

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## LENVIMA (LENVATINIB)

*LENVIMA é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou não ressecável, e que não tenham recebido qualquer terapêutica sistémica anterior.*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

20/07/2020

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 13/07/2020

**CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:**

**DCI (denominação comum internacional):** lenvatinib

**Nome do medicamento:** Lenvima

**Apresentação(ões):** 30 cápsulas doseadas a 4mg, n.º de registo 5654751

**Titular da AIM:** Eisai GmbH

**SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO**

**AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Lenvima (lenvatinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou não ressecável, e que não tenham recebido qualquer terapêutica sistémica anterior.

Face ao comparador sorafenib, o medicamento avaliado apresentou dados indicativos de comparabilidade.

**RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:**

O custo da terapêutica com Lenvima (lenvatinib) é inferior, em 10% em relação ao custo da terapêutica com sorafenib.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor primário do fígado mais frequente, compreende cerca de 90% destes tumores. E é o 6º mais frequente em todo o mundo, sendo responsável por um grande número de mortes.

Os CHC ocorrem em 90% das situações num contexto de cirrose, sendo os principais fatores de risco no mundo ocidental, a infeção por vírus da hepatite C e o alcoolismo. No mundo oriental existe uma prevalência alta da hepatite B (que se demonstrou ter efeito oncogénico direto). Ultimamente, nos países desenvolvidos as patologias ligadas à obesidade como a esteatohepatite não alcoólica (NASH) ou a diabetes (quer integrada no síndrome metabólico, quer isoladamente) são considerados como fatores de risco desta patologia.

O CHC é uma doença muito letal com uma taxa de sobrevivência de 53% ao ano e de 42% aos 2 anos.

O carcinoma hepatocelular avançado irresssecável é frequentemente diagnosticado em idades mais avançadas e apresenta pior prognóstico. Constitui uma condição debilitante com sintomas que incluem dor, problemas digestivos e perda de peso, que comprometem a qualidade de vida do doente.

Em Portugal, para 2015 e com base nos dados do ROR-Sul, estima-se que tenham sido diagnosticados cerca de 360 novos casos a nível nacional. A taxa padronizada para a idade (população padrão europeia) é de 4.26/100.000 e 0.26/100.000 respetivamente para o homem e para a mulher. Nesta base e considerando a população portuguesa de como 10 milhões de habitantes, o nº de novos casos será de aproximadamente 452 doentes. Considerando que 32% destes doentes terão CHC avançado – 145 doentes e 57% deles iniciarão sorafenib, o nº de doentes para o lenvatinib será 62.

Na população estudada, a duração mediana do tratamento com lenvatinib foi de 27.7 meses, sendo este o horizonte temporal estimado para o tratamento.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O lenvatinib é um inibidor de múltiplos recetores da tirosinaquinase (RTK) e inibe seletivamente a atividade dos recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), recetores VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) e VEGFR3 (FLT4), além de outros RTKs relacionados à via pró-angiogénica e oncogénica, incluindo os recetores do fator de crescimento de fibroblastos (FGF), recetores FGFR1, 2, 3, e 4; o recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), recetor PDGFR $\alpha$ , KIT e RET.

As diferentes modalidades terapêuticas utilizadas: cirurgia, transplante, termo-embolização e terapêutica sistémica com sorafenib dependem do estadio da doença, sendo a terapêutica sistémica utilizada para estadios avançados.

O sorafenib é o comparador mais relevante e usado na prática clínica. Apenas 5% dos doentes poderão ter apenas os melhores cuidados de suporte.

## 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

### 3.1 Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

	<b>Indicação/subpopulação</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparador</b>
1	Doentes com carcinoma hepatocelular avançado ou não ressecável, que não tenham recebido qualquer terapêutica sistémica anterior, e com idade $\geq 18$ anos	lenvatinib	sorafenib

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

### 3.2 Termos de comparação

<b>Termos de comparação</b>	<b>Medicamento em avaliação</b>	<p>A dose diária recomendada de lenvatinib é de 8mg (duas cápsulas de 4mg) uma vez ao dia para doentes com peso corporal &lt;60kg e 12mg (três cápsulas de 4mg) uma vez ao dia para doentes com peso corporal ≥60kg. O ajuste da dose é baseado apenas nas toxicidades observadas e não nas alterações do peso corporal durante o tratamento. A dose diária deverá ser modificada conforme necessário, de acordo com o plano de monitorização da dose/toxicidade.</p> <p>A gestão de algumas reações adversas poderá exigir a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose da terapêutica com lenvatinib. As reações adversas ligeiras a moderadas (p. ex., grau1 ou2) geralmente não exigem a interrupção de lenvatinib, a menos que sejam intoleráveis para o doente apesar da otimização da sua monitorização. São fornecidas informações detalhadas relativamente à monitorização, ajuste e descontinuação da dose na Tabela2 do RCM.</p>
	<b>Medicamento comparador</b>	<p>A posologia recomendada do sorafenib em adultos é de 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 800 mg). O tratamento deve ser mantido enquanto se observar benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável. O tratamento de suspeitas de reações adversas medicamentosas pode exigir a interrupção temporária ou a redução da dose do tratamento com sorafenib. Se for necessária uma redução da dose durante o tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC), a dose deve ser reduzida para dois comprimidos de 200 mg de sorafenib uma vez ao dia.</p>
<b>Outros elementos a considerar na comparação</b>	<b>Medicamento em avaliação</b>	Não se aplica
	<b>Medicamento comparador</b>	Não se aplica.

