

**Grupo Técnico do COSAÚDE para apreciação de propostas via Formulário Eletrônico para as alterações no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde**

**REVISÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - 2018**

**RESUMODA 15 a REUNIÃO**

**Data:** 16 de fevereiro de 2017

**Local:** Sala 1 – 12º Andar, Agência Nacional de Saúde Suplementar

**Principais pontos discutidos**

A reunião foi iniciada pela Gerente-Geral de Regulação Assistencial, da Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos, Dra. Raquel Medeiros Lisbôa.

Estavam presentes representantes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), Associação Médica Brasileira (AMB), Confederação Nacional da Indústria (CNI), Fenasáude, Unimed Brasil, UNIDAS Abramge, Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) e ANS.

**1. Dabrafenibe (TAFINLAR)**

**I. Apresentação da SBOC:** o representante, Sr. Rodrigo Munhoz, afirmou que o melanoma é a neoplasia cutânea mais letal e, daqui a vinte ou trinta anos, ocorrerá a duplicação dos casos de melanoma no mundo e que o Brasil também acompanha a mesma tendência. Em boa parte dos casos, uma proporção não desprezível, o diagnóstico de melanoma não é precoce. Ainda se utiliza, no SUS, a quimioterapia citotóxica como a Dacarbazina, com taxa de resposta de 5 a 10%. Com o advento da terapia alvo e da imunoterapia, ocorreu o aumento da sobrevida e taxa de resposta. A terapia alvo se aplica a metade dos pacientes com melanoma aproximadamente. Cerca de 50% dos pacientes tem mutação no gene BRAF. Internacionalmente temos os medicamentos inibidores do BRAF (Vemurafenibe e Dabrafenibe) e os inibidores do MEK (Cobimetinibe e Trametinibe). No estudo de fase II do Dabrafenibe, com pacientes com doença avançada e 84% com tratamento prévio, observou-se uma taxa de resposta de 59% o que se traduz em ganho clínico. A sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 6,3 meses e a sobrevida global (SG) foi de 13 meses. As toxicidades foram manejáveis. O estudo de fase III (BREAK 3), com pacientes com tumor irredutível, sem tratamento prévio e com mutação no BRAF, observou aumento na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta. Apenas 53% dos pacientes tiveram eventos adversos grau II. Os demais apresentaram eventos adversos grau I ou não apresentaram. Dabrafenibe é menos tóxico que Vemurafenibe. O que acontece, na prática, com o uso isolado do Dabrafenibe é a aquisição da resistência secundária, por isso é necessária a combinação de medicamentos inibidores do BRAF com inibidores do MEK. Sendo assim, a inclusão no Rol se justifica em função de: as mutações-alvo (BRAF/NRAS/KIT) ocorrem em uma proporção significativa de casos, o bloqueio da via MAPK está comprovadamente associado a eficácia clínica em pacientes com melanoma e mutação do BRAF, resultando em respostas precoces (Vemurafenibe aprovado para uso), o Dabrafenibe resultou em ganho em taxa de resposta (TR) e sobrevida livre de progressão em estudo randomizado quando comparado à

Dacarbazina, com toxicidades manejáveis clinicamente, não há medicamentos equivalentes para uso endovenoso e a sua indicação versus imunoterapias pode ser afetada pelo contexto clínico/apresentação, a incorporação do Dabrafenibe provavelmente não resultará em impacto orçamentário adverso, a disponibilidade de diferentes inibidores do BRAF possibilita uso de alternativas com perfis de segurança distintos, permitindo a troca em caso de intolerância, o bloqueio combinado Dabrafenibe e Trametinibe é superior a inibidores do BRAF em monoterapia, com ganhos em SG, SLP e TR, sem acréscimo em toxicidades.

**II. Apresentação CNI:** o representante Sr. Pablício Nobre realizou apresentação sobre o tratamento de pacientes BRAF V600 mutado com Melanoma Metastático. Tendo em vista a população prevista para 2018 que tem cobertura na saúde suplementar (52 milhões), a incidência de melanoma metastático será de 525 pacientes e metade deles, 263, terá BRAF positivo e, portanto, elegível para o tratamento com terapia alvo. O melanoma metastático apresenta um prognóstico mais agressivo quando há mutação do BRAF e uma TR muito ruim. Dois estudos demonstram diferentes prognósticos para BRAF com e sem mutação e a SG com e sem inibidores do BRAF. Há limitação de dados em relação à imunoterapia. Os estudos pivotais de ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe incluíram limitada população de pacientes com mutação positiva para BRAF V600 e ainda menos pacientes BRAF mutados em primeira linha de tratamento. Isso traz incerteza com relação a eficácia em pacientes BRAF mutados e impossibilidade de se realizar análises comparativas (inclusive, econômicas) com terapia alvo. Sendo assim, não é possível comparar a terapia alvo com a imunoterapia a partir desses estudos. O estudo CheckMate analisou o Nivolumabe em primeira linha para pacientes com mutação BRAF. Os pacientes apresentaram maior taxa de resposta à terapia alvo e maior SLP se comparada à imunoterapia. Sendo assim, as consequências do tratamento com Nivolumabe seriam que os pacientes refratários chegariam às fases subsequentes de tratamento com maior carga de doença (pior prognóstico), baixa taxa de resposta somada a resposta mais lenta, alocação não eficiente de recursos (alta taxa de desperdício) somada às incertezas com relação aos custos na evolução da doença. Recentemente é possível observar o aumento da sobrevida com novos tratamentos aprovados em 1a linha como o Dabrafenibe e o Vemurafenibe e terapias combinadas Dabrafenibe mais Trametinibe e Vemurafenibe com Cobimetinibe. Essas combinações de terapia alvo mostram comparável eficácia. Os perfis de segurança dessas terapias não são similares. O custo dos medicamentos Dabrafenibe mais Trametinibe menor que o do Vemurafenibe com Cobimetinibe (diferença de R\$ 2.079,08). A combinação Dabrafenibe mais Trametinibe apresenta maior efetividade e menor custo.

