

Relatório de **recomendação**

Nº 660

M E D I C A M E N T O

Agosto de 2021

Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)

Haliton Alves de Oliveira Júnior

Jessica Yumi Matuoka

Cecília Menezes Farinasso

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMATS)

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais subtipos de carcinoma de células renais	11
Tabela 2. Custos dos medicamentos avaliados	16
Tabela 3. Custo mensal do tratamento com as terapias para CCR	16
Tabela 4. Sínteses dos resultados	17
Tabela 5. Análise de custo-efetividade na população total	25
Tabela 6. Análise de custo-efetividade na população de risco intermediário/alto	26
Tabela 7. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário	27
Tabela 13. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pelo HAOC.	37
Tabela 14. AMSTAR 2 Avaliação da Qualidade de Revisões Sistemáticas	41
Tabela 15. Estudos excluídos	41
Tabela 16. Síntese dos resultados	45
Tabela 17. Utilidade os pacientes com câncer de células renais metastático com uso de cada terapia nos estados de saúde do modelo econômico	65
Tabela 18. Custo mensal do tratamento com as terapias para CCR	65
Tabela 19. Custo de monitoramento mensal	66
Tabela 20. Análise de custo-efetividade na população total	70
Tabela 21. Análise de custo-efetividade na população de risco intermediário/alto	70
Tabela 22. Custo mensal do tratamento com as terapias para CCR	79
Tabela 23. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário	80
Tabela 24. Cenário atual	81
Tabela 25. Impacto orçamentário com o cenário 1	82
Tabela 26. Impacto orçamentário com o cenário 2	82
Tabela 27. Impacto orçamentário com o cenário 3	82
Tabela 28. Impacto orçamentário com o cenário 4	83

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estadiamento do CRR de acordo com o sistema TNM da American Joint Committee on Cancer (8)	12
Quadro 2. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Análise de risco de viés de ensaios clínicos randomizados (RoB2)	40
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos.	42
Figura 3. Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de sobrevida global	47
Figura 4. Análise da sobrevida global para pacientes com classificação de baixo risco.	47
Figura 5. Análise da sobrevida global para pacientes com classificação de risco intermediário.	48
Figura 6. Classificação dos tratamentos para o desfecho de sobrevida global para pacientes de alto risco.	48
Figura 7. Diagrama de rede: o tamanho de cada nó de tratamento corresponde ao número de pacientes.	49
Figura 8. Forest plot da meta-análise tendo o sunitinibe como comparador.	50
Figura 9. Classificação dos tratamentos para sobrevida livre de progressão em pacientes de baixo risco.	50
Figura 10. Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de sobrevida livre de progressão	51
Figura 11. Diagrama de rede: o tamanho de cada nó de tratamento corresponde ao número de pacientes.	51
Figura 12. Classificação dos tratamentos para sobrevida livre de progressão em pacientes de risco intermediário.	51
Figura 13. Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de taxa de resposta em pacientes de baixo risco	52
Figura 14. Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de taxa de resposta em pacientes de baixo risco	53

Figura 15. Eventos adversos graves. O tratamento da coluna é comparado com o tratamento da linha.	53
Figura 16. Estrutura do modelo econômico	68
Figura 17. Sobrevida global em meses de pacientes com câncer de células renais. A: todos os riscos. B: risco intermediário a alto.	69
Figura 18. Sobrevida livre de progressão em meses de pacientes com câncer de células renais. A: todos os riscos. B: risco intermediário a alto.	69
Figura 19. Diagrama de Tornado sunitinibe vs. nivolumabe/ipilimumabe	71
Figura 20. Diagrama de Tornado sunitinibe vs. pembrolizumabe/axitinibe	71
Figura 21. Diagrama de Tornado nivolumabe/ipilimumabe vs. pembrolizumabe/axitinibe	71
Figura 22. Gráfico de dispersão	72
Figura 23. Curva de aceitabilidade	72
Figura 24. Sobrevida global em cinco anos de pacientes com câncer de células renais. A: risco intermediário a alto. B: todos os riscos.	80
Figura 25. Sobrevida livre de progressão em cinco anos de pacientes com câncer de células renais. A: risco intermediário a alto. B: todos os riscos.	80

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	13
4.1	TRATAMENTO RECOMENDADO	15
5.	FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS.....	16
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	19
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
7.1	EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	22
7.1.1	SOBREVIDA GLOBAL.....	22
7.1.2	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	23
7.1.3	TAXA DE RESPOSTA.....	24
7.2	EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	24
7.2.3	EVENTOS ADVERSOS	24
7.3	QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS	24
7.4	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	26
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	27
8.1	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	27
8.2	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	28
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	29
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	30
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	35
13.	CONSULTA PÚBLICA.....	35
13.1	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	36
13.1.1	PERFIL DOS PARTICIPANTES.....	36
13.1.2	ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES.....	37
13.1.2.1	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	37
13.1.2.2	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	38
13.1.2.3	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	39
13.1.2.5	CONTRIBUIÇÕES ENVIADAS POR EMPRESAS FABRICANTES DE TECNOLOGIAS	40
13.1.2.5	ANEXOS	52
13.2	CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO	53

13.2.1 PERFIL DOS PARTICIPANTES.....	53
13.2.2 ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES.....	54
13.1.2.1 EXPERIÊNCIA COMO PACIENTE	54
13.1.2.2 EXPERIÊNCIA COMO CUIDADOR OU RESPONSÁVEL	54
13.1.2.3 EXPERIÊNCIA COMO PROFISSIONAL DE SAÚDE	55
13.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES	56
14. RECOMENDAÇÃO FINAL	56
15. DECISÃO.....	57
16. REFERÊNCIAS	58
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	61
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	87
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	102

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação das associações ipilimumabe/nivolumabe e pembrolizumabe/axitinibe para tratamento em primeira linha de câncer renal metastático/avançado (CCRm) no Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do CCR. O presente relatório de recomendação foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), por meio da parceria com o Ministério da Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório é de avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário de tratamentos de primeira linha para pacientes adultos CCR, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ipilimumabe (Yervoy[®]), nivolumabe (Opdivo[®]), pembrolizumabe (Keytruda[®]) e axitinibe (Inlyta[®]).

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de primeira linha de pacientes adultos com Câncer de Células Renais metastático/avançado (CCRm).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS).

Introdução: Os carcinomas de células renais representam 2-3% de todos os cânceres, com maior incidência em países ocidentais, são o sétimo mais comum em homens e o nono mais comum em mulheres e vêm apresentando uma tendência de aumento em sua prevalência. De acordo com os dados do GLOBOCAN (Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer) de 2018, número estimado de novos casos de CCR no Brasil foi de 10.688 com uma taxa geral padronizada por idade (ASR) de 4,3 por 100.000 habitantes e um número de mortes estimadas em 2018 de 4.084. A nefrectomia radical é o tratamento de escolha para os doentes com câncer renal e as taxas de cura podem ser muito altas para tumores de estágio 1 (>90%). O sunitinibe e pazopanibe foram recomendados pela Conitec para tratamento de CCR. Assim, o objetivo deste relatório é avaliar a eficácia e segurança, bem como custo-efetividade e impacto orçamentário das associações ipilimumabe/nivolumabe e pembrolizumabe/axitinibe visando a incorporação como primeira linha de tratamento de pacientes adultos com CCRm.

Pergunta: As associações ipilimumabe/nivolumabe ou pembrolizumabe/axitinibe são eficazes, seguras e custo-efetivas para o tratamento do carcinoma de células renais avançado ou metastático, comparada à imunoterapia com interferon ou terapia com inibidores de tirosina quinase (sunitinibe ou pazopanibe)?

Evidências científicas: Foi realizada uma busca sistemática na literatura nas bases de dados: PUBMED, EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Na busca foram recuperadas 1714 publicações. Após a exclusão de duplicatas, análise de título, resumo e leitura completa foram selecionados quatro estudos, sendo três revisões sistemáticas (RS) e um estudo de extensão. Uma das RS avaliou apenas eventos adversos, outra os desfechos primários sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) e a terceira incluiu o desfecho secundário taxa de resposta objetiva. A qualidade metodológica destas RS foi de baixa a moderada (AMSTAR 2). Em pacientes classificados como baixo risco, as associações não mostraram benefícios quando comparados ao sunitinibe em nenhum dos desfechos avaliados. Em pacientes classificados com risco intermediário/alto, as associações foram superiores ao sunitinibe em todos os desfechos. A certeza da evidência foi de muito baixa a moderada (GRADE). O pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade de ser a melhor opção de tratamento para o desfecho de SG. Em pacientes de risco intermediário, o ranqueamento das tecnologias avaliadas havia 81% de probabilidades de pembrolizumabe/axitinibe ser a melhor escolha para risco intermediário e 78% para os de alto risco (SUCRA = 93,1% e SUCRA = 91,4%, respectivamente) quando comparado indiretamente ao nivolumabe/ipilimumabe, pazopanibe e sunitinibe. Nos grupos de risco intermediário/alto, pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,87; 0,58-1,30) e nivolumabe/axitinibe (HR 0,92; 0,58-1,40) foram melhores opções terapêuticas para o desfecho SLP quando comparados

ao nivolumabe/ipilimumabe. Entre 12 tratamentos de primeira linha avaliados indiretamente, a associação pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade de ser o melhor tratamento para proporcionar maior SLP. No ranqueamento, esta associação teve maior probabilidade (49%) de ser o melhor tratamento, com um SUCRA de 90,7%. Para o desfecho taxa de resposta, em pacientes de risco intermediário/alto, pembrolizumabe/axitinibe (HR 1,1; 0,76-1,70) e avelumabe/axitinibe (HR 1,7; 1,10-2,70) foram as melhores opções de tratamento comparadas a nivolumabe/ipilimumabe. Os tratamentos não foram diferentes estatisticamente do sunitinibe em relação à eventos adversos graves. Os ensaios clínicos que avaliaram as associações em tela mostraram de moderado a baixo risco de viés.

Avaliação de Custo-Efetividade: Um modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (SP) foi realizado com para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para pembrolizumabe/axitinibe, sunitinibe, nivolumabe/ipilimumabe e pazopanibe para pacientes com CCRm. Foi utilizado um horizonte temporal de 15 anos, o que corresponde à expectativa de vida da população brasileira. Para todos os pacientes com CCRm, comparado com pazopanibe, o pembrolizumabe/axitinibe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 198.780,45 e o nivolumabe/ipilimumabe de R\$ 409.783,35. Em pacientes com risco intermediário/alto, as razões de custo-efetividade incrementais (RCEi) resultantes para pembrolizumabe/axitinibe foram de R\$ R\$ 143.871,02/QALY ganho comparado ao sunitinibe e R\$ 344.505,12/ QALY ganho quando comparada a associação nivolumabe/ipilimumabe com sunitinibe. Os dados de SG e SLP a longo prazo foram extrapolados a partir dos estudos clínicos, assim existe uma incerteza considerável devido à imaturidade das evidências.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos (2022 a 2026). Para o cálculo da população elegível, a população anual de câncer renal no país foi obtida na *Global Cancer Observatory* – GLOBOCAN, com incidência de 4,3/100.000 habitantes aplicada na projeção da população brasileira. A progressão e morte anuais para nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe foram estimadas com base no HR desses em relação ao sunitinibe. Caso os dois tratamentos fossem incorporados para todos os pacientes com CCRm de qualquer risco, o impacto incremental no primeiro ano seria de 64 milhões a 272 milhões no quinto ano. Restringindo a população apenas para pacientes de risco intermediário/alto, o impacto incremental variou de 26 a 125 milhões em cinco anos. A incorporação apenas do tratamento nivolumabe/ipilimumabe resultaria em um custo incremental de 26,5 a 125 milhões Para esta mesma população restrita, caso fosse incorporado apenas o pembrolizumabe/axitinibe, numa progressão de mercado de 10% a 50% em cinco anos, o impacto incremental variaria de 26 a 118 milhões ao longo de cinco anos. Cabe destacar que, devido ao método utilizado para estimar a população, a presente análise possivelmente estaria superestimada.

Experiência Internacional: A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não recomendou o pembrolizumabe/axitinibe para CCR. A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda condicionalmente o reembolso do pembrolizumabe/axitinibe se a relação de custo-efetividade for para um nível aceitável. A agência também recomenda o reembolso de nivolumabe/ipilimumabe em pacientes com carcinoma de

células renais avançado de risco intermediário ou alto. A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium (SMC)* recomendou o pembrolizumabe/axitinibe com o tratamento sujeito a interrupção clínica de dois anos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): Os medicamentos avelumab, tivozanib, lenvatinibe, atezolizumabe, abexinostat, savolitinib, belzutifan, toripalimab, TQB-2450 foram detectados no MHT para pacientes com tratamento de primeira linha de pacientes com CCR avançado/metastático.

Considerações finais: Com base nas evidências disponíveis, em pacientes de baixo risco, as associações não mostraram benefício adicional quando comparados com sunitinibe para nenhum dos desfechos avaliados (SG, SLP e taxa de resposta objetiva). Já para os classificados com risco intermediário/alto, as associações foram superiores ao sunitinibe em todos os desfechos. Dados indiretos mostraram que o pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade/SUCRA de ser a melhor opção de tratamento para o desfecho de SG e SLP. Estes dados devem ser interpretados com cautela, pois as meta-análises em rede incluíram uma população heterogênea, diferentes números de participantes e esquemas de tratamentos entre as tecnologias avaliadas. Com relação à segurança das associações, em geral, não foram diferentes do sunitinibe (certeza muito baixa a moderada da evidência). A avaliação do nivolumabe/ipilimumabe possui dados de até 42 meses de acompanhamento. Para pembrolizumabe/axitinibe, foram encontrados apenas dados de um período de acompanhamento de 12,8 meses, sendo necessário dados de longo prazo para verificar a consistência dos resultados. Os benefícios dos medicamentos avaliados foram estimados em pacientes com CCRm de células claras, portanto, nenhuma recomendação pode ser fornecida para os outros subtipos da doença. Na avaliação econômica, para os pacientes cuja análises mostraram maior benefício (risco intermediário/alto) as RCEIs resultantes para pembrolizumabe/axitinibe e nivolumabe/ipilimumabe foram de R\$ 124.885,51/QALY ganho e R\$ 252.174,49/ QALY ganho, respectivamente, quando comparada à associação com sunitinibe. Uma maior RCEI para o nivolumabe/ipilimumabe pode se dar pelo fato de ser de uso contínuo e o pembrolizumabe/axitinibe somente por dois anos, no entanto é incerto que este tratamento apresente benefícios a longo prazo com uso apenas deste período devido à ausência de dados de longo. Existe incerteza quanto às projeções de SG devido à ausência de dados. O impacto orçamentário foi oneroso para o sistema de saúde onde numa progressão de mercado de 10% a 50% em cinco anos, o impacto incremental seria de 118 a 125 milhões. Ressalta-se que não é possível determinar se existe uma diferença clara entre as duas associações pois não foram avaliadas *head-to-head*, sendo dados indiretos mostrando o pembrolizumabe/axitinibe ter a maior probabilidade de ser melhor nos desfechos avaliados. Dados de ECR com moderado a baixo risco de viés sugerem benefício maior em SG e SLP, desfechos importantes em câncer, com as associações quando comparadas às tecnologias disponíveis no SUS apenas para pacientes de risco intermediário/alto.

Recomendação preliminar da Conitec: Na 98ª Reunião da Conitec, ocorrida em 09 de junho de 2021, os membros presentes do plenário deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de axitinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais metastático. Embora tenha apresentado eficácia superior

ao tratamento disponível no SUS para indivíduos com risco intermediário ou alto, a relação de custo-efetividade foi considerada desfavorável e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde.

Consulta pública (CP): A CP nº 59/2021 foi realizada entre os dias 30/06/2021 e 19/07/2021. Foram recebidas 34 contribuições, sendo 18 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 16 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A grande maioria acredita que nivolumabe + ipilimumabe e pembrolizumabe + axitinibe devam ser incorporadas ao SUS para tratamento em primeira linha do carcinoma de células renais metastático. As contribuições técnico-científicas questionaram a não inclusão de dados de longo prazo para a combinação de pembrolizumabe + axitinibe, os quais não haviam sido publicados no momento da busca das evidências. Entretanto, os estudos foram analisados e apresentados no tópico da CP. Também se questionou a respeito plausibilidade das comparações indiretas, considerando os diferentes perfis de pacientes e diferentes tempos de seguimento dos estudos. No que diz respeito à análise de custo-efetividade e avaliação de impacto orçamentário foram apontados questionamentos em relação ao custo do axitinibe utilizado. Assim, os custos foram revistos e nova análise foi apresentada. Para a população geral, o novo valor de RCEI para pembrolizumabe + axitinibe seria de R\$ 319.062,08/ QALY ganho em relação ao pazopanibe; a RCEI para nivolumabe + ipilimumabe vs. pazopanibe se manteria inalterada, de R\$ 409.783,35/QALY ganho. Para a subpopulação com risco intermediário ou alto a RCEI de pembrolizumabe + axitinibe vs. sunitinibe seria de R\$ 248.723,51/ QALY ganho e a de nivolumabe + ipilimumabe seria de R\$ 344.505,12/QALY ganho em relação ao mesmo comparador. Os novos cálculos de impacto orçamentário evidenciaram gasto incremental de cerca de 1,5 bilhão de reais para a população geral e de 473 milhões de reais para a população de risco intermediário ou alto caso todos os tratamentos considerados fossem disponibilizados.

Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária realizada no dia 05 de agosto de 2021, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação de axitinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. O Plenário entendeu que não foram enviadas na consulta pública evidências ou informações adicionais que pudessem alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 656/2021.

Decisão: Não incorporar o axitinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 55, publicada no Diário Oficial da União nº 164, seção 1, páginas 159, em 30 de agosto de 2021.

4. INTRODUÇÃO

Os carcinomas de células renais (CCRs) representam 2 a 3% de todos os cânceres, com maior incidência em países ocidentais, são o sétimo câncer mais comum em homens e o nono mais comum em mulheres e vêm apresentando uma tendência mantida de aumento em sua prevalência (1). As estatísticas de vigilância epidemiológica relataram que, nos EUA, cerca de 74.000 novos casos de câncer renal foram diagnosticados em 2019, representando 4,2% de todos os diagnósticos de câncer. Uma mortalidade de 175.000 pessoas por câncer renal no mesmo ano foi relatada (2). De acordo com os dados do GLOBOCAN (Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer) de 2018, número estimado de novos casos no Brasil foi de 10.688 com uma taxa geral padronizada por idade (ASR) de 4,3 por 100.000 habitantes e uma taxa bruta geral de 5,1%; 6,1% em homens e 4% em mulheres. A taxa bruta de mortalidade foi de 1,9%, com número estimado de mortes em 2018, para ambos os sexos, de 4.084 (3).

A classificação histológica dos CCRs é de extrema importância, uma vez que a determinação dos subtipos histológicos tem significativas implicações prognósticas e terapêuticas. Existem vários subtipos de CCR que são diferenciados por várias características histopatológicas, como características citoplasmáticas e arquitetônicas, localização anatômica dentro do rim e alterações moleculares. A maioria dos CCRs ocorre no córtex do rim, que é composto pelo glomérulo, aparelho tubular e ducto coletor. O subtipo mais comum de CCR é o de células claras, responsável por aproximadamente 70% dos casos. O segundo subtipo mais comum é o CCR papilar, que responde por 15% a 20% dos casos, seguido de CCR cromóforos (3–5% dos casos). O CCR cromofóbico geralmente é esporádico e tem bom prognóstico, já o medular é uma forma rara de CCR tipicamente encontrada em pacientes com doença falciforme ou talassemia beta (4–6). Os principais subtipos de CCR estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais subtipos de carcinoma de células renais

Subtipo	Proporção	Idade com maior frequência	Comportamento biológico	Associações e predisposições
Células claras	75%	Acima de 50 anos	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	Von Hippel-Lindau (25–45%), esclerose tuberosa (2%)
Papilífero	10%	Acima de 50 anos	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	CCR papilífero hereditário
Cromóforo	5%	Acima de 50 anos	Baixa mortalidade (10%)	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (em associação com oncocitomas)
Cístico-sólido	1–4%	4ª e 5ª décadas de vida	Indolente, sem metástases	Predomínio no gênero masculino
Dutos coletores (Bellini)	1%	Acima de 50 anos	Muito agressivo, mortalidade de 70% em dois anos	Discreto predomínio no gênero masculino
Medular	1%	2ª e 3ª décadas de vida	Extremamente agressivo	Associado a anemia falciforme

Adaptado de Muglia, Valdair F., & Prando, Adilson. (2015) (7)

O sistema de estadiamento utilizado para o câncer de rim é o TNM da *American Joint Committee on Cancer*, que utiliza três critérios para avaliar o estágio do câncer (8):

T. Indica o tamanho do tumor primário e até onde se disseminou.

N. Descreve se existe disseminação da doença para os linfonodos regionais próximos.

M. Indica se existe presença de metástase em outras partes do corpo.

Os estágios do CCR variam de I a IV (localizado a metastático) (Quadro 1). A sobrevivência é altamente dependente do estágio no diagnóstico, com uma sobrevida relativa em 5 anos de 93% para o estágio I, doença localizada; 72,5% para o estágio II/III doença regional (envolvimento de linfonodos locais); e apenas 12% para doença metastática em estágio IV (2). Cerca de um terço dos casos terão metástases na apresentação e cerca de 20% a 50% irão progredir para doença metastática apesar do tratamento cirúrgico. Uma grande coorte de carcinoma de células renais não metastático de sete países latino-americanos (incluindo Brasil) e da Espanha mostrou que a sobrevida em 5 anos para o CCR ressecado é de 86,1% e, em 10 anos, de 69,5% (9).

Quadro 1 - Estadiamento do CRR de acordo com o sistema TNM da American Joint Committee on Cancer (8)

Tumor primário (T):			
Tx	Tumor primário não acessível		
T0	Sem evidência de tumor primário		
T1	Tumor de até 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim		
T1a	Tumor de até 4 cm no maior diâmetro, restrito ao rim		
T1b	Tumor com mais 4 cm, mas não mais de 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim		
T2	Tumor de mais de 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim		
T2a	Tumor de mais de 7 cm, mas até 10 cm no maior diâmetro, restrito ao rim		
T2b	Tumor de mais de 10 cm no maior diâmetro, restrito ao rim		
T3	Tumor extensivo aos vasos e tecidos perirrenais, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota.		
T3a	Tumor extensivo à veia renal ou seus segmentos, ou invade tecidos perirrenais, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota		
T3b	Tumor extensivo à veia cava na sua porção infradiafragmática, sem invasão da parede do vaso ou ultrapassar a fascia Gerota		
T3c	Tumor extensivo à veia cava na sua porção supradiafragmática ou com invasão da parede do vaso, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota		
T4	Tumor ultrapassa a fascia Gerota ou há extensão por contiguidade à glândula supra-renal ipsilateral		
Linfonodos (N):			
NX	Linfonodos regionais não avaliáveis		
N0	Ausência de acometimento linfonodal regional		
N1	Metástase em linfonodos regionais		
Metástase a distância (M):			
M0	Ausência de metástase(s)		
M1	Metástase(s) presentes		
Grupos prognósticos:			
Estágio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 a T3	N1	M0
	T3	N0	M0
IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Outros fatores devem ser considerados ao determinar o prognóstico e tratamento de pacientes com CCRm. Os dois sistemas comumente usados são os critérios do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) e os critérios do *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC). Esses dois sistemas classificam os pacientes em grupos de baixo, intermediário e alto risco (10).

O sistema MSKCC avalia para classificação: intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento menor que 1 ano; índice de desempenho (Karnofsky) menor que 80%; desidrogenase láctica maior que 1,5 vez o limite superior; cálcio sérico elevado (corrigido pela albumina); e presença de anemia. Já o sistema IMDC avalia seis fatores clínicos e laboratoriais: índice de desempenho (Karnofsky) menor que 80%; intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento menor que 1 ano; concentração de hemoglobina, contagem de neutrófilos, contagem de plaquetas e concentração sérica de cálcio (10,11).

Para cada sistema, pacientes com nenhum dos fatores acima é considerado de baixo risco e tem um bom prognóstico; aqueles com um ou dois fatores são considerados de risco intermediário e têm um prognóstico intermediário; e os pacientes com três ou mais desses fatores são considerados de alto risco ou com prognóstico ruim (10,11).

4.1 Tratamento recomendado

A nefrectomia radical é o tratamento de escolha para os doentes com câncer renal e as taxas de cura podem ser muito altas para tumores de estágio 1 (>90%) (12). Na atual Diretriz Diagnóstica Terapêutica (DDT) do carcinoma de células renais do Ministério da Saúde, Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014 (11), recomenda-se a nefrectomia radical como o tratamento inicial para a doença metastática (exceto em pacientes que não apresentam condições clínicas para o procedimento cirúrgico), pois contribui para o controle de sintomas, como dor lombar e sangramento urinário, além de estar associada a maior sobrevida. Para carcinoma renal de células claras metastático, em 2018, foram incorporados o cloridrato de pazopanibe e o malato de sunitinibe (11). (12). Na atual Diretriz Diagnóstica Terapêutica (DDT) do carcinoma de células renais do Ministério da Saúde, Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014 (11), recomenda-se a nefrectomia radical como o tratamento inicial para a doença metastática (exceto em pacientes que não apresentam condições clínicas para o procedimento cirúrgico), pois contribui para o controle de sintomas, como dor lombar e sangramento urinário, além de estar associada a maior sobrevida. Para carcinoma renal de células claras metastático, em 2018, foram incorporados o cloridrato de pazopanibe e o malato de sunitinibe (11).

Além disso, a atual DDT recomenda, para tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia, a quimioterapia paliativa com citocinas (interferon-alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização da proteína *mammalian target of rapamycin* (mTOR), (everolimo e tensiolimo) (11).

5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica das tecnologias avaliadas.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	ipilimumabe
Característica	anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) totalmente humano (IgG1k) produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante
Nome comercial	YERVOY®
Apresentação	solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 5 mg/ml em frascos para uso único de 10 ml (50 mg) e 40 ml (200 mg)
Detentor do registro	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
Fabricante	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável)
Indicação proposta	tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático
Posologia e Forma de Administração	1 mg/kg administrado como uma infusão intravenosa por 30 minutos em combinação com nivolumabe 3 mg/kg administrado como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas para as primeiras 4 doses. Posteriormente uma segunda fase na qual 240mg de nivolumabe são administrados como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada duas semanas ou 480mg de nivolumabe são administrados como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada 4 semanas
Patente	WO2001014424A2
Contraindicações	hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes
Eventos adversos	reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, que podem ser graves ou fatais como reações gastrointestinais, hepatotoxicidade, reações adversas cutâneas, reações neurológicas (síndrome de Guillain-Barré e meningite severa), endocrinopatia. No conjunto de dados de nivolumabe/ipilimumabe, as reações adversas mais frequentes foram fadiga, erupção cutânea, prurido, diarreia, náusea, hipotireoidismo, dor musculoesquelética, artralgia, apetite reduzido, pirexia, vômitos e hipertireoidismo
Fonte: Bula do medicamento YERVOY® aprovada pela Anvisa.	
Princípio ativo	nivolumabe
Característica	anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2.
Nome comercial	OPDIVO®
Apresentação	solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/ml em frascos de 4 ml (40 mg) e 10 ml (100 mg) de uso único
Detentor do registro	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
Fabricante	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	em combinação com ipilimumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável).
Indicação proposta	tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático

Posologia e Forma de Administração	3 mg/kg (infusão intravenosa de 30 minutos) seguida por ipilimumabe 1 mg/kg (infusão intravenosa de 30 minutos) no mesmo dia a cada 3 semanas
Patente	BR112014028826 (A2)
Contraindicações	hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes
Eventos adversos	reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, que podem ser graves ou fatais como pneumonite, colite, hepatite, nefrite ou disfunção renal, endocrinopatias, reações adversas cutâneas, reações infusionais

Fonte: Bula do medicamento OPDIVO® aprovada pela Anvisa.

Princípio ativo	pembrolizumabe
Característica	anticorpo monoclonal humanizado seletivo (imunoglobulina kappa IgG4) desenhado para bloquear a interação entre a PD-1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2
Nome comercial	KEYTRUDA®
Apresentação	solução injetável de 100 mg de pembrolizumabe em embalagem com 1 frasco-ampola com 4 ml de solução (25 mg/ml)
Detentor do registro	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Fabricante	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	em combinação com axitinibe, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de células renais (CCR) avançado ou metastático
Indicação proposta	tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático
Posologia e Forma de Administração	Os pacientes devem ser selecionados para o tratamento com base na presença positiva de expressão de PD-L1. Posologia é 200 mg administrada como infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas
Patente	BRPI0610235 (A2)
Contraindicações	hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes
Eventos adversos	reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, que podem ser graves ou fatais como pneumonite, colite, hepatite, nefrite e endocrinopatias

Fonte: Bula do medicamento KEYTRUDA® aprovada pela Anvisa.

Princípio ativo	axitinibe
Característica	inibidor seletivo da tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 e VEGFR-3
Nome comercial	INLYTA®
Apresentação	1 mg em embalagens contendo 180 comprimidos revestidos e 5 mg em embalagens contendo 60 comprimidos revestidos
Detentor do registro	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Fabricante	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg
Indicação aprovada na Anvisa	tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado de células claras após insucesso do tratamento sistêmico prévio com sunitinibe ou citocina

Indicação proposta	tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático
Posologia e Forma de Administração	5 mg duas vezes ao dia
Patente	BR112016024143 (A2)
Contraindicações	hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes
Eventos adversos	Hipotiroidismo, redução do apetite, cefaleia, hipertensão, hemorragia, dispneia, tosse, disfonia, diarreia, vômitos, náusea, dor abdominal, estomatite, artralgia, distúrbios da pele e do tecido subcutâneo, proteinúria e redução do peso
Fonte: Bula do medicamento INLYTA® aprovada pela Anvisa.	

Preços das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões, e os valores fornecidos na tabela CMED de 2020/2021 dos diferentes fabricantes das tecnologias avaliadas.

