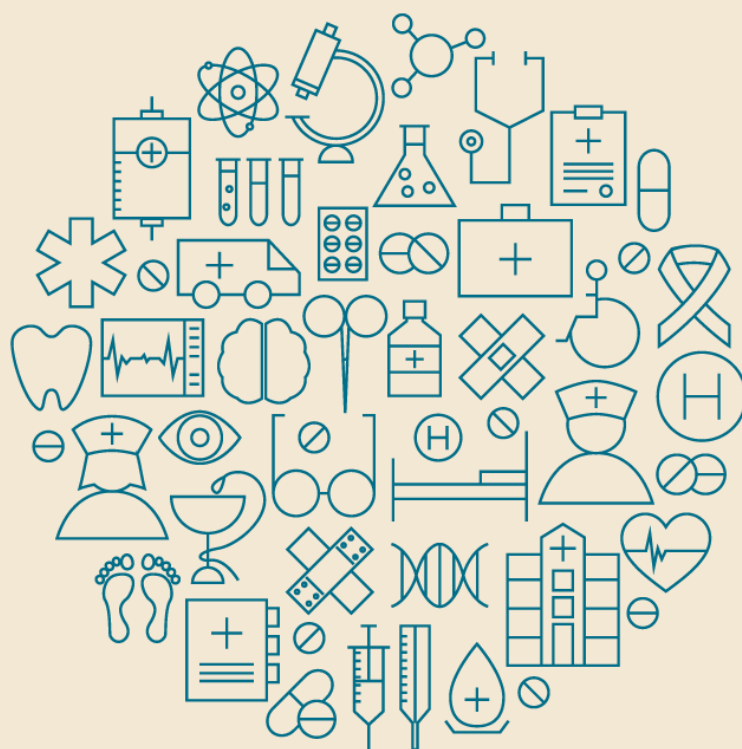


# INLYTA® (axitinibe) para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático



**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**  
**Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos**  
**Gerência Geral de Regulação Assistencial**  
**Gerência de Assistência à Saúde**

**INLYTA<sup>®</sup> (axitinibe) para o tratamento de segunda  
linha do carcinoma de células renais metastático**

**Elaborado por:**

Hospital Alemão Oswaldo Cruz - HAOC

**Rio de Janeiro - RJ**

**Agosto/2020**

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

## SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica .....	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	8
3.2. Tratamento recomendado.....	14
3.3. Necessidades médicas não atendidas .....	22
3.4. Impacto Econômico <sup>1</sup> .....	22
4. A Tecnologia .....	25
4.1. Descrição .....	25
4.2. Ficha técnica .....	25
5. Análise da evidência.....	27
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	27
5.2. Avaliação crítica da demanda .....	30
5.3. Resultados dos estudos incluídos .....	38
5.3.1. Ensaios clínicos randomizados .....	39
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES) .....	44
5.4.1. Avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente .....	44
5.4.2. Análise crítica da avaliação de custo-efetividade.....	45
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO) .....	47
5.5.1. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente .....	47

5.5.2. Análise crítica da análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente .....	50
5.6. Avaliação por outras agências de ATS .....	51
5.7. Implementação .....	52
5.8. Considerações finais.....	52
6. Referências .....	54
7. ANEXOS .....	5

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Subtipos de carcinoma de células renais. ....	9
Figura 2. Sistema de estadiamento TNM – Tumor primário. ....	11
Figura 3. Sistema de estadiamento TNM- linfonodos, metástases e agrupamento TNM. ....	12
Figura 4. Estratificação prognóstica pela ferramenta UISS. ....	13
Figura 5. Estratificação prognóstica no CCR metastático segundo sistemas mskcc e imdc. ....	14
Figura 6. Fluxograma de tratamento em 1ª linha do CCRm de células claras proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. ....	17
Figura 7. Fluxograma de tratamento em 2ª linha do CCRm de células claras proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. ....	18
Figura 8. Fluxograma de tratamento em 1ª linha do CCRm de células não claras proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. ....	18
Figura 9. Fluxograma de tratamento em 1ª linha do CCRm de células claras proposto pela <i>European Society for Medical Oncology</i> . ....	19
Figura 10. Fluxograma de tratamento em 2ª linha do CCRm de células claras proposto pela <i>European Society for Medical Oncology</i> . ....	20
Figura 11. Fluxograma de tratamento em 3ª linha do CCRm de células claras proposto pela <i>European Society for Medical Oncology</i> . ....	20
Figura 12. Fluxograma de tratamento em 1ª linha do CCRm de células não claras proposto pela <i>European Society for Medical Oncology</i> . ....	21
Figura 13. Fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo proponente. ....	29
Figura 14. Fluxograma de seleção dos estudos (PRISMA). ....	38
Figura 15. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (RoB 2.0 da Colaboração Cochrane). ....	43

Figura 16. Economia gerada pela incorporação do axitinibe (dados do proponente). .....49

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Identificação da proposta de atualização do rol analisada no presente documento. ....	5
Quadro 2. Pergunta estruturada apresentada pelo proponente para elaboração do relatório (PICO). .....	27
Quadro 3. Estratégias de busca por bases de dados apresentadas pelo proponente.....	28
Quadro 4. Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.....	33
Quadro 5. Pergunta estruturada (PICO) para nova revisão sistemática. ....	34
Quadro 6. Estratégias de busca da revisão sistemática apresentada pelo parecerista.....	35
Quadro 7. Estudos excluídos e justificativa para exclusão.....	36
Quadro 8. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do axitinibe do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente. ....	45
Quadro 9. Estimativa de população elegível apresentada pelo proponente.....	48
Quadro 10. Custos individuais e mensais dos medicamentos apresentados pelo proponente. ....	49
Quadro 11. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente. ....	49

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo 1. Análise de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.	
Anexo 2. Quadro-resumo das características e dos resultados dos estudos incluídos.	
Anexo 3. Avaliação da qualidade da evidência dos ensaios clínicos randomizados incluídos.	

Anexo 4. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 5. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 6. Declaração de potenciais conflitos de interesses.

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

## 1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do INLYTA® (axitinibe) para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático, visando avaliar sua incorporação no Rol (**Quadro 1**).

**Quadro 1.** Identificação da proposta de atualização do rol analisada no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.21211Q*S349Ic	9565049	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)



## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Axitinibe (Inlyta®)

**Indicação:** Tratamento em segunda linha do carcinoma de células renais metastático.

**Introdução:** O carcinoma de células renais (CCR) está entre os 10 cânceres mais frequentes nos países ocidentais. Dentre os pacientes diagnosticados com CCR, 20% a 30% já apresentam a doença metastática. No estágio avançado, o CCR é altamente resistente aos tratamentos convencionais, com uma taxa de sobrevida em 5 anos que varia entre 0% a 10%. Trata-se de uma forma agressiva de câncer e está associada a significativa morbimortalidade. Atualmente, são necessárias novas terapias que apresentem aumento significativo na sobrevida livre de progressão (SLP) e na sobrevida global (SG), com baixa toxicidade, possibilitando a manutenção da qualidade de vida.

**Pergunta:** O uso de axitinibe no tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático é mais eficaz (em termos de SLP, SG, TRO e qualidade de vida relacionada à saúde) e seguro do que everolimo, sorafenibe e nivolumabe no âmbito da Saúde Suplementar?

**Evidências científicas:** A revisão sistemática do proponente incluiu um total de dez referências, das quais cinco, referentes a um único estudo, tinham grupo comparador. As demais eram referentes a estudos clínicos de fase 2, sem braço comparador. A revisão apresentada teve diversas inadequações, motivo pelo qual foi realizada nova busca por evidências. Nesta, apenas quatro estudos foram incluídos, sendo três publicações do estudo pivotal do axitinibe (AXIS) e um estudo com metodologia semelhante ao AXIS que incluiu apenas pacientes asiáticos. As publicações do estudo AXIS evidenciaram que o axitinibe resultou em um ganho de sobrevida mediano de cerca de 2 meses quando comparado ao sorafenibe, com redução de risco de progressão da doença ou morte de 34%. Maior proporção de pacientes do grupo axitinibe apresentou resposta objetiva (19% a 23% vs. 9% a 12%, respectivamente). O axitinibe não resultou em ganhos de sobrevida global ou melhoria no estado de saúde avaliado por paciente. No estudo que incluiu apenas pacientes asiáticos, o grupo que recebeu axitinibe teve SLP mediana de 6,5 meses, enquanto o que recebeu sorafenibe, de 4,8 meses. A taxa de resposta objetiva foi de 23,7% e de 10,1% para os grupos axitinibe e sorafenibe, respectivamente. Também não foram observadas melhorias no estado de saúde dos pacientes. Os estudos apresentaram risco de viés moderado a alto e a qualidade do corpo de evidências foi baixa para os desfechos de SG, eventos adversos e TRO; e muito baixa para SLP e estado de saúde.

**Avaliação econômica:** O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade por meio de um modelo de Markov que representasse pacientes com CCR metastático em segunda linha de tratamento. A análise considerou um horizonte temporal de cinco anos e foi feita sob a perspectiva da ANS. Everolimo, sorafenibe e axitinibe foram as estratégias comparadas. Como desfecho de efetividade, utilizou-se SLP e SG. Para os parâmetros de custo, foram considerados os custos das terapias e do tratamento de eventos adversos. Na comparação axitinibe – sorafenibe, a RCEI foi de R\$ 394.216,60 e na comparação axitinibe – everolimo, de R\$ 928.003,95 (unidades de medida de efetividade não fornecidas).