**III. Apresentação Unimed Brasil:** a representante Sra. Silvana iniciou sua apresentação argumentando que a terapia conjugada é o que vem sendo mais pesquisado hoje e que parece que desistiram de pesquisar o Dabrafenibe isolado. No único ensaio clínico randomizado, os pacientes eram virgens de tratamento, com mutação BRAF V600E. Houve ganho na SLP, que era o desfecho primário e não houve ganho na sobrevida global. Ocorreram eventos adversos importantes. A conclusão do estudo foi que o Dabrafenibe melhorou a SLP comparada à Dacarbazina. A SLP da Dacarbazina é muito baixa e não passa de dois meses e meio. Os demais estudos enviados foram apresentação de congresso e estudos não controlados. O medicamento apresenta eventos adversos graves, dentre eles uma segunda neoplasia. Em suma, tem-se aumento na SLP com o Dabrafenibe no primeiro estudo, correspondente a três meses. No NICE, o Dabrafenibe e o Vemurafenibe são recomendados desde que a indústria faça um desconto. Não há estudos comparando Dabrafenibe com Vemurafenibe.

**IV. Debate:** o debate foi realizado após a apresentação do item 2, qual seja, Cobimetinibe.

**V. Encaminhamento:** Consenso quanto à **recomendação da incorporação do Dabrafenibe no rol de 2018**, como primeira linha em pacientes com melanoma metastático, irressecável, com mutação BRAF V600, uma vez que foram apresentadas evidências que comprovam que o medicamento pode ser uma alternativa àquele já existente no rol, qual seja, o Vemurafenibe.

## **2. Cobimetinibe:**

**I. Apresentação da SBOC:** o representante, Sr. Rodrigo Munhoz, realizou uma explanação, reiterando que, quando administrados isoladamente, tanto o Dabrafenibe quanto o Vemurafenibe, evoluem para resistência secundária. O Cobimetinibe seria um inibidor do MEK 1 e 2. A dose recomendada seria de 60mg (3 comprimidos de 20mg) uma vez ao dia. A administração do medicamento seria em combinação com o Vemurafenibe. Não é usado em monoterapia. Apresentou os resultados de um estudo fase I, o qual avaliou a combinação Vemurafenibe mais Cobimetinibe. Em relação ao estudo de fase III, denominado coBRIM, foram comparados o Vemurafenibe mais Cobimetinibe com Vemurafenibe mais placebo, sendo que desfecho primário era sobrevida livre de progressão. A taxa de resposta objetiva foi de 68% para o Vemurafenibe mais Cobimetinibe versus 45% para o braço Vemurafenibe mais placebo. Houve ganho na SLP de cerca de cinco meses. A associação dos medicamentos não aumenta os eventos adversos. O que ocorre é uma mudança no perfil de toxicidade. A curva de qualidade de vida mostra ganho em qualidade de vida nos pacientes que utilizam a combinação. Hoje, o que se vê no tratamento do melanoma é uma mudança drástica de cenário. Os estudos das combinações de medicamentos mostram 40 a 45% dos pacientes vivos em 3 a 4 anos. O número de pacientes candidatos ao tratamento Vemurafenibe /Cobimetinibe seria em torno de 120 pacientes. A incorporação do Cobimetinibe se justifica pelas seguintes questões: as mutações-alvo (BRAF/NRAS/KIT) ocorrem em uma proporção significativa de casos, o bloqueio da via MAPK está comprovadamente associado a eficácia clínica em pacientes com melanoma e mutação do BRAF, resultando em respostas precoces (Vemurafenibe aprovado para uso); o bloqueio combinado com Vemurafenibe e Cobimetinibe demonstrou ganho em SG, SLP e TR em estudos randomizados, sem incremento em toxicidade, quando comparado ao Vemurafenibe em monoterapia, terapia alvo combinada (inibidor do BRAF+inibidor do MEK) é um dos tratamentos padrão; não há medicamentos equivalentes para uso endovenoso e a sua indicação versus imunoterapias pode ser afetada pelo contexto clínico/apresentação.