Tabela 2. Custos dos medicamentos avaliados

Medicamento	Apresentação	Preço de compras públicas*	PMVG 18%
nivolumabe	10 mg/ml, solução injetável; frasco 4,0 ml	R\$ 2.650,39 ¹	R\$2.909,47
nivolumabe	10 mg/ml, solução injetável; frasco 10,0 ml	R\$ 6.620,17 ²	R\$7.273,67
pembrolizumabe	25 mg/ml, solução injetável; frasco 4,0 ml	R\$ 11.926,75	R\$13.092,66
ipilimumabe	5 mg/ml, solução injetável; frasco 10,0 ml	R\$ 14.211,70 ⁴	R\$15.361,75
ipilimumabe	5 mg/ml, solução injetável; frasco 40,0 ml	-	R\$61.447,10
axitinibe	1 mg; comprimido; caixa com 180 comprimidos	R\$ 7.862,4 ⁵	R\$10.219,52
axitinibe	5 mg; comprimido; caixa com 60 comprimidos	R\$ 13.834,80 ⁶	R\$17.025,81

* Menor valor de compra registrado. ¹. Compra do Departamento de Logística em Saúde em 23/06/2020 (menor valor de compra 2020/2021). ². Compra do Departamento de Logística em Saúde em 23/06/2020. ³. Compra do Departamento de Logística em Saúde em 06/07/2020; ⁴. Compra da Secretaria de Estado de Saúde - GDF em 31/03/2021. ⁵. Compra do Hospital Militar de Área de Brasília em 16/05/2019 com custo unitário por comprimido de R\$ 43,68. ⁶. Compra do Governo do Estado do Ceará em 10/07/2020 com custo unitário por comprimido de R\$ 230,58.

Os custos mensais dos tratamentos e posologia estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Custo mensal do tratamento com as terapias para CCR

Medicamento	nivolumabe	ipilimumabe	pembrolizumabe	axitinibe	sunitinibe
Posologia	240 mg a cada 2 semanas até progressão ou morte (dose fixa)	1 mg/kg a cada 3 semanas no total de 4 doses	200 mg uma vez a cada 3 semanas	5 mg duas vezes ao dia. Pembrolizumabe foi administrado até 24 semanas.	50 mg 1x/dia, no esquema 4/2, durante nove ciclos de 6 semanas até progressão ou morte
Custo mensal com base em compras públicas	R\$31.804,62 ²	R\$6.753,83 ³	R\$23.853,50 ⁴	R\$3.384,77 ⁵	R\$9.400,86 ⁶
Custo mensal com base em outros relatórios	R\$20.939,69 (ICMS 0%) ¹	-	R\$19.690,02 ¹	-	-

1. Página 90 do relatório de recomendação N° 541 de julho/2020 da Conitec. 2. Preço do menor valor de compra de 2020 de acordo com o Banco de preços em saúde: R\$6.625,96 ampola de 10 ml (100 mg) e R\$ 2.650,39 ampola de 4 ml (40 mg) - 24/09/2020. 3. Preço do menor valor de compra de 2020 do Dlog de acordo com o Banco de preços em saúde (ampola 50 mg R\$14.472,50). 4. Preço do menor valor de compra de 2020 do Dlog de acordo com o Banco de preços em saúde (ampola 100 mg R\$ 11.926,75). 5. Preço do menor valor de compra de 2020 (HOSPITAL GERAL DE CURITIBA) de acordo com o Pannel de Preços (comprimido 5 mg R\$ 55,64). 6. Preço do menor valor de compra de 2020 do Dlog de acordo com o Pannel de Preços (cápsula 50 mg R\$ 298,44).

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Os carcinomas de células renais (CCRs) são responsáveis por 80–85% de todas as neoplasias renais primárias e 2–3% de todos os cânceres em adultos. Em 2018, número estimado de novos casos no Brasil foi de 10.688 com uma taxa geral padronizada por idade (ASR) de 4,3 por 100.000 habitantes. A incidência de todos os estágios vem aumentando ao longo dos anos, contribuindo para um aumento constante da taxa de mortalidade (3).

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para o paciente.

Os efeitos primários considerados foram: sobrevida global; sobrevida livre de progressão. Já os secundários apresentados nos estudos foram: taxa de resposta e eventos adversos (EAs) (Tabela 4).

A sobrevida global é considerada um desfecho padrão ouro universalmente reconhecido para determinar o benefício clínico em estudos oncológicos. Desfechos baseados em radiologia substitutos, como sobrevida livre de progressão, tempo até progressão e taxa de resposta objetiva, são comumente usados em oncologia, especialmente quando tratamentos sequenciais pós-progressão estão disponíveis (13,14).

Tabela 4. Sínteses dos resultados

Autor, ano	Delimitação do estudo	Tecnologia avaliada versus Comparador	Desfechos	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
Massari 2020 (32)	Revisão sistemática com meta-análise direta	nivolumabe/ipilimumabe (NI), pembrolizumabe/axitinibe (PA) e avelumabe/axitinibe x sunitinibe	diminuição do apetite, diarreia, fadiga, hipertensão, hipotireoidismo, náusea, reação cutânea/ eritrodístesia palmoplantar, prurido, erupção cutânea e estomatite	Tratamentos combinados foram associados a maior risco de prurido (RR 3,06; IC95% 2,51-3,72) e erupção cutânea (RR 1,43; IC95% 1,21-1,68), e menor risco de fadiga (RR 0,49; IC95% 0,33-0,67), náusea (RR 0,60; IC95% 0,58-0,71), e estomatite (RR 0,68; IC95% 0,47-0,98) x sunitinibe.	Favorece tecnologia avaliada: terapia combinada
Cao 2020 (19)	Revisão sistemática com meta-análise indireta	sorafenibe, sunitinibe, pazopanibe, cabozantinibe, nivolumabe/ipilimumabe, axitinibe, tivozanibe, everolimo, IFN- α , bevacizumabe/IFN- α , temsirolimo/bevacizumabe, avelumabe/axitinibe e pembrolizumabe/axitinibe	Primários: SLP, SG. Secundários: eventos adversos	Primários: SLP Risco baixo: NI (HR 2,18, IC 95% 1,47-3,25). PA (HR 0,72 IC95% 0,32-1,30). Intermediário: NI (HR 0,66, IC 95% 0,53 -0,81) e PA (HR 0,58, IC 95% 0,44- 0,80) Alto: NI ((HR 0,57, IC 95% 0,43 a 0,76) e PA (HR 0,48, IC 95% 0,30 a 0,82) SG Risco baixo: PA (HR 0,64, IC de 95% 0,24 a 1,70) Intermediário: PA e NI (HR 0,53, IC 95% 0,34 a 0,81; HR 0,66, IC 95% 0,50 a 0,87, respectivamente) Alto: PA e NI (HR 0,43, IC 95% 0,23 a 0,80; HR 0,57, IC 95% 0,39 a 0,83, respectivamente). Secundários: A comparação de todas as terapias não encontrou diferenças significativas nas taxas de EAs de grau alto ou gerais.	SLP e SG: favorece tecnologia avaliada NI e PA para risco intermediário e alto. SLP e SG: favorece tecnologia comparadora (sunitinibe) para risco baixo. EAs: tecnologias avaliadas e comparadora são semelhantes.
Elaidi, 2020 (15)	Revisão sistemática com meta-análise indireta	nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe e avelumabe/axitinibe	Primários: SLP, SG. Secundários: Taxa de resposta	Primários: SLP Risco baixo: avelumabe/axitinibe foi superior ao PA (HR : 0,67 (0,26-1,70), e NI (HR: 0,44 (0,19-1,00) Intermediário/alto: PA e avelumabe/axitinibe foram as duas melhores opções comparados a NI (PA HR: 0,87 (0,58-1,30), OR: 1,1 (0,76-1,70), avelumabe/axitinibe HR: 0,91 (0,58-1,40), OR: 1,7 (1,10-2,70)). SG	

				<p>População geral: PA foi mais eficaz que avelumabe/axitinibe (HR: 0,68; 0,35-1,30) e NI (HR: 0,75; 0,44-1,30).</p> <p>Secundários: Taxa de resposta objetiva Baixo risco: avelumabe/axitinibe foi superior a PA (HR 1,8; 0,69-4,60) e ao NI (HR 5,6; 2,40–13,00)). Intermediário/alto: PA (HR 1,1; 0,76-1,70) e avelumabe/axitinibe (HR 1,7; 1,10-2,70) foram as melhores opções de tratamento comparadas a NI.</p>
Motzer, 2020 (16)	Ensaio clínico randomizado de seguimento	nivolumabe mais ipilimumabe x sunitinibe	<p>Primários: SLP, SG.</p> <p>Secundários: Taxa de resposta</p>	<p>Primários: SLP Risco baixo: HR, 1,65; IC de 95%, 1,16–2,35 (a favor do sunitinibe). Intermediário/alto: HR, 0,75; IC de 95%, 0,62–0,90. SG Risco baixo: SG mediana não foi alcançada em nenhum dos braços. Intermediário/alto: HR, 0,66; IC de 95%, 0,55–0,80.</p> <p>Secundários: taxa de resposta objetiva Risco baixo: 28,8% (IC95%21,1–37,6) com NI x 54,0% (44,9–63,0) com SUN Intermediário/alto: NI x SUN (42,4% vs 29,4%)</p>

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

As evidências de eficácia e segurança das associações nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe são oriundas de dois ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase 3: CheckMate 214 (17) e KEYNOTE-426 (18), nos quais foram comparadas com o sunitinibe. O estudo KEYNOTE-426 (18) que avaliou o pembrolizumabe/axitinibe teve duração média de 12,8 meses, já o CheckMate 214 (17) avaliou a eficácia e segurança do nivolumabe/ipilimumabe ao longo de 25,2 meses em um primeiro momento e posteriormente até 42 meses (19). Após análises das evidências disponíveis foram selecionadas duas revisões sistemáticas (RS) com meta-análises em rede que avaliaram indiretamente os tratamentos disponíveis para primeira linha de tratamento de CCRm (15,20), uma RS com meta-análise direta avaliando os eventos adversos (EAs) das terapias combinadas e o estudo de seguimento da avaliação do nivolumabe/ipilimumabe (21). A metodologia utilizada para síntese das evidências, assim como a análise detalhada dos dados, está descrita no material suplementar-1 anexado a este relatório.

7.1.1 Sobrevida global

Meta-análise indireta avaliou comparativamente a SG entre os tratamentos nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe e avelumabe/axitinibe. Na população geral, os dados mostraram que o pembrolizumabe/axitinibe (SUCRA = 96%) foi mais eficaz que avelumabe/axitinibe (HR: 0,68; 0,35-1,30) e nivolumabe/ipilimumabe (HR: 0,75; 0,44-1,30) (15).

Baixo risco

Em pacientes classificados como baixo risco, não houve diferença significativa na SG entre sunitinibe e pazopanibe (HR 0,88, IC de 95% 0,64 a 1,21) ou pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,64; IC95% 0,24 a 1,70) (20).

Risco intermediário/alto

Em pacientes de risco intermediário, tanto o nivolumabe/ipilimumabe (HR 0,66, IC 95% 0,50-0,87) quanto o pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,53, IC 95% 0,34-0,81) foram associados a uma chance maior de ganho de SG maior que sunitinibe. Em pacientes de alto risco, as associações também foram mais eficazes (pembrolizumabe/axitinibe: HR 0,43, IC 95% 0,23-0,80 e nivolumabe/ipilimumabe: HR 0,57, IC 95% 0,39-0,83). No ranqueamento das tecnologias avaliadas o pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade de classificação de ser a melhor escolha para pacientes de risco intermediário e alto risco (SUCRA = 93,1% e SUCRA = 91,4%, respectivamente) quando comparado ao nivolumabe/ipilimumabe, pazopanibe e sunitinibe (20).

Para o desfecho de sobrevida global, nenhum das meta-análises apresentaram dados de HR para as comparações entre si, apenas dados da classificação relativa dos diferentes tratamentos usando análise pela superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) estavam disponíveis. Os valores de SUCRA podem variar de 0% (ou seja, a intervenção sempre ocupa a última posição) a 100% (sempre ocupa o primeiro lugar).

No estudo de extensão do CheckMate 214 com dados de 42 (média) meses de acompanhamento, o nivolumabe/ipilimumabe foi superior ao sunitinibe (HR, 0,66; IC95%, 0,55–0,80) na análise de SG (19).

7.1.2 Sobrevida livre de progressão

De acordo com dados de meta-análise indireta de Elaidi e colaboradores (15), o pembrolizumabe/axitinibe e o avelumabe/axitinibe mostraram eficácia semelhante na SLP para a população geral (HR: 1,00; 0,68-1,50). A combinação nivolumabe/ipilimumabe teve eficácia inferior em comparação com avelumabe/axitinibe (HR: 0,81; 0,57-1,20) e pembrolizumabe/axitinibe (HR: 0,82; 0,58-1,20)).

Baixo risco

Na população de baixo risco, a comparação entre nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe e avelumabe/axitinibe, mostrou que o avelumabe/axitinibe foi superior a pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,67; 0,26-1,70) e nivolumabe/ipilimumabe (HR 0,44; 0,19–1,00) (15).

Entre 12 tratamentos de primeira linha para CCRm, avaliados indiretamente por meta-análise em rede: avelumabe/axitinibe, axitinibe, bevacizumabe/interferon (IFN- α), everolimus, IFN- α , nivolumabe/ipilimumabe, pazopanibe, pembrolizumabe/axitinibe, sorafenibe, sunitinibe, temsirolimus/bevacizumabe, tivozanibe; em pacientes com baixo risco, o IFN- α e nivolumabe/ipilimumabe apresentaram a pior eficácia para SLP, sendo significativamente inferiores ao sunitinibe (HR 2,69; IC95% 1,54-4,67 HR 2,18, IC95% 1,47-1,30, respectivamente). O pembrolizumabe/axitinibe não foi estatisticamente diferente. Na classificação entre as terapias avaliadas, a associação avelumabe/axitinibe teve maior probabilidade classificação na SLP em pacientes classificados como baixo risco, (SUCRA = 92,3%), seguido do pembrolizumabe/axitinibe (SUCRA não apresentado pelos autores) (20).

Risco intermediário/alto

Nos grupos de risco intermediário/alto, pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,87; 0,58-1,30) e avelumabe/axitinibe (HR 0,92; 0,58-1,40) foram melhores opções terapêuticas quando comparados ao nivolumabe/ipilimumabe (15).

Entre 12 tratamentos em primeira linha o cabozantinibe (HR 0,63; IC95% 0,44-0,97) e as associações nivolumabe/ipilimumabe (HR 0,66; IC95% 0,53-0,81), pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,58; IC95% 0,44-0,80) e avelumabe/axitinibe (HR 0,62; IC95% 0,47-0,83) proporcionaram maior ganho de SLP quando comparado ao sunitinibe em pacientes com risco intermediário. No ranqueamento, a associação pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade (49%) de ser o melhor tratamento, com um SUCRA de 90,7%)(20). Esta melhora também foi evidenciada em pacientes de alto risco (nivolumabe/ipilimumabe: HR 0,57, IC95% 0,43-0,76 e pembrolizumabe/axitinibe: HR 0,48, IC95% 0,30-0,82 comparados ao sunitinibe) (20).

Dados da análise estendida do ensaio clínico CheckMate 214 mostraram que o nivolumabe/ipilimumabe foi superior ao sunitinibe, com probabilidades de SLP em 42 meses de 33% *versus* 16%, respectivamente (19).

7.1.3 Taxa de resposta

Na análise de grupos de riscos para o desfecho taxa de resposta, o avelumabe/axitinibe foi superior a pembrolizumabe/axitinibe (HR 1,8; 0,69-4,60) e ao nivolumabe/ipilimumabe (HR 5,6; 2,40–13,00) nos pacientes classificados como de baixo risco. Em pacientes de risco intermediário/alto, pembrolizumabe/axitinibe (HR 1,1; 0,76-1,70) e avelumabe/axitinibe (HR 1,7; 1,10-2,70) foram as melhores opções de tratamento comparadas ao a nivolumabe/ipilimumabe (15).

Dados de longo prazo do CheckMate 214 mostraram que mais pacientes obtiveram resposta completa (10,1% – 12,8% versus 1,4% –5,6%) com nivolumabe/ipilimumabe que com o sunitinibe, independentemente do grupo de risco (19).

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Evidências sobre eventos adversos (EA) das tecnologias foram avaliadas e discutidas detalhadamente no parecer técnico-científico (Material Suplementar 1).

7.2.3 Eventos adversos

Evidência indireta de 10 tratamentos não encontrou diferenças significativas nas taxas de EAs graves ou gerais entre eles. Comparado com sunitinibe, nivolumabe/ipilimumabe foi associado a uma probabilidade menor de toxicidade (OR 0,50, 95% CrI 0,39–0,64), já a associação pembrolizumabe/axitinibe não teve diferença significativa.

Para desfechos mais graves (grau 3 ou 4), não foram encontradas diferenças significativas entre as combinações imunológicas e sunitinibe nos desfechos de hipotireoidismo, náusea, eritrodisestesia palmo plantar, prurido, erupção cutânea, estomatite, hipertensão, diarreia e diminuição do apetite.

Dados a longo prazo não mostraram diferenças significativas de incidência de EAs de qualquer grau entre nivolumabe/ipilimumabe e sunitinibe.

No estudo KEYNOTE-426, 2,6% dos pacientes no grupo pembrolizumabe/axitinibe morreram de eventos adversos, sendo que quatro destes foram relacionados ao tratamento. Entre os 15 pacientes no grupo de sunitinibe que morreram de eventos adversos, sete pacientes morreram de EAs relacionados ao tratamento. No estudo CheckMate 214, oito mortes no grupo nivolumabe mais ipilimumabe e quatro mortes no grupo sunitinibe foram relatadas como relacionadas ao tratamento (17). Nos dados de longo prazo, nenhuma morte adicional relacionada ao tratamento foi relatada desde a análise primária (16).

7.3 Qualidade geral das evidências

Para a avaliação do risco de viés dos ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias, da Cochrane – RoB 2* e para análise da qualidade metodológica das RS com meta-análise em rede ou não, foi utilizado a ferramenta AMSTAR 2. As Revisões

sistemáticas foram consideradas de qualidade baixa a moderada e os dois ECR incluídos nestas análises, que avaliaram as tecnologias em pauta, receberam classificação de moderado e alto risco de viés devido principalmente ao processo de randomização e cegamento. Embora os desfechos primários do estudo, SG, SLP e taxa de resposta sejam resultados objetivos ou avaliados objetivamente, devido ao desenho do estudo aberto, o patrocinador, o investigador e o participante estavam cientes do tratamento administrado e isso pode ter introduzido alguns níveis de viés na SLP e taxa de resposta, bem como avaliação e notificação de EAs relacionados ao medicamento. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa a moderada a depender do desfecho avaliado:

Pergunta: Pembrolizumabe mais axitinibe comparado a sunitinibe para carcinoma de células renais avançado

Certeza da evidência							Efeito	Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)	
Sobrevida global risco favorável								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	HR 0.64 (0.24 para 1.62)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida global risco intermediário								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	HR 0.53 (0.35 para 0.82)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida global risco alto								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	HR 0.43 (0.23 para 0.81)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida livre de progressão risco favorável								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	HR 0.81 (0.53 para 1.24)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Sobrevida livre de progressão risco intermediário								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0.70 (0.54 para 0.91)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Sobrevida livre de progressão risco alto								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{c,d}	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	HR 0.58 (0.35 para 0.94)	⊕⊕○○ BAIXA
Taxa de resposta objetiva								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	OR 2.28 (1.74 para 3.00)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Eventos adversos								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	OR 1,22 (0.92 para 1.62)	⊕○○○ MUITO BAIXA

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

Explicações

a. Intervalo de confiança amplo favorecendo as duas tecnologias

b. Intervalo de confiança amplo

c. Pequena amostra da população

d. Estudo aberto - pacientes, centros participantes e médicos administrando terapia e avaliando a tecnologia não foram mascarados para atribuição de tratamento.

Pergunta: Nivolumabe com ipilimumabe comparado a sunitinibe para carcinoma de células renais

Certeza da evidência							Efeito	Certeza
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)	
Sobrevida global risco intermediário								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	HR 0.66 (0.50 para 0.87)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Sobrevida global risco alto								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	HR 0.57 (0.39 para 0.83)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida livre de progressão risco intermediário								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0.66 (0.53 para 0.81)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Sobrevida livre de progressão risco alto								
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{b,c}	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0.57 (0.43 para 0.76)	⊕⊕○○ BAIXA
Taxa de resposta objetiva								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	OR 1.36 (1.06 para 1.74)	⊕⊕○○ BAIXA
Eventos adversos								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	OR 0.50 (0.39 para 0.64)	⊕⊕⊕○ MODERADA

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

Explicação

a. Intervalo de confiança amplo

b. Número da amostra pequeno

c. Estudo aberto - pacientes, centros participantes e médicos administrando terapia e avaliando a tecnologia não foram mascarados para atribuição de tratamento.

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

As associações avaliadas não mostraram benefícios adicionais em comparações *head-to-head* ao sunitinibe em pacientes classificados com baixo risco para nenhum dos desfechos avaliados. Já para pacientes de risco intermediário/alto, em análises diretas, foram estatisticamente superiores ao sunitinibe em todos os desfechos. O pembrolizumabe/axitinibe foi listado como superior ao nivolumabe/ipilimumabe em comparações indiretas (15). O pembrolizumabe/axitinibe foi classificado como sendo o tratamento com maior probabilidade de proporcionar uma maior SG e SLP entre os tratamentos de primeira linha para CCRm avaliados nas meta-análises em rede incluídas nas evidências.

O nivolumabe/ipilimumabe foi avaliado em longo prazo (42 meses) com desfechos favoráveis comparados ao sunitinibe.

Não houve diferenças de eventos adversos graves ou geral entre os tratamentos avaliados indiretamente, incluindo nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe, pazopanibe e sunitinibe.

Em resumo, os tratamentos avaliados foram mais eficazes que o sunitinibe com um bom perfil de segurança somente em pacientes com risco-intermediário/alto. Apenas a associação nivolumabe/ipilimumabe possui dados de avaliação a longo prazo. O pembrolizumabe/axitinibe não possui dados de longo prazo, seu uso é indicado para tratamento por dois anos, assim há incerteza quanto ao benefício prolongado após o tratamento.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

Um modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (SP) foi realizado com o objetivo de avaliar a razão de custo-efetividade incremental para pembrolizumabe/axitinibe, sunitinibe, nivolumabe/ipilimumabe e pazopanibe para pacientes com CCRm. Foi utilizado um horizonte temporal de 15 anos, o que corresponde à expectativa de vida da população brasileira e, também, um horizonte menor diminui o risco de viés devido à ausência de dados a longo prazo. Para todos os pacientes com CCRm, o total de QALYs foi de 2,60 para sunitinibe, 2,78 para pazopanibe, 3,57 para nivolumabe/ipilimumabe e 4,02 para pembrolizumabe/axitinibe. Comparado com pazopanibe, o pembrolizumabe/axitinibe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 198.780,45 e o nivolumabe/ipilimumabe de R\$ 409.783,35. O nivolumabe/ipilimumabe e sunitinibe tiveram piores resultados, sendo dominados (Tabela 5).

Tabela 5. Análise de custo-efetividade na população total

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
pazopanibe	R\$ 134.666,71		2,78		
sunitinibe	R\$ 177.262,36	R\$ 42.595,65	2,60	-0,18	-R\$ 238.357,75
Pembrolizumabe/axitinibe	R\$ 382.651,39	R\$ 247.984,68	4,02	1,25	R\$ 198.780,45
Nivolumabe/ipilimumabe	R\$ 458.524,45	R\$ 323.857,74	3,57	0,79	R\$ 409.783,35

Em pacientes com risco intermediário/alto, os custos totais ao longo de 15 anos foram de R\$ 168.680,68 para sunitinibe, R\$ 380.067,79 para pembrolizumabe/axitinibe e R\$ 495.981,15 para nivolumabe/ipilimumabe (Tabela 15). O total de QALYs foi de 2,08 para sunitinibe, 3,55 para pembrolizumabe/axitinibe e 3,03 para nivolumabe/ipilimumabe. As razões de custo-efetividade incrementais (RCEIs) resultantes para pembrolizumabe/axitinibe foram de R\$ R\$ 143.871,02/QALY ganho comparado ao sunitinibe e R\$ 344.505,12/ QALY ganho quando comparada a associação nivolumabe/ipilimumabe com sunitinibe. O pembrolizumabe/axitinibe foi predominante, ou seja, foi mais barato e mais eficaz do que nivolumabe/ipilimumabe (Tabela 6).

Tabela 6. Análise de custo-efetividade na população de risco intermediário/alto

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Sunitinibe	R\$ 168.680,68		2,08		
Pembrolizumabe/axitinibe	R\$ 380.067,79	R\$ 211.387,11	3,55	1,47	R\$ 143.871,02
Nivolumabe/ipilimumabe	R\$ 495.981,15	R\$ 327.300,46	3,03	0,95	R\$ 344.505,12

Na comparação nivolumabe/ipilimumabe com sunitinibe e na análise nivolumabe/ipilimumabe vs. pembrolizumabe/axitinibe, a variável que mais impacta no modelo foi o custo do tratamento com nivolumabe. O custo do tratamento com pembrolizumabe foi a variável que mais impactou na avaliação sunitinibe vs. pembrolizumabe/axitinibe. Nenhuma dessas variáveis foi capaz de reduzir o ICER para valores menores que R\$100.000/QALY.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações pelo Método de Monte Carlo mostrou uma leve sobreposição de pontos entre nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe. O nivolumabe/ipilimumabe sofreu dominância quando comparado ao pembrolizumabe/axitinibe.

Para os pacientes cuja análises mostraram maior benefício (risco intermediário/alto) as RCEIs resultantes para nivolumabe/ipilimumabe foram maiores dentro das avaliações realizadas, comparadas com sunitinibe. Uma maior RCEI para essa combinação pode se dar pelo fato de ser de uso contínuo e o pembrolizumabe/axitinibe somente por dois anos, no entanto é incerto que este tratamento apresente benefícios a longo prazo com uso apenas deste período devido à ausência de dados de longo. Devido à ausência de dados de benefícios após descontinuação do tratamento, não foram considerados este percentual de pacientes, o que pode ter impactado nos resultados.

O modelo não incluiu dados de eventos adversos, no entanto, os estudos mostraram não haver diferença significativa entre as tecnologias avaliadas, assim não teria grande impacto no modelo. Os dados de SG e SLP a longo prazo foram extrapolados a partir dos estudos clínicos, portanto, existe uma incerteza considerável devido à imaturidade das evidências. Foi presumido que o paciente faria uso do nivolumabe/ipilimumabe ao longo da vida, mas não há evidências suficientes para o efeito do tratamento por todo este período. Cabe lembrar que não há dados de eficácia a longo prazo do pembrolizumabe/axitinibe, sendo assim a melhor duração do tratamento com pembrolizumabe além deste período ainda é desconhecida.

8.2 Impacto orçamentário

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. Foi considerado o período de 2022 a 2026 para a análise. O pembrolizumabe/axitinibe e nivolumabe/ipilimumabe foram comparados com o pazopanibe e sunitinibe. Para a análise foram projetados quatro cenários: 1. incorporação dos dois tratamentos para pacientes de todos os riscos da doença; 2. incorporação dos dois

tratamentos para pacientes de risco intermediário/alto; 3. incorporação do pembrolizumabe/axitinibe para pacientes de risco intermediário/alto e 4. incorporação do nivolumabe/ipilimumabe para pacientes de risco intermediário/alto.

Para o cálculo da população elegível, a população anual de câncer renal no país foi obtida na *Global Cancer Observatory* – GLOBOCAN, sendo a incidência de 4,3 por 100.000 habitantes aplicada na projeção da população brasileira. Para o tratamento com pembrolizumabe considerou-se o uso de apenas 24 meses conforme preconizado em bula. Considerou-se que pacientes anteriores a 2022 foram colocados em outros regimes terapêuticos, de modo a se obter uma população comparável entre os cenários no período de 2022 a 2026 (Tabela 7).

Tabela 7. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário

Variável	Valor sugerido				
	2022	2023	2024	2025	2026
População com câncer renal	9.238	9.300	9.360	9.418	9.474
Proporção de pacientes com CCR	0,85				
Proporção de pacientes com CCR de células claras	0,74				
Proporção de pacientes CCR avançado	0,46				
Proporção de pacientes de risco intermediário a alto	0,42				
População com CCR de células claras avançado	2022	2023	2024	2025	2026
	2.653	2.671	2.688	2.704	2.720
População com CCR de células claras avançado de risco intermediário a alto	2022	2023	2024	2025	2026
	1.117	1.124	1.132	1.139	1.145

No primeiro cenário, considerando que os dois tratamentos fossem incorporados para todos os pacientes com CCRm em qualquer risco, o impacto incremental no primeiro ano seria de 62 milhões a 262 milhões no quinto ano. O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação dos dois tratamentos no SUS para a população de risco intermediário/alto variou de 26 a 121 milhões em cinco anos.

Caso fosse incorporado apenas o tratamento de pacientes com CCRm de risco intermediário/alto com pembrolizumabe/axitinibe, numa progressão de mercado de 10% a 50% em cinco anos, o impacto incremental variaria de 26 a 118 milhões ao longo de cinco anos. A incorporação apenas do tratamento nivolumabe/ipilimumabe resultaria em um custo incremental de 26,5 a 125 milhões.

O impacto orçamentário foi menor quando se restringia a população para pacientes com CCRm de risco intermediário/alto. Neste subgrupo de pacientes, as associações de fármacos apresentaram resultados por comparação indireta que no subgrupo de baixo risco.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não recomendou o pembrolizumabe/axitinibe para carcinoma de células renais avançado não tratado em adultos. De acordo com a Agência, as evidências mostram que

o tratamento é mais eficaz do que sunitinibe, mas é incerto se há um benefício em longo prazo, sendo assim as estimativas de custo-efetividade são incertas, além disso não foi custo-efetivo (22).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda condicionalmente o reembolso do pembrolizumabe/axitinibe para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado como tratamento de primeira linha se a relação de custo-efetividade for para um nível aceitável (23). A agência também recomenda o reembolso de nivolumabe/ipilimumabe em pacientes com carcinoma de células renais avançado de risco intermediário ou alto (24).

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou o pembrolizumabe/axitinibe com o tratamento sujeito a uma regra de interrupção clínica de dois anos. A SMC considerou que no estudo aberto de fase III, o tratamento de primeira linha com pembrolizumabe mais axitinibe melhorou significativamente a SLP e SG em adultos com CCR avançado.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCR avançado/metastático. A busca foi realizada no dia 28 de maio de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de buscas: (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Renal Cell Carcinoma** | Adult | Phase 3, 4; (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Renal cell carcinoma**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com as combinações de nivolumabe + ipilimumabe ou pembrolizumabe + axitinibe ou com cada um dos medicamentos em monoterapia (tecnologias analisadas neste relatório de recomendação) e com medicamentos já disponíveis do SUS para o tratamento do CCR.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **nove** tecnologias para compor o esquema terapêutico de primeira linha de adultos com CCR avançado/metastático (Quadro 1).