Tabela 2 – Termos de comparação

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<b>Medidas de eficácia</b>	
Sobrevivência Global	crítico
Sobrevivência Livre de Progressão	importante
Taxa de resposta	importante
Avaliação da qualidade de vida	crítico
<b>Medidas de Segurança</b>	
Nº de eventos adversos	importante
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	crítico
Taxa de abandono do estudo por toxicidade	crítico

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudo REFLECT <sup>(1)</sup>

Ensaio comparativo de não inferioridade, aberto, de fase 3, randomizado, multinacional e multicêntrico, que comparou lenvatinib a sorafenib no tratamento de primeira linha de doentes com HCC sem possibilidade de ressecção.

#### *Critérios de inclusão e exclusão*

Os doentes elegíveis tinham carcinoma hepatocelular irresssecável, com o diagnóstico confirmado cito ou histologicamente, ou confirmado clinicamente de acordo com os critérios da Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas. Aplicaram-se os critérios RECIST modificados (mRECIST) e os doentes estavam no estadio B ou C da Clinic Liver Cancer de Barcelona, na classe A de Child-Pugh e tinham uma pontuação PS ou Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. Todos os doentes

## Lenvima (lenvatinib)

elegíveis tinham pressão arterial  $\leq 150 / 90$  mm Hg, função hepática adequada (albumina  $\geq 2,8$  g / dl, bilirrubina  $\leq 3,0$  mg / dl e aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina e alanina aminotransferase  $\leq 5$  vezes o limite superior do normal), e valores hematológicos, função renal e pancreática adequados.

Os doentes com 50% ou mais de invasão do fígado, invasão óbvia do canal biliar ou invasão da veia porta foram excluídos. Os doentes também foram excluídos se tivessem recebido previamente terapia sistémica para o carcinoma hepatocelular, ou seja, tanto o lenvatinib como o sorafenib foram testados em primeira linha.

### *Desenho do estudo*

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos numa proporção de 1:1 para receber lenvatinib ou sorafenib. A alocação foi feita com um sistema interativo voz-web, que também funcionava como modelo de alocação. A sequência de aleatorização, estratificada ou em blocos, foi gerada por um sistema informático. Assim, este ensaio clínico foi de desenho paralelo, controlado por sorafenib, aberto, randomizado, multicêntrico.

Os doentes receberam lenvatinib por via oral (12 mg / dia para peso corporal  $\geq 60$  kg, ou 8 mg/ dia para peso corporal  $< 60$  kg) ou sorafenib 400 mg duas vezes por dia, em ciclos de 28 dias. Foram permitidas interrupções de dose seguidas de reduções da dose para toxicidades relacionadas com o lenvatinib (redução para 8 mg e 4 mg / dia, ou 4 mg em dias alternados). Todos os doentes no braço de sorafenib receberam uma dose inicial de 400 mg por via oral duas vezes ao dia; o ajuste da dose foi feita de acordo com o RCM de cada região geográfica.

Os Investigadores locais avaliaram a progressão do carcinoma de acordo com mRECIST. O fígado foi examinado com tomografia computadorizada ou ressonância magnética. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 8 semanas (independentemente das interrupções da dose) até progressão imagiológica da doença. Foram aplicados questionários para qualidade de vida no início, no dia 1 de cada ciclo de tratamento e dentro de 30 dias após a data final de tratamento farmacológico. A qualidade de vida foi avaliada com o questionário EORTC QLQ-C30 e por um instrumento específico para o carcinoma hepatocelular (EORTC QLQ-HCC18).

Foi planeado o acompanhamento dos doentes para sobrevivência a cada 12 semanas, e todos os tratamentos antineoplásicos recebidos foram relatados.

## Lenvima (lenvatinib)

### *Outcomes de eficácia*

O endpoint ou outcome primário foi a sobrevida global, medida a partir da data de aleatorização até à data da morte por qualquer causa. Doentes que foram perdidos foram censurados para a última data em que era sabido estarem vivos e doentes que permaneceram vivos foram censurados no momento final do estudo.

Os endpoints ou outcomes secundários foram a sobrevida livre de progressão (PFS), o tempo para progressão (TTP), a taxa de resposta objetiva (ORR), a qualidade de vida e parâmetros farmacocinéticos, principalmente para justificação da dose usada.

### *Outcomes de segurança*

Avaliações de segurança incluíram registo de sinais vitais, testes laboratoriais hematológicos e bioquímicos, urinálise e eletrocardiografia. Os eventos adversos foram graduado de acordo com o National Cancer Institute. Todos os doentes que receberam pelo menos uma dose dos medicamentos do estudo (lenvatinib ou sorafenib) foram avaliados.