**II. Apresentação UNIMED Brasil:** a representante, Sra. Silvana Kelles, iniciou sua apresentação argumentando que o tratamento de escolha para o melanoma é a cirurgia e nem sempre é possível sua realização. A Imunoterapia com interferon alfa é o tratamento coadjuvante para os pacientes com alta probabilidade de recidiva. Cerca de 50% dos melanomas metastáticos apresentam mutação do gene BRAF V 600. O Cobimetinibe foi testado em associação com vemurafenibe no tratamento paliativo do melanoma cutâneo, metastático, com BRAF V600 mutado. O ensaio clínico randomizado apresentou os seguintes resultados: SLP com Vemurafenibe mais Cobimetinibe de 9,9 meses, SLP com Vemurafenibe + placebo de 6,2 meses e hazard ratio (HR) óbito de 51%. A SLP era um desfecho intermediário. Houve grande número de censuras, sobretudo no grupo que recebeu o cobimetinibe e aumento significativo de toxicidade com o tratamento combinado, sendo que seis mortes foram atribuídas ao

tratamento no grupo associação versus três no grupo vemurafenibe. É um estudo com fragilidade metodológica importante, dados imaturos para SG, análise interina não planejada, com ganho apenas em desfecho intermediário e toxicidade mais alta da terapia de combinação. Foi realizada a atualização do estudo em 2016 com uma mediana de seguimento de 14,2 meses (Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-1260). A SLP foi estatisticamente significativa com grande número de censuras principalmente no braço da associação. Onde houve ganho de SG também houve grande número de censura. O fluxo de tratamento proposto para paciente com melanoma grau III ou V com BRAF mutado seria os inibidores BRAF + MEK: (Vemurafenibe ou dabrafenibe) + (trametinibe ou cobimetinibe). Em seguida, utiliza-se imunoterapia. Não se tem ensaio clínico randomizado fase III para a sequência proposta para o tratamento. A Sra. Silvana apresentou os custos do tratamento que pode chegar a um milhão de reais por paciente se forem tratados com a terapia subsequente. O NICE não aprovou o uso do Cobimetinibe devido aos custos, contudo foram aprovados o Trametinibe e Dabrafenibe com redutor. O CADTH aprovou se o preço chegar num nível aceitável. Enfim, só temos estudo de primeira linha de tratamento e os preços são impagáveis para nossa realidade.

**III. Debate:** A Sra. Luiza, representante da Unimed Brasil questionou como seria diretriz de utilização (DUT) para vemurafenibe. A gerente geral Raquel explicou que o que consta no Rol é exatamente a indicação contida na bula. Dra. Raquel esclareceu que o que foi avaliado é que para o Cobimetinibe somente haverá ganhos no caso da terapia combinada, há poucas evidências e o preço é extremamente alto. Já temos um medicamento coberto, o Vemurafenibe, sendo assim os pacientes não estão desassistidos. Com os novos estudos que avaliam a combinação, talvez se tenha um ganho maior. Alguns países conseguem pressionar a indústria para baixar o valor dos medicamentos. No Brasil, onde temos muitas fontes pagadoras isso não ocorre. Sendo assim, não é possível, para esse ano, a incorporação do Cobimetinibe no Rol. A maioria das agências internacionais não incorporou o medicamento. Em relação ao Dabrafenibe, a Dra. Raquel argumentou que é uma alternativa ao Vemurafenibe e que a maioria das agências internacionais incorporou o medicamento. A incorporação do Dabrafenibe pode gerar competitividade com o Vemurafenibe. Por essas questões, sugere-se a incorporação do Dabrafenibe como primeira linha em pacientes com melanoma metastático, irressecável, com mutação BRAF V600.

**IV. Encaminhamento:** Consenso quanto à **recomendação de não incorporação do Cobimetinibe no rol de 2018**, visto que ainda não há evidências científicas robustas, além do alto custo do tratamento.

### **3. Everolimo para Tumor Neuroendócrino (TNE)**

**I. Apresentação da SBOC:** o representante Sr. Frederico Costa iniciou sua explanação, esclarecendo que o TNE é um tumor raro, com incidência de 7 casos por 100.000 habitantes. Cerca de 60% dos tumores estão no trato gastrointestinal. O Intestino delgado é sítio mais frequente. Cerca de 15% são gastro-pancreáticos, 25% são bronquiopulmonares e 10% estão

em outros sítios. Tem que se caracterizar a doença que se vai tratar. É uma doença de evolução longa e podemos gastar recursos no momento errado. As diretrizes de TNE no Brasil recomendam o uso de Everolimo para TNE não pancreático não funcional como monodroga e eventualmente em combinação com análogos. O ENETS é um dos consensos que também recomenda o uso do Everolimo como opção. Em 2012, o Sr. Frederico realizou uma revisão sobre tratamento alvo-molecular versus quimioterapia sistêmica em pacientes com TNE avançado. Em tumores com proliferação muito baixa, o efeito de se usar medicamentos anti-proliferativos é menos eficaz, aumenta custo, risco e toxicidade. Sendo assim, quimioterápicos não devem ser usados como primeira opção em tumores de baixo índice proliferativos. A quimioterapia também não deve ser usada em TNE intestinal. Deve-se selecionar o paciente frente à indicação. Em contrapartida, a terapia alvo não é indicada para pacientes com tumores com alto grau de proliferação, os quais devem ser tratados com quimioterápicos. Qual a melhor sequência de tratamento, considerando os quimioterápicos e as terapias alvo? Não há consenso em termos de sequência e não existe a possibilidade de se fazer estudos clínicos para responder todas as perguntas. Os TNEs apresentam mutações específicas na via mTOR. Assim é importante inibir essa via, a qual leva a crescimento, angiogênese e metabolização do tumor. O programa RADIANT para desenvolvimento clínico do Everolimo separou os TNEs em pancreáticos e não pancreáticos, porque existe diferença em relação aos tumores. Everolimo tem bom resultado no TNE pulmonar. Outro estudo não randomizado, que sucedeu o RADIANT, incluiu 128 pacientes e observou que houve benefício com o uso do Everolimo em tumores pancreáticos e não pancreáticos em tratamento de primeira linha. O fato de se dar um comprimido oral e que evite a quimioterapia trouxe melhoria real ao paciente. No programa RADIANT 4 houve impacto na SG. No RADIANT 3 não houve ganho de sobrevida global por conta do crossover. Contudo, em TNE a SG não é um bom marcador, porque a sobrevida é grande nesses tumores, entretanto os pacientes não têm qualidade de vida. Em relação à toxicidade, o Everolimo é um medicamento fácil de manusear. O palestrante apresentou um guia para indicação do Everolimo no TNE pancreático e broncopulmonar e no TNE de intestino delgado. O Lutécio 177 tem apresentado excelentes resultados nos TNEs e o sr. Frederico sugeriu que isto seja discutido para o próximo Rol.