Quadro 1. Medicamentos potenciais para o tratamento de segunda linha do CCR.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para tratamento de primeira linha do CCR avançado/metastático
Avelumab	Inibidor do ligante 1 de morte celular programada	Intravenosa	Intravenosa	<u>Anvisa/FDA/EMA</u> 2019
Tivozanib	Inibidor de VEGFR 1 a 3, PDGFR, tirosina quinase FLT3, c-Kit e MAP	Oral	Oral	<u>Anvisa/ FDA</u> Sem registro <u>EMA</u> 2017
Lenvatinibe	Inibidor de VEGF-1 a 3, FGFR 1 a 4, tirosina quinase Kit, Kdr, RET, PDGFR- α e PDGFR- β	Oral	Oral	<u>Anvisa/FDA/EMA</u> Sem registro
Atezolizumabe	Inibidor do ligante 1 de morte celular programada	Intravenosa	Intravenosa	<u>Anvisa/FDA/EMA</u> Sem registro
Abexinostat	Inibidor de histona desacetilase	Oral	Oral	<u>Anvisa/FDA/EMA</u> Sem registro
Savolitinib	Antagonista do receptor do fator de crescimento de hepatócitos	Oral	Oral	<u>Anvisa/FDA/EMA</u> Sem registro
Belzutifan	Inibidor do fator induzível por hipóxia-2- α	Oral	Oral	<u>Anvisa/FDA/EMA</u> Sem registro
Toripalimab	Inibidor de proteína 1 de morte celular programada	Intravenosa	Intravenosa	<u>Anvisa/FDA/EMA</u> Sem registro
TQB-2450	Inibidor de proteína 1 de morte celular programada	Intravenosa	Intravenosa	<u>Anvisa/FDA/EMA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em maio de 2021. **Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; PDGF – fator de crescimento derivado de plaquetas; FGFR – factor de crescimento de fibroblastos; VEGF – fator de crescimento endotelial vascular; ^a Recrutando; ^b Ativo, ainda não recrutando.

Avelumabe é um anticorpo totalmente humano, do tipo IgG1, inibidor de PD-L1 (25). Possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento de primeira linha de adultos com CCR avançado, devendo o uso ser associado com axitinibe (26-28). Em 2017, o FDA concedeu designação de terapia inovadora, em combinação com axitinibe, para CCR em pacientes virgens de tratamento (26). O uso combinado de avelumabe e axitinibe foi avaliado em 2020 pela NICE e recomendado para o tratamento de paciente adultos com CCR não tratado, mediante atendimento das condições do acordo de compartilhamento de riscos pactuado com o fabricante (29).

Tivozanib é um inibidor do receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) quinolina-ureia, com alvo para diferentes tipos de tirosina quinase (25). Possui aprovação na EMA para CCR avançado em pacientes **não tratados** ou com progressão da doença após tratamento prévio com terapia de alvo distinto (28). Já no FDA, a aprovação é apenas para CCR avançado, recidivante ou refratário, seguindo de duas ou mais terapias sistêmicas prévias (27). Ainda não possui registro para qualquer indicação na Anvisa (26). A tecnologia foi avaliada pelo NICE em 2018 e recomendada para o tratamento de CCR avançado em adultos **sem tratamento prévio**, desde que seja concedido desconto pactuado com o fabricante (29).

Lenvatinibe é uma pequena molécula antiangiogênica, inibidora de tirosina quinase com múltiplos alvos (25). Possui aprovação para o tratamento de **segunda** linha do CCR (25-28). Está em fase 3 de desenvolvimento para uso com everolimo ou pembrolizumabe, em comparação com sunitinibe, no tratamento de primeira linha de CCR avançado. No ensaio clínico, está sendo administrado por via oral, uma vez ao dia, na dose de 18 mg (uso com everolimo) ou 20 mg (uso com pembrolizumabe) (30). Segundo resultados do estudo, o uso combinado de lenvatinibe e pembrolizumabe aumentou a sobrevida livre de progressão em relação ao tratamento com sunitinibe (31). Em 2019, o FDA concedeu designação de terapia inovadora para o uso combinado de lenvatinibe e pembrolizumabe para o potencial tratamento de primeira linha do CCR avançado (27).

Atezolizumabe é um anticorpo humanizado do tipo IgG1, cujo alvo é o ligante 1 de morte celular programada (PD-L1) (25). Possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento de outros tipos de cânceres, incluindo o câncer urotelial. Entretanto, não há registro para o tratamento de CCR (26-28). Ensaio clínico de fase 3 está sendo desenvolvido para a avaliação do uso combinado de atezolizumabe e bevacizumabe, em comparação com o sunitinibe, no tratamento de CCR localmente avançado e irressecável ou metastático em pacientes adultos não tratados. O medicamento está sendo administrado na dose fixa de 1.200 mg, por via intravenosa, nos dias 01 e 22 de cada ciclo de 42 dias. A previsão de término do estudo é para junho de 2021 (30). Segundo resultados preliminares, o uso combinado dos medicamentos prolongou a sobrevida livre de progressão em relação ao tratamento com sunitinibe nos pacientes com CCR metastático, e teve perfil de segurança favorável (32).

Abexinostat, inibidor oral de histona desacetilase (HDAC), ainda não possui registro para qualquer indicação nas agências regulatórias Anvisa, FDA e EMA (25-28). Está em desenvolvimento de fase 3, para uso combinado com pazopanibe, no tratamento de CCR localmente avançado e irressecável ou metastático. A tecnologia está sendo administrada na dose inicial de 80 mg, por via oral, em duas tomadas com intervalo de quatro horas nos dias 01 a 04, 08 a 11, e 15 a 18 de cada ciclo de 28 dias. O estudo ainda está em andamento e tem previsão de término para junho de 2022 (30). Em setembro de 2019, o FDA concedeu designação de aprovação acelerada ao abexinostat, em combinação com pazopanibe, para o tratamento de primeira ou segunda linha do CCR (27).

Savolitinib ainda não possui registro para qualquer indicação nas agências regulatórias Anvisa, FDA e EMA (26-28). A tecnologia é um inibidor seletivo de tirosina quinase c-Met, cujo ligante é o receptor do fator de crescimento de hepatócitos (25). Está em desenvolvimento de fase III para o tratamento de CCR papilar metastático ou localmente avançado, irressecável e com mutação MET em pacientes com ou sem tratamento sistêmico prévio. No ensaio clínico, savolitinib está sendo utilizado por via oral na dose de 400 mg ou 600 mg uma vez ao dia, e comparado ao tratamento com sunitinibe. A previsão de término do estudo é para dezembro de 2021 (30). Segundo resultados preliminares do

estudo, com número limitado de participantes, de savolitinib aumentou a sobrevida livre de progressão em relação ao tratamento com sunitinibe (33).

Belzutifan, inibidor do fator induzível por hipóxia-2- α (HIF-2 α), ainda não possui registro para qualquer indicação nas agências regulatórias Anvisa, FDA e EMA (25-28). Está em desenvolvimento de fase 3 para uso com pembrolizumabe e lenvatinibe no tratamento de primeira linha do CCR avançado. Belzutifan está sendo administrado na dose de 120 mg, por via oral, uma vez ao dia. O estudo ainda está em andamento e tem previsão de término para setembro de 2026 (30).

Toripalimab ainda não possui registro para qualquer indicação nas agências regulatórias Anvisa, FDA e EMA (26-28). A tecnologia é um anticorpo recombinante humanizado do tipo IgG4, com alvo para PD-L1 (25). Está em desenvolvimento de fase 3 para o tratamento de primeira linha, combinado com axitinibe, do CCR avançado ou irressecável, sendo o uso comparado com sunitinibe. No ensaio clínico, toripalimab está sendo administrado na dose de 240 mg, por via intravenosa, a cada três semanas. A previsão de término do estudo é para junho de 2022 (30).

TQB-2450 é um anticorpo humanizado do tipo IgG4, com alvo para PD-L1, que ainda não possui registro para qualquer indicação na Anvisa, FDA e EMA (25-28). Está em desenvolvimento de fase 3 para uso combinado com anlotinib no tratamento de primeira linha do CCR avançado, comparado com sunitinibe. No ensaio clínico, TQB-2450 está sendo administrado, por via intravenosa, na dose de 1.200 mg no dia 01 de cada ciclo de 21 dias; anlotinib está sendo administrado, por via oral, na dose de 12 mg uma vez ao dia durante 14 dias de cada ciclo de 21 dias. A previsão de término do estudo é para junho de 2023 (30).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para carcinoma de células renais avançado, os inibidores da tirosina quinase, como pazopanibe e sunitinibe são os tratamentos padrões atuais no SUS. Nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe são indicados para o tratamento de carcinoma de células renais avançado.

A principal evidência do nivolumabe com ipilimumabe veio do CheckMate 214, um ensaio clínico aberto, randomizado e controlado, com sunitinibe. Os desfechos primários do estudo foram a SG e a SLP. Embora o estudo incluísse pacientes com doença de baixo, foi desenvolvido para avaliar os desfechos em pacientes de risco intermediário ou alto. A associação melhorou significativamente a SLP e SG desses pacientes em comparação com o sunitinibe com moderada certeza da evidência. O CheckMate 214 possui dados de acompanhamento a longo prazo (42 meses) em que

os resultados mostram ainda uma diferença significativa entre os tratamentos. A certeza destas evidências foi classificada como muito baixa a moderada.

A evidência clínica do pembrolizumabe/axitinibe foi obtida do KEYNOTE - 426, um ensaio clínico aberto, randomizado e de fase 3 que comparou a associação com sunitinibe (acompanhamento médio de 12,8 meses). As medidas de desfecho primárias foram também SG (HR 0,53; IC95% 0,38 a 0,74, $p = 0,00005$) e SLP (HR 0,69; IC 95% 0,57 a 0,84, $p = 0,00014$) com claro benefício da tecnologia avaliada. Conclui-se que a associação foi mais eficaz do que o sunitinibe para os desfechos avaliados, mas os dados são imaturos. A certeza destas evidências foi classificada como muito baixa a moderada.

Em pacientes classificados como baixo riscos, as associações não mostraram benefícios quando comparados com sunitinibe em meta-análise para nenhum dos desfechos avaliados. O pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade de ser a melhor opção de tratamento para o desfecho de SG em análises indiretas. Entre 12 tratamentos de primeira linha avaliados indiretamente, a associação pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade de ser o melhor tratamento para proporcionar maior SLP.

Estes dados devem ser interpretados com cautela, pois as meta-análises em rede incluíram uma população heterogênea, diferentes números de participantes e esquemas de tratamentos entre as tecnologias avaliadas. Com relação a segurança das associações, em geral, estas não foram diferentes do sunitinibe quando avaliada diretamente.

Os ensaios clínicos apresentaram de baixo a moderado risco de viés devido principalmente à ausência de cegamento, que para desfechos como SLP e taxa de resposta objetiva, a falta de cegamento pode influenciar no julgamento. Ressalta-se que não é possível determinar se existe uma diferença clara entre as duas associações pois não foram avaliadas *head-to-head*, sendo dados indiretos mostrando o pembrolizumabe/axitinibe ter a maior probabilidade de ser melhor nos desfechos avaliados.

Os benefícios dos medicamentos avaliados foram estimados em pacientes com CCR avançado de células claras, portanto, nenhuma recomendação pode ser fornecida para os outros subtipos da doença.

Em pacientes com risco intermediário/alto, as razões de custo-efetividade incrementais (RCEIs) resultantes para pembrolizumabe/axitinibe foram de R\$ R\$ 143.871,02/QALY ganho comparado ao sunitinibe e R\$ 344.505,12/ QALY ganho quando comparada a associação nivolumabe/ipilimumabe com sunitinibe. Uma maior RCEI para o nivolumabe/ipilimumabe pode se dar pelo fato de ser de uso contínuo e o pembrolizumabe/axitinibe somente por dois anos, no entanto é incerto que este tratamento apresente benefícios a longo prazo com uso apenas deste período devido à ausência de dados de longo. O modelo não incluiu dados de eventos adversos, no entanto, os estudos mostraram não haver diferença significativa entre as tecnologias avaliadas, assim não teria grande impacto no modelo. Os dados de SG e SLP a longo prazo foram extrapolados a partir dos estudos clínicos, mas as evidências são imaturas. Foi presumido que o paciente faria uso do nivolumabe/ipilimumabe ao longo da vida, no entanto não há evidências suficientes para presumir este efeito do tratamento.

O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação dos dois tratamentos no SUS para a população de risco intermediário/alto variou de 26 a 121 milhões em cinco anos. Caso fosse incorporado apenas o pembrolizumabe/axitinibe, numa progressão de mercado de 10% a 50% em cinco anos, o impacto incremental seria menor que o com nivolumabe/ipilimumabe no primeiro ano (26 e 26,5 milhões), respectivamente. Os dados estimados foram baseados em informações epidemiológicas o que pode superestimar o impacto orçamentário. Além disso as participações de mercado são arbitrárias e podem não refletir a realidade.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, na 98ª Reunião da Conitec, ocorrida em 09 de junho de 2021, os membros presentes do plenário deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação das associações axitinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais metastático. Embora tenha apresentado eficácia superior ao tratamento disponível no SUS para indivíduos com risco intermediário ou alto, a relação de custo-efetividade foi considerada desfavorável, com ICERs superiores a R\$ 140.000,00/QALY ganho, e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) nº 59/2021 foi realizada entre os dias 30/06/2021 e 19/07/2021. Foram recebidas 34 contribuições, sendo 18 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 16 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

13.1.1 Perfil dos participantes

Foram recebidas 18 contribuições de cunho técnico-científico, sendo 12 de pessoa física (67%) e 6 de pessoa jurídica (33%) (Quadro 2).

Quadro 2. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 59 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Características	Número absoluto (%)
Pessoa física	12 (67)
Paciente	1 (6)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2 (11)
Profissional de saúde	6 (33)
Interessado no tema	3 (17)
Pessoa jurídica	6 (33)
Total	18 (100)

Com relação às características demográficas dos participantes, a maioria se autodeclarou do sexo feminino (58%), de cor branca (75%), com faixa etária entre 40 e 59 anos (40%) e provenientes da região Sudeste do País (78%) (Quadro 3).

Quadro 3. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 59 PELO FORMULÁRIO DE CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.

Características	Número absoluto	
Sexo	Feminino	7 (58)
	Masculino	5 (42)
Cor ou etnia	Amarelo	0 (0)
	Branco	9 (75)
	Indígena	0 (0)
	Pardo	3 (25)
	Preto	0 (0)
Faixa etária	Menor 18	0 (0)
	18 a 24	3 (30)
	25 a 39	3 (30)
	40 a 59	4 (40)

	60 ou mais	0 (0)
Regiões brasileiras/ país estrangeiro	Norte	0 (0)
	Nordeste	0 (0)
	Sul	4 (22)
	Sudeste	14 (78)
	Centro-oeste	0 (0)
	País estrangeiro	0 (0)

13.1.2 Análise das Contribuições

Das 18 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, houve 16 (89%) contribuições referindo acreditar que as terapias devem ser incorporadas ao SUS e 2 (11%) que não devem ser incorporadas. Uma contribuição estava equivocada e correspondia a outro tema em consulta. Em relação aos comentários gerais, foram apresentados os seguintes argumentos:

“É que acho de grande necessidade que o SUS dispunha dos recursos de necessidade da população mais necessitados.”

“Muitos pacientes serão beneficiados, pois tem que entrar na justiça pra obter estes medicamentos.”

“Há algumas questões técnicas na avaliação econômica que ao meu ver precisam ser revistas.”

“Estas opções de tratamento oferecem maior sobrevida comparado ao tratamento anterior com antiangiogenico oral”

13.1.2.1 Evidências clínicas

No que diz respeito às evidências clínicas, somente oito contribuições apresentaram comentários. Quanto à este quesito, foram apresentados os seguintes argumentos:

“Considerando que o câncer renal tem causas variadas entre elas o tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, insuficiência renal terminal e histórico familiar, entre outros, fica evidente a probabilidade de aumento da doença no Brasil (...) Essas informações nos levam a crer que podemos esperar crescimento do número de brasileiros com câncer renal o que sinaliza que é preciso rever a Diretriz Diagnóstica Terapêutica (DDT) que atualmente recomenda a nefrectomia radical como tratamento inicial para doença metastática (2014) e a incorporação do cloridato de

pazopanibe e o malato de sunitinibe para tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia (2018). , , Conforme apresentado no Relatório da CONITEC para a sociedade, referente à esta Consulta Pública No 59, “embora as associações dos medicamentos tenham apresentado eficácia superior ao tratamento disponível no SUS para indivíduos com risco intermediário ou alto, a relação custo-efetividade foi considerada desfavorável, com impacto orçamentário elevado ao SUS” (...) Não podemos desconsiderar os avanços da ciência e da medicina, com a disponibilização de tratamentos mais avançados, já aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e disponíveis no Brasil, que inclui as tecnologias analisadas nesta Consulta Pública., , O nosso posicionamento que batizamos de A Nova Cara do Câncer tem a Medicina Personalizada como pilar e inclui a imunoterapia, como por exemplo os tratamentos propostos para incorporação desta CP (pembrolizumabe/axitinibe e ipilimumabe/nivolumabe).”

1. 13.1.2.2 Avaliação econômica

Seis contribuições apresentaram comentários a respeito da avaliação econômica conduzida. Foram trazidos os seguintes argumentos:

“A incorporação de tecnologia tem sempre custo elevado. Como há ganho de sobrevivência, estes novos tratamentos deveriam ser oferecidos aos pacientes que se assemelhassem aos pacientes dos estudos clínicos pivotais.”

“Nos resultados da avaliação econômica presente na página 75 do relatório na tabela 15 observa-se que as alternativas foram ranqueadas corretamente do menor para o maior custo. Porém as comparações foram feitas entre cada tecnologia e o pazopanibe (tecnologia mais barata) e não comparadas entre si. O correto seria comparar a mais cara com a imediatamente mais barata e assim por diante. Ou seja comparar Nivel/Ipili com Pembro/axiti; o Pembro/axiti comparar ao sunitinibe e assim por diante. Isso porque elas são mutuamente exclusivas. (...) O livro mostra um gráfico de custo-efetividade que não está presente nesse relatório, onde é possível visualizar uma fronteira de custo-efetividade onde as tecnologias dominadas (mais caras e menos efetivas segundo o método de comparação das tecnologias entre si) ficam acima dessa fronteira e portanto deveriam ser eliminadas da comparação. No relatório é o caso do Nivolumabe/Ipilimumabe que é mais caro e menos efetivo que o Pembrolizumabe/axitinibe e

nesse caso deveria ser eliminado da comparação assim como foi o sunitinibe (...) No presente relatório a eliminação do Nivolumabe/Ipilimumabe não mudaria o ICER do Pembrolizumabe/axitinibe, mas tem efeitos no impacto orçamentário, onde apenas o cenário 3 seria válido já que incorporar o Nivolumabe/Ipilimumabe traria ineficiência econômica ao sistema e não seria uma opção., , Quanto ao diagrama de tornado a ausência da barra azul na variável de custo dos medicamentos indica que ela não foi variada ao um valor menor do inserido como base, apenas a um valor maior. Como a recomendação foi negativa por conta do valor do ICER, seria interessante variar pra menos também e ver em que preço os medicamentos trariam um ICER interessante. Poderia fazer também uma avaliação determinística separada delas fazendo um limiar de preço.”

Considerando o contexto de avaliação das associações de nivolumabe + ipilimumabe e pembrolizumabe + axitinibe, julgou-se adequado apresentar os resultados das análises para a primeira combinação em respeito à priorização feita pelo painel de especialistas em reunião de escopo. Ressalta-se aqui, que conforme estruturado na pergunta PICO deste documento, a avaliação consiste nos tratamentos em pauta comparado aos tratamentos disponíveis no SUS, assim, o pazopanibe pode ser considerado como um comparador comum visto que tem menor preço e menor efetividade. Quanto ao tornado, foi considerado o menor custo oferecido pela empresa em outras avaliações de incorporação. Portanto, a variação dos valores para um menor preço depende do valor ofertado pelos fabricantes.

2. 13.1.2.3 Impacto orçamentário

Sete contribuições enviaram comentários a respeito da análise de impacto orçamentário proposta, apresentando os seguintes argumentos:

“Doença rara, compra centralizada pode reduzir o custo”

“Entendemos que a CONITEC deva levar em consideração, além dos pareceres técnicos e científicos, as questões do financiamento para a incorporação de novas tecnologias pelo SUS, mas a negativa baseada nas questões financeiras não deve se sobrepor aos ganhos que um determinado tratamento beneficiará ao paciente. (...) O nosso entendimento é o de que se a tecnologia é a melhor para salvar a vida do paciente e prolongar seu bem estar, a equação financeira deve ser endereçada com ampla negociação junto às farmacêuticas, identificando modelos de financiamento que viabilizem sua disponibilização no SUS.”

“Na perspectiva do impacto orçamentário, é importante ressaltar que a combinação pembrolizumabe + axitinibe tem sido adquirida comercialmente para atender a pacientes do sistema público de saúde (SUS) no Brasil por via judicial. Esta situação emergencial de compra não permite negociação comercial e onera a despesa com os pacientes com Carcinoma de Células Renais (CCR) metastático. As despesas adicionais com compras judiciais não são incorporadas nas modelagens econômicas, mas representam um ônus econômico importante para o SUS. Nesse sentido, as análises de impacto orçamentário, provavelmente, apresentam um valor de impacto incremental maior do que o esperado., , A Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda continua comprometida com a melhora do tratamento dos pacientes com CCR avançado e está disposta a negociar com o Ministério da Saúde uma proposta comercial mutuamente aceitável e que garanta, ao mesmo tempo, o acesso a um tratamento mais eficaz e a sustentabilidade do sistema, solicitando, portanto, que, nesse momento, pembrolizumabe em combinação com axitinibe receba recomendação final favorável a incorporação.”

Ressalta-se que o modo de financiamento das tecnologias incorporadas e negociação com empresas fabricantes foge do escopo deste relatório e deverá ser avaliada no contexto da Política Nacional de Assistência Oncológica.

“Sugiro considerar apenas o Cenário 3 como possível.”

Embora a associação nivolumabe + ipilimumabe tenha sido dominada pelas demais opções terapêuticas, considerou-se relevante apresentar os resultados de impacto orçamentário, considerando-se a priorização dessa terapia para o tratamento de primeira linha do CCR metastático feita em reunião de escopo.

3. 13.1.2.5 Contribuições enviadas por empresas fabricantes de tecnologias

Contribuição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

A SBOC enviou documento se posicionando a favor da incorporação das associações avaliadas no presente relatório comentando quanto aos dados de eficácia e segurança dessas terapias para o tratamento de primeira linha do CCR metastático:

“Dessa forma, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), embasada nos estudos acima comentados, recomenda a incorporação das combinações nivolumabe + ipilimumabe e pembrolizumabe + axitinibe, como excelentes opções de tratamento de primeira linha para pacientes com diagnóstico de carcinoma de células renais metastático, sendo o novo padrão de tratamento em termos de eficácia e segurança.”

Apesar dos benefícios clínicos identificados para alguns subgrupos de pacientes com CCR metastático em terapia de primeira linha, as análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário mostraram resultados desfavoráveis à incorporação das tecnologias. Embora não sejam os únicos critérios avaliados, os econômicos também adquirem grande relevância, sobretudo quando se pensa na sustentabilidade do sistema de saúde.

Contribuição da empresa Merck S.A.

A empresa Merck S.A. enviou um documento referindo que a associação avelumabe + axitinibe também deveria ter sido considerada no relatório para o tratamento de primeira linha do CCR metastático. De acordo com os estudos pivotais e até mesmo os resultados das meta-análises incluídas também tem mostrado bons resultados quanto aos desfechos de sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva, com bom perfil de segurança quando comparado ao sunitinibe. Foram apresentados os seguintes argumentos gerais:

“A Merck S/A vem por meio deste pleito se posicionar frente à recomendação preliminar da CONITEC sendo desfavorável à incorporação de pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais (CCR) avançado/metastático, uma vez que outras combinações eficazes nesse cenário, como avelumabe + axitinibe, não foram consideradas em tal avaliação de incorporação no SUS e estava presente nas três revisões sistemáticas com meta-análise (Massari 2020, Cao 2020, Elaidi 2020) resultantes da busca nas bases de dados de literatura apresentada no relatório da CONITEC. Além de ser detectada no Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) para pacientes com CCR metastático e de ter sido recomendada pelo NICE para o tratamento de paciente adultos com CCR não tratado, mediante atendimento das condições do acordo de compartilhamento de riscos. (...) Existe ampla evidência da eficácia e segurança da combinação de avelumabe + axitinibe para os diferentes grupos de risco do CCR, sendo tal fato citado pelo próprio relatório de recomendação da CONITEC mediante as revisões sistemáticas mencionadas. (...) O perfil de toxicidade de avelumabe + axitinibe é consistente com estudos anteriores em monoterapia. (...) Assim, tanto os

aspectos de eficácia quanto de segurança justificam o uso da combinação avelumabe + axitinibe no tratamento de primeira linha do CCR avançado/metastático. Além disso, avelumabe possui preço aprovado no país desde 2018 e a combinação com axitinibe possui aprovação regulatória desde 2019, havendo, desde então, pacientes beneficiados com essa terapia no Brasil.”

No que concerne a este comentário, ressalta-se que foram avaliadas as combinações priorizadas em reunião de escopo para o tratamento de primeira linha de CCR. Entretanto, pessoas físicas ou jurídicas interessadas na incorporação desta combinação podem solicitar avaliação para incorporação pela Conitec seguindo o fluxo preconizado pela Comissão.

Contribuição da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

A Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda., empresa do grupo Pfizer, apresentou comentários referentes ao custo de axitinibe. Com base em busca no BPS, a empresa sinalizou inconsistências na escolha dos custos no presente relatório, de modo que possivelmente foi utilizado o custo do comprimido de 1 mg em vez do de 5 mg, conforme trecho a seguir:

“Ao acessar o Banco de Preços em Saúde no dia 14 de julho de 2021, o preço unitário informado pela CONITEC para o axitinibe 1mg está perfeitamente correto, havendo uma pequena diferença para a apresentação de axitinibe 5mg (R\$ 230,58 versus R\$ 230,79 praticado pelo Governo do Estado do Ceará).

O que pôde ser depreendido do relatório da CONITEC é que, conforme apresentado na Tabela 3, ao invés de usar o preço unitário da apresentação do axitinibe 5mg para definir o custo de tratamento por paciente, visto que a posologia do axitinibe é de 10mg por dia quando associado com pembrolizumabe⁴, usou-se a apresentação de 1mg, tornando-se equivocados os custos diretos inseridos no modelo (...)”

Após análise, foi constatado que no Banco de Preços possui valores de R\$ 55 a R\$ 301,00, assim foi aplicado o menor valor de compra, mas entendemos que o preço estaria subestimado. Portanto, considerando o menor valor de compra por comprimido de R\$ 233,35 realizada em 16/03/2021 pelo Ministério da Saúde, o custo mensal com base do tratamento com axitinibe seria de R\$ 14.001, o que geraria uma RCEI de R\$ 319.062,08/QALY ganho para pembrolizumabe/axitinibe comparado ao pazopanibe e um valor de RCEI de R\$ 409.783,35/QALY ganho do nivolumabe/ipilimumabe com o mesmo comparador para a população geral. Para indivíduos com CCR metastático de

risco intermediário/alto, a RCEI seria de R\$ 248.723,51/QALY ganho para pembrolizumabe/axitinibe comparado ao sunitinibe e de R\$ 344.505,12/QALY ganho para nivolumabe/ipilimumabe com o mesmo comparador.

Nova análise de custo-efetividade para população total com CCR metastático em primeira linha de tratamento.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Pazopanibe	R\$ 134.666,71		2,78		
Sunitinibe	R\$ 177.262,36	R\$ 42.595,65	2,60	-0,18	-R\$ 238.357,75
Nivolumabe/ipilimumabe	R\$ 458.524,45	R\$ 323.857,74	3,57	0,79	R\$ 409.783,35
Pembrolizumabe/axitinibe	R\$ 532.706,39	R\$ 398.039,68	4,02	1,25	R\$ 319.062,08

Nova análise de custo-efetividade para indivíduos com CCR metastático de risco intermediário/alto em primeira linha de tratamento.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Sunitinibe	R\$ 168.680,68		2,08		
Nivolumabe/ipilimumabe	R\$ 495.981,15	R\$ 327.300,46	3,03	0,95	R\$ 344.505,12
Pembrolizumabe/axitinibe	R\$ 534.124,47	R\$ 365.443,79	3,55	1,47	R\$ 248.723,51

Ademais, a empresa ainda comenta sobre a falta de clareza em relação aos custos utilizados nas análises de custo-efetividade e na avaliação de impacto orçamentário, o que resultaria em resultados equivocados:

“Realizadas essas considerações, cumpre registrar, respeitosamente, que não ficou claro no relatório submetido em consulta pública, qual o preço realmente utilizado nas análises de custo-efetividade e impacto orçamentário, nos cenários base. Por exemplo, caso tenha sido usado o custo de tratamento de R\$ 3.384,77 (conforme Tabela 3 do relatório), as razões de custo-efetividade poderiam sofrer aumento considerável. Por outro lado, se as análises no cenário base foram realizadas com o custo de tratamento de R\$ 13.834,806 (conforme Tabela 2 do relatório), provavelmente, as análises não sofreriam maiores alterações.”