### *Análise estatística*

O endpoint primário da sobrevida global foi testado primeiro para não-inferioridade e depois para superioridade, usando uma margem assumida de não-inferioridade de 1,08 (correspondendo a retenção de 60% do efeito do sorafenib versus placebo e com base em ensaios prévios da fase 3 do sorafenib). O poder do estudo para demonstrar não-inferioridade foi aproximadamente 97%; o poder do estudo para declarar superioridade do lenvatinib em relação ao sorafenib foi de aproximadamente 82%. A taxa global de falsos positivos foi fixada em 0,05. O número necessário de eventos para a análise primária foi de 700 mortes, assumindo 5% de abandonos.

Foram analisados também os outcomes secundários com um intervalo de confiança de 95%.



Fluxo de doentes

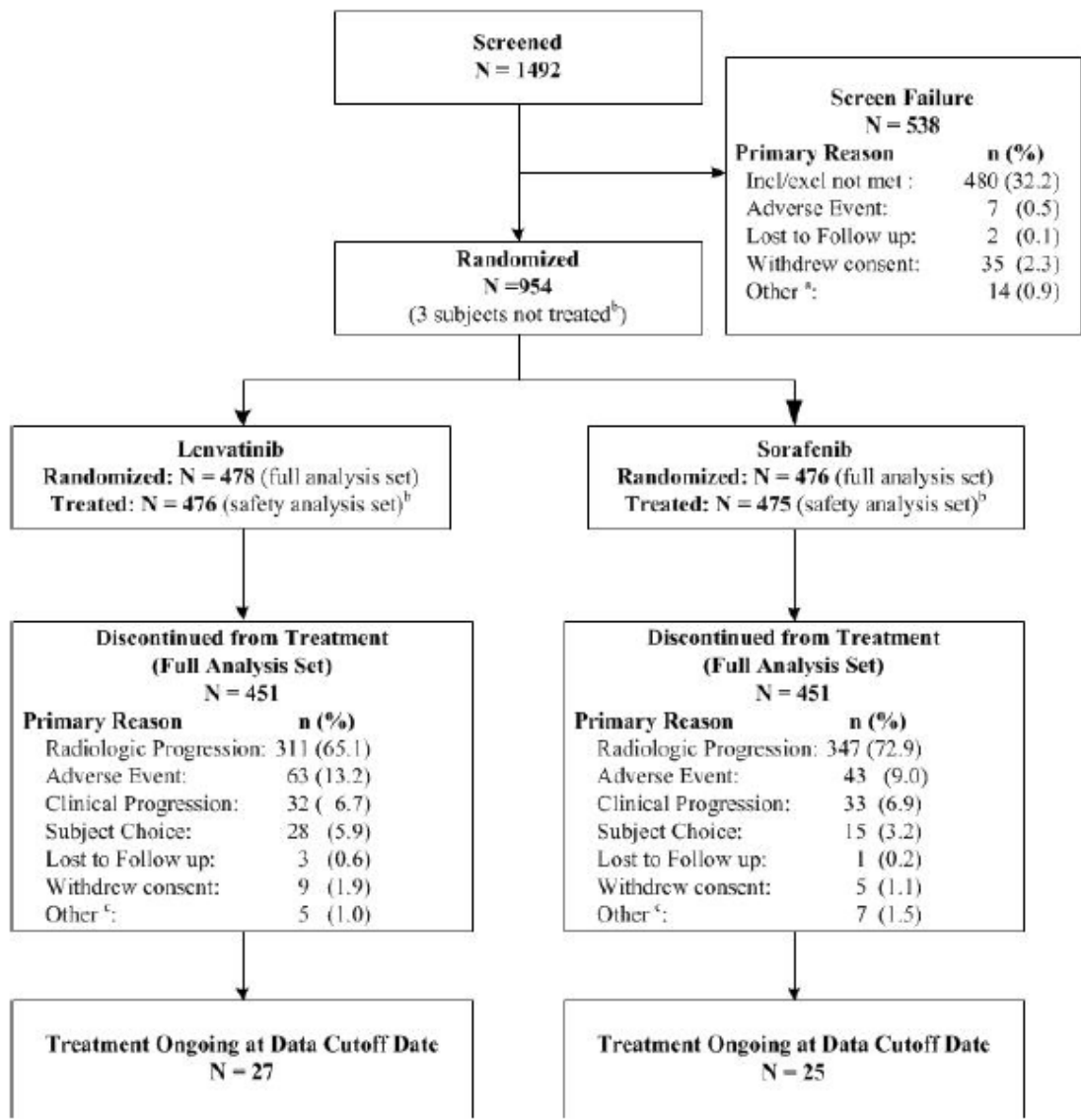


Figura 1 - fluxo de doentes no estudo

Características basais

As características iniciais ou da basais dos doentes foram semelhantes entre grupos ou braços de tratamento, exceto para a hepatite C e concentrações de  $\alpha$ -fetoproteína.