**II. Apresentação da CNI:** a representante, Sra. Vanessa Teich, apresentou um modelo econômico adaptado para a realidade da saúde suplementar. Foi apresentado um estudo de custo-utilidade desenvolvido para everolimo (Afinitor®) associado ao melhor cuidado de suporte (BSC – best supportive care) comparado ao BSC isolado no tratamento dos TNEs gastrointestinais ou pulmonares avançados (irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos), bem diferenciados não funcionantes, visando a ampliação da sua indicação no rol de procedimentos da ANS. Na análise de custo-efetividade, a população estudada foi de pacientes com TNE gastrointestinal e pulmonar avançado, bem diferenciado não funcionante, de acordo com a população do estudo RADIANT-4. O horizonte de tempo foi de 5 anos. E a taxa de desconto de 5%. Os tipos de custos avaliados foram os custos médicos diretos com medicamentos (doença estável e pós-progressão) e acompanhamento do paciente, como BSC, exames, consultas, hospitalizações, tratamento de eventos adversos e custo do final de vida. Os desfechos avaliados foram sobrevida global, QALYs (anos de vida ajustados para qualidade) e SLP. O modelo utilizado foi o de Markov. Foram realizados ajustes nas curvas de SG e SLP. Os dados de utilities estão de acordo com o estudo RADIANT 4. Não temos dados de utilities nacionais. Os dados de eventos adversos foram também retirados do estudo RADIANT 4. Foram considerados o custo de cada evento e a incidência do mesmo. Assim se chegou a uma média de custos em cada grupo: o que recebeu Everolimo mais BSC e aquele que só recebeu

BSC. Para os medicamentos foram considerados o preço fábrica com 18% de ICMS. Foram calculados também os custos após progressão da doença e o custo de fim de vida. Em termos de resultados clínicos, os pacientes foram acompanhados por até cinco anos e a SLP (1,35 anos) e SG(3,20 anos) foram maiores no grupo tratado com Everolimo mais BSC, com um ganho na ordem de 0,4 QALYs. Em termos de custo incremental, o total foi R\$ R\$ 191.615,31. As comparações de novas intervenções com o melhor cuidado na oncologia são sempre muito complicadas em termos de custo-efetividade, porque se associa uma nova medicação mantendo o melhor cuidado de suporte, então é comum que se veja razões de custo-efetividades altas, sendo a primeira incorporação de um tratamento naquela indicação. Em termos de impacto orçamentário, considerando a população brasileira, chegou-se a uma estimativa de 2126 pacientes com TNE de origem gastrointestinal ou pulmonar cobertos por planos de saúde. Numa estimativa de market-share, considerou-se que, no cenário projetado inicialmente, 8% dos pacientes passariam a utilizar o Everolimo, aumentando esta participação de mercado até chegar a 10,5% no quinto ano. Sendo assim o impacto orçamentário no primeiro ano seria de R\$ R\$ 16.827.306, chegando a R\$ 22.700.523 em 2021.