**Avaliação de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário em cinco anos incluiu um único comparador, o nivolumabe. Nesta análise, foram apresentados dois cenários: o de referência, em que 100% dos pacientes elegíveis receberiam nivolumabe; e o alternativo, que considerou a incorporação do axitinibe, com quotas de mercado de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%. Apenas os custos de aquisição dos medicamentos foram considerados. Com base nestes parâmetros, a análise de impacto orçamentário incremental evidenciou economia de R\$ 193.175.277,00 em cinco anos. Entretanto, a AIO apresenta limitações relacionadas principalmente à estimativa da população elegível e à fonte de obtenção dos custos.

**Experiência internacional:** As agências NICE e SMC recomendam o uso de axitinibe para tratamento em segunda linha de CCR metastático, desde que sejam cumpridos os acordos de preço feitos para o esquema de acesso ao tratamento. O PBAC recomenda o uso de axitinibe para esta indicação, mas é condicional ao seu custo, que deve ser inferior ao do everolimo. O CADTH também recomenda o uso do axitinibe.

**Considerações Finais:** A busca na literatura identificou comparações diretas apenas entre axitinibe e sorafenibe. O axitinibe resultou em ganhos modestos de SLP e maior proporção de pacientes apresentaram resposta ao tratamento quando comparado ao sorafenibe. Não foram observados benefícios em sobrevida global ou estado de saúde. A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do axitinibe para tratamento de pacientes com carcinoma de células renais metastático em segunda linha de tratamento é baseada em revisões sistemáticas com meta-análises diretas e indiretas, com nível de evidência baixo para os desfechos de SG, eventos adversos e TRO; e muito baixo para SLP e estado de saúde. As evidências apresentadas pela análise de custo-efetividade são pouco informativas para a tomada de decisão, já que incluiu comparadores não disponíveis no rol de procedimentos da ANS. Embora a AIO apresentada tenha evidenciado economias em cinco anos com

a incorporação do axitinibe, os resultados devem ser interpretados com cautela, considerando as limitações na metodologia empregada para sua estimativa.

### **3. CONDIÇÃO CLÍNICA**

#### **3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos**

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018 o câncer de rim era o 15º mais incidente no mundo, representando 2,2% de todos os diagnósticos de câncer. Em termos de mortalidade, foi responsável por 1,8% do número de mortes por doença oncológica, ocupando o 17º lugar. A prevalência em cinco anos estimada foi de 13,44 para 100.000 habitantes (WHO, 2019).

No Brasil, não foram localizados dados oficiais de incidência, mortalidade e prevalência de câncer de células renais, por não figurarem entre os cânceres mais incidentes. Entretanto, em uma notícia publicada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de células renais tem incidência estimada de 7 a 10 casos para 100.000 habitantes e representa 2% a 3% de todas as neoplasias malignas do adulto (INCA, 2019).

Fatores de risco para a doença incluem tabagismo, obesidade, hipertensão e doença renal crônica associada a doença renal terminal. Ademais, há uma predominância do sexo masculino e o pico da incidência ocorre entre a sexta e a sétima décadas de vida (COHEN; MCGOVERN, 2005).

Existem diferentes tipos de carcinoma de células renais, bastante diferentes quanto às suas características histológicas (JONASCH; GAO; RATHMELL, 2014; MUGLIA; PRANDO, 2015). Os principais tipos são os carcinomas de células claras, papilífero e cromóforo, correspondendo a 90% de todos os CCR (**Figura 1**) (MUGLIA; PRANDO, 2015).

**Figura 1.** Subtipos de carcinoma de células renais.

Subtipo	Incidência	Néfron proximal, epitélio tubular	Idade	Padrão de sinal/densidade	Comportamento biológico	Padrão hemodinâmico após contraste	Associações e predisposições
Células claras	75%	Néfron distal, epitélio tubular	Acima de 50 anos	Densidade/sinal heterogêneos	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	Hipervascular	Von Hippel-Lindau (25–45%), esclerose tuberosa (2%)
Papilífero	10%	Distal nephron, tubular epithelium	Acima de 50 anos	Baixo sinal T2, hipodenso	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	Hipovascular	CCR papilífero hereditário
Cromóforo	5%	Néfron distal, células intercalares dos túbulos distais	Acima de 50 anos	Hipodenso, sinal intermediário	Baixa mortalidade (10%)	Hipovascular	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (em associação com oncocitomas)
Cístico-sólido	1–4%	Semelhante ao células claras, sem nódulos sólidos	Quarta e quinta décadas de vida	Alto sinal T2, densidade líquida	Indolente, sem metástases	Realce de porções sólidas e septos	Predomínio no gênero masculino
Dutos coletores (Bellini)	1%	Túbulos coletores	Acima de 50 anos	Baixo sinal T2, heterogêneo	Muito agressivo, mortalidade de 70% em dois anos	Hipovascular	Discreto predomínio no gênero masculino
Medular	1%	Néfron distal	Segunda e terceira décadas de vida	Heterogêneo, infiltrativo	Extremamente agressivo	Hipovascular	Associado a anemia falciforme
Translocação Xp11	Raro	Néfron distal/proximal, pode se assemelhar ao papilífero ou células claras	Crianças (primeira infância)	Hipodenso, sinal intermediário T2	Indolente	Hipovascular	Gene TFE3 envolvido em sua gênese
Tubulomucinoso e de células fusiformes	Raro	Néfron distal, células tubulares	Quarta e quinta década de vida	Discreto hipersinal T2, pode ter cicatriz central	Crescimento lento, metástases raras	Hipovascular	Predomínio no gênero feminino
Associado a neuroblastoma	Raro	Epitélio tubular proximal	Adolescência (média: 13 anos)	Hipodenso, sinal intermediário T2	Indolente	Hipovascular	História pregressa de neuroblastoma
Não classificado	4–6%	Variável	Variável	Variável	High mortality	Variável	—

Fonte: (MUGLIA; PRANDO, 2015).

O CCR de células claras é o subtipo mais comum e ocorre de forma esporádica em cerca de 95% dos casos. Nos 5% restantes, estão associados a doenças hereditárias, como a Síndrome de Von Hippel-Lindau e a esclerose tuberosa (MUGLIA; PRANDO, 2015). Sua ocorrência está associada à supressão do gene de Von Hippel-Lindau (*VHL*). Este gene produz a proteína VHL, supressora de tumores pela inibição de genes responsáveis pela produção de proteínas envolvidas na angiogênese, crescimento celular, absorção de glicose e balanço acidobásico. A ausência de VHL resulta na expressão aumentada destas proteínas, criando um ambiente adequado para a proliferação de células epiteliais (COHEN; MCGOVERN, 2005).

O CCR papilífero é o segundo tipo mais comum, sendo composto por dois subtipos (tipos 1 e 2) distintos quanto à sua histologia, comportamento biológico e prognóstico (JONASCH; GAO; RATHMELL, 2014; MUGLIA; PRANDO, 2015). Sua ocorrência está associada a duas síndromes familiares. Mutações no proto-oncogene *MET* e nos receptores de fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) predisõem ao CCR papilar multifocal do tipo 1; Leiomiomatose e CCR hereditária (HLRCC), causada por mutações no gene fumarato hidratase (*FH*), aumentam o risco para o CCR papilífero familiar do tipo 2. Mutações nos genes *SETD2* e *CDKN2A* e fusões de *TFE3* também estão associadas à expressão do tipo 2 (JONASCH; GAO; RATHMELL, 2014; ESCUDIER et al., 2019). Embora casos esporádicos também sejam classificados

nos subtipos 1 e 2, ainda não se sabe se os indivíduos apresentam as mesmas mutações dos casos hereditários (JONASCH; GAO; RATHMELL, 2014).

A maioria dos CCR cromóforos está associada a perdas parciais ou totais de cromossomos. Quando hereditário, está associado à Síndrome de Birt-Hogg-Dube, causada por mutações germinativas do gene da foliculina (*FLCN*) (JONASCH; GAO; RATHMELL, 2014).

### **Diagnóstico**

O CCR geralmente é silencioso por um período prolongado, sendo que apenas 10% dos pacientes apresentam a tríade clássica de sintomas – hematúria, dor lombar e massa lombar, sendo que pacientes com manifestações geralmente apresentam doença avançada (PERAZELLA; DREICER; ROSNER, 2018). Muitos casos de CCR são identificados de modo incidental durante a realização de exames radiológicos (MUGLIA; PRANDO, 2015; PERAZELLA; DREICER; ROSNER, 2018; ESCUDIER et al., 2019). Outros sintomas inespecíficos frequentemente associados ao CCR incluem perda de peso, hipertensão, sudorese noturna, mal estar, fadiga e anemia (COHEN; MCGOVERN, 2005; PERAZELLA; DREICER; ROSNER, 2018).

O diagnóstico é feito por meio de exames de imagem, incluindo tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RNM). O método preferencial é a TC com contraste do rim, que permite a detecção e o estadiamento do RCC, fornecendo informações para o planejamento do tratamento. A RNM pode ser considerada para pacientes alérgicos a contraste ou que apresentem contraindicações à TC (PERAZELLA; DREICER; ROSNER, 2018; ESCUDIER et al., 2019).

A biópsia percutânea é um procedimento minimamente invasivo que permite discriminar massas renais benignas de malignas e estratificar o risco pela graduação do tumor (PERAZELLA; DREICER; ROSNER, 2018). O exame anatomopatológico permite determinar o subtipo histológico de CCR, fundamentais para avaliação do prognóstico e determinação da terapêutica (MUGLIA; PRANDO, 2015; ESCUDIER et al., 2019).