	Lenvatinib			Sorafenib
	8 mg <sup>†</sup> (N = 151)	12 mg <sup>†</sup> (N = 327)	Total (N = 478)	(N = 476)
Age (years)				
Mean (SD)	<u>63.1 (12.30)</u>	<u>60.4 (11.32)</u>	61.3 (11.69)	61.2 (12.01)
Median	<u>65.0</u>	<u>62.0</u>	63.0	62.0
Q1, Q3	<u>56.0, 72.0</u>	<u>53.0, 68.0</u>	<u>54.0, 70.0</u>	<u>54.0, 70.0</u>
Min, max	<u>20, 86</u>	<u>24, 88</u>	20, 88	22, 88
Age group (years), n (%)				
<65	<u>69 (45.7)</u>	<u>201 (61.5)</u>	270 (56.5)	283 (59.5)
≥65 to <75	<u>56 (37.1)</u>	<u>94 (28.7)</u>	150 (31.4)	126 (26.5)
≥75	<u>26 (17.2)</u>	<u>32 (9.8)</u>	58 (12.1)	67 (14.1)
Sex, n (%)				
Male	<u>106 (70.2)</u>	<u>299 (91.4)</u>	405 (84.7)	401 (84.2)
Female	<u>45 (29.8)</u>	<u>28 (8.6)</u>	73 (15.3)	75 (15.8)
Region, n (%)				
Western <sup>‡</sup>	<u>21 (13.9)</u>	<u>136 (41.6)</u>	157 (32.8)	157 (33.0)
Asia-Pacific <sup>‡</sup>	<u>130 (86.1)</u>	<u>191 (58.4)</u>	321 (67.2)	319 (67.0)
Race, n (%)				
White	<u>17 (11.3)</u>	<u>118 (36.1)</u>	135 (28.2)	141 (29.6)
Black/African American	<u>0 (0.0)</u>	<u>7 (2.1)</u>	<u>7 (1.5)</u>	<u>6 (1.3)</u>
Asian	<u>134 (88.7)</u>	<u>200 (61.2)</u>	334 (69.9)	326 (68.5)
American Indian/Alaskan native	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (0.3)</u>	<u>1 (0.2)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Hawaiian/Pacific Islander	<u>0 (0.0)</u>	<u>0 (0.0)</u>	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (0.2)</u>
Other	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (0.3)</u>	1 (0.2)	2 (0.4)
Weight (kg)				
Mean (SD)	<u>52.7 (4.90)</u>	<u>75.9 (14.40)</u>	<u>68.6 (16.32)</u>	<u>68.1 (13.90)</u>
Median	<u>53.0</u>	<u>72.0</u>	<u>66.2</u>	<u>67.0</u>
Q1, Q3	<u>50.0, 56.5</u>	<u>65.3, 82.0</u>	<u>57.0, 76.2</u>	<u>57.6, 77.0</u>
Min, max	<u>39, 60</u>	<u>60, 142</u>	<u>39, 142</u>	<u>39, 123</u>
Body weight group				
<60 kg	<u>151 (100.0)</u>	<u>2 (0.6)</u>	153 (32.0)	146 (30.7)
≥60 kg	<u>0 (0.0)</u>	<u>325 (99.4)</u>	325 (68.0)	330 (69.3)
ECOG PS, n (%)				
0	<u>93 (61.6)</u>	<u>211 (64.5)</u>	304 (63.6)	301 (63.2)
1	<u>58 (38.4)</u>	<u>116 (35.5)</u>	174 (36.4)	175 (36.8)
NYHA classification, n (%)				
I	<u>4 (2.6)</u>	<u>33 (10.1)</u>	<u>37 (7.7)</u>	<u>44 (9.2)</u>
II	<u>1 (0.7)</u>	<u>7 (2.1)</u>	<u>8 (1.7)</u>	<u>6 (1.3)</u>
Not applicable	<u>145 (96.0)</u>	<u>287 (87.8)</u>	<u>432 (90.4)</u>	<u>426 (89.5)</u>
Missing	<u>1 (0.7)</u>	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (0.2)</u>	<u>0 (0.0)</u>

	Lenvatinib			Sorafenib
	8 mg <sup>†</sup> (N = 151)	12 mg <sup>†</sup> (N = 327)	Total (N = 478)	(N = 476)
Child-Pugh score, n (%)				
5	111 (73.5)	257 (78.6)	368 (77.0)	357 (75.0)
6	40 (26.5)	67 (20.5)	107 (22.4)	114 (23.9)
7	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.6)	4 (0.8)
8	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Macroscopic portal vein invasion, n (%)				
Yes	38 (25.2)	71 (21.7)	109 (22.8)	90 (18.9)
No	113 (74.8)	256 (78.3)	369 (77.2)	386 (81.1)
Extrahepatic spread, n (%)				
Yes	91 (60.3)	200 (61.2)	291 (60.9)	295 (62.0)
No	60 (39.7)	127 (38.8)	187 (39.1)	181 (38.0)
Macroscopic portal vein invasion, extrahepatic spread, or both, n (%)				
Yes	105 (69.5)	224 (68.5)	329 (68.8)	336 (70.6)
No	46 (30.5)	103 (31.5)	149 (31.2)	140 (29.4)
Underlying cirrhosis, n (%)				
Yes <sup>‡</sup>	75 (49.7)	168 (51.4)	243 (50.8)	231 (48.5)
No	76 (50.3)	159 (48.6)	235 (49.2)	245 (51.5)

