

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

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo
2019

Dr. Renan Orsati Clara

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

Análise de Impacto Orçamentário
apresentada à Agência Nacional de Saúde
Suplementar como requisito para incorporação
LENVIMA® (lenvatinibe) em combinação com
everolimo para o tratamento de carcinoma de
células renais avançado após tratamento prévio
com terapia anti-angiogênica

São Paulo

2019

SUMÁRIO

Índice de Tabelas..... 4

Abreviaturas 5

1. Sumário executivo 6

2. Avaliação econômica 7

 2.1. Revisão da literatura..... 7

 2.1.1. Descrição dos Estudos Seleccionados 7

 2.1.2. Agências de ATS 9

 2.2. Análise de impacto orçamentário 11

Referências 15

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Análises econômicas completas e parciais na literatura: lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, para tratamento de carcinoma de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica – características.....	8
Tabela 2. Análises econômicas completas e parciais na literatura: lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, para tratamento de carcinoma de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica – resultados	8
Tabela 3. Market share: cenário 1	12
Tabela 4. Market share: cenário 2.....	12
Tabela 5. População elegível ao tratamento com lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo.	13
Tabela 6. Impacto orçamentário em cinco anos	14

ABREVIATURAS

BIA: análise de impacto orçamentário

BRL: real brasileiro

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

EUR: Euro

FDA: *Food and Drugs Agency*

GBP: libras esterlinas

GDRP: *Government Drug Reimbursement Program*

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS: Organização Mundial da Saúde

ORR: taxa de resposta global (*overall response rate*)

PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*)

UCLA: Sistema Integrado da Universidade da Califórnia – Los Angeles

USD: dólares americanos

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

1. SUMÁRIO EXECUTIVO

Análise econômica – 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 modelo foi desenvolvido seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde [6].
- O tempo horizonte 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 referência representa o impacto orçamentário adicional.
- Consideramos que nos anos 1 a 5 da análise, lenvatinibe (Lenvima®) apresentou uma distribuição de mercado de 20%, 25%, 30%, 35% e 40%, respectivamente.
- 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. Consideramos que nos anos 1 a 5 da análise, o número de pacientes elegíveis foi de 210, 265, 322, 380 e 438, respectivamente.
- Estimou-se que 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.

2. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

2.1. REVISÃO DA LITERATURA

A literatura foi revisada com o objetivo de analisar as avaliações econômicas investigando a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo para o tratamento de CCR. As bases pesquisadas foram *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, da Universidade de York), Pubmed (*National Center for Biotechnology Information*), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e *ISPOR Scientific Presentations Database*. A busca por relatórios de avaliação de tecnologias em saúde foi realizada nas agências internacionais *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC).

Foram incluídos estudos de avaliação econômica completa ou parcial, que considerassem o uso de lenvatinibe (Lenvima®) associado ao everolimo no tratamento de CCR avançado, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica. Também foram analisados os estudos que utilizassem nivolumabe, tensiolimo ou everolimo como comparador.

2.1.1. Descrição dos Estudos Seleccionados

No total, foram encontrados dois estudos que realizaram algum tipo de avaliação econômica para o lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo para tratamento de CCR, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica. Esses estão disponíveis apenas sob forma de resumos. A Tabela 1 resume os principais parâmetros de cada um desses estudos, que serão analisados como possível base para desenvolvimento da análise econômica completa e parcial neste dossiê. Os resultados desses estudos estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 1. Análises econômicas completas e parciais na literatura: lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, para tratamento de carcinoma de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica – características

Autor e país (perspectiva)	Análise	Comparador e indicação	Tipo de modelo	Tempo horizonte	Tipo de custos (ano)	Tipos e fonte de parâmetros de eficácia/segurança
Derkach <i>et al.</i> , 2018 Rússia* [1]	BIA	Lenvatinibe + everolimo vs nivolumabe para CCR pós terapia antiangiogênica	NR	NR	Custos diretos (tratamento, administração e eventos adversos)	NR
Doleh <i>et al.</i> , 2017 Estados Unidos [2]	CEA	Lenvatinibe + everolimo vs nivolumabe; everolimo; cabozantinibe e axitinibe para CCR pós terapia antiangiogênica	Modelos de Simulação de Eventos Discretos	NR	Custos diretos (tratamento, administração, manejo de eventos adversos e monitorização)	RCT Fase III: Checkmate 025 trial para nivolumabe e everolimo. Demais medicamentos: Metanálise em rede

CEA: análise de custo-efetividade; BIA: análise de impacto orçamentário; CCR: carcinoma de células renais

Tabela 2. Análises econômicas completas e parciais na literatura: lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, para tratamento de carcinoma de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica – resultados

Autor e país (perspectiva)	Comparador	Custo total	Desfecho
Derkach <i>et al.</i> , 2018 Rússia* [1]	Lenvatinibe + everolimo	4,3 mil EUR/ mês (Menos 12,56%)	NA
	Nivolumabe	7,6 mil EUR/ mês	-
Doleh <i>et al.</i> , 2017 Estados Unidos [2]	Lenvatinibe + everolimo	684.626 USD	5,1 anos de vida ganhos
	Nivolumabe	314.914 USD	4,2 anos de vida ganhos
	Everolimo	270.726 USD	2,8 anos de vida ganhos
	Cabozantinibe	324.251 USD	4,0 anos de vida ganhos
	Axitinibe	264.776 USD	3,2 anos de vida ganhos

NA: não aplicável

2.1.1.1. Derkach *et al.*, 2018 [1]

Derkach *et al.* realizaram uma comparação entre os custos do tratamento de CCR com lenvatinibe + everolimo ou nivolumabe. Adicionalmente, foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário referente à inclusão de lenvatinibe no programa de reembolso do governo da Rússia (*Government Drug Reimbursement Program*, GDRP).