**III. Apresentação UNIMED Brasil:** a representante Sra. Luíza Rodrigues iniciou sua apresentação argumentando que alguns estudos foram encaminhados pela SBOC e foram analisados apenas os estudos de fase III. No estudo RADIANT 2 foram estudados pacientes com tumores secretores associados a síndrome carcinóide. Um grupo utilizou Everolimo mais octreotide LAR (211 pacientes – 37 completaram) e o outro grupo utilizou placebo mais octreotide LAR. O seguimento foi de 28 meses e sobrevida global não alcançada em nenhum dos grupos. O hazard ratio (HR) para morte é insignificante e não teve ganho em SLP. Não há publicação com a análise final dos dados de sobrevida global. Houve *crossover* de cerca de 50% do grupo placebo após progressão. A sobrevida livre de progressão de 16,4 meses para o grupo do Everolimo versus 11,3 meses com o placebo ( $p=0,026$ ), com significância estatística limítrofe. Não há dados sobre qualidade de vida. Houve uma redução de dose ou interrupções temporárias do tratamento de 65% dos pacientes no grupo Everolimo versus 35% do grupo placebo, o que mostra que o Everolimo é um medicamento tóxico. É fato que em oncologia sempre se troca toxicidade por eficácia, mas não se deve ignorar que o medicamento é tóxico. No RADIANT 2 houve uma suspensão definitiva do tratamento por eventos adversos em 19% no grupo Everolimo versus 3% do grupo placebo. A curva de SLP está toda censurada. A ferramenta matemática não foi feita para isso, não foi feita para esse tipo de dado, pois cada censura, principalmente no início da curva, muda o número de indivíduos em riscos e altera completamente a proporcionalidade de risco. As curvas se cruzam. Tudo isso sugere que matematicamente não há diferença em SLP entre os dois grupos. No RADIANT 3 foram estudados pacientes com tumor neuroendócrino pancreático de grau baixo ou intermediário, com progressão, Everolimo versus placebo, sem diferença de SG e *crossover* de 70% dos pacientes do grupo placebo após progressão. A SLP foi de seis meses. Os eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo Everolimo. Ocorrem sete mortes atribuídas aos eventos adversos no grupo Everolimo versus e uma morte no grupo placebo. A descontinuação do tratamento devido a eventos adversos ocorreu em 13% dos pacientes tratados com Everolimo e 2% do grupo placebo. Redução de dose foi necessária em pelo menos 30% dos pacientes com Everolimo, o que mostra que é uma droga tóxica. A curva de SLP é matematicamente bastante imprecisa, mostrando um ganho de seis meses do Everolimo em comparação com o placebo. Não houve ganho de sobrevida global. No RADIANT 4, os pacientes apresentavam TNE avançado, não funcional, tratamento com Everolimo ou placebo. A SLP foi um pouco maior para o grupo do Everolimo. A taxa de resposta objetiva global de 2%

(taxa de resposta baixa) para Everolimo e 1% para placebo. A taxa de controle da doença foi de 81% para o grupo Everolimo e 64% no grupo placebo. Os eventos adversos graves foram mais frequentes com Everolimo (grau 3 ou 4) e o acompanhamento mediano foi de 33 meses. Na curva de SLP há uma taxa de censura importante no início da curva. A partir da primeira censura, a Kaplan-Meier é uma estimativa. Quanto mais censuras, mais se modificam as probabilidades cumulativas. Não houve ganho de SG. Um estudo em mundo real com Everolimo mostrou que 85,2% dos pacientes apresentou eventos adversos, eventos graves em 46,1% (pneumonite, trombocitopenia, dentre outras). Nesse estudo houve morte de 27,8% dos pacientes durante um ano de acompanhamento. No estudo de mundo real, os resultados dos RADIANT não se aplicam, provavelmente, porque nos ensaios clínicos havia uma seleção de pacientes de melhor performance.

**IV. Debate:** A Gerente-Geral abriu a discussão pontuando que a análise crítica das metodologias dos estudos faz parte do processo e vem sendo realizada por todas as agências avaliadoras de tecnologias do mundo. O Sr. Frederico Costa discordou que o Everolimo seja tóxico e acrescentou que é uma droga simples de ser manejada, os eventos adversos são manejáveis com ajuste de dose e dizer que o estudo RADIANT não apresenta SG é uma inconsistência, levando em consideração a natureza biológica da doença. O estudo RADIANT 3, que é um estudo de dois anos, também não foi previsto para sobrevida global. Houve um crossover de 70% nesse estudo, porque o Everolimo é uma opção de tratamento. No RADIANT 4, o seguimento foi de dois anos. O estudo não é negativo para sobrevida global. Dra. Raquel questionou se o tumor que está sendo tratado com o Everolimo responderia ao análogo da somatostatina. O Sr. Frederico explicou que, no RADIANT 2, metade da população apresentava TNE de intestino delgado. No RADIANT 4, metade da população apresentava TNE broncopulmonar. Para TNE de intestino delgado, o análogo de somatostatina tem atividade. No RADIANT 2, o estudo comparou o análogo de somatostatina versus Everolimo mais análogo de somatostatina. Na prática, esses pacientes são tratados com análogos e apresentam resposta. Contudo, com dezoito meses, esses pacientes passam a ser funcionantes novamente, ou seja, durante a consulta eles chegam a ir ao banheiro várias vezes devida à diarreia. Assim, é necessário o aumento da dose do análogo, duplicar ou triplicar a dose. Contudo, se for associado o análogo ao Everolimo, a diarreia desaparece. A resposta a essa associação (Everolimo mais análogo) em pacientes que progridem com o análogo da somatostatina é muito boa. Neste caso, o Everolimo é eficaz quando usado em segunda linha. Em TNE de pulmão (estudo RADIANT 4), o análogo não é usado como padrão em primeira linha. Neste caso, o comparador foi o placebo. O Everolimo apresentou boa resposta. Para intestino delgado não se tem uma recomendação de uso formal de Everolimo em primeira linha. Dra. Raquel afirmou que temos que delimitar a população que será beneficiada. O medicamento foi incorporado no Canadá. Não foi incorporado no NICE e na Austrália. O NICE está revendo seu estudo com previsão de novo encaminhamento em julho de 2017. Sr. Frederico afirmou que paciente que não apresenta quadro funcionante e não tem indicação de análogo, recebe hoje quimioterapia no Brasil, que é 60 vezes mais tóxica que o Everolimo. Dra. Raquel reiterou que para a tomada de decisão é necessária uma indicação precisa do paciente que realmente irá se beneficiar.