<sup>†</sup> 8mg and 12 mg were the lenvatinib starting doses based on patients' body weight (<60 kg, ≥60 kg) at Baseline; <sup>‡</sup> Western region consists of North America and Europe including Russia and Israel; Asia-Pacific region consists of China, Hong Kong, Japan, Korea, Malaysia, Philippines, Singapore, Taiwan and Thailand; <sup>§</sup> The proportion of patients with underlying cirrhosis at baseline (49.7%) was likely underestimated as this information was collected on the CRF under medical history, and the presence or absence of cirrhosis was verified only when needed to confirm the clinical diagnosis of HCC.

Abbreviations: CRF, case report form; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS, Full Analysis Set; HCC, hepatocellular carcinoma; kg, kilograms; NYHA, New York Heart Association; Q, quartile; SD, standard deviation.

Tabela 4 - características basais dos doentes no estudo

## Outcomes de eficácia

### Sobrevivência Global

Na altura de corte de dados (13 de novembro de 2016, com 701 mortes), a duração mediana do acompanhamento foi de 27,7 meses no grupo lenvatinib e 27,2 meses no grupo ou braço do sorafenib. O lenvatinib demonstrou não inferioridade em termos de sobrevivência em comparação com o sorafenib (Fig. 2).

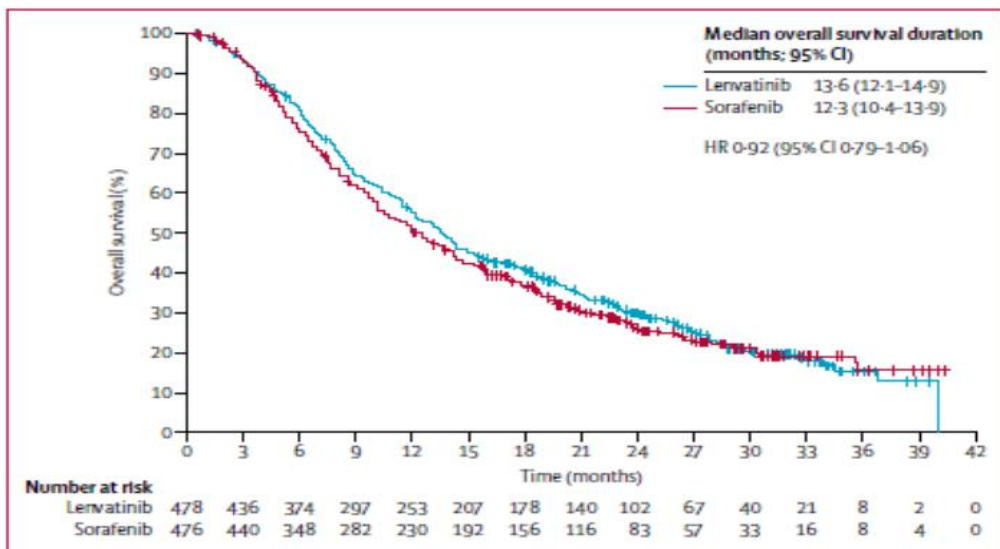


Figura 2 - Sobrevivência global para o lenvatinib e sorafenib

A mediana para a duração global da sobrevida (OS) foi de 13,6 meses (IC95%: 12,1–14,9) para os 478 doentes no grupo lenvatinib, comparada com 12,3 meses (IC95%: 10,4-13,9) para os 476 doentes no grupo sorafenib (HR 0,92, IC 95%: 0,79-1,06 – análise em intenção de tratar (ITT)). Na sobrevida global não foi alcançada superioridade sobre o sorafenib. O efeito foi consistente entre os subgrupos.

A análise da sobrevivência global (OS) ajustada para os níveis basais da  $\alpha$ -fetoproteína dá um HR de 0,856, com um IC a 95% de 0,736 a 0,995 ( $p=0,034$ ) para o lenvatinib versus o sorafenib. Do mesmo modo, quando se têm em conta fatores prognósticos clínicos, o HR foi de 0,81 (IC95% de 0,70 a 0,95).

#### *Sobrevivência Livre de Progressão (PFS)*

O intervalo livre de progressão (PFS) foi maior para o lenvatinib que para o sorafenib – mediana de 7,4 versus 3,7 meses, respetivamente, com um HR de 0,66 e um IC95% de 0,57 a 0,77,  $p<0,001$ .

#### *Tempo para Progressão*

A mediana do tempo para progressão (TTP) foi de 8,9 meses (IC95% de 7,4-9,2 meses) para doentes no grupo tratado com lenvatinib em comparação com 3,7 meses (IC95% de 3,6–5,4 meses) nos doentes no braço do sorafenib – HR de 0,63 com um IC95% de 0,53 a 0,73,  $p<0,001$ .