À suspeita de CCR, exames como creatinina sérica, hemograma completo, lactato desidrogenase, proteína C-reativa e cálcio sérico corrigido devem ser solicitados, já que alguns destes testes também são utilizados para avaliação de prognóstico e risco (COHEN; MCGOVERN, 2005; ESCUDIER et al., 2019). Exames de imagem adicionais devem ser feitos com o objetivo de identificar metástases locais ou distantes (ESCUDIER et al., 2019).

## Estadiamento, avaliação de risco e prognóstico

O Ministério da Saúde, em suas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do carcinoma de células renais (BRASIL, 2014a), e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)(SCHUTZ et al., 2020) recomendam que o estadiamento do CCR seja feito por meio do sistema TNM conforme **Figuras 2 e 3**.

**Figura 2.** Sistema de estadiamento TNM – Tumor primário.

### Tumor primário

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor $\leq 7$ cm, limitado ao rim
T1a	Tumor $\leq 4$ cm, limitado ao rim
T1b	Tumor $> 4$ cm e $\leq 7$ cm, limitado ao rim
T2	Tumor $> 7$ cm, limitado ao rim
T2a	Tumor $> 7$ cm e $\leq 10$ cm, limitado ao rim
T2b	Tumor $> 10$ cm, limitado ao rim
T3	Tumor se estende aos vasos renais ou tecidos perinefréticos, mas não invade a glândula adrenal e não ultrapassa a fáscia de Gerota
T3a	Tumor se estende para dentro da veia renal, ou seus segmentos, ou invade o sistema pielocalicial, ou invade a gordura perirrenal ou a gordura do seio renal, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota nem invade a glândula suprarrenal ipsilateral
T3b	Tumor se estende até a veia cava inferior abaixo do diafragma
T3c	Tumor se estende até a veia cava inferior acima do diafragma, ou invade a parede da veia renal
T4	Tumor se estende além da fáscia de Gerota (incluindo extensão contígua à glândula adrenal ipsilateral)

**Fonte:** (SCHUTZ et al., 2020).

**Figura 3.** Sistema de estadiamento TNM- linfonodos, metástases e agrupamento TNM.

### Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástases para LFN regionais
N1	Metástases para LFN regionais

### Metástases

M	Definição
M0	Ansência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

### Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1/T2	N1	M0
	T3	N0/N1	M0
IV	T4	Qualquer	M0
	Qualquer	Qualquer	M1

**Fonte:** (SCHUTZ et al., 2020).

No que tange à avaliação do prognóstico, a *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda o uso dos fatores validados pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP, do inglês *International Society of Urologic Pathology*) e pela classificação da CCR pela OMS. Para determinação do prognóstico, são considerados: subtipo histológico do tumor; graduação nucleolar dos subtipos de células claras e papilares segundo a graduação da ISUP; diferenciação rabdoide ou sarcomatoide que define tumor de grau 4; presença de necrose; presença de invasão vascular microscópica; o estadiamento patológico pelo sistema TNM; e descrição do tecido renal não neoplásico (DELAHUNT et al., 2013; ESCUDIER et al., 2019).

O Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a) e a SBOC (SCHUTZ et al., 2020) recomendam que a avaliação do prognóstico seja feita por meio da ferramenta *University of California, Los Angeles Integrated Staging System* (UISS), que considera estágio, grau do tumor e *performance status* (PATARD et al., 2004) (**Figura 4**). Já para doença metastática, a SBOC (SCHUTZ et al., 2020) recomenda o uso dos sistemas propostos pelo *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)(MEKHAIL et al., 2005) e *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC)(HENG et al., 2013) (**Figura 5**).

**Figura 4.** Estratificação prognóstica pela ferramenta UISS.

Grupo de pacientes	Grupo prognóstico	Estágio T	Grau de Fuhrman	ECOG PS	Sobrevida câncer específica em 5 anos
Doença localizada (N0M0)	Risco baixo	1	1-2	0	91,1%
	Risco intermediário	1	1-2	$\geq 1$	80,4%
		1	3-4	Qualquer	
		2	Qualquer	Qualquer	
		3	1	Qualquer	
		3	2-4	Qualquer	
	Risco alto	3	2-4	$\geq 1$	54,7%
		4	Qualquer	Qualquer	
Doença metastática	Risco baixo	N1M0	Qualquer	Qualquer	32%
		N2M0/M1	1-2	0	
	Risco intermediário	N2M0/M1	1-2	$\geq 1$	19,5%
			3	0, 1 ou $>$	
			4	0	
	Risco alto	N2M0/M1	4	$\geq 1$	0

Fonte: (SCHUTZ et al., 2020).



**Figura 5.** Estratificação prognóstica no CCR metastático segundo sistemas MSKCC e IMDC.

Critérios prognósticos	
MSKCC	Intervalo entre diagnóstico e tratamento sistêmico < 1 ano
	KPS < 80%
	DHL > 1,5 LSN
	Cálcio sérico elevado (> LSN, corrigido pela albumina)
	Presença de anemia (Hb < LIN)
IMDC	Intervalo entre diagnóstico e tratamento sistêmico < 1 ano
	KPS < 80%
	Cálcio sérico elevado (> LSN, corrigido pela albumina)
	Presença de anemia (Hb < LIN)
	Neutrofilia (neutrófilos > LSN)
	Trombocitose (plaquetas > LSN)
Grupos de risco	
Risco baixo	Nenhum critério prognóstico
Risco intermediário	1 ou 2 critérios prognósticos
Risco alto	3+ critérios prognósticos

Fonte: (SCHUTZ et al., 2020).

### 3.2. Tratamento recomendado

A excisão cirúrgica constitui o tratamento primário do CCR. A escolha por esta abordagem dependerá do tamanho e da localização do tumor, do estadiamento pelo sistema TNM e outras considerações anatômicas especiais (COHEN; MCGOVERN, 2005; BRASIL, 2014a; ESCUDIER et al., 2019; SCHUTZ et al., 2020). Para pacientes com doença avançada, o tratamento pode ser cirúrgico (BRASIL, 2014a;

ESCUDIER et al., 2019) ou baseado em terapias sistêmicas como imunoterapia ou terapias-alvo (BRASIL, 2014a; ESCUDIER et al., 2019; SCHUTZ et al., 2020).

### **Tratamento cirúrgico**

O Ministério da Saúde indica a nefrectomia total como tratamento de escolha de acordo com as condições clínicas do paciente. As mesmas Diretrizes recomendam nefrectomia parcial para pacientes com tumores < 4 cm, tumores bilaterais, cistos renais, insuficiência renal e pacientes selecionados com tumores entre 4 e 7 cm, cuja localização permita ressecção com margem de segurança. Pacientes idosos e com risco de vida devido a comorbidades são candidatos à vigilância ativa. Em pacientes jovens, a decisão por vigilância ativa ou tratamento cirúrgico deve ser feita após exame histopatológico (BRASIL, 2014a).

De acordo com o *guideline* da ESMO, recomenda-se nefrectomia parcial para pacientes com tumores confinados ao rim de tamanho  $\leq 7$  cm. A cirurgia pode ser feita de modo aberto, por via laparoscópica ou assistida por robô. Em alguns casos, nefrectomia radical pode ser necessária. Entretanto, para pacientes com tumores bilaterais, rim único ou comprometimento de função renal, a nefrectomia parcial é o tratamento padrão. Pacientes com idade avançada, presença de comorbidades, com baixa expectativa de vida ou tumores < 40 mm são candidatos à vigilância ativa. No caso de tumores com tamanho > 7 cm, nefrectomia radical laparoscópica é recomendada. Em tumores localmente avançados (T3 e T4), nefrectomia total aberta é o procedimento de escolha, embora a técnica laparoscópica possa ser considerada. Adrenalectomia e esvaziamento de linfonodos é recomendada somente se houver evidência de comprometimento em TC de abdome (ESCUDIER et al., 2019).

### **Terapias adjuvante e neoadjuvante**

As DDT do Ministério da Saúde não recomendam tratamento adjuvante ou neoadjuvante para pacientes que tiveram a excisão completa do tumor renal (BRASIL, 2014a). A ESMO não apresenta posicionamento conclusivo quanto ao uso de terapia adjuvante e determina que a terapia neoadjuvante seja considerada somente em contexto de pesquisa clínica (ESCUDIER et al., 2019). A SBOC recomenda vigilância ativa ou tratamento adjuvante com sunitinibe após tratamento cirúrgico (SCHUTZ et al., 2020). Este medicamento apresentou benefícios em sobrevida livre de progressão, embora possa resultar em eventos adversos graves e não tenha resultado em ganhos em sobrevida global (ESCUDIER et al., 2019).

### **Doença metastática (CCRm)**

### *Cirurgia e terapia local*

As DDT do Ministério da Saúde recomendam inicialmente a nefrectomia total para o tratamento da doença avançada. A remoção precoce de metástases a distância também é recomendada nos casos de lesão única ou de comprometimento pulmonar oligometastático exclusivo. Radioterapia externa pode ser considerada para controle de sintomas locais ou de metástases ósseas ou cerebrais (BRASIL, 2014a). A ESMO indica que o tratamento local da doença metastática por nefrectomia citorrredutora ou outras abordagens locais (radioterapia, radiocirurgia, entre outras) não deve ser desconsiderado, devendo ser discutido entre a equipe multidisciplinar. Pacientes com boa capacidade funcional, com metástases isoladas ou oligometástases, ausência de progressão de doença com terapia sistêmica, metástase metacrônica com intervalo livre de doença > 2 anos, grau de Fuhrman baixo ou intermediário e ressecção completa, entretanto, têm sido associadas a desfechos favoráveis após tratamento local (ESCUDIER et al., 2019).