**V. Encaminhamento:** não houve consenso, durante a reunião, quanto à **recomendação do Everolimo para tratamento de TNE** no rol de 2018. A gerente-geral, Dra. Raquel, esclareceu que a decisão quanto à incorporação ou não do medicamento seria tomada posteriormente.

#### **4. Everolimo para tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais avançado (CCR)**

**I. Apresentação da SBOC:** o representante, Sr. Fabio Kater, iniciou sua apresentação, tratando do estudo COMPARZ, que comparou o Pazopanibe e Sunitinibe numa população de pacientes com câncer de rim metastático de células claras, em primeira linha e doença mensurável. Ambos os medicamentos são antiangiogênicos, isto é, inibem o fator de crescimento de endotélio vascular. O desfecho primário do estudo era SLP.

O estudo RECORD, de fase III, comparou o Everolimo ao placebo para segunda linha de tratamento, ou seja, pacientes previamente tratados com antiangiogênicos e nos quais a doença havia progredido. O desfecho primário era SLP. Cerca de 80% dos pacientes do braço do placebo migrou e passou a receber Everolimo após determinado tempo. Não houve ganho de sobrevida global devido ao crossover. O estudo não foi desenhado para comprovar SG. O grupo todo viveu quinze meses. Não se pode afirmar que o RECORD é um estudo de segunda linha pura. Cerca de 80% dos pacientes tomou o medicamento como terceira, quarta ou quinta linha. Apenas 20% tomou a medicação como segunda linha. Sendo assim, o Everolimo não foi estudado para segunda linha. O Everolimo não é antiangiogênico, é um inibidor da mTOR. Posteriormente, surgiu o Axitinibe, antiangiogênico. O estudo AXIS comparou o Axitinibe ao Sorafenibe em segunda linha. O intuito desse estudo era testar se haveria resposta a um antiangiogênico após falha de um outro angiogênico. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão. A maior parte dos pacientes no estudo AXIS era de risco intermediário ou alto risco. Observou-se que havia uma população melhor no RECORD (a maior parte dos pacientes era risco favorável e intermediário) do que no AXIS. Neste último, constatou-se uma melhor sobrevida livre de progressão do Axitinibe versus Sorafenibe. Não há comparação entre Axitinibe e Everolimo na 2ª linha. Sendo assim, como escolher dentre os dois medicamentos? No estudo retrospectivo, baseado em revisão de prontuário, comparando Axitinibe e Everolimo concluiu que não havia diferença entre os dois medicamentos. Numa análise de subgrupo, o Everolimo mostrou melhor sobrevida quanto maior fosse a duração da primeira linha. Já o Axitinibe mostrou melhor sobrevida quanto menor fosse a duração da primeira linha. Outro estudo comparou o Nivolumabe ao Everolimo (CHECKMATE). O Nivolumabe não é uma medicação citotóxica, ele desperta a imunidade do paciente, ativa os linfócitos que atacam a célula tumoral, o que é uma nova tendência no tratamento oncológico a partir de 2015. Os pacientes desse estudo apresentavam tumor de células claras, uma ou duas terapias anteriores com antiangiogênicos. O Nivolumabe é injetável e o Everolimo é administrado por via oral. A maior parte dos pacientes era de risco intermediário ou alto. O desfecho primário é SG. A SG do Nivolumabe foi de 25 meses versus 19 meses para o Everolimo, o que foi estatisticamente significativo. O grande problema foi que a sobrevida livre de progressão foi igual para os dois medicamentos. Outra questão é que não se sabe selecionar o paciente para o Nivolumabe como em outros cânceres. Estudos prospectivos de Everolimo na segunda linha confirmam semelhantes dados de sobrevida livre de progressão do estudo RECORD, bem como os estudos retrospectivos. Um estudo retrospectivo italiano mostrou SLP de 8 meses. Uma revisão sistemática, cujo objetivo foi verificar se sobrevida livre de progressão está relacionada à sobrevida global, selecionou 21 estudos, 6182 pacientes, com 35 comparações identificadas (sequências identificadas). O nivolumabe não foi incluído visto que este estudo é de 2012. A diferença média de progressão entre uma sequência e a outra foi de 1,3 meses. Isso quer dizer

que se um era melhor, era 1,3 vezes melhor a chance de não progredir. Observou-se uma correlação entre as diferenças em tempo mediano para progressão e sobrevida global, ou seja, a cada mês ganho em progressão, somou-se 1,4 meses de sobrevida global. Sendo assim, o efeito em sobrevida livre de progressão é preditivo de sobrevida. Os dados de vida real mostram dados mais robustos da atividade de Everolimo. Um outro estudo de fase III comparou Sorafenibe com Sunitinibe em primeira linha. Em seguida, os pacientes que estavam no braço do Sorafenibe receberam Sunitinibe e os pacientes que estavam no braço do Sunitinibe receberam Sorafenibe. Isto é um estudo de sequenciamento. A sobrevida livre de progressão na 1ª linha foi de 14 meses. A sobrevida livre de progressão 2ª linha foi de 6 meses. A SG foi de 31 meses, devido ao uso de outros medicamentos (tratamento de linhas subsequentes), que estão disponíveis hoje, na sequência. Isso possibilitou um aumento na SG. A sequência terapêutica não tem sido feita baseada em estudos de sequenciamento. Faltam estudos de sequenciamento. Em suma, chegar a quase 3 anos de sobrevida global depende de todo arsenal terapêutico que temos hoje.