O cálculo dos custos dos tratamentos com nivolumabe e everolimo baseou-se nos preços registrados para esses medicamentos, enquanto os custos com lenvatinibe foram baseados no preço proposto. Também foram considerados os custos de administração e de

eventos adversos na análise de impacto orçamentário. Foram comparados o cenário em que 100% dos pacientes elegíveis seriam tratados com nivolumabe e em que 60% e 40% dos pacientes seriam tratados com lenvatinibe + everolimo e nivolumabe, respectivamente.

O custo do tratamento com lenvatinibe + everolimo (apenas medicamento) foi de 33,1 mil EUR por paciente (4,3 mil EUR por mês). O resultado mensal do tratamento com a combinação foi considerado 20,9% menor em relação ao nivolumabe (7,6 mil EUR por mês). Na análise de impacto orçamentário, por sua vez, os custos de administração e de eventos adversos corresponderam a menos de 0,49% dos custos de tratamento.

A inclusão de lenvatinibe no GDRP da Rússia e sua introdução na prática clínica reduziu o orçamento para o tratamento de pacientes com CCR em 12,56%. Ainda, os resultados da análise de sensibilidade apresentaram-se estáveis até 49% de aumento no preço do lenvatinibe ou 21% de redução do preço do nivolumabe.

2.1.1.2. *Doleh et. al., 2017 [2]*

Doleh *et al.* realizaram uma análise de custo-efetividade para comparar sequências de tratamentos comumente utilizadas em pacientes com CCR nos Estados Unidos. Os autores desenvolveram um modelo de simulação de eventos discretos para estimar a sobrevida e os custos dessas sequências, que se iniciaram com pazopanibe ou sunitinibe, e foram seguidas por lenvatinibe + everolimo, everolimo, nivolumabe, cabozantinibe e axitinibe como agentes de segunda linha.

Os dados de eficácia para os medicamentos de primeira linha e de segurança de todos os tratamentos foram obtidos da literatura publicada; para nivolumabe e everolimo, os dados de eficácia foram obtidos do estudo CHECKMATE 025; e para lenvatinibe + everolimo, cabozantinibe e axitinibe, de uma metanálise em rede. Os custos/anos de vida ganho estimado pelo modelo foi de 684.626 USD/ 5,1 anos para a sequência de tratamento com lenvatinibe + everolimo; 314.914 USD/ 4,2 anos com nivolumabe e 270.726 USD/ 2,8 anos com everolimo.

2.1.2. Agências de ATS

2.1.2.1. *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 [3].

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) [3]. 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 [3].

2.1.2.2. *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 [4].

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 [4]. 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.

2.1.2.3. *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 [5].

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 [5]. Porém, é preciso ter em mente que as diferenças entre os mercados (por exemplo, cabozantinibe não está disponível no nosso mercado), e também que o mesmo estudo foi considerado suficiente para a recomendação pela NICE.

2.2. ANÁLISE 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 modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde.

2.2.1.1. *Perspectiva da análise*

Sistema de saúde suplementar.

2.2.1.2. *Horizonte temporal da análise*

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde [6].

2.2.1.3. 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.

2.2.1.4. Comparadores

Os mesmos comparadores utilizados na análise econômica foram considerados também no impacto orçamentário: nivolumabe e tensirolimo.

2.2.1.5. Market share

Para cada cenário um *market share* foi proposto refletindo cada um dos cinco anos do tempo horizonte.

Tabela 3. 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 4. 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: $[100\% - (\% \text{ de Market share de lenvatinibe + everolimo})] * 0,5$.

2.2.1.6. População de interesse e dinâmicas da doença

O cálculo da população elegível é fundamental para estimar o impacto de uma nova tecnologia. Isto é feito utilizando dados epidemiológicos, de preferência do país de origem. Desta forma, realizou-se uma revisão da literatura e consulta às bases de dados demográficos brasileiros para obter dados epidemiológicos de pacientes com CCR avançado que tenham recebido tratamento prévio com terapia antiangiogênica.

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 [7]. 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 [8]. 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.*, 2013 [9], 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 5 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 5. 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

2.2.1.7. Resultados

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 6).

A Tabela 6 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 6. 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

2.2.1.8. Conclusão

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).

REFERÊNCIAS

1. Derkach EV, Abashin SY. The evaluation of the economic efficeincy of lenvatinib in combinatoin with everolimus in Russian patients with disseminated renal cell carcinoma. ISPOR Europe 2018. 2018 (PCN92).
2. Doleh Y, Deniz B, Ambavane A, Rao S, Pagé V, Michaelson MD. The evaluation of the economic efficeincy of lenvatinib in combination with everolimus in Russian patients with disseminated renal cell carcinoma. ISPOR 22nd Annual International Meeting. 2017;PUK19.
3. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma - Technology appraisal guidance [TA498]. In: NHS, editor. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta498/>; Health Do; 2018.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. Search Approved Drug Products: Lenvatinib - Initial recommendation. In: pERC, editor. <https://www.cadth.ca/search?keywords=Lenvatinib>; Health Do; 2018.
5. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC. Lenvatinib: Capsule 4 mg (as mesilate), Capsule 10 mg (as mesilate); Lenvima® - March 2018. In: PBS, editor. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product-JKL>; Health Do; 2018.
6. BRASIL, Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência tele. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário.Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília2012.
7. TABNET. Informações Demográficas e Socioeconômicas - Ministério da Saúde. 2018.
8. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DP, M., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International Journal of Cancer. 2018.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722-31.