Após a correção do custo do axitinibe, as análises de impacto orçamentário também foram refeitas:

Cenário 1: os dois tratamentos fossem incorporados para todos os pacientes com CCRm em qualquer risco

Cenário Atual	2022	2023	2024	2025	2026
nivo_ipi	-	-	-	-	-
pembro_axi	-	-	-	-	-
pazopanibe	R\$76.806.311,11	R\$93.466.545,30	R\$101.475.085,09	R\$105.502.700,92	R\$107.689.920,88
sunitinibe	R\$191.513.300,30	R\$233.054.892,23	R\$253.023.848,72	R\$263.066.539,08	R\$268.520.279,90
cenário atual	R\$268.319.611	R\$326.521.438	R\$354.498.934	R\$368.569.240	R\$376.210.201
Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
nivo_ipi	R\$43.889.992,77	R\$97.650.473,81	R\$158.821.328,95	R\$225.198.095,61	R\$295.539.874,88
pembro_axi	R\$53.621.045,91	R\$126.243.929,09	R\$204.233.318,46	R\$285.748.195,00	R\$369.685.080,07
Sunitinibe	R\$179.543.719,03	R\$203.425.598,99	R\$203.722.741,36	R\$224.493.299,49	R\$287.431.991,46
Pazopanibe	R\$64.005.259,26	R\$67.148.958,75	R\$60.687.031,23	R\$49.713.124,78	R\$36.568.260,20
cenário proposto	R\$341.060.016,97	R\$494.468.960,64	R\$627.464.420,00	R\$785.152.714,88	R\$989.225.206,61
Impacto incremental	R\$72.740.405,97	R\$167.947.522,64	R\$272.965.486,00	R\$416.583.474,88	R\$613.015.005,61

Cenário 2: dois tratamentos no SUS para a população de risco intermediário/alto:

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
nivo_ipi	-	-	-	-	-
pembro_axi	-	-	-	-	-
pazopanibe	R\$32.335.456,98	R\$39.349.415,57	R\$42.721.010,82	R\$44.416.637,09	R\$45.337.456,69
sunitinibe	R\$80.627.099,43	R\$98.116.109,63	R\$106.523.040,31	R\$110.751.012,95	R\$113.047.037,84
cenário atual	R\$112.962.556	R\$137.465.525	R\$149.244.051	R\$155.167.650	R\$158.384.495
Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
nivo_ipi	R\$18.477.686,96	R\$41.110.849,47	R\$66.863.779,49	R\$94.808.398,25	R\$124.422.287,33
pembro_axi	R\$22.574.460,33	R\$53.148.694,15	R\$85.982.227,07	R\$19.897.397,69	R\$19.546.013,46
Sunitinibe	R\$75.587.905,71	R\$85.642.177,17	R\$85.767.274,11	R\$120.299.990,09	R\$155.637.418,71
Pazopanibe	R\$26.946.214,15	R\$28.269.711,63	R\$25.549.240,15	R\$20.929.225,53	R\$15.395.237,54
cenário proposto	R\$143.586.267,15	R\$208.171.432,43	R\$264.162.520,82	R\$255.935.011,57	R\$315.000.957,04
Impacto incremental	R\$30.623.711	R\$70.705.907	R\$114.918.470	R\$100.767.362	R\$156.616.463

Cenário 3: inclusão apenas do pembrolizumabe/axitinibe no SUS para a população de risco intermediário/alto:

Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
nivo_ipi	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
pembro_axi	R\$45.148.920,65	R\$106.297.388,29	R\$171.964.454,15	R\$19.897.397,69	R\$19.546.013,46
Sunitinibe	R\$75.587.905,71	R\$85.642.177,17	R\$85.767.274,11	R\$240.599.980,19	R\$311.274.837,42
Pazopanibe	R\$26.946.214,15	R\$28.269.711,63	R\$25.549.240,15	R\$20.929.225,53	R\$15.395.237,54
cenário proposto	R\$147.683.040,52	R\$220.209.277,10	R\$283.280.968,41	R\$281.426.603,42	R\$346.216.088,42
Impacto incremental	R\$34.720.484	R\$82.743.752	R\$134.036.917	R\$126.258.953	R\$187.831.594

Cenário 4: Inclusão apenas do nivolumabe/ipilimumabe no SUS para a população de risco intermediário/alto:

Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
nivo_ipi	R\$36.955.373,91	R\$82.221.698,95	R\$133.727.558,97	R\$189.616.796,50	R\$248.844.574,65
pembro_axi	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Sunitinibe	R\$75.587.905,71	R\$85.642.177,17	R\$85.767.274,11	R\$81.269.242,17	R\$74.583.698,04
Pazopanibe	R\$26.946.214,15	R\$28.269.711,63	R\$25.549.240,15	R\$20.929.225,53	R\$15.395.237,54
cenário proposto	R\$139.489.493,77	R\$196.133.587,75	R\$245.044.073,23	R\$291.815.264,21	R\$338.823.510,23
Impacto incremental	R\$26.526.937	R\$58.668.063	R\$95.800.022	R\$136.647.614	R\$180.439.016

Os novos cálculos de impacto orçamentário evidenciaram gasto incremental de cerca de 1,5 bilhão de reais para a população geral e de 473 milhões de reais para a população de risco intermediário ou alto em cinco anos caso todos os tratamentos considerados fossem disponibilizados. Considerando-se apenas a incorporação de pembrolizumabe + axitinibe ou nivolumabe + ipilimumabe para pacientes de risco intermediário/ ano, o impacto incremental em cinco anos seria de cerca de 565 e 498 milhões de reais, respectivamente.

Contribuição da empresa Merck Sharp & Dohme

A empresa enviou um ofício com contribuições acerca do estudo que avaliou a associação pembrolizumabe + axitinibe (KEYNOTE), apresentando informações sobre o histórico de avaliação da combinação e apontando dados mais recentes de longo prazo:

“No Relatório de Recomendação da CONITEC (1), apesar da combinação de pembrolizumabe + axitinibe ter sido considerada mais eficaz que sunitinibe em pacientes com risco IMDC intermediário e alto, foi reportada uma incerteza quanto ao benefício prolongado da combinação por não haver dados de acompanhamento em longo prazo. (1) É importante ressaltar que o KEYNOTE-426 possui resultados publicados em 2020 (27) e 2021 (20) com mediana de acompanhamento de 30,6 meses e 42,8 meses, respectivamente. Os resultados de acompanhamento de longo prazo demonstram a manutenção do benefício clínico e do perfil de tolerabilidade da associação pembrolizumabe + axitinibe na população por intenção de tratamento (ITT) e no subgrupo de risco IMDC intermediário e alto, foco desta consulta pública.”

Ressalta-se que os estudos indicados foram publicados posteriormente à realização das buscas nas bases de dados. Assim, não poderiam ter sido incluídos no presente relatório. Assim como feito para o estudo de extensão do nivolumabe + ipilimumabe, a seguir são apresentados, independentemente, os resultados desses estudos e a avaliação

do risco de viés (Quadro 4). Resultados de 42 meses não foram considerados pois foram publicados somente sob a forma de resumo de congresso científicos.

Quadro 4. Resultados do estudo de extensão da associação pembrolizumabe + axitinibe vs. sunitinibe.

Estudo	Desenho de estudo	Resultados	Risco de viés
Powles et al., 2020 (Keynote-426)	Estudo multicêntrico de extensão de ECR fase 3 aberto <i>Follow-up</i> mediano de 30,6 meses	<p>SG</p> <p>Geral: HR: 0,68 (IC95%: 0,55–0,85); p=0,0003</p> <p>Baixo: HR: 1,06 (IC95%: 0,60–1,86); p=0,58</p> <p>Intermediário ou alto: HR: 0,63 (IC95%: 0,50–0,81); p=0,0001</p> <p>SLP</p> <p>Geral: HR: 0,71 (IC95%: 0,60–0,84); p<0,0001</p> <p>Baixo: HR: 0,79 (IC95%: 0,57–1,09); p=0,078</p> <p>Intermediário ou alto: HR: 0,69 (IC95%: 0,56–0,84); p=0,0002</p> <p>EA gerais</p> <p>PA: 96%</p> <p>SUN: 98%</p> <p>EA graves</p> <p>PA: 28%</p> <p>SUN: 16%</p>	Alto, considerando que os investigadores e avaliadores de desfechos estavam cientes da intervenção atribuída

Legenda: EA, evento adverso; ECR, ensaio clínico randomizado; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão.

No que tange à avaliação econômica, a empresa aponta possíveis inconsistências quanto às posologias utilizadas, o que poderia ter impacto sobre os custos considerados:

“Encontramos algumas divergências nas posologias das medicações e no custo reportado de algumas terapias que podem ter impacto na avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da CONITEC. (1) Com base na bula, ressaltamos que a posologia usual para nivolumabe durante os quatro ciclos em que este anti-PD-1 encontra-se associado à ipilimumabe é 3mg/kg a cada 3 semanas. Também sugerimos atenção com o custo mensal de ipilimumabe, uma vez que o Relatório de Recomendação da CONITEC considerou o cálculo médio de posologia com base em pacientes de 70kg, o que representa 70mg de ipilimumabe a cada 3 semanas. Se considerarmos um cenário sem desperdício de dose, o custo de tratamento mensal seria de R\$ 19.896,38 e com desperdício de dose seria de R\$ 28.423,40. Independentemente de se considerar ou não desperdício de dose, os custos são superiores aos apresentados no relatório.”

A empresa também apontou a possibilidade de ter sido utilizado, equivocadamente, o custo do comprimido de 1 mg de axitinibe. Adicionalmente, trouxe considerações adicionais sobre a perspectiva da análise econômica apresentada:

“As avaliações econômicas do Relatório de Recomendação da CONITEC foram realizadas na perspectiva do sistema de saúde dos Estados Unidos. A extrapolação dos desfechos clínicos foi baseada em dados dos estudos clínicos multicêntricos e globais e, portanto, espera-se que sejam generalizável para uma população internacional; no entanto, as conclusões da relação de custo-eficácia podem não ser totalmente transferíveis entre os países devido às diferenças regionais nos custos unitários e nos limites de disposição a pagar. Diferentemente de outros países, o Brasil não possui um limiar de disposição a pagar. O valor de três PIB per capita como limite academicamente aceito em estudos econômicos não representa um consenso no processo de tomada de decisão.”

A análise de custo-efetividade apresentada no presente relatório teve como perspectiva a do SUS, como detalhado no método. De fato, parâmetros de efetividade foram obtidos a partir de estudos internacionais multicêntricos, dada a indisponibilidade de dados exclusivamente de pacientes brasileiros. Esse fato foi apontado entre as limitações. Entretanto, para os demais dados, foram considerados os comparadores do SUS e os custos identificados em compra públicas no Brasil e aqueles previstos pelas APACs de procedimentos. No que tange a limiares de custo-efetividade, aparentemente houve um equívoco no comentário, já que não foram utilizados na análise proposta. Foram apresentados os valores de ICER obtidos entre as comparações sem ter qualquer relação com limiares.

A empresa também trouxe uma reflexão acerca dos dados utilizados, oriundos de meta-análises em rede e sobre o modo pelo qual os pacientes atualmente conseguem acesso aos medicamentos, via judicialização:

“Adicionalmente, as avaliações econômicas também estão sujeitas a limitações pela falta de um ensaio comparativo direto de pembrolizumabe + axitinibe com outros tratamentos de primeira linha além do sunitinibe. O uso de meta-análise em rede atenua, mas não elimina, a limitação relacionada à heterogeneidade dos estudos clínicos nas características dos pacientes ou dos procedimentos do estudo. É importante salientar também que a combinação pembrolizumabe + axitinibe tem sido adquirida comercialmente para atender a pacientes do sistema público de saúde no Brasil por via judicial. Esta situação emergencial de compra não permite negociação comercial e onera a despesa com os pacientes com CCR metastático. As despesas adicionais com compras judiciais não são incorporadas nas modelagens econômicas, mas representam um ônus econômico importante para o SUS. Nesse sentido, as análises de impacto orçamentário, provavelmente, apresentam um valor de impacto incremental maior do que o esperado.”

Contribuição da empresa Bristol-Myers Squibb

No que concerne às evidências clínicas, a empresa argumentou a respeito dos diferentes tempos de seguimento dos estudos que avaliaram os diferentes tratamentos e da gravidade da população considerada, o que poderia favorecer uma estratégia em detrimento da outra:

“Desta forma, comparações indiretas considerando tempos de seguimento mais longos e homogêneos entre os estudos podem produzir resultados e conclusões potencialmente distintos e menos otimistas para a combinação pembrolizumabe/axitinibe.”

“Pode-se observar que o perfil de risco dos pacientes foi distinto entre estes dois ensaios clínicos, sendo que o KEYNOTE-426 (pembrolizumabe/axitinibe vs sunitinibe) incluiu um percentual maior de pacientes de risco favorável e um percentual menor de risco desfavorável quando comparado ao CHECKMATE-214 (nivolumabe/ipilimumabe vs sunitinibe) [2,4].

Considerando a população geral de ambos os estudos, no estudo KEYNOTE-426 o percentual de pacientes de risco favorável, intermediário e desfavorável, foi respectivamente 31.9%, 55.1% e 13% no braço pembrolizumabe/axitinibe [4]. Enquanto que no estudo CHECKMATE-214 esses percentuais foram 23%, 61% e 17% respectivamente no braço nivolumabe/ipilimumabe [2]. Desta

forma, à luz do fato de que pacientes com estratificação de risco diferentes possuem prognósticos diferentes, análises considerando as populações gerais de ambos os estudos possuem limitações já que os pacientes do KEYNOTE-426 potencialmente apresentam um melhor prognóstico.”

ECR	Terapia	Baixo	Intermediário	Alto
CM-214 [2]	NIVO+IPI	23%	61%	17%
KN-426 [4]	PEMBRO+AXI	31.9%	55.1%	13%

Fonte: Contribuição Bristol-Myers Squibb.

Os estudos incluídos no presente relatório apresentam limitações metodológicas, as quais foram relatadas e consideradas na avaliação da qualidade da evidência. Ressalta-se que, apesar da associação pembrolizumabe + axitinibe terem sido avaliados em menor tempo de seguimento, essa associação teve maior probabilidade de ser a melhor opção de tratamento. Adicionalmente, no que diz respeito à diferença no perfil de risco dos pacientes, análises estratificadas com base nessa classificação foram apresentadas para ambas as associações avaliadas.

A empresa enviou ainda comentários acerca da avaliação econômica proposta, em relação às estimativas de SG e SLP, tempo de tratamento com nivolumabe + ipilimumabe e à inclusão de custos de eventos adversos:

“Com relação a estimação das curvas de SG e SLP do pembrolizumabe/axitinibe e nivolumabe/ipilimumabe aplicando as razões de risco (HRs) oriundas do estudo de Hahn et al, 2020 [1,2], entendemos que, pelo fato das comparações indiretas entre pembrolizumabe/axitinibe e nivolumabe/ipilimumabe apresentadas nestes estudo terem sido produzidas com dados dos respectivos estudos clínicos com diferentes tempos de seguimento (12,8 meses para pembrolizumabe/axitinibe para todos os perfis de risco conforme Rini et al, 2019 e 25,2 meses para nivolumabe/ipilimumabe para risco intermediário/desfavorável e 32,4 meses para população ITT conforme Motzer et al, 2018 e Motzer, 2019) [3-5], as curvas geradas, principalmente para pembrolizumabe/axitinibe, podem estar enviesadas e favorecendo o benefício clínico desta combinação no longo prazo, uma vez que as curvas geradas foram extrapoladas por 15 anos. Como é sabido, o medicamento pembrolizumabe o qual é usado em combinação com axitinibe, é utilizado por no máximo 24 meses. Desta forma, entendemos que os valores das razões de custo efetividade incremental gerados para a combinação pembrolizumabe/axitinibe possam estar subestimadas devido às incertezas relacionadas aos benefícios clínicos desta combinação ao longo prazo.”

“Desta forma, vemos que com a terapia de nivolumabe/ipilimumabe um platô de SLP emerge após 36 meses em ~ 33% dos pacientes em ambos os riscos intermediário/desfavorável e pacientes ITT, o que apoia a durabilidade exclusiva da resposta observada com este regime, porém nem todos os pacientes que não progrediram continuam fazendo uso da terapia [1-3]. Ou seja, mesmo sabendo que a indicação de nivolumabe/ipilimumabe é indicada até a progressão/morte ou toxicidade inaceitável, assumir que todos aqueles pacientes que não progrediram ainda estão em tratamento certamente irá superestimar os cálculos de tratamento com nivolumabe/ipilimumabe ao longo dos 15 anos que foram considerados no modelo econômico.”

“A despeito da comparação indireta publicada por Massari e colaboradores não ter reportado diferença estatisticamente significativa entre as combinações de nivolumabe/ipilimumabe vs sunitinibe e pembrolizumabe/axitinibe vs sunitinibe no que tange ao perfil de segurança [1], evidências adicionais encontradas mostram que nivolumabe/ipilimumabe teve taxas significativamente mais baixas de AEs graves do que o sunitinibe, e que essa combinação teve o perfil mais favorável no que tange ao equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade [2]. Em comparação com sunitinibe, nivolumabe/ipilimumabe (OR 0.50, 95% CrI 0.39-0.64) foi associado a uma significativa menor probabilidade de toxicidade [2].”

Conforme apresentado na página 94 deste relatório, uma das limitações do modelo foi apresentada: *Uma maior RCEI para essa combinação pode se dar pelo fato de ser de uso contínuo e o pembrolizumabe/axitinibe somente por dois anos, no entanto é incerto que este tratamento apresente benefícios a longo prazo com uso apenas deste período devido à ausência de dados de longo prazo. Devido à ausência de dados de benefícios após descontinuação do tratamento, não foram considerados este percentual de pacientes, o que pode ter impactado nos resultados.* Devido à ausência de dados publicados de avaliação do pembrolizumabe/axitinibe a longo prazo no momento da elaboração do modelo econômico, optou-se por considerar apenas o recomendado em bula. No entanto, essa foi uma das limitações apresentadas no modelo econômico.

Quanto à segurança, conforme apresentado na página 56 deste documento: *Com relação a segurança das associações, em geral, elas não foram diferentes do sunitinibe. Meta-análise em rede mostrou que era altamente provável que o nivolumabe/ipilimumabe tivesse a menor taxa de AEs de grau ≥ 3 comparado aos tratamentos avaliados.* Ressaltamos que este ponto foi abordado, mas como os estudos apresentaram resultados divergentes no perfil de segurança das tecnologias avaliadas, optou-se por não considerar os custos no modelo econômico.

Ressalta-se ainda que o relatório foi elaborado com base nas evidências disponíveis até a data da busca indicada.

Assim, resultados de longo prazo da combinação pembrolizumabe + axitinibe e as novas evidências de eventos adversos citas ainda não haviam sido publicadas.

Por fim, a empresa também apresentou questionamentos quanto aos custos dos medicamentos utilizados na análise de impacto orçamentário:

“Entendemos que há erros nas Tabelas 3, 13 e 17 do relatório. Da forma como o item “Custo mensal com base em compras públicas” foi apresentado, o mesmo reflete o valor por ciclo de tratamento (1 ciclo de pembrolizumabe 200 mg e 2 ciclos de nivolumabe 240 mg) e não o custo médio mensal referente a 30,42 dias (365 dias / 12 meses = 30,42 dias). Da forma como os dados foram apresentados, o valor de pembrolizumabe, por exemplo, de R\$ 23.853,50 equivale a um ciclo de tratamento de 3 semanas (21 dias) com 200mg de pembrolizumabe, e não ao custo médio mensal.”

“Entendemos que há erros nas Tabelas 3, 13 e 17 do relatório. Em relação ao custo de tratamento com ipilimumabe, entendemos que o valor de R\$ 6.632,12 apresentado no item “Custo mensal com base em compras públicas” nas Tabelas 3, 13 e 17 foi calculado utilizando-se o valor unitário do frasco-ampola de ipilimumabe 50mg (R\$ 14.211,70, segundo Compra da Secretaria de Estado de Saúde - GDF em 31/03/2021 [1], ou seja R\$ 284,234 por mg. Desta forma, para um paciente de 70 kg que faz uso da medicação (1 mg/kg) pela quantidade fixa de 4 doses, o mesmo demandará o total de 280 mg, que é equivalente ao custo total fixo de R\$ 79.585,52, ou em outras palavras, ao valor médio mensal de R\$ 6.632,12 limitados a 12 meses apenas. No entanto, da forma, como as informações estão expostas no relatório, não fica claro se o modelo econômico de fato considerou este valor médio mensal de R\$ 6.632,12 somente durante o 12 primeiros meses ou se este valor foi considerados até o final do horizonte temporal da simulação (15 anos = 180 meses). Esta informação é de suma importância e precisa ser melhor esclarecida pois pode ser que o custo de tratamento da combinação nivolumabe/ipilimumabe esteja superestimado pelo fato do ipilimumabe ter sido considerado até o final do tempo de simulação. Solicitamos revisão dos cálculos gerados pelo modelo econômico.”

“Em relação ao custo de tratamento de sunitinibe, entendemos que o item “posologia” das tabelas 3, 13 e 17 pode conter um erro, pois na bula do fabricante não está estabelecido período máximo

de tratamento para indicação de carcinoma de células renais avançado [1]. Dessa forma, solicitamos revisão do item para exclusão da duração máxima por “9 ciclos”, pois entendemos que pode ter ocasionado inconsistência no cálculo do custo de tratamento. Para ciência, de acordo com a bula do fabricante: “Para GIST ou CCRm, a dose recomendada de Sutent® é de 50 mg por via oral, administrada em dose única diária durante 4 semanas consecutivas, seguidas por um período de descanso de 2 semanas (esquema 4/2), totalizando um ciclo completo de 6 semanas” [1]. Esses dados estão em linha com estudo clínico fase III de sunitibe que avaliou este medicamento vs INF- α , onde o tratamento em em ambos os grupos foi continuado até a progressão da doença, eventos adversos inaceitáveis ou retirada do consentimento [2].”

Como mencionado anteriormente, somente o custo do axitinibe estava equivocado e foi corrigido, gerando novos resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário.

13.1.2.5 Anexos

Seis contribuições apresentaram anexo para embasar seus comentários. Foram enviados 15 documentos, dos quais 2 estavam duplicados. No Quadro 5 constam os anexos recebidos.

Quadro 5. ANEXOS RECEBIDOS NA CONSULTA PÚBLICA Nº 59 DE PELO FORMULÁRIO DE CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.

Anexo	Ação
Três fotos do livro <i>Applied Methods of Cost-Effectiveness Analysis in Health Care</i> citando trechos que embasam as contribuições de consulta pública feitas no que diz respeito à avaliação econômica.	Não incluído por não atender aos critérios de seleção do presente relatório.
Estudo de avaliação econômica da associação nivolumabe + ipilimumabe e pembrolizumabe + axitinibe para o tratamento em primeira linha do CCR em outros países (Japão e Estados Unidos); ou sob a perspectiva do sistema de saúde privado. Paly VF, Hikichi Y, Baker T, Itakura E, Chandran N, Harrison J. Economic evaluation of nivolumab combined with ipilimumab in the first-line treatment of advanced melanoma in Japan. <i>J Med Econ.</i> 2020;23(12):1542-1552. doi:10.1080/13696998.2020.1830781 Bensimon AG, Zhong Y, Swami U, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab with axitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2020;36(9):1507-1517. doi:10.1080/03007995.2020.1799771	Estudos não considerados por não atenderem aos critérios de inclusão do presente relatório.

Engel Ayer Botrel T, Datz Abadi M, Chabrol Haas L, da Veiga CRP, de Vasconcelos Ferreira D, Jardim DL. Pembrolizumab plus axitinib and nivolumab plus ipilimumab as first-line treatments of advanced intermediate- or poor-risk renal-cell carcinoma: a number needed to treat analysis from the Brazilian private perspective. J Med Econ. 2021;24(1):291-298. doi:10.1080/13696998.2021.1883034	
Documento apresentando custo registrado no Painel de Preços do Ministério da Economia para compras de axinitibe 1 mg em 2020, com menor custo de R\$ 57,78.	Custo corrigido nas análises de impacto orçamentário e custo-efetividade.
Documento apresentando custo registrado no Painel de Preços do Ministério da Economia para compras de axinitibe 5 mg em 2020, com menor custo de R\$ 230,58.	
Documento de posicionamento: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, Merck S.A., Bristol-Myers Squibb, Pfizer-Wyeth e Merck Sharp & Dohme	Conteúdo considerado na exposição acima.

13.2 Contribuições de experiência e opinião

13.2.1 Perfil dos participantes

Foram recebidas 16 contribuições de cunho técnico-científico, sendo 15 de pessoa física (94%) e 1 de pessoa jurídica (6%) (Quadro 6).

Quadro 6. CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 59 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Características	Número absoluto (%)
Pessoa física	15 (94)
Paciente	3 (19)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	3 (19)
Profissional de saúde	2 (12)
Interessado no tema	7 (44)
Pessoa jurídica	1 (6)
Total	16 (100)

Com relação às características demográficas dos participantes, a maioria se autodeclarou do sexo feminino (53%), de cor branca (67%), com faixa etária entre 40 e 59 anos (40%) e provenientes da região Sudeste do País (63%) (Quadro 7).

Quadro 7. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 59 PELO FORMULÁRIO DE CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO.

Características		Número absoluto
Sexo	Feminino	8 (53)
	Masculino	7 (47)
Cor ou etnia	Amarelo	0 (0)
	Branco	10 (67)
	Indígena	0 (0)
	Pardo	5 (33)
	Preto	0 (0)
Faixa etária	Menor 18	0 (0)
	18 a 24	3 (20)
	25 a 39	5 (33)
	40 a 59	6 (40)
	60 ou mais	1 (7)
Regiões brasileiras/ país estrangeiro	Norte	1 (6)
	Nordeste	2 (13)
	Sul	3 (19)
	Sudeste	10 (63)
	Centro-oeste	0 (0)
	País estrangeiro	0 (0)

13.2.2 Análise das Contribuições

A totalidade das contribuições de cunho técnico-científico (16) referiu acreditar que as tecnologias consideradas devam ser incorporadas ao SUS. Dentre as que apresentaram comentários adicionais, todas corroboraram com a opinião fornecida. Duas contribuições referiram ter anexado documentos, mas não puderam ser analisados por não terem sido localizados.

13.1.2.1 Experiência como paciente

Apenas três contribuições foram feitas por pacientes e duas referiram ter tido experiência com as tecnologias em avaliação. Entretanto, quando questionados sobre qual medicamento, nenhuma mencionou pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe ou nivolumabe. Como comentários gerais, uma apresentou a seguinte afirmação:

“Vai ser muito favorável”

13.1.2.2 Experiência como cuidador ou responsável

Três contribuições foram feitas como cuidador ou responsável, mas apenas duas referiram experiências prévias com as tecnologias em avaliação, sendo elas ipilimumabe e nivolumabe ou pembrolizumabe.

Para a associação de ipilimumabe + nivolumabe, não foram identificados aspectos negativos ou dificuldades.

Como aspectos positivos e facilidades, foram citados:

- *“Redução do adenocarcinoma e melhora do índice de fosfatase alcalina (metástase óssea).”*
- *“Um tratamento menos invasivo e com poucos efeitos colaterais.”*

Para pembrolizumabe também foram apontados somente aspectos positivos e facilidades, sendo elas:

- *“Poucos efeitos colaterais, resultados positivos de redução tumoral, idas menos frequentes ao hospital.”*
- *“Idas bem espaçadas ao centro, em época de pandemia.”*

Adicionalmente, foram apresentados os seguintes comentários gerais:

“Sou familiar de pessoa idosa (filho) diagnosticada com adenocarcinoma renal (direito). O trabalho realizado em clínica particular é resumidamente denominado como Imunoterapia. Os medicamentos ipilimumabe e nivolumabe foram e estão sendo administrados denotando uma eficácia comprovada da redução do tumor e dos índice de metástase óssea (fosfatase alcalina). , , O custo-efetividade pode se tornar favorável se o Governo Federal orientar e adquirir lotes nacionais desses medicamentos para as unidades oncológicas do SUS, o que não ocorre atualmente. Nem mesmo os seus Hospitais Federais administrados diretamente possuem uma política unificada de combate ao câncer nos pilares de pessoal, medicamentos e infraestrutura.”

“Acho que o governo deveria ter uma melhor gestão para cuidados com câncer, reservando orçamento específico como é feito para o tratamento de HIV para que as pessoas tenham acesso a medicamentos melhores e cuidados mais especializados, ganhando na escala, aumentando assim a eficiência do sistema e ganhando em negociação pela maior escala com fabricantes de medicamentos de ponta.”

13.1.2.3 Experiência como profissional de saúde

Apenas duas contribuições de experiência e opinião foram enviadas por profissional de saúde. Embora uma delas tenha apresentado aspectos positivos e facilidades, não indica com qual tecnologia ela já teve experiência. Ademais, os pontos apresentados levam a crer que a contribuição estava equivocada e correspondia a outro tema em consulta pública:

- *“Melhora na aceitação da alimentação e deglutição”*
- *“Melhora na aceitação de certas refeições e aumenta da variedade de oferta devido a consistência”*

13.3 Avaliação global das contribuições

A CP nº 59/2021 foi realizada entre os dias 30/06/2021 e 19/07/2021. Foram recebidas 34 contribuições, sendo 18 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 16 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A grande maioria acredita que nivolumabe + ipilimumabe e pembrolizumabe + axitinibe devam ser incorporadas ao SUS para tratamento em primeira linha do carcinoma de células renais metastático.

As contribuições técnico-científicas questionaram a não inclusão de dados de longo prazo para a combinação de pembrolizumabe + axitinibe, os quais não haviam sido publicados no momento da busca das evidências. Entretanto, os estudos foram analisados e apresentados no tópico da CP. Também se questionou a respeito plausibilidade das comparações indiretas, considerando os diferentes perfis de pacientes e diferentes tempos de seguimento dos estudos. No que diz respeito à análise de custo-efetividade e avaliação de impacto orçamentários foram apontados questionamentos em relação ao custo do axitinibe utilizado. Assim, os custos foram revistos e nova análise foi apresentada. Para a população geral, o novo valor de RCEI para pembrolizumabe + axitinibe seria de R\$ 319.062,08/ QALY ganho em relação ao pazopanibe; a RCEI para nivolumabe + ipilimumabe vs. pazopanibe se manteria a mesma, de R\$ 409.783,35/QALY ganho. Para a subpopulação com risco intermediário ou alto a RCEI de pembrolizumabe + axitinibe vs. sunitinibe seria de R\$ 248.723,51/ QALY ganho e a de nivolumabe + ipilimumabe seria de R\$ 344.505,12/QALY ganho em relação ao mesmo comparador. Os novos cálculos de impacto orçamentário evidenciaram gasto incremental de cerca de 1,5 bilhão de reais para a população geral e de 473 milhões de reais para a população de risco intermediário ou alto caso todos os tratamentos considerados fossem disponibilizados.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária realizada no dia 05 de agosto de 2021, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação de axitinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. O Plenário entendeu que não

foram enviadas na consulta pública evidências ou informações adicionais que pudessem alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 656/2021.

15. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 55, DE 25 DE AGOSTO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, axitinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais.

Ref.: 25000.081614/2021-48, 0022388256.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, axitinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

16. REFERÊNCIAS

1. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. Vol. 60, *European Urology*. Elsevier; 2011. p. 615–21.
2. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World Journal of Oncology*. 2020 Jun 1;11(3):79–87.
3. Cancer Today [Internet]. [cited 2020 Aug 11]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-treemap?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&reloaded
4. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World Journal of Urology*. 2018 Dec 1;36(12):1913–26.
5. Leon AD De, Pirasteh A, Costa DN, Kapur P, Hammers H, Brugarolas J, et al. Current challenges in diagnosis and assessment of the response of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Radiographics*. 2019 Jul 1;39(4):998–1016.
6. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: Imaging spectrum with pathologic correlation. Vol. 26, *Radiographics*. Radiographics; 2006. p. 1795–806.
7. Muglia VF, Prando A. Carcinoma de células renais: Classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiologia Brasileira*. 2015 Jul 23;48(3):166–74.
8. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2008;113(1):78–83.
9. Zequi S de C, Mourão TC, de Oliveira MM, Curado MP, Gueglio G, da Costa WH, et al. Predictors of Survival Outcomes in Non-Metastatic Renal Cell Carcinoma in Latin America and Spain: A Multicentric Analysis. *Kidney Cancer*. 2019 Dec 13;3(4):253–61.
10. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *The Lancet Oncology*. 2013 Feb;14(2):141–8.



11. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. POR. TARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. s Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. [Internet]. 2014 [cited 2020 Aug 11]. p. 1–10. Available from: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/23/MINUTA-PT-SAS-DDT-rim-15-12-2014.pdf>
12. Lattouf J-B, Diem Trinh Q, Saad F. The Contemporary Role of Surgery in Kidney Cancer. *Current Oncology*. 2009 May 6;16(S1).
13. Cabibbo G, Celsa C, Enea M, Battaglia S, Rizzo GEM, Busacca A, et al. Progression-free survival early assessment is a robust surrogate endpoint of overall survival in immunotherapy trials of hepatocellular carcinoma. *Cancers* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 May 19];13(1):1–14. Available from: </pmc/articles/PMC7796103/>
14. Pazdur R. Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials. *The Oncologist* [Internet]. 2008 Apr [cited 2021 May 19];13(S2):19–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18434634/>
15. Elaidi R, Phan L, Borchiellini D, Barthelemy P, Ravaud A, Oudard S, et al. Comparative efficacy of first-line immune-based combination therapies in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancers* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Sep 18];12(6):1–13. Available from: </pmc/articles/PMC7352474/?report=abstract>
16. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2).
17. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
18. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Mar 21;380(12):1116–27.
19. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020 Jul 12;8(2).
20. Cao G, Wu X, Wang Z, Tian X, Zhang C, Wu X, et al. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. *BMJ open* [Internet]. 2020;10(8):e034626. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859659/>
21. Massari F, Mollica V, Rizzo A, Cosmai L, Rizzo M, Porta C. Safety evaluation of immune-based combinations in patients with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Expert opinion on drug safety* [Internet]. 2020; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32799582/>

22. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. 1 Recommendations | Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma | Guidance | NICE. 2020 Sep 30;
23. CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pembrolizumab (Keytruda) for Renal Cell Carcinoma — Details | CADTH.ca [Internet]. [cited 2020 Nov 1]. Available from: <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-keytruda-renal-cell-carcinoma-details>
24. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Opdivo in combo with Yervoy for Renal Cell Carcinoma – Details | CADTH.ca [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 1]. Available from: <https://www.cadth.ca/opdivo-combo-yervoy-renal-cell-carcinoma-details>
25. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
26. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
27. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
28. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
29. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.
30. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
31. Motzer R et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1289-1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716.
32. Rini BI et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Jun 15;393(10189):2404-2415. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30723-8.
33. Choueiri TK et al. Efficacy of Savolitinib vs Sunitinib in Patients With MET-Driven Papillary Renal Cell Carcinoma: The SAVOIR Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Aug 1;6(8):1247-1255. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2218. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2020 Sep 1;6(9):1473.

Parecer Técnico-Científico

Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais de risco intermediário e alto

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação das associações ipilimumabe/nivolumabe e pembrolizumabe/axitinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado no SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS). Este parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, e segurança das associações ipilimumabe/nivolumabe e pembrolizumabe/axitinibe, para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com Câncer de Células Renais (CCR), na perspectiva do Sistema Único de Saúde. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização da Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma de células renais.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: As associações ipilimumabe/nivolumabe ou pembrolizumabe/axitinibe são eficazes e seguras para o tratamento do carcinoma de células renais avançado ou metastático, comparada à imunoterapia com interferon ou terapia com inibidores de tirosina quinase (sunitinibe ou pazopanibe)?

População-alvo: Pacientes com carcinoma de células renais avançado (1ª linha) - subgrupo de risco intermediário/alto ou baixo.

Tecnologia: Combinação de nivolumabe/ipilimumabe ou pembrolizumabe/axitinibe.

Comparador: imunoterapia com interferon ou terapia com inibidores de tirosina quinase (sunitinibe ou pazopanibe).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Por meio da pergunta PICO foram realizadas buscas nas plataformas PUBMED (via Medline), EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Foram encontradas 1714 publicações e, ao final, foram incluídos cinco estudos completos, sendo três revisões sistemáticas com meta-análises em rede, uma revisão sistemática com meta-análise direta avaliando eventos adversos e um estudo de extensão.

Síntese das evidências: Em pacientes classificados como baixo risco, as associações não mostraram benefícios quando comparados com sunitinibe em nenhum dos desfechos avaliados. Em pacientes classificados com risco intermediário/alto, as associações foram superiores ao sunitinibe em todos os desfechos (sobrevida global-SG; sobrevida livre de progressão-SLP e taxa de resposta). O pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade de ser a melhor opção de tratamento para o desfecho de SG. Entre 12 tratamentos de primeira linha avaliados indiretamente, a associação pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade de ser o melhor tratamento para proporcionar maior SLP. Dados indiretos mostraram que pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,87; 0,58-1,30) e avelumabe/axitinibe (HR 0,92; 0,58-1,40) foram melhores opções terapêuticas quando comparados ao nivolumabe/ipilimumabe. Com relação a segurança das associações, em geral, elas não foram diferentes do sunitinibe. Meta-análise em rede mostrou que era altamente provável que o nivolumabe/ipilimumabe tivesse a menor taxa de AEs de grau ≥ 3 comparado aos tratamentos avaliados. O tratamento com nivolumabe/ipilimumabe mostraram benefícios nos desfechos avaliados quando comparado ao sunitinibe em avaliação de 42 meses de acompanhamento. Para a associação de pembrolizumabe/axitinibe foram encontrados apenas para um período de acompanhamento de 12,8 meses, portanto, são necessários dados de longo prazo para verificar a consistência dos dados. Os benefícios dos tratamentos foram avaliados em pacientes com CCR avançado de células claras, portanto, nenhuma recomendação pode ser fornecida para os outros subtipos da doença.

Qualidade da evidência (GRADE): Para a comparação de pembrolizumabe/ axitinibe, a qualidade da evidência foi muito baixa para sobrevida livre de progressão em pacientes com baixo risco e eventos adversos; baixa para sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com risco alto; e moderada para sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com risco intermediário e taxa de resposta objetiva. Para a comparação nivolumabe/ipilimumabe, a certeza na evidência foi baixa para sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com alto risco; e moderada para sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com risco intermediário; e para eventos adversos.

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança das associações ipilimumabe/nivolumabe e pembrolizumabe/axitinibe, comparadas aos inibidores de tirosina quinase (sunitinibe ou pazopanibe), para o tratamento do carcinoma de células renais avançado ou metastático que apresentam risco baixo ou intermediário/alto, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Durante reunião de escopo para a atualização dos Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma de células renais (Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014), o grupo elaborador, composto por oncologistas, nefrologistas, metodologistas e por representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, decidiu que seria importante a avaliação de novas terapias para a primeira linha de tratamento da condição clínica.

5. MÉTODO

As associações ipilimumabe/nivolumabe ou pembrolizumabe/axitinibe são eficazes e seguras para o tratamento do carcinoma de células renais avançado ou metastático, comparada à imunoterapia com interferon ou terapia com inibidores de tirosina quinase (sunitinibe ou pazopanibe)?

Tabela 13. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pelo HAOC.

População	Pacientes com carcinoma de células renais avançado (1ª linha) - subgrupo de risco intermediário/alto ou baixo
Intervenção (tecnologia)	ipilimumabe/nivolumabe pembrolizumabe/axitinibe
Comparação	imunoterapia com interferon ou terapia com inibidores de tirosina quinase disponíveis no SUS para tratar o câncer renal metastático, em especial sunitinibe e pazopanibe
Desfechos (Outcomes)	- Primários: sobrevida global; sobrevida livre de progressão - Secundários: taxa de resposta Segurança: Eventos Adversos (EA)
Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com meta-análise e Ensaios Clínicos Randomizados (ECR)

5.1 População

A população priorizada neste PTC são os pacientes com carcinoma de células renais avançado elegíveis para o tratamento em 1ª linha com os antineoplásicos em avaliação. A população foi estratificada por grupo de risco: baixo, intermediário e alto.



5.2 Intervenção

Associações de ipilimumabe/nivolumabe ou pembrolizumabe/axitinibe em primeira linha de tratamento.

5.3 Comparador

Quimioterapias paliativas disponíveis no SUS para tratar o câncer renal metastático, em especial sunitinibe e pazopanibe. Quando a evidência estava disponível, os tratamentos avaliados foram comparados entre si.

5.4 Desfechos

Eficácia:

- **Primários:** sobrevida global; sobrevida livre de progressão
- **Secundários:** taxa de resposta

Segurança: Eventos Adversos (EA) de grau 3 e 4 de acordo com os critérios do *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (25,26).

A sobrevida global é um *endpoint* padrão ouro universalmente reconhecido para determinar o benefício clínico em estudos oncológicos. Desfechos baseados em radiologia substitutos, como sobrevida livre de progressão, tempo até progressão e taxa de resposta objetiva, são comumente usados em oncologia, especialmente quando tratamentos sequenciais pós-progressão estão disponíveis (1,2).

5.5 Tipos de estudo

Revisões sistemáticas (RS) com meta-análises e ensaios clínicos randomizados (ECR) com comparadores ativos.

5.6 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em 19 de setembro de 2020. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: PUBMED (via Medline), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	("pembrolizumab" [Supplementary Concept] OR "Ipilimumab"[Mesh] OR "Nivolumab"[Mesh] OR "Axitinib"[Mesh]) AND ("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR renal cell carcinoma)	638
EMBASE	('renal cell carcinoma'/mj OR 'carcinoma, renal cell' OR 'kidney cell carcinoma' OR 'renal cell carcinoma' OR 'renal cell adenocarcinoma' OR 'renal cell cancer'/mj OR 'kidney carcinoma'/mj OR 'grawitz tumor' OR 'adenocarcinoma, kidney' OR 'carcinoma, kidney' OR 'hypernephroid carcinoma' OR 'hypernephroma' OR 'kidney adenocarcinoma' OR 'kidney carcinoma' OR 'renal adenocarcinoma' OR 'renal carcinoma') AND ('pembrolizumab'/mj OR 'keytruda' OR 'pembrolizumab' OR 'axitinib'/mj OR 'nivolumab'/mj OR 'nivolumab' OR 'opdivo' OR 'ipilimumab'/mj OR 'ipilimumab') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	775
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees #2 "renal cell carcinomas" #3 "renal cell adenocarcinoma" #4 "Adenocarcinoma of Kidney" #5 "Renal Cell Cancer" #6 "Renal Adenocarcinoma" #7 "Renal Cell Carcinoma" #8 "Kidney Neoplasm" #9 "Renal Neoplasms" #10 "Kidney Cancers" #11 "Renal Cancers" #12 "Cancer of the Kidney" #13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14 pembrolizumab #15 Keytruda #16 Nivolumab #17 Opdivo #18 Ipilimumab #19 Yervoy #20 #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 #21 #13 AND #20	(5 revisões Cochrane)
LILACS	Assunto (tw:(Carcinoma de Células Renais)) OR (tw:(Carcinoma, Renal Cell)) OR (tw:(Carcinoma de Células Renales)) OR (tw:(Adenocarcinoma de Células Renais)) OR (tw:(Carcinoma Hipernefroide)) OR (tw:(Hipernefroma)) OR (mh:(C04.557.470.200.025.390)) OR (mh:(C04.588.945.947.535.160)) OR (mh:(C12.758.820.750.160)) OR (mh:(C12.777.419.473.160)) OR (mh:(C13.351.937.820.535.160)) OR (mh:(C13.351.968.419.473.160)) AND (tw:("nivolumabe")) OR (tw:("nivolumab")) OR (tw:(Opdivo)) OR (mh:(D12.776.124.486.485.114.224.060.829)) OR (mh:(D12.776.124.790.651.114.224.060.829)) OR (tw:(D12.776.377.715.548.114.224.200.829)) OR (tw:(ipilimumabe)) OR (tw:(pembrolizumab)) OR (tw:(pembrolizumabe)) OR (tw:(axitinibe)) OR (tw:(axitinib)) OR (tw:(Inlyta)) OR (mh:(D02.065.277.051)) OR (mh:(D02.241.223.100.100.115)) OR (mh:(D02.455.426.559.389.127.085.093)) OR (mh:(D03.383.129.539.487.065)) OR (mh:(D03.633.100.449.065))	296
Total		1714

5.7 Elegibilidade e triagem

CrITÉRIOS de inclusão: foram incluídos ECR e RS com meta-análise que avaliaram a utilização das associações ipilimumabe/nivolumabe ou pembrolizumabe/axitinibe em primeira linha para pacientes com carcinoma de células renais avançado/metastático estratificados pelo risco, sem restrição de data de publicação ou linguagem. Foram priorizadas RS de maior qualidade metodológica e publicadas mais recentemente que avaliassem os desfechos SG, SLP, taxa de resposta objetiva e eventos adversos.

CrITÉRIOS de exclusão: estudos não envolvendo humanos e cujo comparador foi placebo, assim como revisões narrativas, análises exploratórias, relatos e séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações.

Este processo foi realizado utilizando o *software* Rayyan®.

5.8 Risco de viés, avaliação da qualidade do relato e qualidade da metodológica

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia das associações em tela foi realizada utilizando a versão 2 da ferramenta de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados (RoB 2) (3).

		Risk of bias domains					Overall
		D1	D2	D3	D4	D5	
Study	CheckMate 214	+	-	+	+	+	-
	KEYNOTE-426	+	-	+	+	+	-
	Motzer 2020	+	X	-	+	+	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Figura 1. Análise de risco de viés de ensaios clínicos randomizados (RoB2)

Para análise da qualidade metodológica das RS com meta-análise em rede ou não, foi utilizado a ferramenta AMSTAR 2. Esta ferramenta é amplamente utilizada para avaliar a qualidade científica de revisões sistemáticas tradicionais ou meta-análises, mas ainda não é formalmente utilizada para ser aplicada em meta-análises em rede (4). No entanto, Ge et al., 2016, com base na análise de 102 meta-análises em rede com tema central cnker constatou que revisões e extensões do AMSTAR podem ser consideráveis para serem aplicadas em meta-análises em rede (5).

As revisões sistemáticas foram consideradas de qualidade baixa a moderada e os dois ECR incluídos nestas análises, que avaliaram as tecnologias em pauta, receberam classificação de moderado e alto risco de viés devido

principalmente ao processo de randomização e cegamento (Tabela 14). Embora os desfechos primários do estudo, SG, SLP e taxa de resposta sejam resultados objetivos ou avaliados objetivamente, devido ao desenho do estudo aberto, o patrocinador, o investigador e o participante estavam cientes do tratamento administrado e isso pode ter introduzido alguns níveis de viés na SLP e taxa de resposta, bem como avaliação e notificação de EAs relacionados ao medicamento.

Tabela 14. AMSTAR 2 Avaliação da Qualidade de Revisões Sistemáticas

Estudos	(1) Pergunta e Inclusão	(2) Protocolo	(3) Desenho do estudo	(4) Pesquisa abrangente	(5) Seleção dos estudos	(6) Extração de dados	(7) Justificativa dos estudos excluídos	(8) Detalhes dos estudos incluídos	(9) Risco de viés	(10) Fontes de financiamento	(11) Métodos estatísticos	(12) Risco de viés na meta-análise	(13) Risco de viés em estudos individuais	(14) Explicação da heterogeneidade	(15) Viés de publicação	(16) Conflito de interesse	Qualidade
Cao, 2020	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Moderada
Massari, 2020	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Parcialmente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Baixa
Elaidi 2020	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Baixa
Monteiro, 2020	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa

6. Resultados

Na busca foram recuperadas 1714 publicações. Após a exclusão de 200 duplicatas, permaneceram 1514 para análise de título e resumo. Posteriormente, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, permaneceram 20 publicações para leitura completa. Por fim, apenas as revisões sistemáticas mais recentes e de qualidade, com meta-análises, foram selecionadas. ECRs foram selecionados apenas se não incluídos em nenhuma das revisões sistemáticas.

Dentre as 20 publicações, foram selecionadas três RS com meta-análise em rede (6–8), destas, duas apresentaram qualidade moderada e incluíram em suas análises um panorama amplo de tecnologias para tratamento de primeira linha de CCRm, sendo que Cao et al., 2020 avaliaram a SG, SLP e eventos adversos (7) e Elaidi et al., 2020 avaliaram, além destes, a taxa de resposta objetiva (6).(7,9). Uma RS com meta-análise direta avaliou os eventos adversos entre as combinações de tratamento para CCR, sendo também incluída nas análises de evidência (8) e por fim incluímos uma análise de seguimento de ECR (10). A busca encontra-se sistematizada na Figura 2. Os estudos excluídos após a leitura completa e os motivos de exclusão estão descritos na Tabela 15.

Tabela 15. Estudos excluídos

Estudo	Motivo
Bazarbashi, 2020 (11)	A RS incluiu estudos observacionais, não randomizados e sete resumos publicados em anais de conferências. As referências de anais de congresso não foram avaliadas quanto ao risco de viés.

Su, 2020 (12)	Não estratificou a população por risco
Monteiro, 2020 (13)	Evidência de qualidade criticamente baixa
Wang, 2020 (14)	Não estratificou a população por risco
Alam, 2020 (15)	Não avaliou nivolumabe/ipilimumabe
Wallis, 2018 (16)	Não incluiu nas análises o ECR do pembrolizumabe/axitinibe
Wu, 2018 (17)	Não incluiu nas análises o ECR do pembrolizumabe/axitinibe
Iacovelli, 2020(18)	Não incluiu nas análises o ECR do pembrolizumabe/axitinibe
Buti, 2020(19)	Meta-análise direta, não comparou as tecnologias avaliadas entre si, apenas com o sunitinibe
Hahn, 2019(20)	Meta-análises mais recentes foram publicadas avaliando os mesmos desfechos
Chen, 2020 (21)	Não incluiu nas análises o ECR do pembrolizumabe/axitinibe
Motzer, 2018	ECR já incluído nas RS selecionas
Rini, 2019	ECR já incluído nas RS selecionas
Motzer, 2019	ECR de seguimento de 32,4 meses. Dados de 42 meses estavam disponíveis e foram selecionados em detrimento a este estudo.
Escudier, 2020	análise <i>post hoc</i>
Mori, 2020	Meta-análises mais completa com todos os desfechos avaliados por risco da doença foi adicionada nas evidências

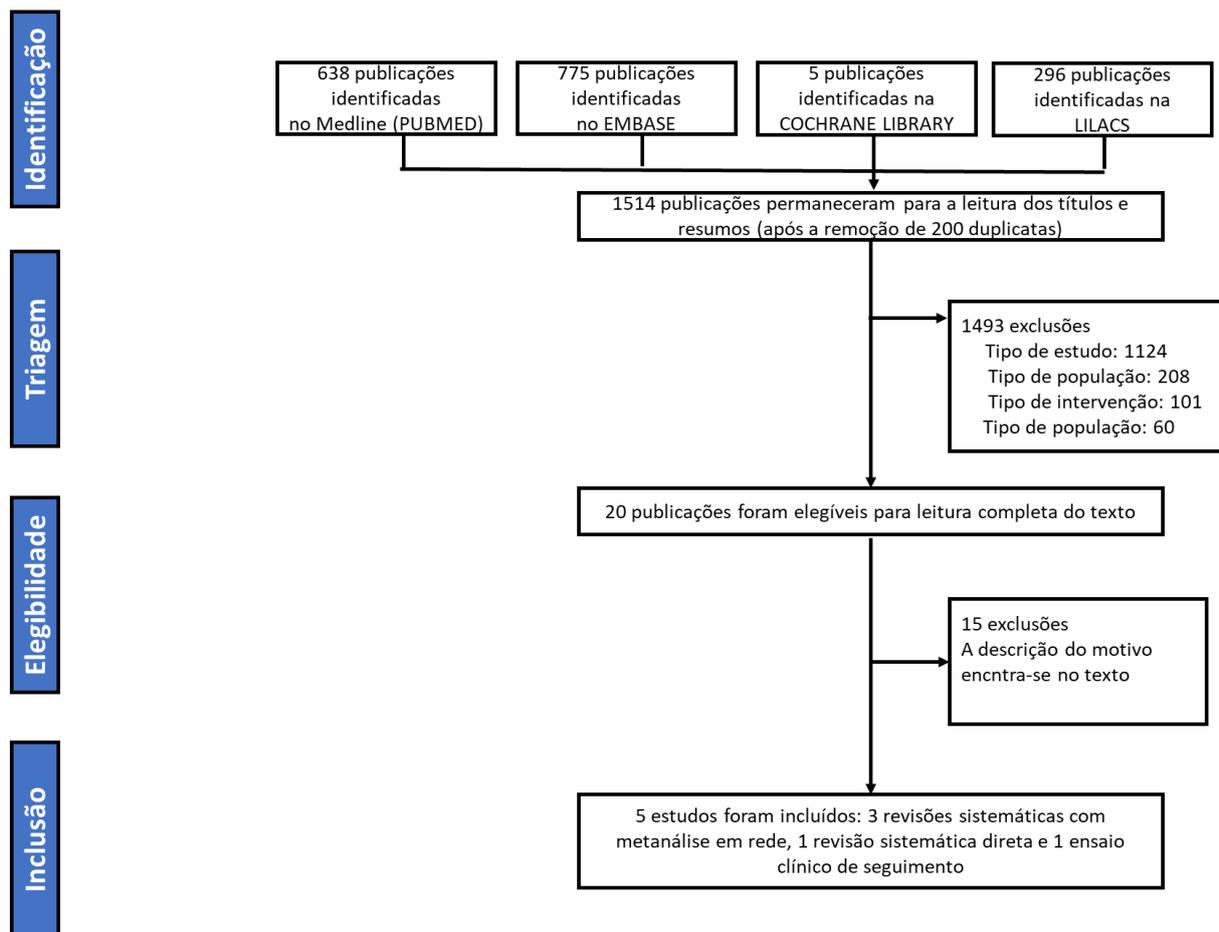


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos.

6.1 Caracterização dos estudos selecionados

As evidências de eficácia e segurança das associações de nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe são oriundas de apenas dois ensaios clínicos: CheckMate 214 (10) e KEYNOTE-426 (22). Os estudos selecionados correspondem a três RS (6–8), sendo duas delas com meta-análise em rede, comparando as tecnologias disponíveis para primeira linha do CCRm, conforme descritos no Quadro 2. Optou-se pela inclusão destas RS para fornecer um panorama amplo de eficácia e segurança das tecnologias avaliadas em estudos clínicos para tratamento de primeira linha de CCR, incluindo nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe. Cao e colaboradores avaliaram a sobrevida global – SG, sobrevida livre de progressão – SLP e eventos adversos de 12 tratamentos para primeira linha de CCRm (7). Já Elaidi et al., 2020 incluíram também o desfecho de taxa de resposta objetiva para os tratamentos avaliados, conforme descrito na tabela abaixo (6).

As análises de Cao et al., 2020 aná forneceram os resultados de *hazard ratio* (HR) dos tratamentos em comparação com o sunitinibe e apenas o ranqueamento das comparações indiretas (7). Massari et al. 2020 (8) avaliaram a segurança dos tratamentos avaliados neste documento, além da associação avelumabe/axitinibe, com foco em sintomas mais comumente relatados. Em geral, para os desfechos de segurança, foram considerados os eventos adversos graus 3 a 4 e casos de óbito, conforme a classificação da *National Cancer Institute/National Institutes of Health* (23). Nenhum dos estudos incluídos avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde de modo sistemático (7). Massari et al. 2020 (8) avaliaram a segurança dos tratamentos avaliados neste documento, além da associação avelumabe/axitinibe, com foco em sintomas mais comumente relatados. Em geral, para os desfechos de segurança, foram considerados os eventos adversos graus 3 a 4 e casos de óbito, conforme a classificação da *National Cancer Institute/National Institutes of Health* (23). Nenhum dos estudos incluídos avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde de modo sistemático.

Quadro 2. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/Desenho do estudo/Origem	Critérios de inclusão	Intervenção e Comparador	Desfechos
Massari 2020 (8) RS com meta-análise	1) ECR de fase III em CCRm; 2) participantes com tratamento de 1ª linha; 3) estudos com desfechos disponíveis em termos de EAs.	Combinações de base imunológica: nivolumabe/ipilimumabe (NI), pembrolizumabe/axitinibe (PA) e avelumabe/axitinibe x sunitinibe	diminuição do apetite, diarreia, fadiga, hipertensão, hipotireoidismo, náusea, reação cutânea/eritrodístesia palmoplantar, prurido, erupção cutânea e estomatite
Cao 2020 (7) RS com meta-análise em rede	1) pacientes com CCRm; (2) pacientes alocados aleatoriamente para receber terapias sistêmicas Estratificou por risco da doença	sorafenibe, sunitinibe, pazopanibe, cabozantinibe, nivolumabe/ipilimumabe, axitinibe, tivozanibe, everolimo, IFN- α , bevacizumabe/IFN- α , temsirolimo/bevacizumabe, avelumabe/axitinibe e pembrolizumabe/axitinibe	sobrevida livre de progressão, sobrevida global, e eventos adversos.
Elaidi, 2020 (6)	CCRm de células claras	nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe e avelumabe/axitinibe	sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva

Motzer, 2020 (24) ECR de longo prazo (42 meses)	pacientes com CCRm 60/547 pacientes no braço do nivolumabe/ipilimumabe 27/535 pacientes no braço sunitinibe	nivolumabe mais ipilimumabe x sunitinibe	sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva
Características dos estudos clínicos incluídos nas revisões sistemáticas			
CheckMate 214 (10) ECR	CCRm não tratado previamente com um componente de células claras	Nivolumabe/ipilimumabe (550 pacientes) x sunitinibe (546 pacientes)	taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão, sobrevida geral e EAs
KEYNOTE-426 (22)	CCRm não tratado previamente com um componente de células claras	Pembrolizumabe/axitinibe (429 pacientes) x sunitinibe (425 pacientes)	Sobrevida global e sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e EAs

Legenda: NI: nivolumabe/ipilimumabe; PA: pembrolizumabe/axitinibe; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC95%: Intervalo de confiança 95%; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; EA: eventos adversos; CCRm: câncer de células renais metastático/avançado; G-3-4: grau 3 e 4

6.2 Síntese dos resultados

A síntese dos resultados será apresentada por cada desfecho relevante encontrado nos estudos. Os desfechos apresentados na literatura disponível foram sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e eventos adversos.



Tabela 16. Síntese dos resultados

Autor, ano	Delineamento do estudo	Tecnologia avaliada versus Comparador	Desfechos	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
Massari 2020 (32)	Revisão sistemática com meta-análise direta	nivolumabe/ipilimumabe (NI), pembrolizumabe/axitinibe (PA) e avelumabe/axitinibe x sunitinibe	diminuição do apetite, diarreia, fadiga, hipertensão, hipotireoidismo, náusea, reação cutânea/ eritrodístesia palmoplantar, prurido, erupção cutânea e estomatite	Tratamentos combinados foram associados a maior risco de prurido (RR 3,06; IC95% 2,51-3,72) e erupção cutânea (RR 1,43; IC95% 1,21-1,68), e menor risco de fadiga (RR 0,49; IC95% 0,33-0,67), náusea (RR 0,60; IC95% 0,58-0,71), e estomatite (RR 0,68; IC95% 0,47-0,98) x sunitinibe.	Favorece tecnologia avaliada: terapia combinada
Cao 2020 (19)	Revisão sistemática com meta-análise indireta	sorafenibe, sunitinibe, pazopanibe, cabozantinibe, nivolumabe/ipilimumabe, axitinibe, tivozanibe, everolimo, IFN- α , bevacizumabe/IFN- α , temsirolimo/bevacizumabe, avelumabe/axitinibe e pembrolizumabe/axitinibe	Primários: SLP, SG. Secundários: eventos adversos	Primários: SLP Risco baixo: NI (HR 0,66, IC 95% 0,53 a 0,81). PA (HR 0,72 IC95% 0,32-1,30). Intermediário: NI (HR 0,63, IC 95% 0,44 -0,97) e PA (HR 0,58, IC 95% 0,44- 0,80) Alto: NI ((HR 0,57, IC 95% 0,43 a 0,76) e PA (HR 0,48, IC 95% 0,30 a 0,82) SG Risco baixo: PA (HR 0,64, IC de 95% 0,24 a 1,70) Intermediário: PA e NI (HR 0,53, IC 95% 0,34 a 0,81; HR 0,66, IC 95% 0,50 a 0,87, respectivamente) Alto: PA e NI (HR 0,43, IC 95% 0,23 a 0,80; HR 0,57, IC 95% 0,39 a 0,83, respectivamente). Secundários: A comparação de todas as terapias não encontrou diferenças significativas nas taxas de EAs de grau alto ou gerais.	SLP e SG: favorece tecnologia avaliada NI e PA para risco intermediário e alto. SLP e SG: favorece tecnologia comparadora (sunitinibe) para risco baixo. EAs: tecnologias avaliadas e comparadora são semelhantes.
Elaidi, 2020 (6)	Revisão sistemática com meta-análise indireta	nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe e avelumabe/axitinibe	Primários: SLP, SG. Secundários: Taxa de resposta	Primários: SLP Risco baixo: avelumabe/axitinibe foi superior ao PA (HR : 0,67 (0,26-1,70), e NI (HR: 0,44 (0,19–1,00) Intermediário/alto: PA e avelumabe/axitinibe foram as duas melhores opções comparados a NI (PA HR: 0,87 (0,58-1,30), OR: 1,1 (0,76-1,70), avelumabe/axitinibe HR: 0,91 (0,58-1,40), OR: 1,7 (1,10-2,70)). SG	

Autor, ano	Delimitação do estudo	Tecnologia avaliada versus Comparador	Desfechos	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
				<p>População geral: PA foi mais eficaz que avelumabe/axitinibe (HR: 0,68; 0,35-1,30) e NI (HR: 0,75; 0,44-1,30).</p> <p>Secundários: Taxa de resposta objetiva Baixo risco: avelumabe/axitinibe foi superior a PA (HR 1,8; 0,69-4,60) e ao NI (HR 5,6; 2,40-13,00)). Intermediário/alto: PA (HR 1,1; 0,76-1,70) e avelumabe/axitinibe (HR 1,7; 1,10-2,70) foram as melhores opções de tratamento comparadas a NI.</p>	
Motzer, 2020 (24)	Ensaio clínico randomizado de seguimento	nivolumabe mais ipilimumabe x sunitinibe	<p>Primários: SLP, SG.</p> <p>Secundários: Taxa de resposta</p>	<p>Primários: SLP Risco baixo: HR, 1,65; IC de 95%, 1,16-2,35 (a favor do sunitinibe). Intermediário/alto: HR, 0,75; IC de 95%, 0,62-0,90. SG Risco baixo: SG mediana não foi alcançada em nenhum dos braços. Intermediário/alto: HR, 0,66; IC de 95%, 0,55-0,80.</p> <p>Secundários: taxa de resposta objetiva Risco baixo: 28,8% (IC95%21,1-37,6) com NI x 54,0% (44,9-63,0) com SUN Intermediário/alto: NI x SUN (42,4% vs 29,4%)</p>	

6.3 Sobrevida global

Elaidi et al., 2020 (6) avaliou comparativamente, por meta-análise indireta, a SG entre os tratamentos nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe e avelumabe/axitinibe. Na população geral, os dados mostraram que o pembrolizumabe/axitinibe (SUCRA = 96%) foi mais eficaz que avelumabe/axitinibe (HR: 0,68; 0,35-1,30) e nivolumabe/ipilimumabe (HR: 0,75; 0,44-1,30) (Figura 3).