**II. Apresentação da CNI :** a representante, Sra. Vanessa Teich, apresentou o estudo de custo-utilidade desenvolvido para Everolimo (Afinitor®) no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado (CCRa), cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR - TKI, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS), visando sua incorporação ao rol de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS. Em fevereiro de 2017, o NICE aprovou o everolimo para tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR – TKI condicionado a uma redução de preço. Os dados de SG foram extraídos do RECORD I e foram ajustados para uma curva Weibull. Por comparação indireta, foi assumida a mesma sobrevida global para Everolimo e Axitinibe. A SG mediana pós sunitinibe foi de 11,5 meses, considerando somente o subgrupo de pacientes previamente tratados com sunitinibe, para tentar se aproximar da população do estudo AXIS. Em relação à SLP, foram utilizadas as curvas individualmente de cada estudo. Projetou-se dois cenários, O cenário I considerando que houve ganho de SLP e o cenário II considerando que não houve ganho de SLP, o que quase nos leva a uma análise de custo-minimização. Os dados de qualidade mostraram qualidade de vida maior quando o paciente está estável do que quando está em progressão e um decréscimo da qualidade de vida se ele apresenta eventos adversos. Para cálculo do custo unitário dos medicamentos foi usado o preço fábrica com ICMS de 18%. O custo mensal do tratamento seria cerca de R\$ 12.000 para o Everolimo versus R\$ 17.800 para o Axitinibe. Em termos de custos adicionais, considerou-se o acompanhamento dos pacientes, os custos com eventos adversos e custos de fim de vida. Dessa forma, obteve-se o custo final de R\$ R\$1.286,13 para o Everolimo e R\$ R\$1.398,90 para o Axitinibe. No resultado final, o Everolimo teve custo menor que o Axitinibe (R\$ 84.762 a menos). A SG foi igual para os dois medicamentos e o QALY foi melhor para o Everolimo. Assim sendo, no Cenário I o Everolimo seria dominante com menor custo e maior QALY. No cenário II, o Everolimo se mostrou *cost-saving* em relação ao axitinibe, com menor custo e mesma efetividade. A população elegível seria de 329 pacientes na saúde suplementar. Na análise do impacto orçamentário, caso todos os pacientes usassem Everolimo, o que foi considerado no cenário projetado, haveria uma redução de custo de R\$ 13.610.509 se comparado com o Axitinibe e uma redução de custo acumulada em 5 anos de R\$ 67 milhões. Foi desenvolvida uma análise econômica simplificada comparando o everolimo ao nivolumabe para tratamento de pacientes com CCRa, cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento anti-angiogênico. Ambos os medicamentos estão aprovados pela ANVISA para esta indicação terapêutica. Os resultados de sobrevida

global e sobrevida livre de progressão, bem como a duração mediana de tratamento com cada medicamento foram obtidos do estudo CheckMate. Os custos de tratamento foram comparados, considerando-se a duração mediana de tratamento com cada medicamento e seu preço fábrica com 18% de ICMS registrado na CMED. A SG do Nivolumabe é superior à do Everolimo. O custo do tratamento com Everolimo seria de R\$44.184,95 e com o Nivolumabe seria R\$194.908,46.