### *Terapia sistêmica*

O Ministério da Saúde recomenda quimioterapia paliativa para pacientes com doença irresssecável com prognóstico favorável ou intermediário e capacidade funcional preservada, sem metástases cerebrais ou eventos cardiovasculares recentes. A quimioterapia paliativa pode ser feita com citocinas (interferon-alfa e interleucina-2); agentes citotóxicos (5-fluorouracil, capecitabina, gencitabina, doxorubicina, e vimblastina); antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe); e inibidores da proteína *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR - everolimo ou tensirolimo) (BRASIL, 2014a).

A ESMO e a SBOC apresentam suas recomendações de tratamento sistêmico de acordo com o tipo de CCRm, estratificação de risco e linha de tratamento (ESCUDIER et al., 2019; SCHUTZ et al., 2020). A seguir serão apresentadas as linhas gerais das recomendações feitas por estas duas Instituições. Para maiores detalhes, favor consultar as diretrizes específicas.

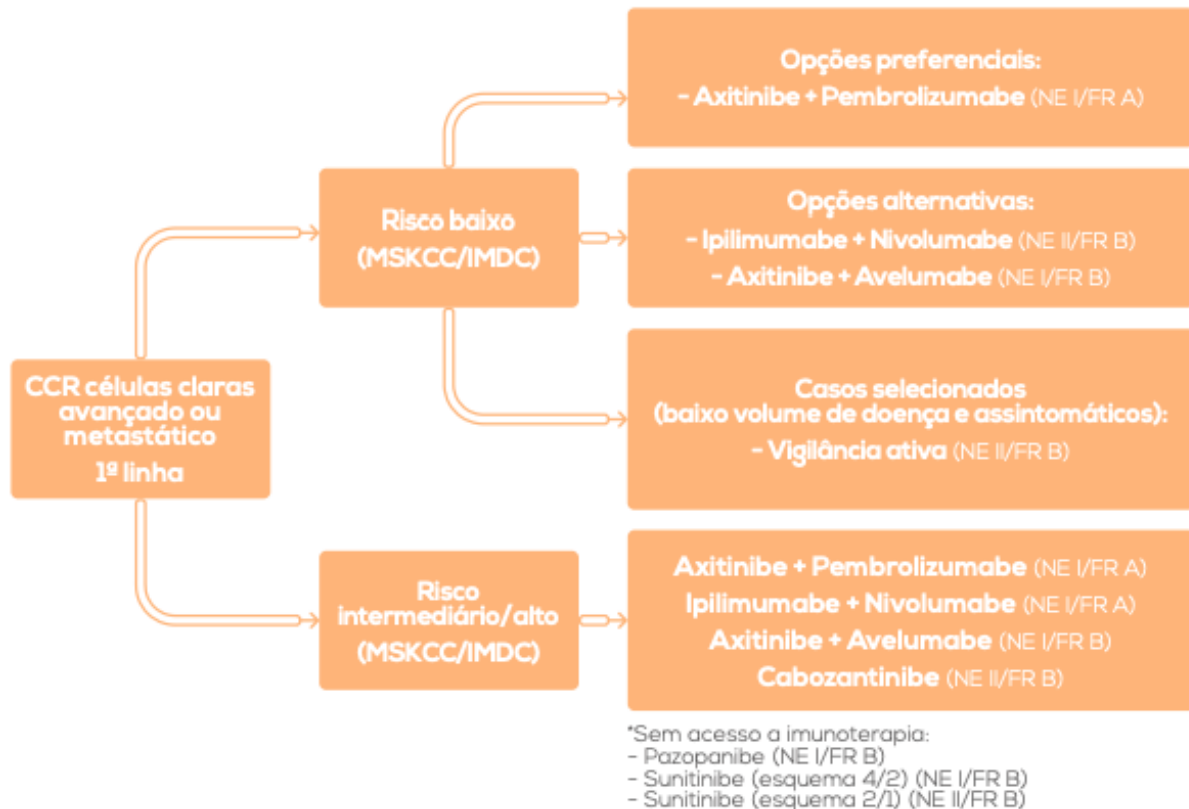
## **SBOC**

### Carcinoma de células renais claras

Na primeira linha de tratamento, pacientes com doença de baixo risco segundo classificação MSKCC/IMDC devem, preferencialmente, receber a associação axitinibe/ pembrolizumabe. Tratamentos alternativos incluem a associação de ipilimumabe/ nivolumabe ou axitinibe/ avelumabe.

Pacientes com baixo volume de doença e assintomáticos são candidatos a vigilância ativa. Quando há doença metastática de risco intermediário ou alto, pode-se considerar as mesmas terapias para risco baixo (com doses diferentes) ou cabozantinibe em monoterapia (SCHUTZ et al., 2020) (**Figura 6**).

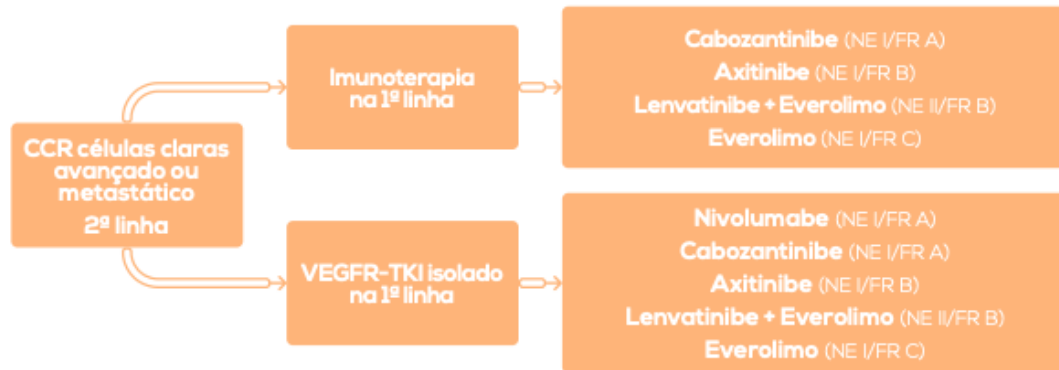
**Figura 6.** Fluxograma de tratamento em 1ª linha do CCRm de células claras proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.



**Fonte:** (SCHUTZ et al., 2020).

Na segunda linha de tratamento, pacientes que foram previamente tratados com imunoterapia podem receber cabozantinibe, axitinibe ou everolimo em monoterapia ou lenvatinibe associado ao everolimo. Pacientes que foram previamente tratados com VEGFR-TKI isolado também podem ser tratados com estes medicamentos ou, ainda, com nivolumabe (SCHUTZ et al., 2020) (**Figura 7**). Aqueles que apresentarem falha de tratamento em segunda linha, mas mantêm boa *performance status* podem ser tratados com opções de 1ª e 2ª linhas que não foram previamente utilizadas (SCHUTZ et al., 2020).

**Figura 7.** Fluxograma de tratamento em 2ª linha do CCRm de células claras proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.

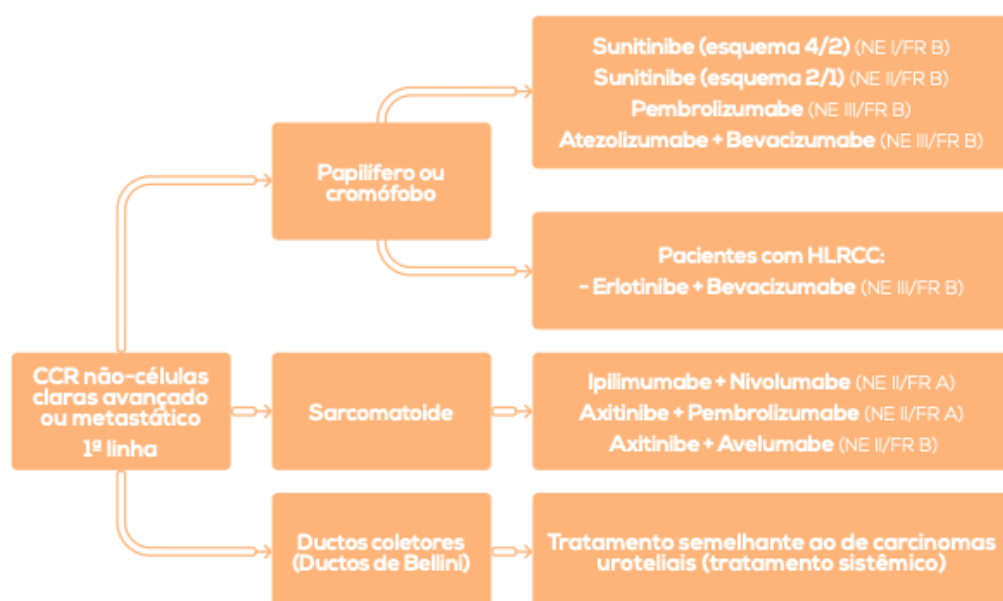


**Fonte:** (SCHUTZ et al., 2020).

#### Carcinoma de células renais não claras

Para estes pacientes a escolha do tratamento dependerá do subtipo histológico de CCR (SCHUTZ et al., 2020) e pode ser visto na **Figura 8**.

