

Resumo do Estudo

Bavencio (Avelumabe) no tratamento do carcinoma urotelial avançado como terapia de manutenção após quimioterapia baseada em platina

Contexto Clínico e Epidemiológico

O INCA estima que cerca de 11.370 casos de câncer de bexiga sejam diagnosticados anualmente no Brasil. Sabe-se que esta doença está fortemente relacionada a fatores de risco ambientais, principalmente tabagismo, idade avançada, sexo masculino e exposição ocupacional a determinados agentes químicos, como Benzeno. Atualmente é a 7ª causa de câncer entre os homens brasileiros e importante causa de morte por câncer em todo mundo.

Embora a maioria dos pacientes que sejam diagnosticados com câncer de bexiga possuam doença limitada a bexiga, uma parcela significativa dos pacientes com câncer de bexiga já possui doença mais avançada ao diagnóstico ou apresentará recorrência após tratamento local. Para estes, o prognóstico é bastante reservado, com raros pacientes sobrevivendo a longo prazo. Neste cenário, diversos agentes têm sido estudados com objetivo de aumentar a sobrevida destes pacientes e o arsenal terapêutico sistêmico mudou sobremaneira nos últimos anos, com maior entendimento da biologia molecular da doença.

O presente estudo traz como foco a avaliação da incorporação tecnológica da imunoterapia com Avelumabe no tratamento de manutenção após quimioterapia baseada em Platina para pacientes com câncer de bexiga avançado.

Tecnologia Avaliada

Produto	Bavencio® (Avelumabe)
Categoria Farmacêutica	Imunoterapia (inibidor de checkpoint imune / anti-PDL1)
Laboratório	Merck
Apresentação	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL – Frasco-ampola com 10 ml
Posologia	A dose recomendada de Bavencio® é de 800 mg, administrada por infusão intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Indicação	Tratamento de manutenção de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma urotelial (UC) localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu com quimioterapia de indução à base de Platina na primeira linha.

Validação Científica

O estudo randomizado multicêntrico de fase III JAVELIN Balder 100, avaliou o papel de Avelumabe de manutenção comparado com observação exclusiva em 700 pacientes com carcinoma Urotelial localmente avançado irrisecável ou metastático após quimioterapia baseada em Platina. Os pacientes elegíveis podiam ter recebido CisPlatina + Gencitabina ou CarboPlatina + Gencitabina por 4 a 6 ciclos e deveriam ter alcançado pelo menos doença estável após a quimioterapia, sendo então randomizados para terapia de manutenção com Avelumabe, 10 mg/kg, a cada 2 semanas até progressão ou toxicidade proibitiva. Este estudo foi positivo, demonstrando aumento estatisticamente significativo de sobrevida global mediana (21,4 x 14,3 meses em favor da terapia de manutenção, HR=0,69; IC de 95%: 0,56- 0,86; p<0,001). Foi observado benefício semelhante entre os indivíduos tratados com CisPlatina e Gencitabina (HR=0,69; IC de 95%: 0,51-0,94) e aqueles que receberam CarboPlatina e Gencitabina (HR=0,66; IC de 95%: 0,47-0,91), na análise destes subgrupos. De maneira geral, o tratamento de manutenção com Avelumabe foi bem tolerado, sem ocorrência de toxicidades imunomediadas de grau 4 ou 5. A análise exploratória de sobrevida global mostrou superioridade de Avelumabe, independentemente de determinadas características tais como localização do tumor primário, estágio e subtipos moleculares de acordo com The Câncer Genoma Atlas (TCGA).

A atualização mais recente dos dados, com seguimento mínimo de 38 meses, demonstra que cerca de 10% dos pacientes ainda mantinham o uso de Avelumabe, com taxas semelhantes, independentemente da apresentação e da resposta após quimioterapia na primeira linha. Com aproximadamente 50% dos pacientes do braço Avelumabe e cerca de 70% do braço placebo tendo recebido algum tratamento na segunda linha (próximo a 40% de exposição a imunoterapia no braço placebo), esta análise confirma o benefício em sobrevida global do estudo em toda a população, bem como nos subgrupos divididos de acordo com a resposta a QT na primeira linha, confirmando os achados iniciais do estudo JAVELIN Bladder 100.

Embora o estudo pivotal tenha utilizado a dosagem de 10mg/kg de Avelumabe, estudo farmacológico avaliou a utilização de dose fixa de 800mg de Avelumabe a cada 2 semanas para tratamento de paciente com carcinoma urotelial avançado, demonstrado equivalência terapêutica nesta população e levando a aprovação em bula pelo FDA e pela ANVISA desta estratégia.

Considerações Farmacoeconômicas e Regulatórias

Foi observado elevado custo do Avelumabe para o tratamento de carcinoma urotelial avançado no cenário brasileiro. Estimativa de custo-efetividade do NICE britânico avaliou que a custo-efetividade de Avelumabe de manutenção para tratamento do carcinoma urotelial avançado na perspectiva daquela país era bastante superior a relação de £20.000 a £30.000 libras esterlinas por QALY, valor considerado razoável para incorporação neste sistema de saúde. A mesma tendência foi observada no Canadá, no qual foi considerado custo incremental de C\$278,73 dólares canadenses por QALY obtido (custo incremental C\$181.617 dólares canadenses, ganho de QALY incremental = 0,64). Desta forma haveria necessidade de desconto de 83% no preço de Avelumabe para que se pudesse alcançar relação de C\$50.000 dólares canadenses por QALY, limiar de incorporação neste país.

Não foram identificadas análises de custo-efetividade referentes ao cenário brasileiro ou parecer da CONITEC avaliando esta tecnologia. A despeito disso, do ponto de vista regulatório, devido à apresentação intravenosa de Avelumabe, considera-se obrigatória a cobertura deste tratamento, quando solicitado pelo médico assistente dentro dos critérios de elegibilidade do estudo JAVELIN Bladder e conforme aprovação em bula pela ANVISA.

Conclusões

Do ponto de vista técnico e regulatório, Avelumabe de manutenção após quimioterapia baseada em Platina deve ser considerado o padrão de tratamento a ser seguido e, embora seja um tratamento de alto custo e baixa relação de custo-efetividade, é preferível em relação a eventuais tratamentos de segunda-linha, cujo custos se mostram ainda superiores ao do Avelumabe.

A perspectiva futura de incorporação de outros agentes de alto custo, como Enfortumabe-Vedotina ou Erdafitinibe em 1ª linha de tratamento é preocupante e possivelmente trará impacto ainda maior nos custos relacionados a estas linhas de cuidado, motivo pelo qual, é razoável que em breve novos estudos sejam realizados endereçando novamente esta população, de forma que se possam absorver estas novas demandas e mantenha-se o uso racional de recursos e a sustentabilidade global do saúde suplementar brasileira.

Informações Gerais

NATAC – NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE ALTO CUSTO	
Cliente	Unimed Mercosul
Estudo	BAVENCIO (AVELUMABE) NO TRATAMENTO DO CARCINOMA UROTELIAL AVANÇADO COMO TERAPIA DE MANUTENÇÃO APÓS QUIMIOTERAPIA BASEADA EM PLATINA.
Coordenador Estratégico	Dr. Hentley Reschke
Coordenador Científico	Dr. Stephen Doral Stefani
Analista Técnico	Dr. Vinicius Knackfuss Gonçalves

LEIA O ESTUDO COMPLETO

O estudo na íntegra é de acesso restrito. Caso ainda não tenha acesso, favor entrar em contato no e-mail custosassistenciais@unimedmercosul.coop.br