Lenvima (lenvatinib)

Taxa de Resposta

O lenvatinib também mostrou uma maior taxa de resposta objetiva (ORR) que o sorafenib (24,1% versus 9,2%), OR 3,13 (IC 95% 2,15 a 4,56,  $p<0,001$ ).

Qualidade de Vida

Não existe diferença significativa na maioria dos domínios avaliados pelo questionário de qualidade de vida QLQ-C30 (Figura 3).

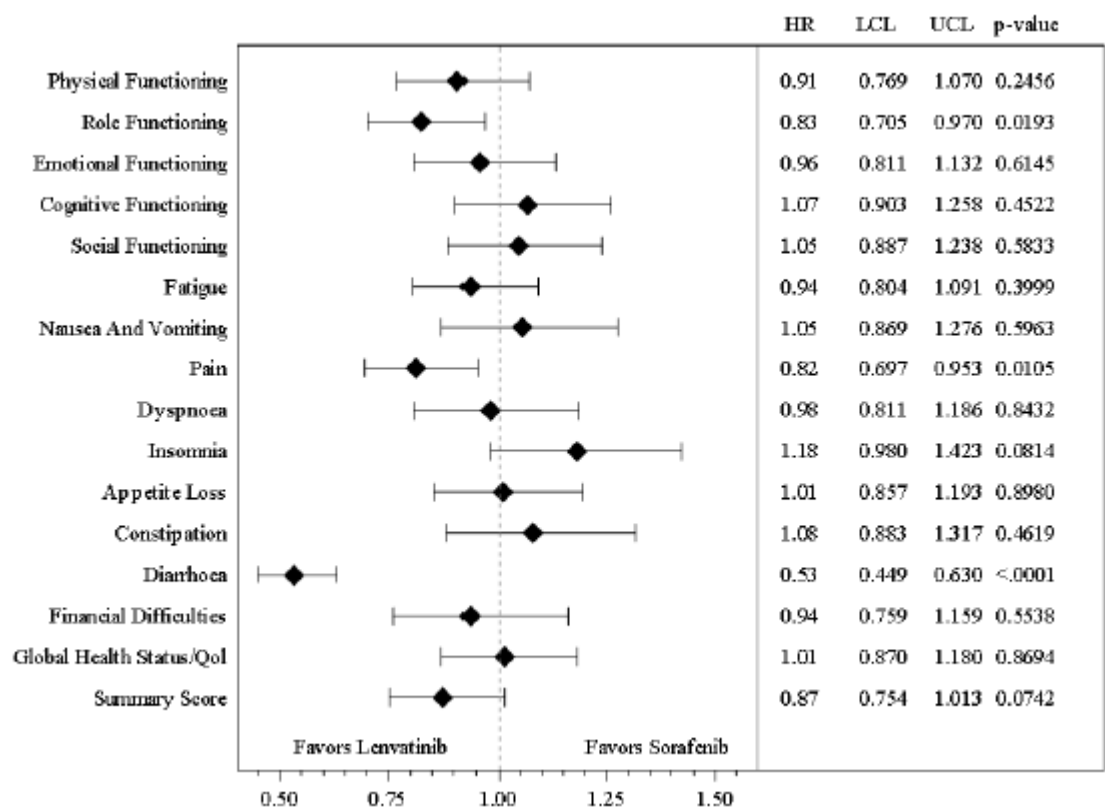


Figura 3 – Avaliação comparativa da qualidade de vida

Outcomes de segurança

Taxa de eventos adversos

Eventos adversos decorrentes do tratamento ocorreram na maioria dos doentes que receberam lenvatinib ou sorafenib. Ajustado por doentes-ano, a taxa de eventos adversos foi 18,9 episódios por doente-ano no grupo do lenvatinib e 19,7 episódios por doente-ano no grupo do sorafenib.

## Lenvima (lenvatinib)

### *Taxa de eventos adversos grau 3 e 4*

Eventos adversos decorrentes do tratamento de grau 3 ou superior ocorreram com taxas semelhantes com o lenvatinib e o sorafenib (75,0% versus 66,5%).

### *Mortalidade associada a eventos adversos*

Eventos adversos fatais ocorreram durante todo o tratamento e terão taxas semelhantes em ambos os braços (lenvatinib: 11 casos (2%) e incluiu insuficiência hepática (três doentes), hemorragia cerebral (três doentes) e insuficiência respiratória (dois doentes). No grupo do sorafenib, os eventos adversos fatais ocorreram em quatro (1%) e incluiu hemorragia tumoral, AVC isquêmico, insuficiência respiratória e morte súbita (um para cada).