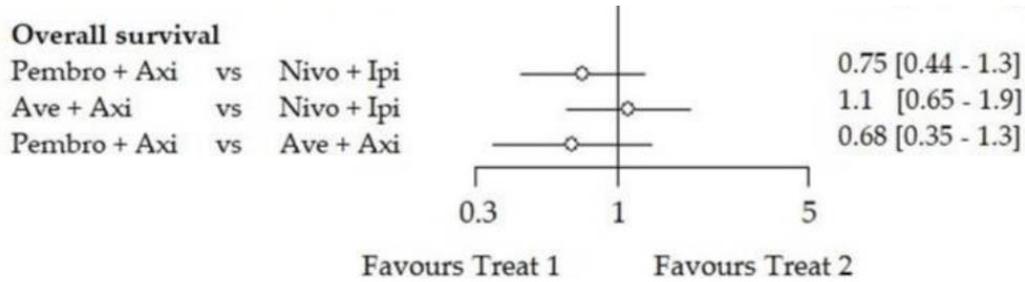


Figura 3. Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de sobrevida global

Fonte: Elaidi et al., 2020 (6).

Baixo risco

Com base nos dados da meta-análise em rede de Cao et al., 2020, para tratamento de pacientes com CCRm de baixo risco, não houve diferença significativa na SG entre sunitinibe e pazopanibe (HR 0,88, IC de 95% 0,64 a 1,21) ou pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,64; IC95% 0,24 a 1,70) (7) (Figura 4).

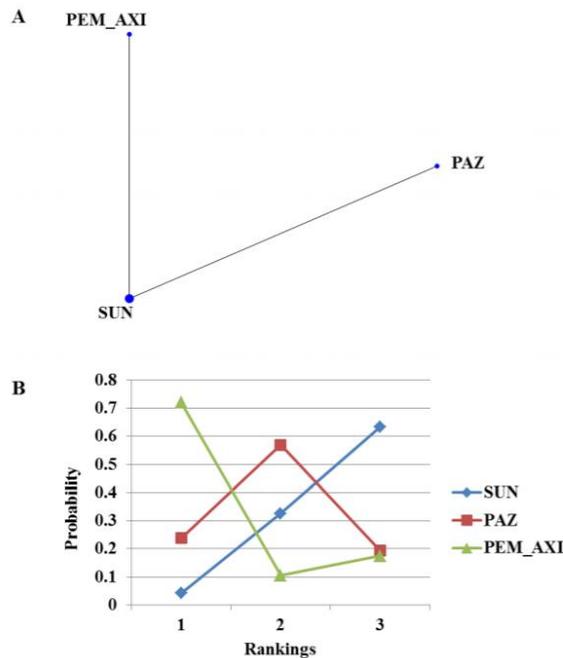


Figura 4. Análise da sobrevida global para pacientes com classificação de baixo risco.

(A) diagrama de rede: o tamanho de cada nó de tratamento corresponde ao número de pacientes. A largura das linhas é proporcional ao número de tentativas (B) Classificação dos tratamentos para o desfecho de sobrevida global. SUN = sunitinibe. PAZ = pazopanibe. PEM_AXI = pembrolizumabe/axitinibe.

Fonte: Cao et al., 2020 (7)

De forma geral, não houve diferenças significativas entre as terapias sistêmicas para CCRm de baixo risco.

Risco intermediário/alto

Em pacientes de risco intermediário, tanto o nivolumabe/ipilimumabe (HR 0,66, IC 95% 0,50-0,87) quanto o pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,53, IC 95% 0,34-0,81) foram associados a um ganho de SG maior que sunitinibe. Em pacientes de alto risco, as associações também foram mais eficazes (pembrolizumabe/axitinibe: HR 0,43, IC 95% 0,23-0,80 e nivolumabe/ipilimumabe: HR 0,57, IC 95% 0,39-0,83). No ranqueamento das tecnologias avaliadas havia 81% de probabilidade de pembrolizumabe/axitinibe ser a melhor escolha para pacientes de risco intermediário e 78% para os classificados como alto risco, respectivamente (SUCRA = 93,1% e SUCRA = 91,4%, respectivamente) quando comparado indiretamente ao nivolumabe/ipilimumabe, pazopanibe e sunitinibe (Figura 5 e 6) (7). (7).

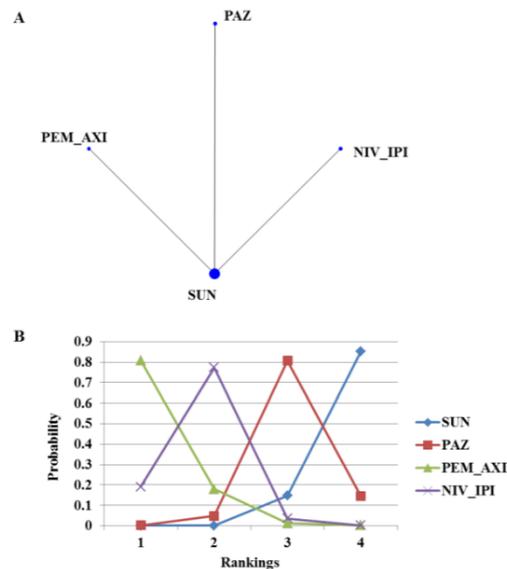


Figura 5. Análise da sobrevida global para pacientes com classificação de risco intermediário.

(A) diagrama de rede: o tamanho de cada nó de tratamento corresponde ao número de pacientes. A largura das linhas é proporcional ao número de tentativas (B) Classificação dos tratamentos para o desfecho de sobrevida global. SUN = sunitinibe. PAZ = pazopanibe. PEM_AXI = pembrolizumabe/axitinibe, NIVI_IPI = nivolumabe/ipilimumabe.

Fonte: Cao et al., 2020 (7)

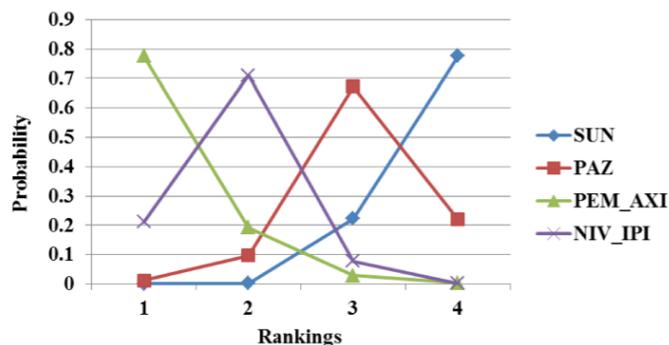


Figura 6. Classificação dos tratamentos para o desfecho de sobrevida global para pacientes de alto risco.

SUN = sunitinibe. PAZ = pazopanibe. PEM_AXI = pembrolizumabe/axitinibe, NIVI_IPI = nivolumabe/ipilimumabe.

Para o desfecho de sobrevida global, nenhuma das meta-análises apresentaram dados de HR para as comparações entre si, apenas dados da classificação relativa dos diferentes tratamentos usando SUCRA estavam disponíveis.

No estudo de extensão do CheckMate 214, com dados de 42 (média) meses de acompanhamento, o nivolumabe/ipilimumabe foi superior ao sunitinibe (HR, 0,66; IC95%, 0,55–0,80) na análise de SG. A probabilidade de SG foi de 52% com a associação e 39% com sunitinibe para o período avaliado (25).

6.4 Sobrevida livre de progressão

De acordo com dados de meta-análise indireta de Elaidi e colaboradores (6), o pembrolizumabe/axitinibe e o avelumabe/axitinibe mostraram eficácia semelhante na SLP para a população geral (HR: 1,00; 0,68-1,50). A combinação nivolumabe/ipilimumabe teve eficácia inferior em comparação com avelumabe/axitinibe (HR: 0,81; 0,57-1,20) e pembrolizumabe/axitinibe (HR: 0,82; 0,58-1,20)). A classificação mostrou o avelumabe/axitinibe como a melhor opção de tratamento (SUCRA = 83%) seguido do pembrolizumabe/axitinibe (SUCRA = 80%), mas a diferença não foi clinicamente relevante.

Baixo risco

Na população de baixo risco, a comparação entre nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe e avelumabe/axitinibe, mostrou que o avelumabe/axitinibe foi superior a pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,67; 0,26-1,70) e nivolumabe/ipilimumabe (HR 0,44; 0,19–1,00) (6).

Cao et al., 2020 compararam a eficácia de 12 tratamentos para primeira linha de CCRm: avelumabe/axitinibe, axitinibe, bevacizumabe/interferon (IFN- α), everolimus, IFN- α , nivolumabe/ipilimumabe, pazopanibe, pembrolizumabe/axitinibe, sorafenibe, sunitinibe, temsirolimus/bevacizumabe, tivozanibe (Figura 7). Em pacientes com baixo risco, o IFN- α e nivolumabe/ipilimumabe apresentaram a pior eficácia na SLP, sendo estatisticamente inferiores ao sunitinibe (HR 2,69; IC95% 1,54–4,67 HR 2,18, IC95% 1,47-1,30, respectivamente). O pembrolizumabe/axitinibe não mostrou diferença na SLP quando comparado ao sunitinibe (HR 0,72 IC95% 0,32-3,25) (Figura 8) (7).

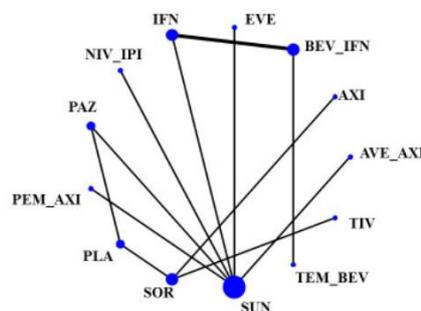


Figura 7. Diagrama de rede: o tamanho de cada nó de tratamento corresponde ao número de pacientes.

A largura das linhas é proporcional ao número de tentativas. AXI: axitinibe; BEV_IFN: bevacizumabe/interferon; EVE: everolimus; IFN: IFN- α ; NIV_IPI: nivolumabe/ipilimumabe; PAZ: pazopanibe; PEM_AXI: pembrolizumabe/axitinibe; PLA: placebo; SOR: sorafenibe; SUN: sunitinibe; TEM_BEV: temsirolimus mais bevacizumabe; TIV: tivozanibe.

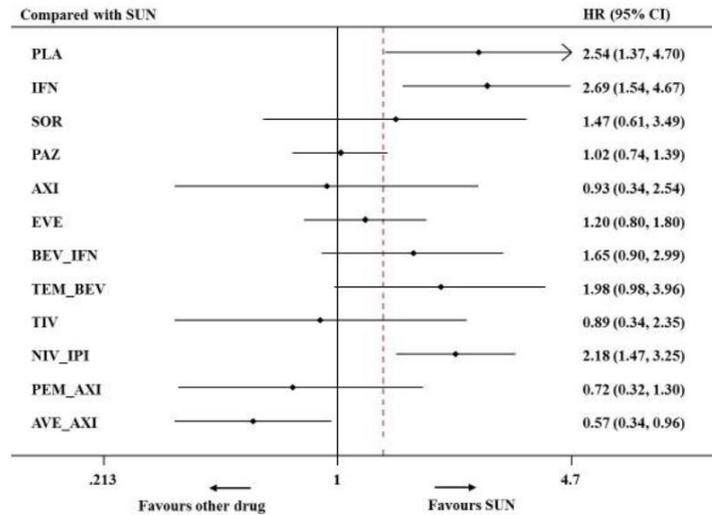


Figura 8. Forest plot da meta-análise tendo o sunitinibe como comparador.

AXI: axitinibe; BEV_IFN: bevacizumabe/interferon; EVE: everolimus; IFN: IFN- α ; NIV_IPI: nivolumabe/ipilimumabe; PAZ: pazopanibe; PEM_AXI: pembrolizumabe/axitinibe; PLA: placebo; SOR: sorafenibe; SUN: sunitinibe; TEM_BEV: temsirolimus mais bevacizumabe; TIV: tivozanibe.

Fonte: Cao et al., 2020 (7).

Na classificação entre as terapias avaliadas, a associação avelumabe/axitinibe teve maior probabilidade de classificação de fornecer o maior benefício de SLP para pacientes com baixo risco (SUCRA = 92,3%), seguido do pembrolizumabe/axitinibe (SUCRA não apresentado pelos autores) (Figura 9).

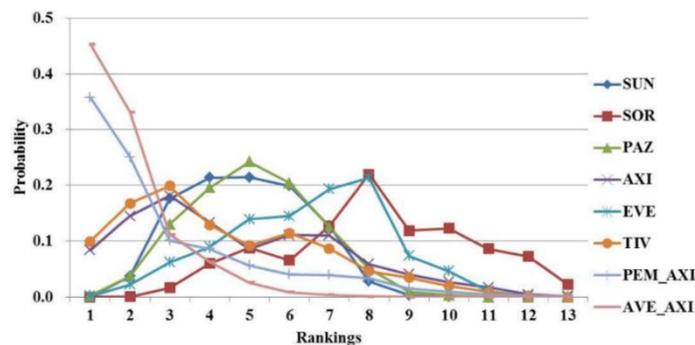


Figura 9. Classificação dos tratamentos para sobrevida livre de progressão em pacientes de baixo risco.

AXI: axitinibe; BEV_IFN: bevacizumabe/interferon; EVE: everolimus; IFN: IFN- α ; NIV_IPI: nivolumabe/ipilimumabe; PAZ: pazopanibe; PEM_AXI: pembrolizumabe/axitinibe; PLA: placebo; SOR: sorafenibe; SUN: sunitinibe; TEM_BEV: temsirolimus mais bevacizumabe; TIV: tivozanibe.

Fonte: Cao et al., 2020 (7).

Risco intermediário/alto

Nos grupos de risco intermediário/alto, pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,87; 0,58-1,30) e avelumabe/axitinibe (HR 0,92; 0,58-1,40) foram melhores opções terapêuticas quando comparados ao nivolumabe/ipilimumabe (Figura 10) (6).

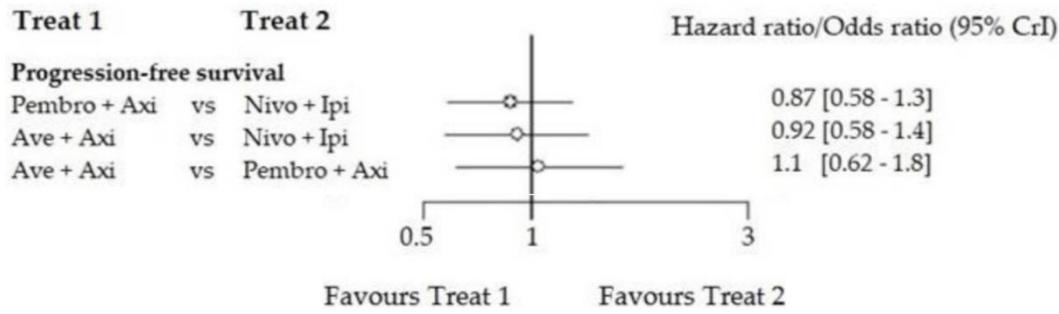


Figura 10. Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de sobrevida livre de progressão

Fonte: Elaidi et al., 2020 (6).

Meta-análise em rede avaliando 12 tratamentos em primeira linha demonstrou que cabozantinibe (HR 0,63; IC95% 0,44-0,97) e as associações nivolumabe/ipilimumabe (HR 0,66; IC95% 0,53-0,81), pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,58; IC95% 0,44-0,80) e avelumabe/axitinibe (HR 0,62; IC95% 0,47-0,83) proporcionaram maior ganho de SLP quando comparado ao sunitinibe em pacientes com risco intermediário (Figura 11). No ranqueamento, a associação pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade (49%) de ser o melhor tratamento, com um SUCRA de 90,7% (Figura 12) (7).

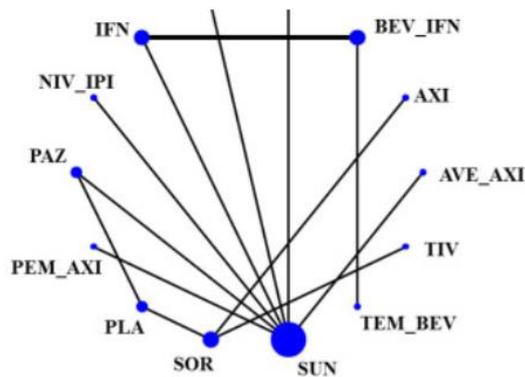


Figura 11. Diagrama de rede: o tamanho de cada nó de tratamento corresponde ao número de pacientes.

A largura das linhas é proporcional ao número de tentativas. Fonte: Cao et al., 2020 (7).

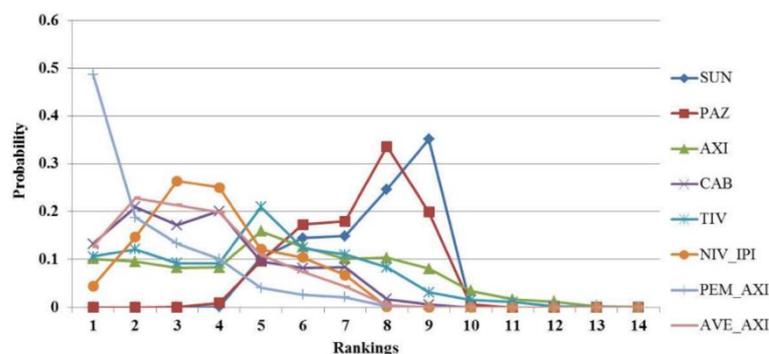


Figura 12. Classificação dos tratamentos para sobrevida livre de progressão em pacientes de risco intermediário.

AXI: axitinibe; BEV_IFN: bevacizumabe/interferon; EVE: everolimus; IFN: IFN- α ; NIV_IPI: nivolumabe/ipilimumabe; PAZ: pazopanibe; PEM_AXI: pembrolizumabe/axitinibe; PLA: placebo; SOR: sorafenibe; SUN: sunitinibe; TEM_BEV: temsirolimus mais bevacizumabe; TIV: tivozanibe.
 Fonte: Cao et al., 2020 (7).

Esta melhora também foi evidenciada em pacientes de alto risco (nivolumabe/ipilimumabe: HR 0,57, IC95% 0,43-0,76 e pembrolizumabe/axitinibe: HR 0,48, IC95% 0,30-0,82 comparados ao sunitinibe). O pembrolizumabe/axitinibe foi o tratamento com maior probabilidade de classificação na SLP em pacientes de alto risco (SUCRA = 91,3%) dentre os 12 tratamentos avaliados (7).

Em outra meta-análise em rede, onde foram analisados os tratamentos atezolizumabe/ebvacizumabe, IMA901/sunitinibe, pazopanibe, pembrolizumabe/axitinibe, nivolumabe/ipilimumabe e avelumabe/axitinibe, o avelumabe/axitinibe teve a maior probabilidade de fornecer a SLP (pontuação P : 0,7582) seguido do pembrolizumabe/axitinibe (pontuação P: 0,7293) em pacientes com risco intermediário/alto (9).

Dados da análise estendida do ensaio clínico CheckMate 214 mostraram que o nivolumabe/ipilimumabe foi superior ao sunitinibe (HR, 0,75; IC de 95%, 0,62–0,90), com probabilidades de SLP em 42 meses de 33% *versus* 16%, respectivamente (25).

6.5 Taxa de resposta

Na análise de grupos de riscos para o desfecho taxa de resposta, o avelumabe/axitinibe foi superior a pembrolizumabe/axitinibe (HR 1,8; 0,69-4,60) e ao nivolumabe/ipilimumabe (HR 5,6; 2,40–13,00) nos pacientes classificados como de baixo risco (Figura 13) (6) .

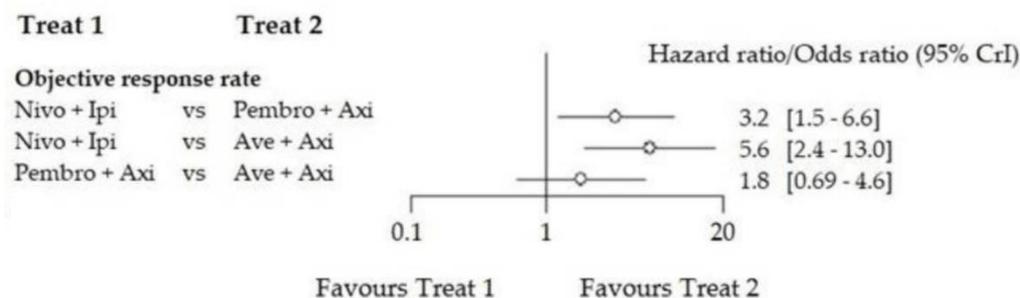


Figura 13. Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de taxa de resposta em pacientes de baixo risco

Fonte: Elaidi et al., 2020 (6).

No grupo de risco intermediário/alto, pembrolizumabe/axitinibe (HR 1,1; 0,76-1,70) e avelumabe/axitinibe (HR 1,7; 1,10-2,70) foram as melhores opções de tratamento comparadas a nivolumabe/ipilimumabe (Figura 14) (6).

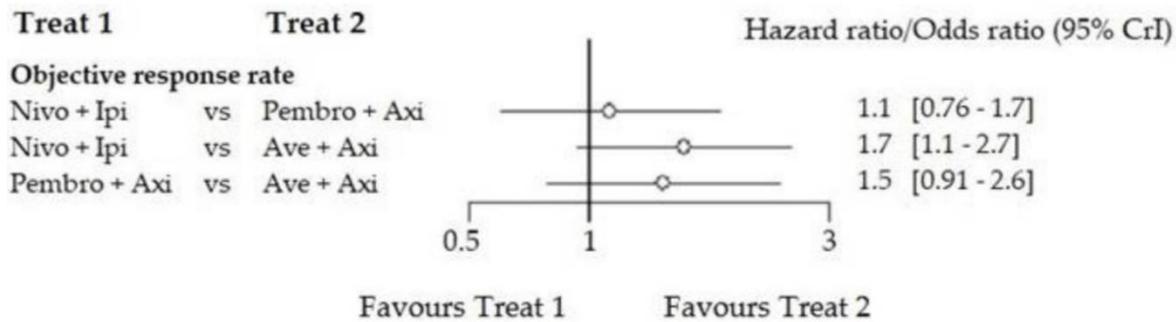


Figura 14. Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de taxa de resposta em pacientes de baixo risco

Fonte: Elaidi et al., 2020 (6).

Dados de longo prazo mostraram que mais pacientes obtiveram resposta completa (10,1% –12,8% *versus* 1,4% – 5,6%) com nivolumabe/ipilimumabe que com o sunitinibe, independentemente do grupo de risco (25).

6.6 Eventos adversos

Evidência indireta com nove ensaios clínicos não encontrou diferenças significativas nas taxas de EAs graves ou gerais entre as tecnologias avaliadas (Figura 15).

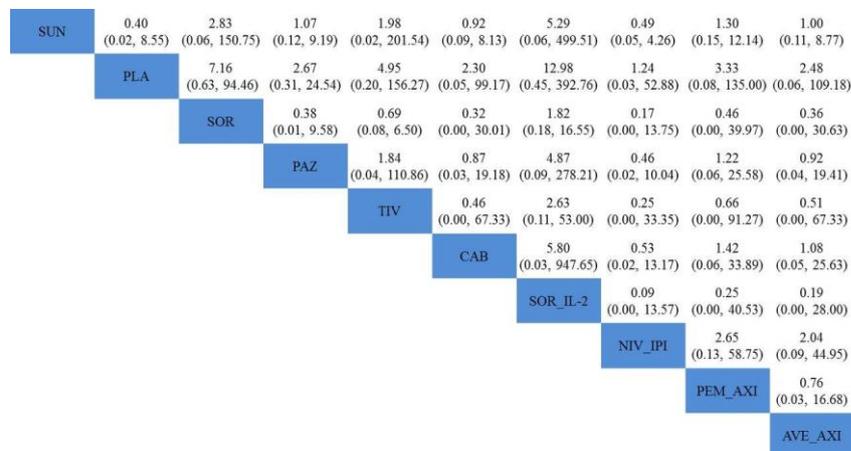


Figura 15. Eventos adversos graves. O tratamento da coluna é comparado com o tratamento da linha.

Odds Ratio menores que 1 favorecem o tratamento definidor de coluna. AVE_AXI: avelumabe /axitinibe; CAB: cabozantinibe; NIV_IPI: nivolumabe/ipilimumabe; PAZ: pazopanibe; PEM_AXI: pembrolizumabe/axitinibe; PLA: placebo; SOR: sorafenibe; SOR_IL-2: sorafenibe/interleucina-2; SUN: sunitinibe; TIV: tivozanibe.

Fonte: Cao et al., 2020 (7).

Massari e colaboradores avaliaram os EAs: diminuição do apetite, diarreia, fadiga, hipertensão, hipotireoidismo, náusea, eritrodisestesia palmo plantar, prurido, erupção cutânea e estomatite, em pacientes tratados com combinações imunológicas, incluindo nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe (8).



Para todos os graus de gravidade de EA, os pacientes tratados com combinações imunobiológicas apresentaram maior risco de prurido (RR 3,11; IC95% 1,23-7,78) e erupção cutânea (RR 1,44; IC 95% 1,23-1,69), quando comparadas com sunitinibe. Entretanto, foi observado que indivíduos que tratam com as associações tem um menor risco de fadiga de grau 3 ou 4 (RR 0,49; IC95% 0,36-0,67), náusea (RR 0,60; IC95% 0,39-0,91), eritrodisestesia palmo plantar (RR 0,22; IC 95% 0,06-0,73) e estomatite (RR 0,68; IC95% 0,47-0,98) (8).

Para desfechos mais graves (grau 3 ou 4), não foram encontradas diferenças significativas entre as combinações e sunitinibe: hipotireoidismo (RR 1,24; IC95% 0,33-4,61), náusea (RR 1,05; IC 95% 0,55-1,99), eritrodisestesia palmo plantar (RR 0,20; IC95% 0,03-1,58), prurido (RR 4,92; IC 95% 0,57- 42,06), erupção cutânea (RR 1,56; IC 95% = 0,43-5,70), estomatite (RR = 0,34; IC95% 0,07-1,56) hipertensão (RR 0,61; IC 95% 0,29-1,29), diarreia (RR 1,07; IC95% 0,48-2,38), diminuição do apetite (RR1,37; IC 95% 0,46-4,09). Nenhuma diferença significativa foi detectada entre os dois grupos analisados, no desfecho de hipertensão de todos os graus (RR 0,54; IC95% 0,27 -1,07) (8).

Dados a longo prazo não mostraram diferenças significativas de incidência de EAs de qualquer grau entre nivolumabe/ipilimumabe e sunitinibe (25).

No estudo KEYNOTE-426, 2,6% dos pacientes no grupo pembrolizumabe/axitinibe morreram de eventos adversos, sendo que quatro (0,9%) relacionados ao tratamento (miastenia gravis, miocardite, fascite necrotizante e pneumonite, em 1 paciente cada). Entre os 15 pacientes no grupo de sunitinibe que morreram de eventos adversos, sete pacientes morreram de EAs relacionados ao tratamento (infarto agudo do miocárdio, parada cardíaca, hepatite fulminante, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana e pneumonia) (22). No estudo CheckMate 214, oito mortes no grupo nivolumabe mais ipilimumabe e quatro mortes no grupo sunitinibe foram relatadas como relacionadas ao tratamento (10). Nos dados de longo prazo, nenhuma morte adicional relacionada ao tratamento foi relatada desde a análise primária (24).

6.7 Avaliação da qualidade da evidência

Pergunta: Pembrolizumabe mais axitinibe comparado a sunitinibe para carcinoma de células renais avançado

Certeza da evidência							Efeito	Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)	
Sobrevida global risco favorável								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	HR 0.64 (0.24 para 1.62)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida global risco intermediário								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	HR 0.53 (0.35 para 0.82)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida global risco alto								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	HR 0.43 (0.23 para 0.81)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida livre de progressão risco favorável								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	HR 0.81 (0.53 para 1.24)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Sobrevida livre de progressão risco intermediário								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0.70 (0.54 para 0.91)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Sobrevida livre de progressão risco alto								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{c,d}	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	HR 0.58 (0.35 para 0.94)	⊕⊕○○ BAIXA
Taxa de resposta objetiva								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	OR 2.28 (1.74 para 3.00)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Eventos adversos								
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	OR 1,22 (0.92 para 1.62)	⊕○○○ MUITO BAIXA

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

Explicações

a. Intervalo de confiança amplo favorecendo as duas tecnologias

b. Intervalo de confiança amplo

c. Pequena amostra da população

d. Estudo aberto - pacientes, centros participantes e médicos administrando terapia e avaliando a tecnologia não foram mascarados para atribuição de tratamento.

Pergunta: Nivolumabe com ipilimumabe comparado a sunitinibe para carcinoma de células renais

Certeza da evidência							Efeito	Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)	

Sobrevida global risco intermediário

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	HR 0.66 (0.50 para 0.87)	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------------------------	------------------

Sobrevida global risco alto

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	HR 0.57 (0.39 para 0.83)	⊕⊕○○ BAIXA
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------------------------	---------------

Sobrevida livre de progressão risco intermediário

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0.66 (0.53 para 0.81)	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------------------------	------------------

Sobrevida livre de progressão risco alto

1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{b,c}	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0.57 (0.43 para 0.76)	⊕⊕○○ BAIXA
---	-------------------------------	----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------------------------	---------------

Taxa de resposta objetiva

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	OR 1.36 (1.06 para 1.74)	⊕⊕○○ BAIXA
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------------------------	---------------

Eventos adversos

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	OR 0.50 (0.39 para 0.64)	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------------------------	------------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

Explicação

a. Intervalo de confiança amplo

b. Número da amostra pequeno

c. Estudo aberto - pacientes, centros participantes e médicos administrando terapia e avaliando a tecnologia não foram mascarados para atribuição de tratamento.