**Figura 8.** Fluxograma de tratamento em 1ª linha do CCRm de células não claras proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.



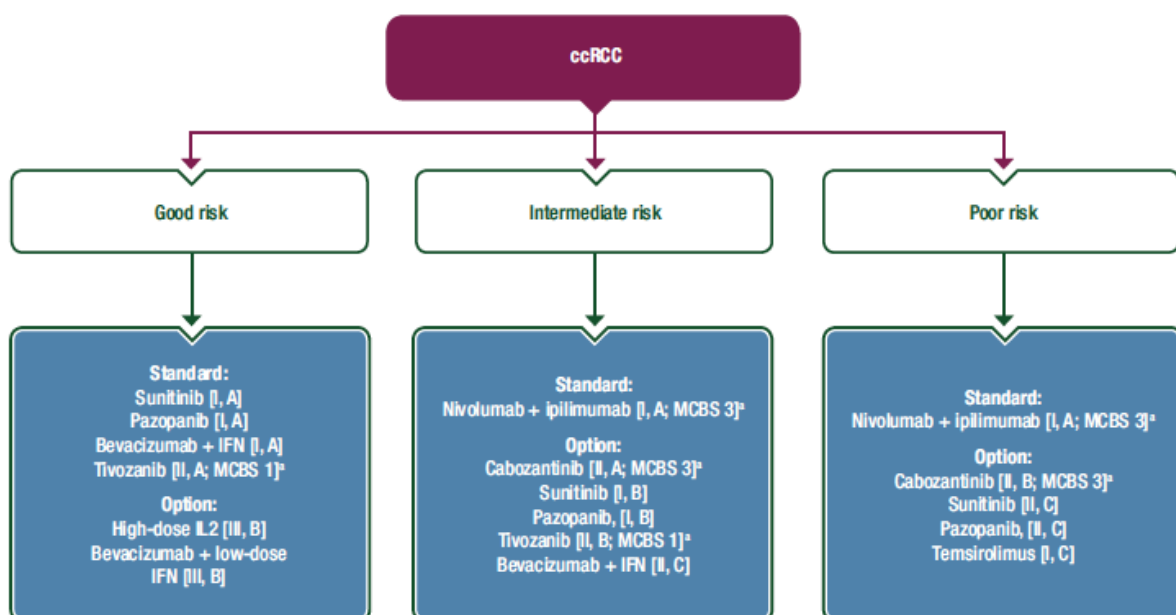
**Fonte:** (SCHUTZ et al., 2020).

## ESMO

### Carcinoma de células renais claras

Em primeira linha de tratamento, a ESMO recomenda agentes anti-VEGF (sunitinibe, pazopanibe ou bevacizumabe) combinados com interferon. Para pacientes com risco intermediário, a terapia de escolha é a combinação de nivolumabe e ipilimumabe. Entretanto, agentes anti-VEGF recomendados para pacientes com baixo risco e cabozantinibe também são opções terapêuticas viáveis. A associação nivolumabe + ipilimumabe também é a primeira escolha de tratamento de pacientes com alto risco. Cabozantinibe, tensiolimo e inibidores de tirosina-quinase são recomendados. Pacientes com má *performance status* devem receber somente cuidados paliativos (ESCUDIER et al., 2019) (**Figura 9**).

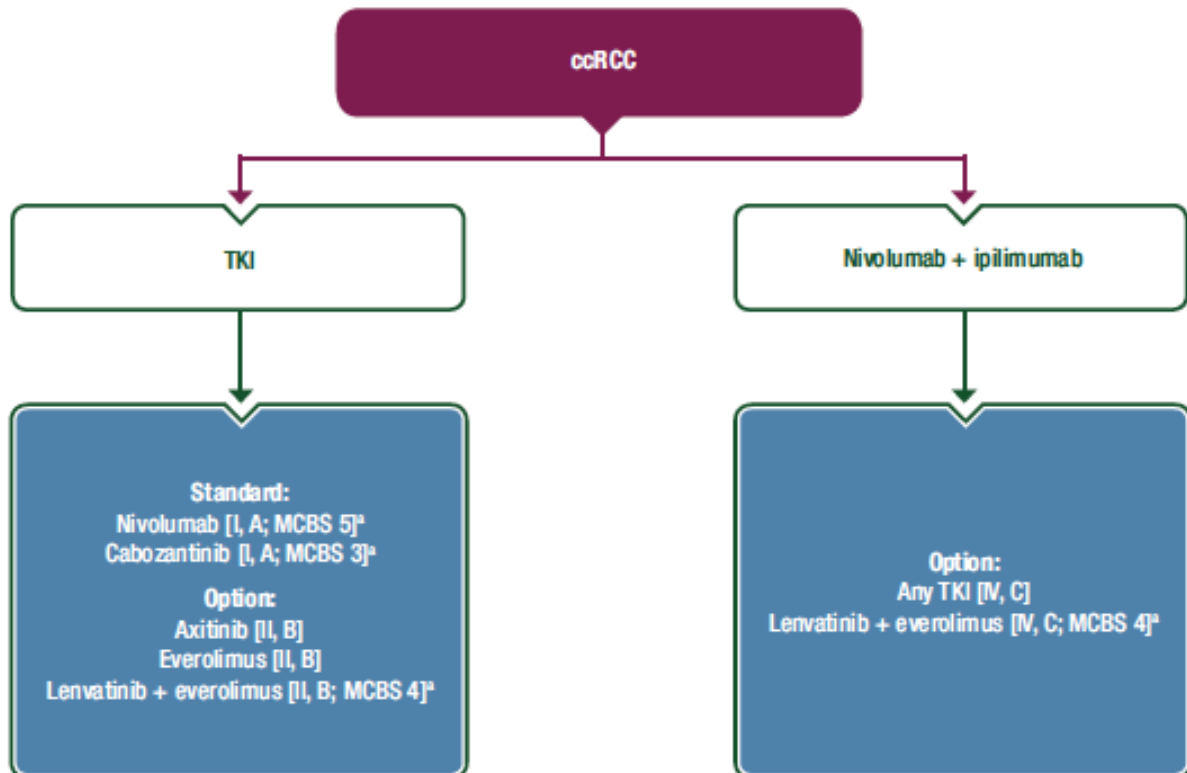
**Figura 9.** Fluxograma de tratamento em 1ª linha do CCRm de células claras proposto pela *European Society for Medical Oncology*.



**Fonte:** (ESCUDIER et al., 2019).

Em segunda linha de tratamento, a ESMO recomenda o uso de nivolumabe ou cabozantinibe, quando disponíveis. Caso contrário, pode-se considerar a associação de levatinibe + everolimo. Na indisponibilidade destas opções, a Sociedade recomenda o uso de everolimo ou axitinibe (ESCUDIER et al., 2019) (**Figura 10**).

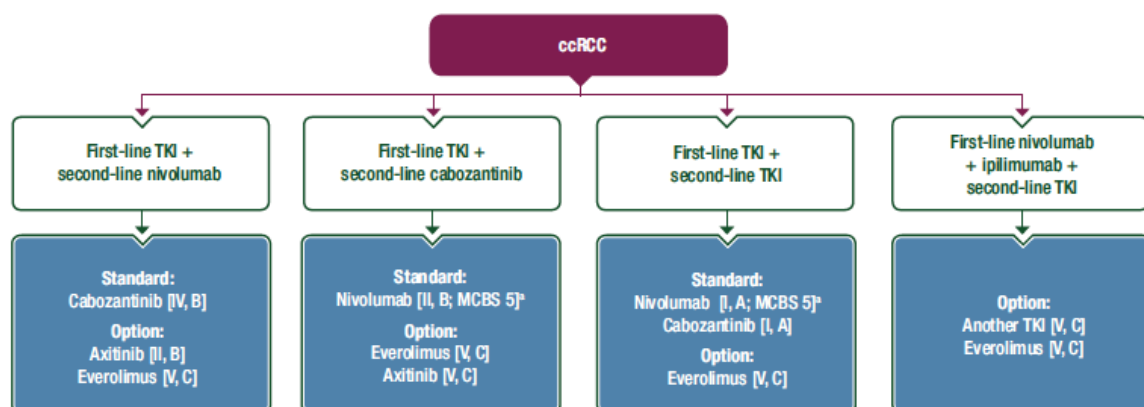
**Figura 10.** Fluxograma de tratamento em 2ª linha do CCRm de células claras proposto pela *European Society for Medical Oncology*.



**Fonte:** (ESCUDIER et al., 2019).

Na terceira linha de tratamento, a ESMO recomenda o uso de opções terapêuticas ainda não utilizadas em linhas anteriores (ESCUDIER et al., 2019), conforme mostra a **Figura 11**.

**Figura 11.** Fluxograma de tratamento em 3ª linha do CCRm de células claras proposto pela *European Society for Medical Oncology*.

