46
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	x				42-46
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	x				48
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				49
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				49
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			-
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			-
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				50-56

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse nesta seção do texto. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.
7.2	Parcial	As estratégias utilizadas no Google e nas outras fontes mencionadas não foram fornecidas.
10	Parcial	Não há uma sessão específica para discussão dos achados dos estudos. Nas considerações finais, o proponente apresenta apenas uma sumarização do estudo incluído na revisão sistemática, sem discutir o significado clínico dos achados e seu impacto frente ao cenário atual.
13	Não	O proponente não apresenta nenhuma discussão acerca de recomendações futuras. Apenas apresenta o resultado da revisão sistemática sem discutir sobre limitações, lacunas e possibilidades de recomendações e ações futuras.
14	Não	O proponente não apresenta discussão dos resultados no contexto da Saúde Suplementar.

ANEXO 2. ANÁLISE DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020.
COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

LENVIMA® (lenvatinibe) em combinação com everolimo para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				2
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				1
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.	x				-
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	X				4
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				5
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				6
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				6; 13 a 34
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				4 e 5
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				5
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X				6
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				6

Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	X				-
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.			X		34 a 38
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			X		13 a 34
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	-
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	X				6
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.			X		6
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			X		7 a 40
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				40 e 41
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X				41 a 43

Discussão								
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		x				-
Outros								
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x				-
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x					44 a 46

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-297.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
4	Parcial	Apresenta apenas os objetivos da análise. Não fornece o contexto e a relevância da avaliação econômica.
11	Parcial	O proponente apresenta os desfechos clínicos considerados na análise de custo-efetividade, embora não apresente discussão sobre a relevância destes desfechos considerando a história da doença.
13	Parcial	O proponente fornece informações sobre a proveniência da maioria dos dados utilizados no modelo. Entretanto, utilizaram pressuposições para algumas condições que não foram justificadas e referenciadas.
19	Parcial	O proponente apresenta os resultados da análise de sensibilidade de forma gráfica e narrativa, embora não tenham sido apresentados os novos valores de razão de custo-efetividade incremental das novas análises os cenários considerados não estejam claros. Não se sabe quais foram os parâmetros variados e os valores considerados.
22	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse nesta seção do texto. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.

ANEXO 3. ANÁLISE DE ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020.
COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

LENVIMA® (lenvatinibe) em combinação com everolimo para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	X				6
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				6
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				6 e 7
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				6
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				22
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				10 e 11
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				10 e 11
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				10 e 11
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	x	x			-
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).		x			-
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.			x		7 a 10
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				X	-
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				X	-
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X				11 a 20; 30 a 36
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	X				11 a 20; 30 a 36
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	X				11 a 20; 30 a 36
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).	X				11
Impacto orçamentário estimado e discussão							

Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		x			-
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.			x		24
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.			x		24
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		39
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				29

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
2	Parcial	O proponente identifica a tecnologia, mas considera posologia indicada para uso combinado com outros agentes terapêuticos.
6	Parcial	O autor apresenta as quotas de mercado apresentadas, mas não informou como estes dados foram obtidos.
14 e 15	Parcial	O proponente não informou onde referências custos dos medicamentos foram obtidas.
19	Não	O proponente não apresenta definição do tipo de modelo de análise de impacto orçamentário empregado e nem apresenta uma justificativa para seu uso.
22	Parcial	O proponente sumariza os achados e apresenta uma discussão bastante breve das consequências da implementação da tecnologia.
23	Não	O proponente não fornece, no documento da AIO, nenhuma declaração de conflito de interesse. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência da SBOC, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA.
COMPARAÇÃO: LENVATINIBE + EVEROLIMO VERSUS EVEROLIMO

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida livre de progressão

1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none"> Lenvatinibe + everolimo: Mediana (IC 95%): 14,6 meses; IC 95%: 5,9 a 20,1 Lenvatinibe: 7,4 meses (IC 95%: 5,6-10,2) Everolimo: 5,5 meses (IC 95%: 3,5-7,1) HR: 0,40; IC 95%: 0,21 a 0,75; p < 0,001 	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	------------

Sobrevida global

1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none"> Lenvatinibe + everolimo: Mediana: 25,5 meses (IC 95% 16,4 – não estimado) Lenvatinibe: 19,1 meses (IC 95% 13,6-26,2) Everolimo: 15,4 meses (IC 95% 11,8-19,6) HR: 0,51 [0,30-0,88] 	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	---------

Taxa de resposta objetiva (*objective response rate* – ORR)

1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none"> Lenvatinibe + everolimo: 43% (n=22) Lenvatinibe: 27% (n=14) Everolimo: 6% (n=3) RR: 7,2; IC 95%: 2,3-22,5; p<0,0001 	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	------------

Segurança

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	Eventos grau 3-4 mais comuns: <u>Constipação</u> Lenvatinibe: n=0 Everolimo: n=0 Combinação: n=19 (37%) <u>Diarreia</u> Lenvatinibe: n=6 (12%) Everolimo: n=1 (2%) Combinação: n=10 (20%) <u>Hipertensão</u> Lenvatinibe: n=9 (17%) Everolimo: n=1 (2%) Combinação: n=7 (14%) <u>Astenia/fadiga</u> Lenvatinibe: n=4 (8%) Everolimo: n=1 (2%) Combinação: n=7 (14%) <u>Anemia</u> Lenvatinibe: n=1 (2%) Everolimo: n=6 (12%) Combinação: n=4 (8%) <u>Proteinúria</u> Lenvatinibe: n=10 (19%) Everolimo: n=1 (2%) Combinação: n=2 (4%) <u>Mortes associadas à terapia:</u> Hemorragia cerebral: n=1 (combinação) Infarto miocárdio: n=1 (lenvatinibe) <u>Descontinuação por EA:</u> Lenvatinibe: n= 13/52 (25%) Everolimo: n=6/50 (12%) Combinação: n=12/51 (24%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

• Explicações:

a. Estudo sem cegamento dos participantes e avaliadores

Legenda: EA, eventos adversos; EC, ensaio clínico; IC 95%, intervalo de confiança 95%; NA, não atingido;