### *Interrupção do estudo por eventos adversos*

Eventos adversos decorrentes do tratamento com lenvatinib levou à interrupção da administração do fármaco em 190 (40%), redução de dose em 176 (37%) doentes e suspensão do medicamento em 42 (9%) doentes. No braço de sorafenib, houve interrupção em 153 (32%) doentes, redução da dose em 181 (38%) e suspensão do medicamento em 34 (7%) dos doentes.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### *Sobrevivência Global*

A mediana para a duração global da sobrevida (OS) foi de 13,6 meses (IC95%: 12,1–14,9) para os 478 doentes no grupo lenvatinib, comparada com 12,3 meses (IC95%: 10,4–13,9) para os 476 doentes no grupo sorafenib (HR 0,92, IC 95%: 0,79–1,06 – análise em intenção de tratar (ITT)). Na sobrevida global não foi alcançada superioridade sobre o sorafenib.

Assim não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do lenvatinib no *outcome* sobrevivência global.

## Lenvima (lenvatinib)

### *Sobrevivência livre de progressão*

O intervalo livre de progressão (PFS) foi maior para o lenvatinib que para o sorafenib – mediana de 7,4 versus 3,7 meses, respetivamente, com um HR de 0,66 e um IC95% de 0,57 a 0,77,  $p<0,001$ .

Assim existe evidência de valor terapêutico acrescentado do lenvatinib no outcome sobrevivência livre de progressão.

### *Taxa de resposta*

O lenvatinib também mostrou uma maior taxa de resposta objetiva (ORR) que o sorafenib (24,1% versus 9,2%), OR 3,13 (IC 95% 2,15 a 4,56,  $p<0,001$ ).

Assim existe evidência de valor terapêutico acrescentado do lenvatinib no outcome taxa de resposta.

### *Qualidade de Vida*

Não existe diferença significativa na maioria dos domínios avaliados pelo questionário de qualidade de vida QLQ-C30.

Assim não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do lenvatinib no outcome Qualidade de vida.

### *Número de eventos adversos*

Eventos adversos decorrentes do tratamento ocorreram na maioria dos doentes que receberam lenvatinib ou sorafenib. Ajustado por doentes-ano, a taxa de eventos adversos foi 18,9 episódios por doente-ano no grupo do lenvatinib e 19,7 episódios por doente-ano no grupo do sorafenib.

Assim não existe evidência de dano adicional do lenvatinib no outcome Número de eventos adversos.

### *Taxa de reações adversas grau 3 e 4*

Eventos adversos decorrentes do tratamento de grau 3 ou superior ocorreram com taxas semelhantes com o lenvatinib e o sorafenib (75,0% versus 66,5%).

## Lenvima (lenvatinib)

Assim não existe evidência de dano adicional do lenvatinib no outcome taxa de reações adversas grau 3 e 4.

### *Mortalidade relacionada com o tratamento*

Eventos adversos fatais ocorreram durante todo o tratamento e terão taxas semelhantes em ambos os braços (lenvatinib: 11 casos (2%) e incluiu insuficiência hepática (três doentes), hemorragia cerebral (três doentes) e insuficiência respiratória (dois doentes). No grupo do sorafenib, os eventos adversos fatais ocorreram em quatro (1%) e incluiu hemorragia tumoral, AVC isquémico, insuficiência respiratória e morte súbita (um para cada).

Assim não existe evidência de dano adicional do lenvatinib no outcome mortalidade relacionada com o tratamento.

### *Taxa de abandono do estudo por toxicidade*

Eventos adversos decorrentes do tratamento com lenvatinib levou à interrupção da administração do fármaco em 190 (40%), redução de dose em 176 (37%) doentes e suspensão do medicamento em 42 (9%) doentes. No braço de sorafenib, houve interrupção em 153 (32%) doentes, redução da dose em 181 (38%) e suspensão do medicamento em 34 (7%) dos doentes.

Assim não existe evidência de dano adicional do lenvatinib no outcome taxa de abandono do estudo por toxicidade.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida foi classificada como sendo de qualidade moderada para todos os outcomes, dado existirem algumas diferenças significativas entre algumas características basais com potencial impacto de prognóstico e ao facto de ser um estudo aberto.



## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analizou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de lenvatinib na indicação “Monoterapia para o tratamento de doentes adultos com CHC avançado ou não ressecável, e que não tenham recebido qualquer terapêutica sistêmica anterior”.

A evidência submetida pela empresa refere-se ao estudo REFLECT que é Ensaio comparativo de não inferioridade, aberto, de fase 3, randomizado, multinacional e multicêntrico, que comparou lenvatinib a sorafenib no tratamento de primeira linha de doentes com HCC sem possibilidade de ressecção.

No estudo REFLECT o lenvatinib apresentou não inferioridade relativamente ao sorafenib relativamente à mortalidade global, contudo não atingiu a superioridade relativamente a este outcome crítico para esta avaliação. A comissão salienta que o número de eventos deste outcome foi suficiente para se poderem retirar conclusões do estudo.

O estudo REFLECT demonstrou superioridade do lenvatinib comparativamente ao sorafenib nos outcomes sobrevida livre de progressão (mediana de 7,4 versus 3,7 meses, respetivamente, com um HR de 0,66 e um IC95% de 0,57 a 0,77,  $p < 0,001$ ) e taxa de resposta (24,1% versus 9,2%), OR 3,13 (IC 95% 2,15 a 4,56,  $p < 0,001$ ), no entanto estes outcomes não são críticos para esta avaliação.