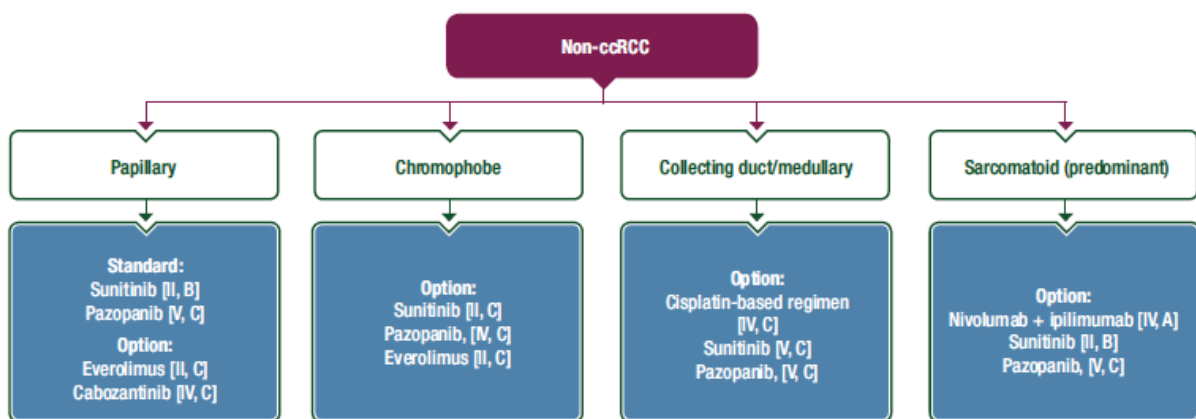


**Fonte:** (ESCUDIER et al., 2019).

### Carcinoma de células renais não claras

Segundo a ESMO, as evidências mais robustas favorecem o uso de sunitinibe em primeira linha de tratamento, embora outras opções terapêuticas everolimo, tensiolimo, pazopanibe, sorafenibe, entre outros também possam ser considerados. Com base na evidência disponível atualmente, não podem ser feitas recomendações de tratamento para além da primeira linha (**Figura 12**).

**FIGURA 12.** Fluxograma de tratamento em 1ª linha do CCRm de células não claras proposto pela *European Society for Medical Oncology*.



**Fonte:** (ESCUDIER et al., 2019).

### **Seguimento**

Segundo as Diretrizes do Ministério da Saúde, após tratamento cirúrgico, os pacientes devem ser acompanhados a cada três meses no primeiro ano, a cada seis meses no segundo ano e, anualmente, nos anos subsequentes. Os pacientes devem ser avaliados quanto a anamnese, exame físico, radiografia de tórax e ultrassom de abdome. A frequência de acompanhamento deve ser determinada caso a caso para pacientes expostos a tratamento radioterápico (BRASIL, 2014a).

A SBOC recomenda exame clínico e de imagem a cada três ou seis meses nos primeiros dois anos. Até o quinto ano, as avaliações devem ser feitas a cada seis a 12 meses e, nos anos subsequentes, seguimento anual com exame clínico. Exames de imagem devem ser solicitados apenas se houver suspeita de recidiva (SCHUTZ et al., 2020).



A ESMO recomenda acompanhamento com TC de tórax e abdome a cada três a seis meses nos primeiros dois anos em pacientes com doença de alto risco. Para pacientes com risco baixo, a Sociedade recomenda realização de tomografias anualmente. Já indivíduos com doença metastática em tratamento sistêmico devem ser avaliados a cada dois ou quatro meses com exames de imagem (ESCUDIER et al., 2019).

### **3.3. Necessidades médicas não atendidas<sup>1</sup>**

O câncer renal está entre os 10 cânceres mais frequentes nos países ocidentais, sendo que a incidência mundial aumenta em torno de 2% a cada ano (GUPTA et al., 2008; COURTNEY; CHOUEIRI, 2010; LJUNGBERG et al., 2011). Dentre os pacientes diagnosticados com CCR, 20% a 30% já apresentam a doença metastática. O CCRm é uma forma agressiva de câncer e está associado a significativas taxas de morbidade e mortalidade (GUPTA et al., 2008; COURTNEY; CHOUEIRI, 2010; LJUNGBERG et al., 2011; PATARD et al., 2011; ZUSTOVICH et al., 2011).

No estágio avançado, o CCR é altamente resistente aos tratamentos convencionais, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de apenas 0% a 10% (GUPTA et al., 2008; CELLA, 2009; ESCUDIER; ALBIGES, 2011; ESCUDIER; GORE, 2011; ZUSTOVICH et al., 2011). Apesar de haver, atualmente, uma variedade de terapias à base inibidores de tirosina-quinase para o tratamento de primeira linha do CCRm, aproximadamente, 20% a 25% dos pacientes tratados nesta fase não respondem a essas terapias (ESCUDIER; ALBIGES, 2011).

Para o tratamento de segunda linha, uma vez que a doença apresenta progressão adicional, deixando os pacientes em uma condição possivelmente pior, o aspecto de segurança se torna especialmente importante. Dessa forma, atualmente, existe necessidade de novas terapias que apresentem aumento significativo na sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta objetiva (TRO) e que não adicione toxicidade ao tratamento de CCRm, possibilitando, assim, a manutenção da qualidade de vida (QV) e fornecendo uma terapia individualizada aos pacientes acometidos por essa doença que não responderam ao tratamento prévio (COURTNEY; CHOUEIRI, 2010; ESCUDIER; ALBIGES, 2011).

### **3.4. Impacto Econômico<sup>1</sup>**

Em um estudo europeu de 2006, apresentou-se uma estimativa de custo associada ao câncer de células renais sob a perspectiva da sociedade no Reino Unido, na Espanha e na França. No período

---

<sup>1</sup> Extraído da revisão sistemática apresentada pelo proponente (p. 50).

considerado, houve um total de 124.357 casos, com impacto econômico de cerca de 2,35 bilhões de euros. Os custos relacionados à saúde variaram entre 66% e 89% dos custos totais, sendo o percentual restante referente a custos com perda de produtividade (LANG et al., 2006).

Em um estudo publicado em 2007 que avaliou impacto econômico do carcinoma de células renais nos Estados Unidos sob a perspectiva da sociedade, estimou-se que a prevalência anual de CCR seria de 109.500 casos. O impacto econômico total foi de aproximadamente 4,4 bilhões de dólares, dos quais 92,4% foram decorrentes de custos com saúde e a parcela restante, da perda de produtividade. Outros achados do estudo foram que o uso de recursos foi maior entre pacientes com idade inferior a 65 anos e com doença localizada (LANG et al., 2007).

Em uma revisão sistemática de 2011 que incluiu análises econômicas conduzidas entre os anos de 2000 e 2010, Shih e colaboradores encontraram que o impacto econômico do CCR foi variável, sendo que nos Estados Unidos, o impacto anual variou de 0,6 bilhões a 5,19 bilhões de dólares (SHIH et al., 2011).

Desde então, novos tratamentos foram desenvolvidos, sobretudo para a doença metastática, e considerando os elevados custos associados a estes medicamentos, é possível que o impacto do CCR seja maior nos dias de hoje. Com base nesta permissão, nova revisão sistemática sobre o tema foi publicada em 2019. Esta revisão incluiu estudos econômicos de metodologia variada (custo de doença e análises de custo e custo-efetividade). Em linhas gerais, os autores concluíram que os custos com o tratamento tenderam a ser maiores de acordo com a agressividade da terapia. Técnicas cirúrgicas minimamente invasivas não necessariamente resultaram em economias. Já os custos tratamento sistêmico apresentaram grande variabilidade de acordo com as opções terapêuticas avaliadas (CHIEN et al., 2019).

### **Considerações:**

O proponente apresentou um documento de revisão sistemática sem qualquer tipo de contextualização acerca da doença e do tratamento. Deste modo, a parte inicial, sobre a epidemiologia, caracterização, tratamento da doença e seguimento foi elaborada pelo parecerista, embasado em levantamento bibliográfico feito especificamente para esta seção. Questões relacionadas à necessidade médicas não atendidas e impacto econômico foram obtidas a partir das considerações feitas após apresentação dos resultados da revisão sistemática. Ademais, o proponente também não apresentou qualquer tipo de contextualização relacionada ao Sistema de Saúde

Suplementar (SSS), considerando os tratamentos atualmente disponíveis para estes pacientes, seja farmacológico ou cuidados de suporte.

## **4. A TECNOLOGIA**

### **4.1. Descrição**

O axitinibe é um inibidor potente e seletivo da tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Esses receptores estão implicados na angiogênese patológica, crescimento do tumor e progressão metastática do câncer. O axitinibe inibe potentemente a proliferação e sobrevivência das células endoteliais mediadas pelo VEGF. Também inibe a fosforilação do VEGFR-2 na vasculatura de tumores em xenoenxerto que expressavam o alvo *in vivo* e produziu adiamento do crescimento do tumor, regressão e inibição de metástases em vários modelos experimentais de câncer (WYETH, 2020).

### **4.2. Ficha técnica**

**Tipo:** MEDICAMENTO

**Princípio ativo:** Axitinibe

**Nome comercial:** Inlyta®

**Apresentação:** 1 mg em embalagens contendo 180 comprimidos revestidos ou 5 mg em embalagens contendo 60 comprimidos revestidos (WYETH, 2020).

**Detentor do registro:** Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA (WYETH, 2020).

**Fabricante:** Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg (WYETH, 2020).

**Indicação aprovada na Anvisa:** Inlyta® (axitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado de células claras após insucesso do tratamento sistêmico prévio com sunitinibe ou citocina (WYETH, 2020).

**Indicação proposta pelo proponente:** Tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático.

**Posologia e forma de administração:** A dose oral inicial recomendada de Inlyta® é de 5 mg duas vezes ao dia (WYETH, 2020).

**Patente:** PI 0809471-3 A2 – data de depósito em 25/03/2008 (válida).

**Contraindicações:** Inlyta® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao axitinibe ou a qualquer um de seus excipientes. O axitinibe não foi testado em pacientes < 18 anos (WYETH, 2020).