6.8 Limitações gerais das evidências

Os ensaios clínicos que avaliaram a eficácia e segurança dos tratamentos em tela foram estudos abertos, com avaliadores e investigadores cientes do tratamento que o paciente recebeu, o que pode ocasionar vieses relacionados ao desempenho em alguns desfechos como taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão, bem como a atribuição de eventos adversos às combinações. O risco de viés destes estudos foram de baixo à moderado. O estudo KEYNOTE-426 apresentou dados de cerca de um ano, portanto dados de longo prazo são necessários para evidenciar a duração do efeito do tratamento, bem como a segurança. A sobrevida média não foi alcançada em nenhum dos grupos.

O estudo CheckMate 214 apresentou dados de longo prazo, porém, um número pequeno de pacientes estava disponível para avaliação em 42 meses (60 de 547 pacientes no braço do nivolumabe/ipilimumabe 27 dos 535 pacientes no braço sunitinibe continuaram).

Não foram encontrados estudos que avaliassem a eficácia comparativa do nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe ou a comparação destes com pazopanibe, sendo avaliados indiretamente por meta-análises em rede. Uma das limitações das meta-análises é a inclusão de estudos heterogêneos com diferentes esquemas de

tratamentos e tempos de seguimentos. É importante ressaltar que tamanhos de amostra menores observados em subgrupos de riscos da doença podem resultar em mais incerteza e intervalos de confiança credível mais amplos, especialmente entre conexões com apenas um ensaio clínico. A principal RS com meta-análise em rede não apresentou os intervalos credíveis, apenas o SUCRA, não sendo possível apresentar estas análises.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para carcinoma de células renais avançado, os inibidores da tirosina quinase, como pazopanibe e sunitinibe, são os tratamentos atuais no SUS. Nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe são indicados para o tratamento de CCRm.

A principal evidência do nivolumabe/ipilimumabe foi oriunda do CheckMate 214, um ensaio clínico aberto, randomizado e controlado, com sunitinibe. Os desfechos primários do estudo foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão. Embora o estudo incluísse pacientes com doença de baixo risco, este foi desenvolvido para avaliar os desfechos em pacientes de risco intermediário ou alto. A associação melhorou significativamente a SLP e SG desses pacientes em comparação com o sunitinibe com moderada certeza da evidência. O CheckMate 214 possui dados de acompanhamento a longo prazo (42 meses) em que os resultados mostram ainda uma diferença significativa entre os tratamentos. A certeza destas evidências foi classificada como muito baixa a moderada.

A evidência clínica do pembrolizumabe/axitinibe foi obtida do KEYNOTE - 426, um ensaio clínico aberto, randomizado e de fase 3 que comparou a associação com sunitinibe (acompanhamento médio de 12,8 meses). As medidas de desfecho primárias foram também sobrevida global (HR 0,53; IC95% 0,38 a 0,74, $p = 0,00005$) e sobrevida livre de progressão (HR 0,69; IC 95% 0,57 a 0,84, $p = 0,00014$). Conclui-se que a associação foi mais eficaz do que o sunitinibe para os desfechos avaliados, mas os dados são imaturos. A certeza destas evidências foi classificada como muito baixa a moderada.

Em pacientes classificados como baixo riscos, as associações não mostraram benefícios quando comparados com sunitinibe em meta-análise para nenhum dos desfechos avaliados. O pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade de ser a melhor opção de tratamento para o desfecho de SG em análises indiretas. Entre 12 tratamentos de primeira linha avaliados indiretamente, a associação pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade de ser o melhor tratamento para proporcionar maior SLP.

Estes dados devem ser interpretados com cautela, pois as meta-análises em rede incluíram uma população heterogênea, diferentes números de participantes e esquemas de tratamentos entre as tecnologias avaliadas. A precisão dos resultados foi corroborada pela baixa heterogeneidade estatística e ajuste do modelo. Com relação à segurança das associações, em geral, estas não foram diferentes do sunitinibe quando avaliada diretamente.

Os ECR apresentaram de baixo a moderado risco de viés devido principalmente à ausência de cegamento, que para desfechos como SLP e taxa de resposta objetiva pois pode influenciar no julgamento. Ressalta-se que não é possível

determinar se existe uma diferença clara entre as duas associações pois não foram avaliadas *head-to-head*, sendo dados indiretos mostrando o pembrolizumabe/axitinibe ter a maior probabilidade de ser melhor nos desfechos avaliados.

Com relação a segurança das associações, em geral, não foram diferentes do sunitinibe.

Apenas o tratamento com nivolumabe/ipilimumabe foi avaliado a longo prazo, com um seguimento de 42 meses e mostraram benefícios nos desfechos avaliados quando comparado ao sunitinibe. Já a associação de pembrolizumabe/axitinibe. Os dados disponíveis na literatura são de um período de acompanhamento de 12,8 meses, portanto, são necessários um acompanhamento longo prazo para verificar a consistência dos dados.

11. REFERÊNCIAS

1. Cabibbo G, Celsa C, Enea M, Battaglia S, Rizzo GEM, Busacca A, et al. Progression-free survival early assessment is a robust surrogate endpoint of overall survival in immunotherapy trials of hepatocellular carcinoma. *Cancers* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 May 19];13(1):1–14. Available from: </pmc/articles/PMC7796103/>
2. Pazdur R. Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials. *The Oncologist* [Internet]. 2008 Apr [cited 2021 May 19];13(S2):19–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18434634/>
3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2021 May 16];366. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898><http://www.bmj.com/>
4. SHEA et al. AMSTAR 2 : a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non- randomised studies of healthcare interventions , or both AMSTAR 2 : a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non- randomised stu. *BMJ* (Online). 2017;
5. Ge L, Tian J, Li L, Ma Z, Yang k. Using the AMSTAR checklist for network meta-analysis: does it fit? | *Colloquium Abstracts* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 20]. Available from: <https://abstracts.cochrane.org/2016-seoul/using-amstar-checklist-network-meta-analysis-does-it-fit>
6. Elaidi R, Phan L, Borchiellini D, Barthelemy P, Ravaud A, Oudard S, et al. Comparative efficacy of first-line immune-based combination therapies in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancers* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Sep 18];12(6):1–13. Available from: </pmc/articles/PMC7352474/?report=abstract>
7. Cao G, Wu X, Wang Z, Tian X, Zhang C, Wu X, et al. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. *BMJ open* [Internet]. 2020;10(8):e034626. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859659/>
8. Massari F, Mollica V, Rizzo A, Cosmai L, Rizzo M, Porta C. Safety evaluation of immune-based combinations in patients with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Expert opinion on drug safety* [Internet]. 2020; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32799582/>
9. Mori K, Mostafaei H, Miura N, Karakiewicz PI, Luzzago S, Schmidinger M, et al. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. Springer; 2020. p. 1–9.
10. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.

11. Bazarbashi S, Alsharm A, Azam F, Ashry H El, Zekri J. The clinical significance of routine risk categorization in metastatic renal cell carcinoma and its impact on treatment decision-making: a systematic review. *Future Oncology*. 2020 Sep 1;
12. Su Y, Fu J, Du J, Wu B. First-line treatments for advanced renal-cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2020;12.
13. Monteiro FSM, Soares A, Debiassi M, Schutz FA, Maluf FC, Bastos DA, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Immuno-oncology Era: Systematic Review and Network Meta-analysis. Vol. 18, *Clinical Genitourinary Cancer*. Elsevier Inc.; 2020. p. 244-251.e4.
14. Wang J, Li X, Wu X, Wang Z, Zhang C, Cao G, et al. Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: A Bayesian network analysis. *EBioMedicine*. 2019 Sep 1;47:78–88.
15. Alam MU, Jazayeri SB, Gautam S, Norez D, Kumar J, Tanneru K, et al. Combination Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Vol. 43, *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 477–83.
16. Wallis C, Klaassen Z, Bhindi B, XY Y, Chandrasekar T, AM F, et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology*. 2018;74(3):309–21.
17. Wu K, Yi M, Qin S, Chu Q, Zheng X, Wu K. The efficacy and safety of combination of PD-1 and CTLA-4 inhibitors: A meta-analysis. Vol. 8, *Experimental Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd.; 2019. p. 26.
18. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Bimbatti D, Fantinel E, Mosillo C, et al. Immunotherapy versus standard of care in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. Vol. 70, *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 112–7.
19. Buti S, Petrelli F, Ghidini A, Vavassori I, Maestroni U, Bersanelli M. Immunotherapy-based combinations versus standard first-line treatment for metastatic clear cell renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 2020 Sep 1;22(9):1657–63.
20. Hahn A, Z K, H A, B H, Esther J, XY Y, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology oncology*. 2019;2(6):708–15.
21. Chen J, Li S, Yao Q, Du N, Fu X, Lou Y, et al. The efficacy and safety of combined immune checkpoint inhibitors (nivolumab plus ipilimumab): A systematic review and meta-analysis. Vol. 18, *World Journal of Surgical Oncology*. BioMed Central; 2020.
22. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Mar 21;380(12):1116–27.
23. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009.
24. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2).
25. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020 Jul 12;8(2).

Análise de Custo-Efetividade

**Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira
linha de câncer de células renais**

Brasília – DF
Agosto de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação das associações ipilimumabe/nivolumabe e pembrolizumabe/axitinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado no SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS). Esta avaliação econômica foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar relação de custo-efetividade das associações ipilimumabe/nivolumabe e pembrolizumabe/axitinibe, para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com Câncer de Células Renais (CCR), na perspectiva do Sistema Único de Saúde. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização da Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma de células renais.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental das combinações de tratamento: nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe, comparado ao sunitinibe e pazopanibe, para o tratamento de adultos com CCRm. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (Quadro 2).

Quadro 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	Os carcinomas de células renais representam 2-3% de todos os cânceres, com maior incidência em países ocidentais, são o sétimo câncer mais comum em homens e o nono mais comum em mulheres e vêm apresentando uma tendência mantida de aumento em sua prevalência (1). De acordo com os dados do GLOBOCAN (Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer) de 2018, número estimado de novos casos no Brasil foi de 10.688 com uma taxa geral padronizada por idade (ASR) de 4,3 por 100.000 habitantes e um número de mortes estimadas em 2018 de 4.084 (3). Assim, este estudo propõe avaliar a relação de custo-efetividade das combinações de tratamento: nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe, comparando duas opções de tratamento disponíveis no SUS para tratamento de CCRs (sunitinibe e pazopanibe).
População-alvo	1. Adultos com CCRm de qualquer risco sem tratamento prévio; 2. Adultos com CCRm de risco intermediário/alto sem tratamento prévio.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	sunitinibe e pazopanibe
Horizonte temporal	15 anos
Taxa de desconto	5% a custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	simulação de coorte de sobrevivência particionada
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada (Deterministic Safety Analysis - DSA) para determinar a robustez dos resultados dos parâmetros-chave e análise probabilística com 1000 simulação de Monte Carlo de segunda ordem (Probabilistic Safety Assessment – PSA).

4. MÉTODOS

A presente análise econômica foi realizada no TreeAge Pro® 2020 e seguiu as Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde do Ministério da Saúde (3).

4.1 População-alvo

1. Adultos com CCRm de qualquer risco sem tratamento prévio;
2. Adultos com CCRm de risco intermediário/alto sem tratamento prévio.

Os pacientes tinham idade média de 61,5 anos (característica dos pacientes do estudo KEYNOTE-426 (4) e pesavam 70kg e esse valor foi usado para o cálculo das posologias.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Comparadores

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais, a quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) (5). Em 2018, foram incorporados ao SUS o pazopanibe e sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático. Assim para a análise, considerando a população de adultos com CCRm de qualquer risco, foram utilizadas como comparadores estas duas terapias (6). Já a análise com a população de indivíduos com CCRm de risco intermediário/alto, como estratégia padrão foi escolhido apenas o sunitinibe, devido à ausência de dados com pazopanibe. No entanto, entende-se que, de acordo com o relatório nº406 de dezembro de 2018 da Conitec, o sunitinibe e pazopanibe, atualmente disponíveis no SUS, têm eficácia equivalente (7). A terapia combinada de pembrolizumabe/axitinibe foi avaliada com base na dosagem recomendada em bula: pembrolizumabe: 200 mg administrado por via intravenosa a cada três semanas, até 24 meses e o axitinibe: 5 mg por via oral duas vezes ao dia até progressão ou morte. O nivolumabe foi administrado em 240 mg a cada 2 semanas até progressão ou morte, já o ipilimumabe: 1 mg/kg a cada 3 semanas no total de 4 doses.

4.4 Horizonte temporal

Para simular o curso do CCRm foi selecionado um tempo horizonte de 15 anos. Em suas análises econômicas de indivíduos com CCRm, o NICE considera um tempo horizonte de 10 a 40 anos (8). Este horizonte também compreende a expectativa de vida da população brasileira (76,3 anos), de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (9).

4.5 Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada para custos e desfechos foi de 5%, como preconizado por diretrizes brasileiras (1).

4.6 Desfechos de saúde

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade. As utilidades dos diferentes tratamentos de acordo com os estados de sobrevida livre de progressão e progressão da doença foram extraídas da literatura internacional pois não foram encontradas informações sobre a qualidade de vida de pacientes brasileiros com CCRm (Tabela 17). Usamos utilidades publicadas anteriormente de 0,73 para pacientes no sunitinibe de primeira linha (10).

No teste CheckMate 214, a utilidade média para o grupo nivolumabe mais ipilimumabe e grupos sunitinibe foi de 0,81 e 0,72, respectivamente, e o incremento de utilidade foi de 0,09. O incremento da utilidade (0,09) foi adicionado ao valor da utilidade do sunitinibe (0,73) para estimar o do nivolumabe mais ipilimumabe (0,82) (10). De acordo com Watson, et al., 2020, o pembrolizumabe com axitinibe estaria associado a uma maior qualidade de vida do que sunitinibe, com base na taxa de resposta (59,3% v. 35,7%), apesar da toxicidade comparável, conforme relatado em KEYNOTE-426. Também relataram que a qualidade de vida dessa associação seria menor do que em nivolumabe/ipilimumabe com base na toxicidade do medicamento, conforme relatado nos ensaios clínicos, portanto, determinaram que um valor de utilidade o pembrolizumabe/axitinibe apropriado ficaria entre as utilidades do sunitinibe nivolumabe/ipilimumabe (11).

Tabela 17. Utilidade os pacientes com câncer de células renais metastático com uso de cada terapia nos estados de saúde do modelo econômico

Tratamento	Utilidade SLP (IC)	Utilidade pós progressão	Referência
Pembrolizumabe/axitinibe	0,77 (0,698-0,853)	0,66 (0,528–0,792)	(11)
Nivolumabe/ipilimumabe	0,82 (0,738-0,902)		(11)
Sunitinibe e pazopanibe	0,73(0,58-0,88)		(12)

4.7 Estimativa de recursos e custos

Os insumos e procedimentos imputados em cada estratégia foram estimados de acordo com dados de conduta médica em pacientes com CCR descritos na literatura científica. Também foi verificado os custos e procedimentos mais realizados no ano de 2019 no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) para o código C64 (Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal) da Classificação Internacional de Doenças, versão 10 (CID 10).

Os custos dos medicamentos avaliados foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (disponível em <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>) ou do Painel de Preços sendo considerado o menor preço de compra praticada no ano de 2020/2021. Os custos do nivolumabe e pembrolizumabe foram extraídos do relatório de recomendação N° 541 de julho/2020 da Conitec de acordo com a proposta do fabricante (pág. 89-90) (13). O tempo de tratamento para cálculo dos custos foi estimado de acordo com a bula do medicamento ou até a progressão ou morte considerando um peso médio do paciente de 70 kg (Tabela 18).

Tabela 18. Custo mensal do tratamento com as terapias para CCR

Medicamento	nivolumabe	ipilimumabe	pembrolizumabe	axitinibe	sunitinibe
Posologia	240 mg a cada 2 semanas até progressão ou morte (dose fixa)	1 mg/kg a cada 3 semanas no total de 4 doses	200 mg uma vez a cada 3 semanas	5 mg duas vezes ao dia. Pembrolizumabe foi administrado até 24 semanas.	50 mg 1x/dia, no esquema 4/2, durante nove ciclos de 6 semanas até progressão ou morte
Custo mensal com base em compras públicas	R\$31.804,62 ²	R\$ 6632,12 ³	R\$23.853,50 ⁴	R\$3.384,77 ⁵	R\$9.400,86 ⁶
Custo mensal com base em outros relatórios	R\$20.939,69 (ICMS 0%) ¹	-	R\$19.690,02 ¹	-	-

1. Página 90 do relatório de recomendação Nº 541 de julho/2020 da Conitec. 2. Preço do menor valor de compra de 2020 de acordo com o Banco de preços em saúde: R\$6.625,96 ampola de 10 ml (100 mg) e R\$ 2.650,39 ampola de 4 ml (40 mg) - 24/09/2020. 3. Preço do menor valor de compra de 2020 do Dlog de acordo com o Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG integrado ao Banco de preços em saúde. (ampola 50 mg R\$14.472,50). 4. Preço do menor valor de compra de 2020 do Dlog de acordo com o Banco de preços em saúde (ampola 100 mg R\$ 11.926,75). 5. Preço do menor valor de compra de 2020 (HOSPITAL GERAL DE CURITIBA) de acordo com o Painel de Preços (comprimido 5 mg R\$ 55,64). 6. Preço do menor valor de compra de 2020 do Dlog de acordo com o Painel de Preços (cápsula 50 mg R\$ 298,44).

Custos diretos de exames, consultas e procedimentos foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP). Com base nos dados de custos ao longo da vida estimados por Perrin e colaboradores (14), foi estimado um custo mensal de monitoramento de R\$ 60 (Tabela 19).

Tabela 19. Custo de monitoramento mensal

Procedimento	Quantidade mensal	Custo total
Consulta médica em atenção especializada	1	R\$ 10
Tomografia computadorizada	0,33	R\$ 46,21
Hemograma	1	R\$ 4,11
Total		R\$ 60

Após a progressão da doença, um percentual de cada tecnologia avaliada faria uso de uma segunda linha de tratamento. Para o custo do segundo tratamento, foi considerado o procedimento 03.04.02.016-8 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE RIM AVANÇADO do SIGTAP. A tabela abaixo encontra-se os custos mensais do paciente após progressão da doença:

Procedimento	Quantidade mensal	Custo total
Quimioterapia do carcinoma avançado	1	R\$ 47,62
Tratamento clínico do paciente internado ¹	0,24	R\$ 88,79
Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	1	R\$ 45,93
Monitoramento	1	R\$182,34

1. Considerando 2,9 interações anuais (14) sendo considerado o custo do procedimento 03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO para cada internação de forma arbitrária.

O modelo não considerou custos com eventos adversos, sendo a sua principal limitação. No entanto, como não houve diferença significativa de eventos adversos graves reportados nos ECR que avaliaram as tecnologias comparando-as com sunitinibe, a ausência destes dados não impactaria no modelo econômico.

A proporção (%) de pacientes elegíveis a receber tratamento de segunda linha ativo foi estimada com base em dados da revisão sistemática de Su et al., 2020:

Proporção (%) de receber tratamento de segunda linha ativo (15)	
Sunitinibe e pazopanibe	0,57 (variação de 0,52–0,63)
Pembrolizumabe/axitinibe	0,5 (variação de 0,38–0,63)
Nivolumabe/ipilimumabe	0,39 (variação de 0,29–0,49)

Foi considerado a mesma proporção de pacientes para sunitinibe e pazopanibe recebendo tratamento de segunda linha ativo.

4.8 Modelo econômico

Um modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (SP) foi realizado com o objetivo de avaliar a razão de custo-efetividade incremental para pembrolizumabe/axitinibe, sunitinibe, nivolumabe/ipilimumabe e pazopanibe para pacientes com CCRm. O modelo utilizado é uma abordagem usada em avaliações de tecnologia de saúde para modelar a progressão da doença e morte em CCRm (16–18). Uma vantagem da abordagem SP é que as curvas SG e SLP podem ser construídas a partir das curvas de Kaplan-Meier ou de uma síntese de evidências publicadas. A estrutura foi adequada para os desfechos relatados nos ensaios clínicos.

O modelo apresenta com três estados (sem progressão, progressão e morte) (Figura 16). Os pacientes entram no modelo no estado sem progressão e ao final de cada ciclo mensal, os pacientes podiam permanecer neste estado, migrar para o estado de saúde progressão ou ir a óbito conforme dados da sobrevida global. Os pacientes que estão no estado de progressão só podem permanecer nesse estado ou ir a óbito. As distribuições foram inseridas no modelo para cada estado de saúde e foi baseada em curvas SLP e SG modeladas para cada tratamento.

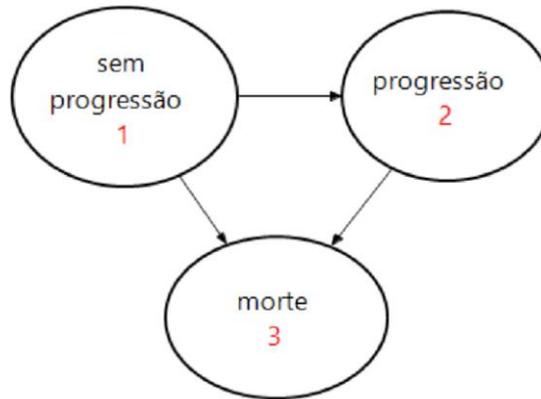


Figura 16. Estrutura do modelo econômico

Modelagem paramétrica da SG e SLP

Os dados de SG e SLP foram obtidos a partir dos ensaios CheckMate 214 (19) e KEYNOTE-426 (4). Para os dados futuros de SLP e SG das populações foram extraídas curvas de Kaplan-Meier e digitalizadas com CurveExpert Professional versão 2.7.1. Devido às características comparáveis dos pacientes e à ausência de uma diferença significativa na SLP e SG no braço do sunitinibe entre os ensaios CheckMate 214 e KEYNOTE-426, os dados a longo prazo do sunitinibe foram reunidos e ajustados pela distribuição exponencial para cada população. A partir dos dados de SLP e SG do sunitinibe para cada população avaliada, foram extraídos os parâmetros lambda que construíram as curvas de sobrevida exponencial para estimar os dados ao longo do horizonte temporal. As SG e SLP do pembrolizumabe/axitinibe, nivolumabe/ipilimumabe e pazopanibe foram estimadas aplicando razões de risco (HRs), de cada população avaliada, conforme dados do estudo de Hahn, et al., 2020 (20), às curvas de sobrevida do sunitinibe, assim foram construídas as curvas de SLP e SG destas estratégias no formato de distribuição exponencial, através da multiplicação dos HR pelo lambda das curvas SLP e SG do sunitinibe. Os dados foram inseridos no modelo no formato de distribuição exponencial.

A seleção da curva parametrizada foi realizada com base em estatísticas de adequação (critério de informação de Akaike [AIC]) e na plausibilidade clínica das extrapolações de SG de 5 anos de sobrevivência, sendo para pembrolizumabe/axitinibe aproximadamente 50% dos pacientes estariam vivos em 5 anos (21). A estimativa do nivolumabe /ipilimumabe, de acordo com a avaliação NICE, em 5 anos estaria entre 35% e 45% para pacientes com risco intermediário ou alto. Para sunitinibe, de acordo com dados de especialistas a SG em 5 anos estaria entre 20% e 25% (21).

A eficácia do tratamento de segunda linha foi considerada já representada nos parâmetros de SG derivados dos tratamentos de primeira linha.

A Figura 17 e 18 apresenta as curvas estimadas em cada braço de tratamento.

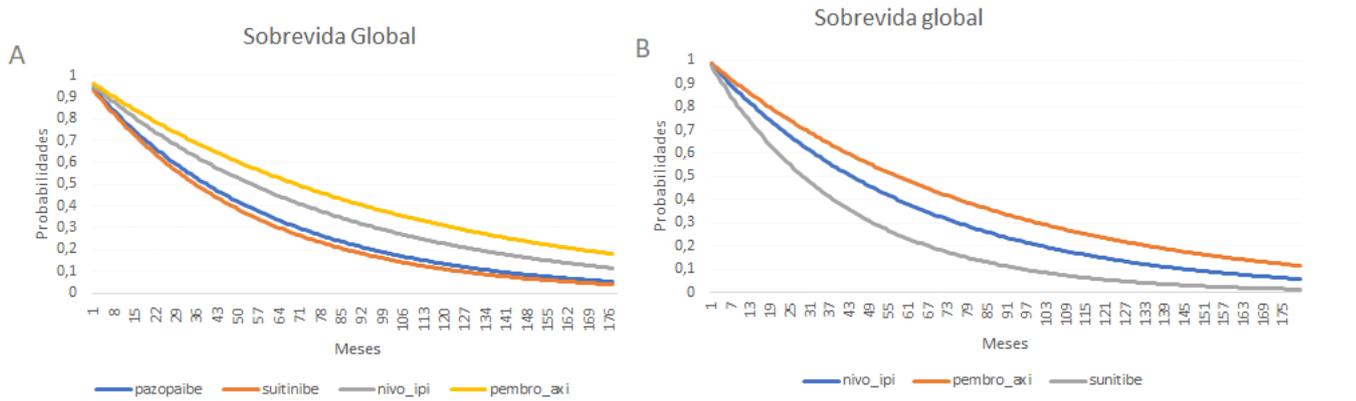


Figura 17. Sobrevida global em meses de pacientes com câncer de células renais. A: todos os riscos. B: risco intermediário a alto.

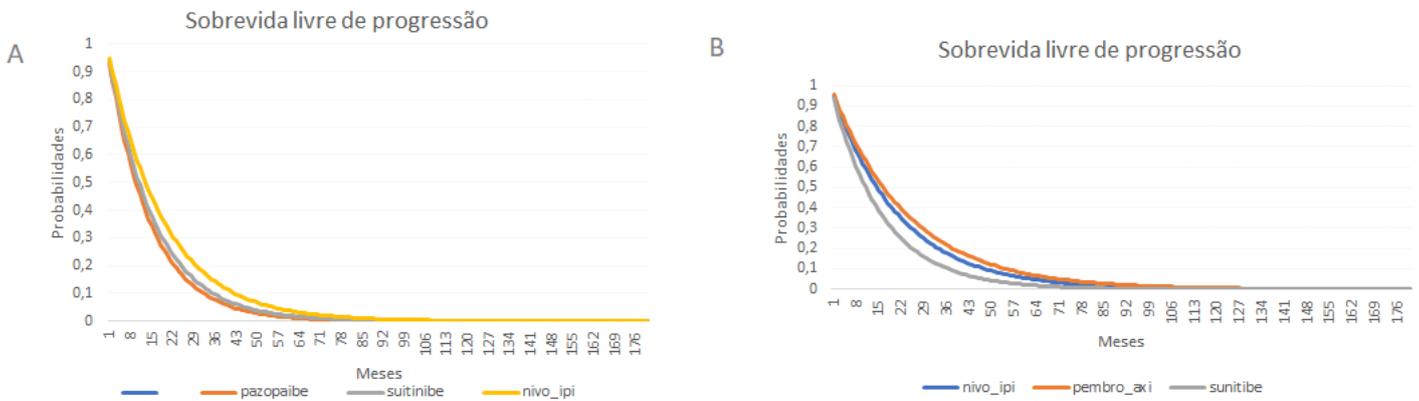


Figura 18. Sobrevida livre de progressão em meses de pacientes com câncer de células renais. A: todos os riscos. B: risco intermediário a alto.

4.11 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística foi apresentada pelo Diagrama de Tornado (DSA) no qual avaliou quais variáveis mais impactavam o modelo. Os parâmetros foram variados de acordo com os intervalos de confiança ou em 15% de forma arbitrária. Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulação de Método de Monte Carlo de segunda ordem (PSA).

5. RESULTADOS

Para todos os pacientes com CCRm, o total de QALYs foi de 2,60 para sunitinibe, 2,78 para pazopanibe, 3,57 para nivolumabe/ipilimumabe e 4,02 para pembrolizumabe/axitinibe. Comparado com pazopanibe, o pembrolizumabe/axitinibe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 198.780,45 e o

nivolumabe/ipilimumabe de R\$ 409.783,35. O nivolumabe/ipilimumabe e sunitinibe tiveram piores resultados, sendo dominados (Tabela 20).

Tabela 20. Análise de custo-efetividade na população total

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
pazopanibe	R\$ 134.666,71		2,78		
sunitinibe	R\$ 177.262,36	R\$ 42.595,65	2,60	-0,18	-R\$ 238.357,75
Pembrolizumabe/axitinibe	R\$ 382.651,39	R\$ 247.984,68	4,02	1,25	R\$ 198.780,45
Nivolumabe/ipilimumabe	R\$ 458.524,45	R\$ 323.857,74	3,57	0,79	R\$ 409.783,35

Em pacientes com risco intermediário/alto, os custos totais ao longo de 15 anos foram de R\$ 168.680,68 para sunitinibe, R\$ 380.067,79 para pembrolizumabe/axitinibe e R\$ 495.981,15 para nivolumabe/ipilimumabe (Tabela 21). O total de QALYs foi de 2,08 para sunitinibe, 3,55 para pembrolizumabe/axitinibe e 3,03 para nivolumabe/ipilimumabe. As razões de custo-efetividade incrementais (RCEIs) resultantes para pembrolizumabe/axitinibe foram de R\$ R\$ 143.871,02/QALY ganho comparado ao sunitinibe e R\$ 344.505,12/ QALY ganho quando comparada a associação nivolumabe/ipilimumabe com sunitinibe. O pembrolizumabe/axitinibe foi predominante, ou seja, foi mais barato e mais eficaz do que nivolumabe/ipilimumabe.

Tabela 21. Análise de custo-efetividade na população de risco intermediário/alto

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
sunitinibe	R\$ 168.680,68		2,08		
Pembrolizumabe/axitinibe	R\$ 380.067,79	R\$ 211.387,11	3,55	1,47	R\$ 143.871,02
Nivolumabe/ipilimumabe	R\$ 495.981,15	R\$ 327.300,46	3,03	0,95	R\$ 344.505,12

Os diagramas de Tornado avaliaram os parâmetros que mais impactaram no modelo. Foram construídos diagramas para verificar impactos nos RCEIs sunitinibe vs. nivolumabe/ipilimumabe, sunitinibe vs. pembrolizumabe/axitinibe e nivolumabe/ipilimumabe vs. pembrolizumabe/axitinibe (Figuras 19 a 21). Na comparação nivolumabe/ipilimumabe com sunitinibe e na análise nivolumabe/ipilimumabe vs. pembrolizumabe/axitinibe, a variável que mais impacta no modelo foi o custo do tratamento com nivolumabe. O custo do tratamento com pembrolizumabe foi a variável que mais impactou na avaliação sunitinibe vs. pembrolizumabe/axitinibe. Nenhuma dessas variáveis foi capaz de reduzir o ICER para valores menores que R\$100.000/QALY.