**III. Apresentação UNIMED Brasil:** a representante, Sra. Luíza Rodrigues, iniciou sua explanação apresentando os resultados do estudo RECORD I, que foi um ensaio clínico randomizado fase III, duplo-cego, com pacientes com câncer de células renais metastático (CCRM), que progrediram com sunitinibe e/ou sorafenibe, randomizados (2:1) para everolimo ou placebo, associados ao melhor cuidado de suporte. Nesse caso, houve um desenho de estudo com crossover a priori planejado, ou seja, se o paciente progredisse, ele poderia mudar de grupo, o que é metodologicamente ruim. Isto não é ético. Não se pode ser ingênuo e dizer que na oncologia não se tem SG, o Nivolumabe está aí para provar que existe sobrevida global. A SLP é um desfecho substituto que tem uma correlação pobre, na maioria das vezes, com sobrevida global nos tumores sólidos. Nesse estudo, há um viés intrínseco, o *Hard-Wired Bias*, em que o ensaio passa a ser enviesado desde o começo. Uma outra interpretação quando não se tem impacto em sobrevida global seria “o medicamento teria aumentado a sobrevida se não tivesse havido crossover. No entanto, apesar da interpretação comum, haveria outra interpretação válida nesse cenário. O medicamento poderia retardar a progressão, mas aumentar o número de mortes não relacionadas à doença, o que não teria benefício global”. Neste caso, o crossover vai mascarar o malefício porque ele estará distribuído nos dois grupos, uma vez que se está inferindo, erroneamente, um benefício a priori. Assim, a palestrante afirmou que é a favor de crossover depois de análise interina com eficácia e contra o crossover no desenho. No estudo, a comparação com o placebo pode não ser adequada e é eticamente questionável. Nesse caso, o Everolimo teria que ser comparado aos TKIs (antiangiogênicos) aos quais os tumores progrediram. A Sra. Luíza citou as características da população. O resultado da publicação final constatou a SLP de 5 meses (Everolimo) *versus* 2 meses (placebo), sendo 3 meses de diferença. Na SG não houve diferença entre os braços, com 76% dos pacientes no braço placebo cruzando para Everolimo. Foram apresentadas as SLP, análise interina e final, que foram similares. Já para SG houve diferença na análise interina e final. Quando se tem excesso de censura no início da curva, muda-se até o formato na Kaplan-meier com maior tempo de seguimento. A Kaplan tem um propósito de medir evento no tempo, quanto mais eventos ocorrerem, mais confiável a curva será. Precisa-se melhorar as ferramentas para se realizar ensaios clínicos. A mediana de tratamento foi de 141 dias (cerca de 4,7 meses) com Everolimo e a SLP mediana foi de 4,9 meses e SG de 15 meses. Para o placebo, foram 60 dias (2 meses) de mediana de tratamento com SLP de 2 meses e SG de 14,5 meses. Em termos de qualidade de vida, não houve benefício em qualidade de vida, visto que o Everolimo é um medicamento tóxico. O estudo mostrou que Everolimo é mais tóxico que o placebo e os eventos adversos foram enumerados. Foram apresentados outros estudos e análise de subgrupo. Em suma, a Sra. Luíza concluiu que tanto o Everolimo quanto o Axitinibe têm um efeito pequeno. Esse foi um dos fatores que levou o NICE a incorporar o Everolimo com deflator, uma vez que a magnitude do efeito foi considerada pequena. Os dois medicamentos são de alto custo. A comparação acabou sendo feita com o Nivolumabe, que é injetável, que não se pode regular, que é um medicamento caro e tem outro mecanismo de ação e que já está comprovado que não age em mais de 25% dos pacientes. Ou seja, está na hora de se

estudar tratamento sequencial, o qual acabará sendo Nivolumabe por dois ou três meses e, em seguida, Axitinibe ou Everolimo. Contudo, até o momento, não se tem estudos de fase III.

**IV. Debate:** O Sr. Fabio Kater concordou que, em relação à Kaplan-meier, se houver muita censura no início, se compromete a interpretação da curva. Não se tem estudos para todas as perguntas, daí a necessidade de se olhar para dados de mundo real e registros prospectivos, o que melhora a questão da validade externa, com tratamento dos dados. A Sra. Vanessa pontuou que a sequência (Everolimo ou Axitinibe, após segunda linha com Nivolumabe) não seria autorizada pelas operadoras, porque não consta em bula. A sra. Silvana asseverou que temos dois estudos que são praticamente duas coortes do Everolimo e Axitinibe e a opção do Nivolumabe, ao qual cerca 70% dos pacientes não respondem. A Dra. Raquel afirmou que temos um problema, visto que só há cobertura para o Nivolumabe como segunda linha. Sra. Luiza questionou se incorporar algum desses medicamentos seria positivo. Dra. Raquel afirmou que o NICE incorporou o Everolimo com deflator. O Canadá e a Austrália também incorporaram, provavelmente porque não se tinha uma segunda linha e o mais barato é o Everolimo. Sra. Luiza pontuou que se for incorporar o Everolimo, tem que se incorporar o Axitinibe também. As duas opções são tóxicas e caras. Sra. Silvana argumentou que, para a próxima revisão, teremos dificuldade em relação a terceira e quarta linha. O Sr. Fábio afirmou que o Everolimo não será utilizado como segunda linha. Dra. Raquel afirmou que ficaremos apenas com o medicamento venoso (Nivolumabe) como opção. Sr. Fábio afirmou que seria usado Nivolumabe em segunda linha, porque ele é mais fácil de usar, menos tóxico e seria usado Everolimo ou Axitinibe para terceira linha. O Everolimo teria ganho de sobrevida e não teria taxa de resposta. Sra. Luiza alegou que, neste caso, estaria fora da diretriz de utilização (DUT), porque se os medicamentos Everolimo e Axitinibe forem aprovados aqui seriam ambos para segunda linha. Sendo assim, teria que se escolher entre Nivolumabe, Axitinibe ou Everolimo para segunda linha. Dra. Raquel finalizou a discussão, concluindo que talvez para o próximo Rol tenhamos evidências que suportem a incorporação dos medicamentos em questão, tendo em vista que as tecnologias têm seu ciclo de vida. Nesse momento, as evidências científicas são frágeis. O paciente não ficará desassistido, uma vez que se tem a opção do Nivolumabe e dos medicamentos de primeira linha. O Rol é a cobertura mínima obrigatória e nada impede que em casos excepcionais as operadoras autorizem os medicamentos que não constem no Rol.

**V. Encaminhamento:** Consenso quanto a **recomendação de não incorporação do Everolimo e do Axitinibe para câncer de células renais** no rol de 2018, uma vez que não foram apresentadas ou encontradas evidências que comprovem a superioridade da tecnologia em relação às tecnologias já existentes no rol.

A reunião foi encerrada pelas representantes da ANS.