**Precauções:** Eventos de insuficiência cardíaca foram reportados com o uso de axitinibe. Deste modo, é necessária monitoração periódica de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca durante o tratamento. Hipertensão e crises hipertensivas ocorreram durante o tratamento com axitinibe. Antes de iniciar a terapia, pacientes hipertensos devem ter a pressão arterial bem controlada. Todos os pacientes devem ser monitorados para hipertensão e tratados de acordo com a necessidade. O uso de axitinibe pode estar associado à ocorrência de disfunção tireoidiana. Deste modo, deve-se monitorar a função tireoidiana antes e durante o tratamento. Em pacientes que tenham histórico de eventos tromboembólicos arteriais ou venosos ou que apresentem fatores de risco para desenvolvê-los, axitinibe deve ser usado com cautela. O tratamento com axitinibe pode resultar em alterações de hemoglobina, hematócrito e enzimas hepáticas, devendo ser monitoradas antes e durante a terapia. Em pacientes com disfunção hepática (classes Child-Pugh A ou B), recomenda-se redução de doses. O medicamento não foi testado em pacientes com disfunção hepática grave (Child-Pugh C). Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a evitar gravidez durante o tratamento. Estudos animais sugerem que o axitinibe pode causar danos fetais quando administrado durante a gravidez (Categoria D). A excreção de axitinibe no leite humano é desconhecida, devendo-se considerar descontinuar a lactação ou o tratamento, com base no estado clínico e as preferências da mãe (WYETH, 2020).

**Eventos adversos:** As reações adversas muito comuns ( $\geq 1/10$ ) observadas após o tratamento com axitinibe foram diarreia, cefaleia, hipertensão, fadiga, diminuição do apetite, náusea, perda de peso, disfonia, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (mão-pé), hemorragia, hipotireoidismo, vômito, proteinúria, tosse e constipação. Eventos como insuficiência cardíaca, hipertensão, aneurismas e dissecções arteriais, disfunção da tireoide, tromboembolismo arterial e venoso, elevação da hemoglobina ou hematócrito, hemorragia, perfuração gastrointestinal e formação de fístula, complicações na cicatrização de feridas, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, proteinúria e elevação das enzimas hepáticas também foram reportados, embora em menor frequência (WYETH, 2020).

## 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento para tratamento em segunda linha do carcinoma de células renais metastático, visando avaliar a sua incorporação no Sistema de Saúde Suplementar.

### 5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**.

**Quadro 2.** Pergunta estruturada apresentada pelo proponente para elaboração do relatório (PICO).

<b>População</b>	Pacientes adultos com carcinoma de células renais metastático (CCRm) e que falharam ao tratamento em primeira linha.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Axitinibe.
<b>Comparação</b>	Everolimo, sorafenibe ou nivolumabe.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde e perfil de segurança.
<b>Tipo de estudo</b>	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados.

**Pergunta:** O uso de axitinibe no tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático é mais eficaz e seguro que everolimo, sorafenibe e nivolumabe no âmbito da Saúde Suplementar?

Para responder à pergunta PICO, o proponente desenvolveu estratégias de busca para as bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Nestas bases, o proponente utilizou estratégias de busca que contemplaram ou não descritores controlados das bases de dados e filtros para ensaios clínicos randomizados.

Ademais, foram feitas buscas adicionais em páginas de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas, Google® e outras ferramentas *online*. Para estas buscas, não foram fornecidas informações sobre o método e o vocabulário utilizado. As referências dos estudos selecionados ainda foram avaliadas para capturar publicações relevantes.

O proponente forneceu a lista dos descritores e palavras-chave utilizados em cada base de dados e, no caso do PubMed, apresentou também os filtros para ECR utilizados na estratégia. A partir dos descritores, foram compostas as seguintes estratégias de busca:

**Quadro 3.** Estratégias de busca por bases de dados apresentadas pelo proponente.

<p><b>PUBMED</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ESTRATÉGIA - BUSCA SENSIBILIZADA PARA EC</b></li> </ul> <p>((("clear-cell metastatic renal cell carcinoma" [supplementary concept] or "clear cell rcc" or "cystic-multilocular variant" or "carcinoma, renal cell"[mesh]) and ("axitinib"[mesh] or "ag 013736" or "ag013736" or "ag-013736" or "inlyta")) ((randomized controlled trial[pt] or (controlled clinical trial[pt] or ("randomized controlled trials as topic"[mesh]) or ("random allocation"[mesh]) or ("double-blind method"[mesh]) or ("single-blind method"[mesh]) or (clinical trial[pt] or ("clinical trials as topic"[mesh]) or ("controlled clinical trials as topic"[mesh]) or ("clinical trial"[tw] or ((singl*[tw] or doubl*[tw] or trebl*[tw] or tripl*[tw]) and (mask*[tw] or blind*[tw])) or (("placebos"[mesh]) or placebo*[tw] or random*[tw] or ("research design"[mh:noexp]) or ("comparative study"[pt] or ("evaluation studies as topic"[mesh]) or "evaluation studies"[pt] or ("drug evaluation"[mesh]) or ("follow-up studies"[mesh]) or ("prospective studies"[mesh]) or ("multicenter study"[pt] or control*[tw] or prospectiv*[tw] or volunteer*[tw]) not (("animals"[mesh]) not ("humans"[mesh]))))</p> <p><b>Resultados: 159 títulos.</b></p>
<p><b>LILACS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES</b></li> </ul> <p>(tw:("Kidney Neoplasms" OR "Neoplasias Renales" OR "Neoplasias Renais" OR "Câncer dos Rins" OR "Câncer Renal")) AND (tw:("Axitinib" OR "Inlyta"))</p> <p><b>Resultados: 306 títulos</b></p>
<p><b>CRD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES</b></li> </ul> <p>("Axitinib" OR "Inlyta")</p> <p><b>Resultados: 12 títulos.</b></p>
<p><b>COCHRANE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES (REVISÕES COMPLETAS)</b></li> </ul> <p>("Carcinoma, Renal Cell") AND ("Axitinib" OR "Inlyta")</p> <p><b>Resultado: 2 títulos</b></p>

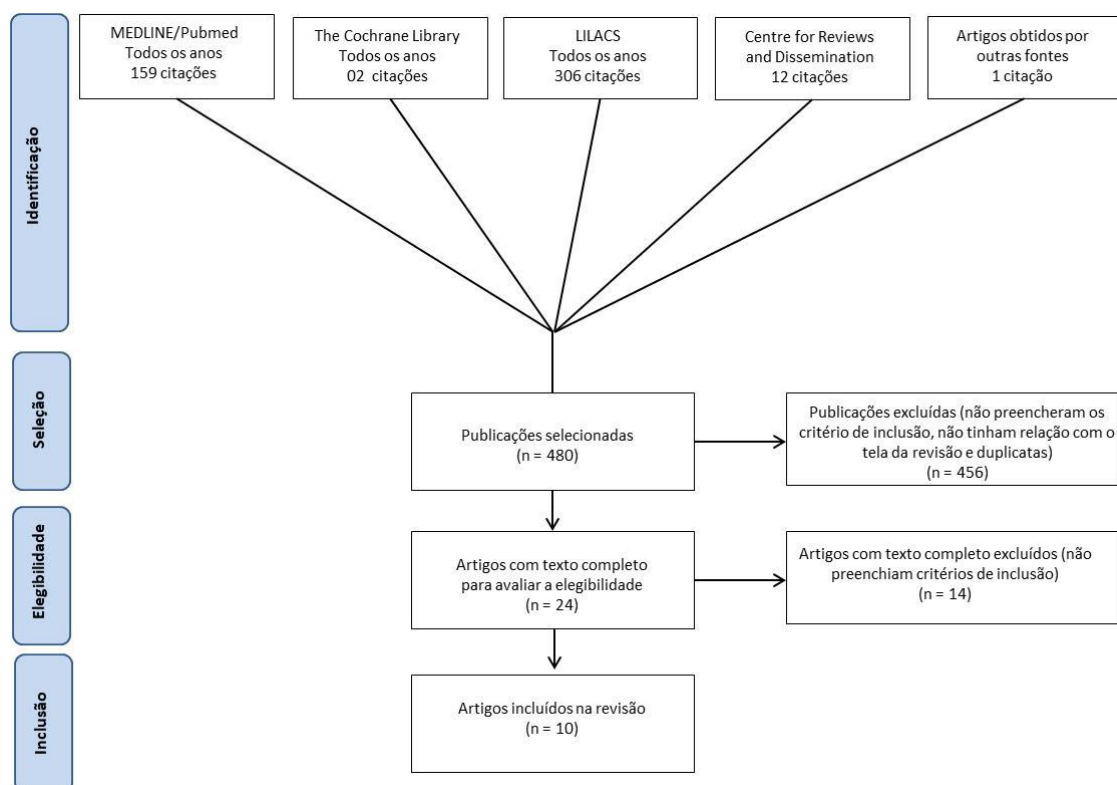
Para a seleção da evidência, foram considerados os seguintes critérios:

- Critérios de inclusão dos artigos: Meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos envolvendo pacientes adultos com carcinoma de células renais metastático e que falharam ao tratamento em primeira linha;
- Critério de exclusão de artigos: revisões narrativas, ensaios fase I, estudos de mundo real, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e relatos ou séries de casos.

Adicionalmente, o proponente ainda considerou estudos de mundo real como “outras evidências” com o objetivo de fornecer dados da prática clínica que possam corroborar com os resultados dos ECR incluídos.

O processo de seleção foi feito por dois revisores. As buscas nas bases de dados retornaram um total de 480 referências, das quais 10 foram incluídas após terem sua elegibilidade confirmada após a leitura do texto completo (**Figura 1**).