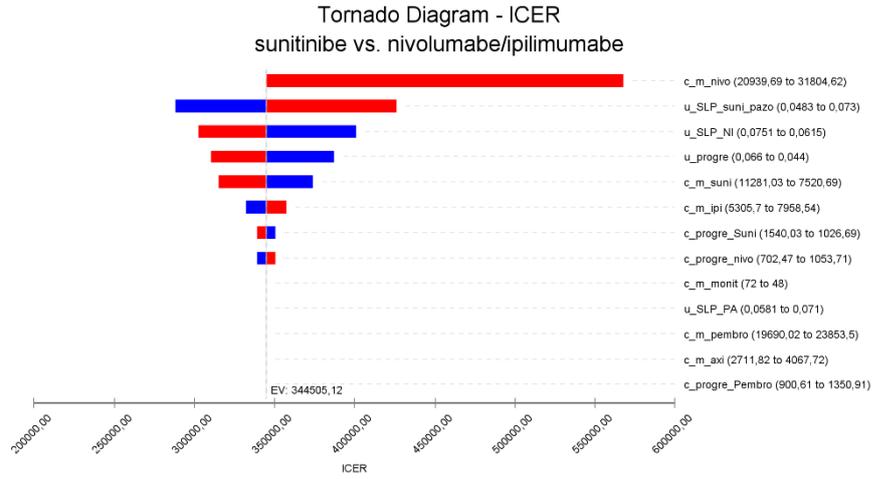


Figura 19. Diagrama de Tornado sunitinibe vs. nivolumabe/ipilimumabe

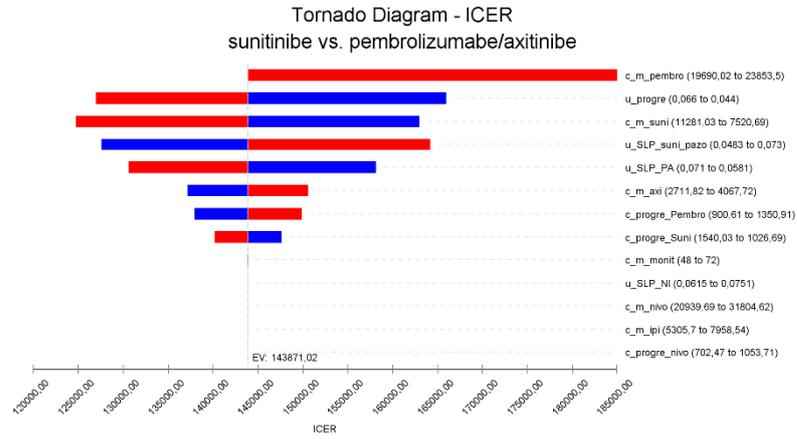


Figura 20. Diagrama de Tornado sunitinibe vs. pembrolizumabe/axitinibe

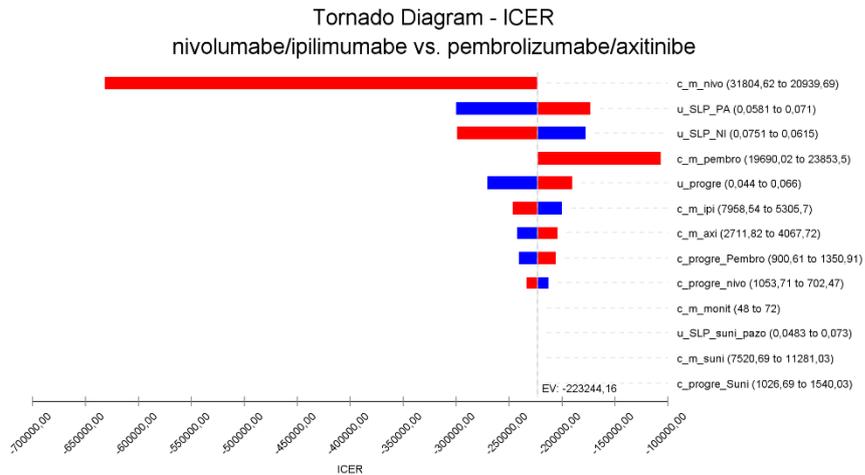


Figura 21. Diagrama de Tornado nivolumabe/ipilimumabe vs. pembrolizumabe/axitinibe

O resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações pelo Método de Monte Carlo mostrou uma leve sobreposição de pontos entre nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe. O nivolumabe/ipilimumabe sofreu dominância quando comparado ao pembrolizumabe/axitinibe (Figura 22).

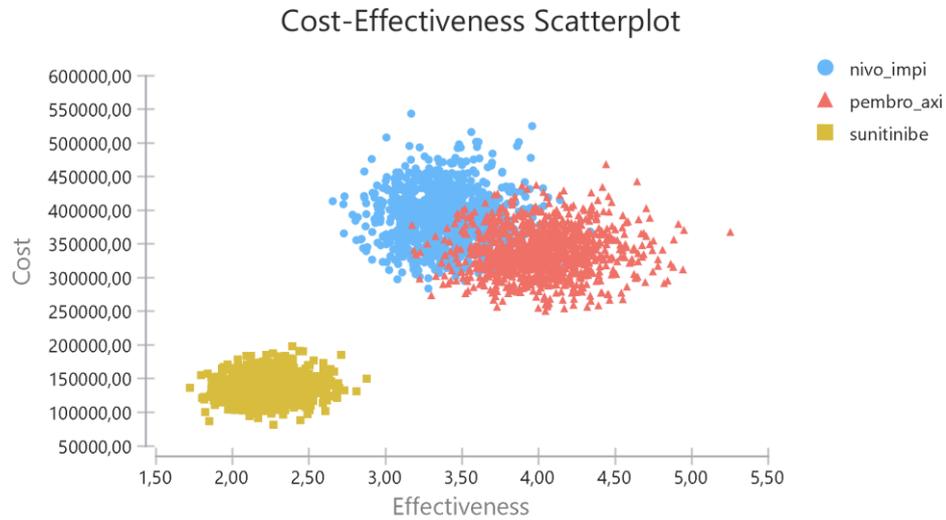


Figura 22. Gráfico de dispersão

A curva de aceitabilidade de todas as alternativas mostra a associação pembrolizumabe/axitinibe como estratégia capaz de ter mais de 50% das simulações custo-efetivas além do sunitinibe apenas num limiar de R\$ 140.000 (Figura 23).

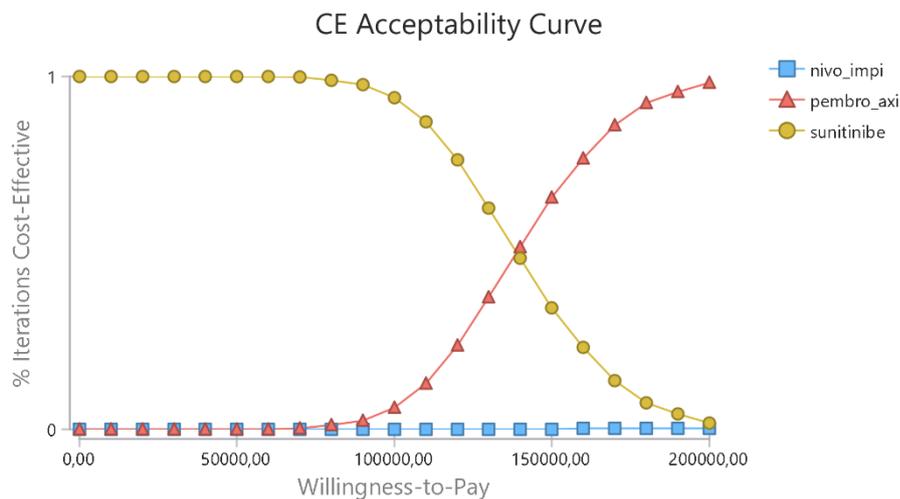


Figura 23. Curva de aceitabilidade

6. LIMITAÇÕES

Para os pacientes cuja análises mostraram maior benefício (risco intermediário/alto) as RCEIs resultantes para nivolumabe/ipilimumabe foram maiores dentro das avaliações realizadas, comparadas com sunitinibe. Uma maior RCEI para essa combinação pode se dar pelo fato de ser de uso contínuo e o pembrolizumabe/axitinibe somente por dois anos, no entanto é incerto que este tratamento apresente benefícios a longo prazo com uso apenas deste período devido à ausência de dados de longo. Devido à ausência de dados de benefícios após descontinuação do tratamento, não foram considerados este percentual de pacientes, o que pode ter impactado nos resultados.

O modelo não incluiu dados de eventos adversos, no entanto, os estudos mostraram não haver diferença significativa entre as tecnologias avaliadas, assim não teria grande impacto no modelo. Os dados de SG e SLP a longo prazo foram extrapolados a partir dos estudos clínicos, assim, existe uma incerteza considerável devido à imaturidade das evidências. Foi presumido que o paciente faria uso do nivolumabe/ipilimumabe ao longo da vida, no entanto não há evidências suficientes para presumir este efeito do tratamento.

Não foram encontrados dados de utilidades brasileiras, sendo utilizados dados de estudos internacionais.

É importante ressaltar que os custos totais do tratamento com pembrolizumabe são menores do que com nivolumabe e, principalmente devido a utilização por apenas dois anos, conforme bula, enquanto nivolumabe é utilizado até progressão ou morte. No entanto, cabe lembrar que não há dados de eficácia a longo prazo do pembrolizumabe/axitinibe, sendo assim a melhor duração do tratamento com pembrolizumabe além deste período ainda é desconhecida.

7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
3. Brasil. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2009;
4. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Mar 21;380(12):1116–27.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. POR. TARIA N° 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. s Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. [Internet]. 2014 [cited 2020 Aug 11]. p. 1–10. Available from: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/23/MINUTA-PT-SAS-DDT-rim-15-12-2014.pdf>
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Ciência T e IE, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Relatório de recomendação: Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 30]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf

7. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA TEIE, DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS. Relatório de recomendação nº406: Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf
8. NICE- National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma | Search results | NICE [Internet]. Technology appraisal guidance [TA650]. NICE; 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta650>
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. IBGE | Censo 2021 | Expectativa de vida dos brasileiros aumenta para 76,3 anos em 2018 [Internet]. [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://censo2021.ibge.gov.br/2012-agencia-de-noticias/noticias/26103-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumenta-para-76-3-anos-em-2018.html>
10. Wan X, Zhang Y, Tan C, Zeng X, Peng L. First-line nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *JAMA oncology*. 2019;5(4):491–6.
11. Watson TR, Gao X, Reynolds KL, Kong CY. Cost-effectiveness of Pembrolizumab Plus Axitinib Vs Nivolumab Plus Ipilimumab as First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma in the US. *JAMA Network Open* [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2020 Oct 18];3(10):e2016144. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2771449>
12. Wan X, Zhang Y, Tan C, Zeng X, Peng L. First-line Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-effectiveness Analysis. *JAMA Oncology*. 2019 Apr 1;5(4):491–6.
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA TEIE, SAÚDE DDGEIDTE, TECNOLOGIAS CDAEM DE. Relatório de recomendação N° 541:Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 19]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf
14. Perrin A, Sherman S, Pal S, Chua A, Gorritz M, Liu Z, et al. Lifetime cost of everolimus vs axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma who failed prior sunitinib therapy in the US. *Journal of Medical Economics*. 2015 Mar 1;18(3):200–9.
15. Su Y, Fu J, Du J, Wu B. First-line treatments for advanced renal-cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2020;12.
16. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN. 2017;
17. Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit. 2011;2013.
18. Overview | Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma | Guidance | NICE.
19. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
20. Hahn A, Z K, H A, B H, Esther J, XY Y, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology oncology*. 2019;2(6):708–15.

21. Bensimon AG, Zhong Y, Swami U, Briggs A, Young J, Feng Y, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab with axitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma. *Current Medical Research and Opinion*. 2020 Sep 1;36(9):1507–17.

Análise Impacto Orçamentário

**Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira
linha de câncer de células renais**

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação das associações ipilimumabe/nivolumabe e pembrolizumabe/axitinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado no SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS). Este impacto orçamentário foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário das associações ipilimumabe/nivolumabe e pembrolizumabe/axitinibe, para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com Câncer de Células Renais (CCR), na perspectiva do Sistema Único de Saúde. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização da Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma de células renais.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação das associações ipilimumabe/nivolumabe e pembrolizumabe/axitinibe, comparado ao sunitinibe e pazopanibe, para o tratamento em primeira linha de CCR metastático/avançado.

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

O modelo de análise de impacto orçamentário (AIO) foi desenvolvido para estimar a viabilidade no SUS da possível introdução das associações pembrolizumabe/axitinibe e nivolumabe/ipilimumabe comparado ao cenário atual, utilizando dados de eficácia e custos a partir da análise de custo-efetividade.

4.2 Horizonte temporal

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. Foi considerado o período de 2022 a 2026 para a análise.

4.3 Cenário e comparadores

O pembrolizumabe/axitinibe e nivolumabe/ipilimumabe foram comparados com o pazopanibe e sunitinibe. Para refletir a realidade de uma possível incorporação, um *market share* progressivo foi incluído. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário atual (referência) representaram o impacto orçamentário incremental.

Para a análise foram projetados quatro cenários: 1. incorporação dos dois tratamentos para pacientes de todos os riscos da doença; 2. incorporação dos dois tratamentos para pacientes de risco intermediário/alto; 3. incorporação do pembrolizumabe/axitinibe para pacientes de risco intermediário/alto e 4. incorporação do nivolumabe/ipilimumabe para pacientes de risco intermediário/alto.

4.4 Custos de tratamento

Para o impacto orçamentário, foram considerados os custos de tratamento em primeira linha e tratamento dos pacientes que tiveram progressão da doença, de acordo com os dados do modelo econômico do Material Suplementar 2 desde documento. Os pacientes eram tratados em primeira linha até a progressão da doença, morte ou conforme orientações da bula.

Os custos levaram em consideração 12 meses contínuos de tratamento. Para todos os cálculos, a dose e a posologia foram obtidas a partir das bulas dos medicamentos. Nos casos específicos do nivolumabe e pembrolizumabe, foram considerados os custos mensais de tratamento de acordo com o relatório de recomendação Nº 541 de julho/2020 da Conitec (pág. 89-90) (2). A Tabela 22 mostram de forma resumida os custos do tratamento mensal com as tecnologias avaliadas.

Tabela 22. Custo mensal do tratamento com as terapias para CCR

Medicamento	nivolumabe	ipilimumabe	pembrolizumabe	axitinibe	sunitinibe	pazopanibe
Custo mensal com base nas compras públicas		R\$ 6.632,12 ²	R\$23.853,50 ³	R\$3.384,77 ⁴	R\$9.400,86 ⁵	R\$6.702,60 ⁶
Custo mensal com base em outros relatórios	R\$20.939,69 (ICMS 0%) ¹	-	R\$19.690,02 ¹	-	-	-
Custo do tratamento combinado	R\$28.952,10		R\$27.238,27		-	-

1. Página 90 do relatório de recomendação Nº 541 de julho/2020 da Conitec. 2 Compra da Secretaria de Estado de Saúde - GDF em 31/03/2021. 3. Preço do menor valor de compra de 2020 do Dlog de acordo com o Banco de preços em saúde (ampola 100 mg R\$ 11.926,75). 4. Preço do menor valor de compra de 2020 (HOSPITAL GERAL DE CURITIBA) de acordo com o Pannel de Preços (comprimido 5 mg R\$ 55,64). 5. Preço do menor valor de compra de 2020 do Dlog de acordo com o Pannel de Preços (cápsula 50 mg R\$ 298,44). 6. Preço do menor valor de compra de 2020 do Dlog de acordo com o Banco de preços em saúde (comprimido 400 mg R\$ 111,71).

Após a progressão da doença um percentual de cada tecnologia avaliada faria uso de uma segunda linha de tratamento. Para o custo do segundo tratamento foi considerado o procedimento 03.04.02.016-8 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE RIM AVANÇADO do SIGTAP. A tabela abaixo encontra-se os custos mensais do paciente pós progressão da doença:

Procedimento	Quantidade mensal	Custo total
Quimioterapia do carcinoma avançado	1	R\$ 47,62
Tratamento clínico do paciente internado ¹	0,24	R\$ 88,79
Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	1	R\$ 45,93
Monitoramento	1	R\$ 60,00
Total		R\$242,34

1. Considerando 2,9 interações anuais (3) sendo considerado o custo do procedimento 03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO para cada internação de forma arbitrária.

O percentual de pacientes elegíveis a receber tratamento de segunda linha ativo foi estimada com base em dados da literatura conforme apresentado na avaliação econômica.

4.5 População

Para o cálculo da população elegível, a população anual de câncer renal no país foi obtida na *Global Cancer Observatory* – GLOBOCAN, sendo a incidência de 4,3 por 100.000 habitantes aplicada na projeção da população brasileira

conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (1). A porcentagem de pacientes com CCR foi obtida no estudo de Rini et al., 2009 (4). A proporção de pacientes com CCR de células claras e com câncer metastático ou avançado no momento do diagnóstico foi estimada com base no estudo de Nardi et al, 2010 (5). A taxa de progressão dos pacientes foi a mesma utilizada na avaliação econômica. A progressão e morte anuais para nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe foram estimadas com base no HR desses em relação ao sunitinibe. Como os dados de SG e SLP para pazopanibe são escassos na população com risco intermediário/alto, foram utilizados os dados do sunitinibe nesta população, considerando que possuem eficácia semelhante (6). Para isso, os resultados de SLP e SG após 12, 24, 36, 48 e 60 meses foram utilizados (Figura 24 e 25). O tempo de tratamento referiu-se às taxas de progressão e sobrevida. Para o tratamento com pembrolizumabe considerou-se o uso de apenas 24 meses conforme preconizado em bula. Considerou-se que pacientes anteriores a 2022 foram colocados em outros regimes terapêuticos, de modo a se obter uma população comparável entre os cenários no período de 2022 a 2026. A Tabela 23 mostra a população elegível estimada por ano. Para cada tratamento, foram aplicados somados à população sobrevivente do ano anterior e posteriormente aplicadas as taxas de progressão e morte.

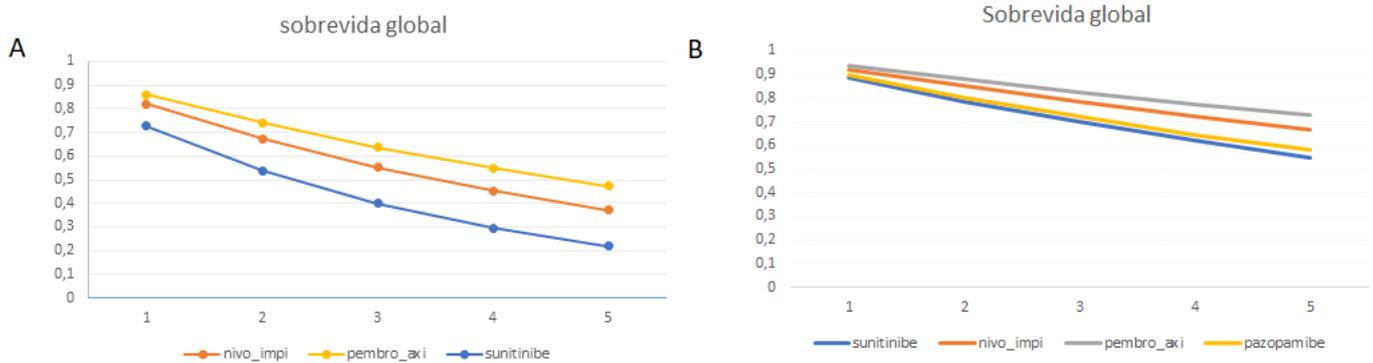


Figura 24. Sobrevida global em cinco anos de pacientes com câncer de células renais. A: risco intermediário a alto. B: todos os riscos.

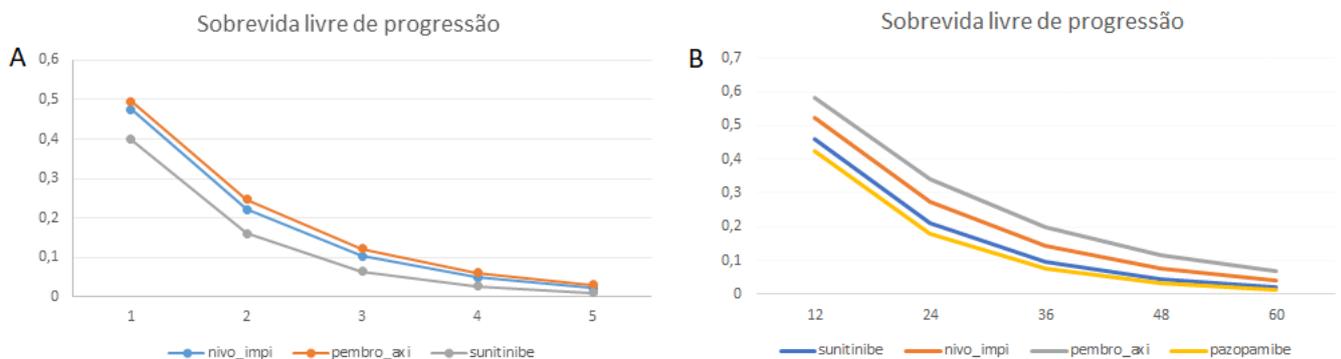


Figura 25. Sobrevida livre de progressão em cinco anos de pacientes com câncer de células renais. A: risco intermediário a alto. B: todos os riscos.

Tabela 23. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário

Variável	Valor sugerido				
	2022	2023	2024	2025	2026
População com câncer renal	9.238	9.300	9.360	9.418	9.474
Proporção de pacientes com CCR	0,85				
Proporção de pacientes com CCR de células claras	0,74				
Proporção de pacientes CCR avançado	0,46				
Proporção de pacientes de risco intermediário a alto	0,42				
População com CCR de células claras avançado	2022	2023	2024	2025	2026
	2.653	2.671	2.688	2.704	2.720
População com CCR de células claras avançado de risco intermediário a alto	2022	2023	2024	2025	2026
	1.117	1.124	1.132	1.139	1.145

4.6 Market share

Para os comparadores, os *share* utilizados para o cenário atual foram os apresentados no estudo de Meirelles et al., 2019 (7) (Tabela 24).

Tabela 24. Cenário atual

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
nivo_ipi	0%	0%	0%	0%	0%
pembro_axi	0%	0%	0%	0%	0%
Sunitinibe	64%	64%	64%	64%	64%
Pazopanibe	36%	36%	36%	36%	36%

Os demais cenários foram projetados de forma arbitrária conforme tabelas abaixo:

Cenário 1 e 2:

Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
nivo_ipi	5%	10%	15%	20%	25%
pembro_axi	5%	10%	15%	20%	25%
Sunitinibe	60%	55%	50%	45%	40%
Pazopanibe	30%	25%	20%	15%	10%

Cenário 3:

Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
nivo_ipi	0%	0%	0%	0%	0%
pembro_axi	10%	20%	30%	40%	50%
Sunitinibe	60%	55%	50%	45%	40%
Pazopanibe	30%	25%	20%	15%	10%

Cenário 4:

Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
nivo_ipi	10%	20%	30%	40%	50%
pembro_axi	0%	0%	0%	0%	0%
Sunitinibe	60%	55%	50%	45%	40%
Pazopanibe	30%	25%	20%	15%	10%

5. RESULTADOS

No primeiro cenário, considerando que os dois tratamentos fossem incorporados para todos os pacientes com CCRm em qualquer risco, o impacto incremental no primeiro ano seria de 62 milhões a 262 milhões no quinto ano (Tabela 25).

Tabela 25. Impacto orçamentário com o cenário 1

Cenário Atual	2022	2023	2024	2025	2026
nivo_ipi	-	-	-	-	-
pembro_axi	-	-	-	-	-
pazopanibe	R\$76.806.311,11	R\$93.466.545,30	R\$101.475.085,09	R\$105.502.700,92	R\$107.689.920,88
sunitinibe	R\$191.513.300,30	R\$233.054.892,23	R\$253.023.848,72	R\$263.066.539,08	R\$268.520.279,90
cenário atual	R\$268.319.611	R\$326.521.438	R\$354.498.934	R\$368.569.240	R\$376.210.201
Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
nivo_ipi	R\$43.889.992,77	R\$97.650.473,81	R\$158.821.328,95	R\$225.198.095,61	R\$295.539.874,88
pembro_axi	R\$43.351.150,63	R\$102.064.767,53	R\$162.604.378,76	R\$19.897.397,69	R\$19.546.013,46
Sunitinibe	R\$179.543.719,03	R\$203.425.598,99	R\$203.722.741,36	R\$224.493.299,49	R\$287.431.991,46
Pazopanibe	R\$64.005.259,26	R\$67.148.958,75	R\$60.687.031,23	R\$49.713.124,78	R\$36.568.260,20
cenário proposto	R\$330.790.121,69	R\$470.289.799,08	R\$585.835.480,29	R\$519.301.917,57	R\$639.086.140,00
Impacto incremental	R\$62.470.510	R\$143.768.362	R\$231.336.546	R\$150.732.678	R\$262.875.939

O impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação dos dois tratamentos no SUS para a população de risco intermediário/alto variou de 26 a 121 milhões em cinco anos (tabela 26).

Tabela 26. Impacto orçamentário com o cenário 2

Cenário proposto	2022	2023	2024	2025	2026
nivo_ipi	R\$18.477.686,96	R\$41.110.849,47	R\$66.863.779,49	R\$94.808.398,25	R\$124.422.287,33
pembro_axi	R\$18.250.834,41	R\$42.969.267,13	R\$68.456.443,46	R\$19.897.397,69	R\$19.546.013,46
Sunitinibe	R\$75.587.905,71	R\$85.642.177,17	R\$85.767.274,11	R\$94.511.679,08	R\$121.008.868,41
Pazopanibe	R\$26.946.214,15	R\$28.269.711,63	R\$25.549.240,15	R\$20.929.225,53	R\$15.395.237,54
cenário proposto	R\$139.262.641,23	R\$197.992.005,41	R\$246.636.737,20	R\$230.146.700,56	R\$280.372.406,73
Impacto incremental	R\$26.300.085	R\$60.526.480	R\$97.392.686	R\$74.979.051	R\$121.987.912

Caso fosse incorporado apenas o tratamento de pacientes com CCRm de risco intermediário/alto com pembrolizumabe/axitinibe, numa progressão de mercado de 10% a 50% em cinco anos, o impacto incremental variaria

de 26 a 118 milhões ao longo de cinco anos (Tabela 27). A incorporação apenas do tratamento nivolumabe/ipilimumabe resultaria em um custo incremental de 26,5 a 125 milhões (Tabela 28).

Tabela 27. Impacto orçamentário com o cenário 3

Cenário proposto	2022	2023	2024	2025	2026
nivo_ipi	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
pembro_axi	R\$36.501.668,83	R\$85.938.534,26	R\$136.912.886,91	R\$19.897.397,69	R\$19.546.013,46
Sunitinibe	R\$75.587.905,71	R\$85.642.177,17	R\$85.767.274,11	R\$189.023.358,17	R\$242.017.736,81
Pazopanibe	R\$26.946.214,15	R\$28.269.711,63	R\$25.549.240,15	R\$20.929.225,53	R\$15.395.237,54
cenário proposto	R\$139.035.788,69	R\$199.850.423,07	R\$248.229.401,17	R\$229.849.981,39	R\$276.958.987,81
Impacto incremental	R\$26.073.232	R\$62.384.898	R\$98.985.350	R\$74.682.331	R\$118.574.493

Tabela 28. Impacto orçamentário com o cenário 4

Cenário proposto	2022	2023	2024	2025	2026
nivo_ipi	R\$36.955.373,91	R\$82.221.698,95	R\$133.727.558,97	R\$189.616.796,50	R\$248.844.574,65
pembro_axi	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$19.897.397,69	R\$19.546.013,46
Sunitinibe	R\$75.587.905,71	R\$85.642.177,17	R\$85.767.274,11	R\$0,00	R\$0,00
Pazopanibe	R\$26.946.214,15	R\$28.269.711,63	R\$25.549.240,15	R\$20.929.225,53	R\$15.395.237,54
cenário proposto	R\$139.489.493,77	R\$196.133.587,75	R\$245.044.073,23	R\$230.443.419,73	R\$283.785.825,65
Impacto incremental	R\$26.526.937	R\$58.668.063	R\$95.800.022	R\$75.275.770	R\$125.401.331

O impacto orçamentário foi menor quando se restringia a população para pacientes com CCRm de risco intermediário/alto. Neste subgrupo de pacientes, as associações de fármacos apresentaram melhores resultados por comparação indireta que no subgrupo de baixo risco.

6. LIMITAÇÕES

O modelo utilizou números de incidência relatados pelo GLOBOCAN para CCR no Brasil. Embora inclua parâmetros brasileiros (taxas de incidência e populações de linha de base), parâmetros específicos da doença, como a porcentagem de pacientes com doença avançada e/ou de risco intermediário a alto, foram obtidos a partir da literatura e não são específicas do país. O método epidemiológico utilizado na análise tem a vantagem de estimar de forma abrangente todos os indivíduos que poderiam se beneficiar do tratamento em avaliação, no entanto o número calculado de pacientes tende a ser maior. Assim, a presente análise possivelmente estaria superestimada.

A avaliação de impacto orçamentário baseou-se em cenários, um de referência e os outros quatro comparadores, no entanto estes foram projetados de forma arbitrária podendo não representar a realidade.

A sobrevida global foi estimada utilizando parâmetros internacionais com plausibilidade clínica das extrapolações em cinco anos, no entanto, pode não representar fidedignamente a população brasileira.

7. REFERÊNCIAS

1. Global Cancer Observatory -GLOBOCAN. Cancer Tomorrow [Internet]. [cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/home>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA TEIE, SAÚDE DDGEIDTE, TECNOLOGIAS CDAEM DE. Relatório de recomendação N° 541:Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 19]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf
3. Perrin A, Sherman S, Pal S, Chua A, Gorritz M, Liu Z, et al. Lifetime cost of everolimus vs axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma who failed prior sunitinib therapy in the US. *Journal of Medical Economics*. 2015 Mar 1;18(3):200–9.
4. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. Vol. 373, *The Lancet*. Elsevier; 2009. p. 1119–32.
5. Nardi AC, Zequi S de C, Clark OAC, Almeida JC, Glina S. Epidemiologic characteristics of renal cell carcinoma in Brazil. *International Braz J Urol*. 2010 Mar;36(2):151–7.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):722–31.
7. Meirelles IO, Couto DHN, Da Costa RS. Cost-effectiveness between pazopanib and sunitinib for metastatic renal cancer from the perspective of the Brazilian Unified National Health System. *Cadernos de Saude Publica*. 2019;35(8).