Não existiram diferenças significativas na maioria dos parâmetros de qualidade de vida.

Não existiu um incremento significativo de eventos adversos com o lenvatinib em comparação com o sorafenib.

Concluiu-se que existem dados indicativos de comparabilidade do lenvatinib em comparação com o sorafenib para o tratamento em monoterapia de doentes adultos com CHC avançado ou não ressecável.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo REFLECT que é Ensaio comparativo de não inferioridade, aberto, de fase 3, randomizado, multinacional e multicêntrico, que comparou lenvatinib a sorafenib no tratamento de primeira linha de doentes com HCC sem possibilidade de ressecção.
- No estudo REFLECT o lenvatinib demonstrou não inferioridade e não demonstrou superioridade comparativamente com o sorafenib no outcome sobrevivência global, outcome crítico desta avaliação. O lenvatinib demonstrou superioridade comparativamente ao sorafenib nos outcomes sobrevida livre de progressão (mediana de 7,4 versus 3,7 meses, respetivamente, com um HR de 0,66 e um IC95% de 0,57 a 0,77,  $p < 0,001$ ) e taxa de resposta (24,1% versus 9,2%), OR 3,13 (IC 95% 2,15 a 4,56,  $p < 0,001$ ), contudo

estes outcomes não são críticos e são outcomes secundários do estudo. Não existiu demonstração de superioridade no outcome qualidade de vida.

- Não foram identificados problemas consideráveis de segurança comparativa do lenvatinib.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Analizou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de lenvatinib na indicação “Monoterapia para o tratamento de doentes adultos com CHC avançado ou não ressecável, e que não tenham recebido qualquer terapêutica sistémica anterior”.

Concluiu-se que existem dados indicativos de comparabilidade do lenvatinib em comparação com o sorafenib para o tratamento em monoterapia de doentes adultos com CHC avançado ou não ressecável.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo REFLECT que é Ensaio comparativo de não inferioridade, aberto, de fase 3, randomizado, multinacional e multicêntrico, que comparou lenvatinib a sorafenib no tratamento de primeira linha de doentes com HCC sem possibilidade de ressecção.
- No estudo REFLECT o lenvatinib demonstrou não inferioridade e não demonstrou superioridade comparativamente com o sorafenib no outcome sobrevivência global, outcome crítico desta avaliação. O lenvatinib demonstrou superioridade comparativamente ao sorafenib nos outcomes sobrevida livre de progressão (mediana de 7,4 versus 3,7 meses, respetivamente, com um HR de 0,66 e um IC95% de 0,57 a 0,77,  $p < 0,001$ ) e taxa de resposta (24,1% versus 9,2%), OR 3,13 (IC 95% 2,15 a 4,56,  $p < 0,001$ ), contudo estes outcomes não são críticos e são outcomes secundários do estudo. Não existiu demonstração de superioridade no outcome qualidade de vida.
- Não foram identificados problemas consideráveis de segurança comparativa do lenvatinib.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de minimização de custos, entre o medicamento em avaliação e a alternativa comparadora estabelecida na avaliação farmacoterapêutica. Por aplicação da alínea a) do n.º 8 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, a vantagem económica do medicamento em avaliação é inferior em 10% comparativamente à sua alternativa comparadora. Assim, o medicamento Lenvima apresenta um custo de tratamento 10 % inferior ao custo de tratamento do comparador sorafenib. O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o

representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 11. Conclusões

Concluiu-se que existem dados indicativos de comparabilidade do lenvatinib em comparação com o sorafenib para o tratamento em monoterapia de doentes adultos com CHC avançado ou não ressecável.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo REFLECT que é Ensaio comparativo de não inferioridade, aberto, de fase 3, randomizado, multinacional e multicêntrico, que comparou lenvatinib a sorafenib no tratamento de primeira linha de doentes com HCC sem possibilidade de ressecção.
- No estudo REFLECT o lenvatinib demonstrou não inferioridade e não demonstrou superioridade comparativamente com o sorafenib no outcome sobrevivência global, outcome crítico desta avaliação. O lenvatinib demonstrou superioridade comparativamente ao sorafenib nos outcomes sobrevida livre de progressão (mediana de 7,4 versus 3,7 meses, respetivamente, com um HR de 0,66 e um IC95% de 0,57 a 0,77,  $p < 0,001$ ) e taxa de resposta (24,1% versus 9,2%), OR 3,13 (IC 95% 2,15 a 4,56,  $p < 0,001$ ), contudo estes outcomes não são críticos e são outcomes secundários do estudo. Não existiu demonstração de superioridade no outcome qualidade de vida.
- Não foram identificados problemas consideráveis de segurança comparativa do lenvatinib.

Foi realizada uma análise de minimização de custos, entre o medicamento em avaliação e a alternativa comparadora estabelecida na avaliação farmacoterapêutica. Assim, o medicamento Lenvima apresenta um custo de tratamento 10 % inferior ao custo de tratamento do comparador sorafenib.

## 12. Referências bibliográficas

<sup>(1)</sup>Kudo et al. (Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1163–73).