**FIGURA 13.** Fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo proponente.





O proponente apresentou o resultado dos estudos individualmente, de forma narrativa e em tabelas. Em ambas as apresentações houve riqueza de informações. Não foi feita meta-análise dos dados e não foi apresentado risco de viés dos estudos incluídos (ECR e observacionais). Os resultados dos estudos selecionados pelo proponente não foram reproduzidos neste documento.

## **5.2. Avaliação crítica da demanda**

Em termos gerais, o proponente identifica os documentos apresentados como (1) revisão sistemática, (2), análise de custo-efetividade e (3) análise de impacto orçamentário. Em todos eles, há identificação do responsável pela submissão, mas não há declaração de conflitos em nenhum dos documentos apresentados.

No que diz respeito à revisão sistemática, o proponente apresentou um resumo estruturado contendo todas as informações relevantes. Apenas não consta informação sobre o registro pois, provavelmente, a revisão sistemática foi feita apenas para fins de submissão à ANS para incorporação do axitinibe ao rol de procedimentos.

O proponente não apresentou uma introdução com contextualização da doença e das lacunas relacionadas ao tratamento dos pacientes para justificar a solicitação de incorporação da tecnologia. Quanto à estratégia PICO, o proponente definiu adequadamente cada componente, estruturando-os em uma pergunta de pesquisa pouco específica quanto à caracterização dos desfechos de interesse.

Talvez por não ter apresentado contextualização, não fica claro o motivo pelo qual o proponente escolheu everolimo, sorafenibe ou nivolumabe como comparadores. Em consulta às Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar, everolimo e sorafenibe constam como terapias antineoplásicas orais para o tratamento de outros tipos de câncer, mas não para CCR. De fato, nenhum medicamento via oral está disponível para o tratamento em segunda linha de câncer de rim. Deste modo, apenas o nivolumabe consta como opção terapêutica para estes pacientes.

Quanto à estratégia de busca, o proponente apresentou as fontes de informação e forneceu o vocabulário e as estratégias de busca utilizados nas bases de dados. As buscas foram feitas nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Chama atenção o fato de não ter sido realizada busca no Embase, importante na área de ciências biomédicas e farmacologia. Isso provavelmente se deve ao fato de ser uma base de acesso restrito. Entretanto, o proponente realizou buscas em um número adequado de bases, segundo a ferramenta AMSTAR-2, para avaliação da

qualidade metodológica de revisões sistemáticas (SHEA et al., 2017). Foram ainda realizadas buscas no Google®, *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde, embora não tenham sido fornecidas informações sobre as estratégias utilizadas nestes recursos. Houve ainda busca manual das referências dos estudos selecionados com intuito de garantir que todas as publicações relevantes fossem recuperadas.

No que diz respeito aos termos utilizados para compor a estratégia de busca, observou-se que apenas no PubMed e no LILACS foi utilizado o vocabulário controlado (MeSH e DeCS, respectivamente), em combinação com termos livres. Para as bases *The Cochrane Library* e CRD o proponente também poderia ter utilizado os descritores MeSH nas estratégias de busca.

Foram observadas discrepâncias quanto à composição das estratégias de busca em cada base de dados: no CRD, apenas termos referentes ao medicamento foram utilizados; na Biblioteca Cochrane, utilizou-se apenas um termo para a população, enquanto para as demais, outros sinônimos foram incluídos; no LILACS, apenas o descritor para câncer renal foi utilizado, quando também existe vocabulário controlado para carcinoma de células renais (utilizado na Cochrane e no PubMed); no PubMed, por sua vez, apenas descritores e palavras chave para carcinoma de células renais foi utilizado para população. Para intervenção, o proponente incluiu outros termos, tornando a busca mais sensível. Nesta base de dados, foram utilizados filtros não validados para ECR, sem a devida justificativa. O proponente não forneceu a data das buscas para que a elas pudessem ser reproduzidas.

Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos foram bem definidos, sendo que foram considerados apenas revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados de fase 2 ou 3 que incluíram pacientes com CCRm em segunda linha de tratamento. Deve-se chamar atenção ao fato que o proponente, erroneamente, classifica meta-análise como um tipo de estudo quando, na realidade, trata-se de um método analítico.

Com o objetivo de apresentar dados que corroborem os resultados obtidos nos estudos clínicos, o proponente apresentou também alguns estudos observacionais que avaliaram o uso de axitinibe como segunda linha de tratamento para CCRm. Entretanto, o proponente não informou como a busca e a seleção foram realizados. Entendendo que estes estudos têm caráter complementar e não fazem parte da revisão sistemática em si, estes estudos não foram considerados na avaliação do relatório.

A seleção dos estudos foi feita por dois revisores, mas não fica claro se ocorreu de modo independente. Este fato, entretanto, não penaliza a proposta, já que as Diretrizes Metodológicas de Pareceres

Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b), utilizadas como referência pelo proponente, não exigem que o processo seja feito em dupla. O método de extração de dados também não fica claro, visto que o proponente apenas apresentou os resultados dos estudos individualmente e em tabelas, sem explicar como foi feito o processo. Considerando que apenas estudos de braço único e publicações de um mesmo estudo foram incluídos, os resultados não eram passíveis de serem agrupados em meta-análises.

O proponente apresentou as limitações metodológicas de alguns estudos, com breve discussão sobre seus impactos sobre os resultados. Ressalta-se que todos os estudos apresentam limitações metodológicas e que não foram avaliadas por meio de ferramenta padronizada. Para Ensaios Clínicos Randomizados, frequentemente se utiliza a *Risk of Bias Tool*, da Colaboração Cochrane (HIGGINS et al., 2011). Para estudos de intervenção de braço único, o proponente poderia ter utilizado a ferramenta do JBI para série de casos (THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2017) ou a *Risk Of Bias In Non-Randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I), também da Colaboração Cochrane (STERNE et al., 2016).

Em seção de consideração sobre as evidências, o proponente apresentou um breve panorama da doença e das necessidades médicas não atendidas, seguido por um resumo dos resultados da revisão sistemática. O proponente destacou que, atualmente, não existe no rol de procedimentos da ANS nenhuma terapia antineoplásica oral para pacientes com CCRm em segunda linha de tratamento, ressaltando a importância deste medicamento. O proponente não discutiu a respeito de limitações da revisão sistemática apresentada e possíveis impactos nos resultados observados.

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **Anexo 1**, e considerou os seguintes itens como inadequados:

- Estratégia de busca;
- Bases de dados;
- Critérios de elegibilidade;
- Seleção dos estudos (incluindo PRISMA);
- Avaliação do risco de viés;
- Estudos incluídos.

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foram consideradas somente as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos randomizados que reportaram resultados de sobrevida livre de

progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva, estado de saúde ou qualidade de vida e eventos adversos. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se no **Quadro 4**.

**Quadro 4.** Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Rixe et al., 2007 (RIXE et al., 2007)		Estudo de braço único.
Rini et al., 2009 (RINI et al., 2009)		Estudo de braço único.
Rini et al., 2011 (RINI et al., 2011)	X	
Tomita et al., 2011 (TOMITA et al., 2011)		Estudo de braço único.
Ueda et al., 2013 (UEDA et al., 2013)		Análise de subgrupo do estudo de Rini et al., 2011 (RINI et al., 2011).
Motzer et al., 2013 (MOTZER et al., 2013)	X	
Escudier et al., 2014 (ESCUДИER et al., 2014)		Análise <i>post hoc</i> do estudo de Rini et al., 2011 (RINI et al., 2011).
Eto et al., 2014 (ETO et al., 2014)		Atualização do estudo de Tomita et al., 2011 (TOMITA et al., 2011), de braço único.
Trask et al., 2018 (TRASK et al., 2008)		Estudo de braço único.
Cella et al., 2013 (CELLA et al., 2013)	X	

Considerando as limitações apresentadas anteriormente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de verificar concordância entre os achados de ambas as revisões e localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na seguinte pergunta estruturada (PICO) (**Quadro 5**):

**Quadro 5.** Pergunta estruturada (PICO) para nova revisão sistemática.

<b>População</b>	Pacientes adultos com carcinoma de células renais metastático (CCRm) e que falharam ao tratamento em primeira linha.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Axitinibe.
<b>Comparação</b>	Everolimo, sorafenibe, nivolumabe.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva, qualidade de vida relacionada à saúde e perfil de segurança.
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado.

**Pergunta:** O uso de axitinibe no tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático é mais eficaz (em termos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida relacionada à saúde) e seguro do que everolimo, sorafenibe e nivolumabe no âmbito da Saúde Suplementar?

Nesta nova proposta, foram considerados os seguintes critérios de seleção:

- Critérios de inclusão: Ensaios clínicos randomizados de fase 2 ou 3 com comparador (tratamento ativo, placebo ou cuidados de suporte); estudos que tenham avaliado axitinibe para tratamento em segunda linha de CCRm em pacientes adultos.
- Critérios de exclusão: Ensaios clínicos randomizados de braço único; que tenham avaliado axitinibe em combinação com outros medicamentos, em outras linhas de tratamento ou em esquemas de adjuvância ou neoadjuvância; análises de subgrupo não planejadas; estudos de extensão sem braço comparador; estudos de farmacocinética, farmacodinâmica ou farmacogenética; estudos *in vitro*, com animais; revisões narrativas, séries e relatos de casos; resumos apresentados em eventos científicos, editoriais, comentários, perspectivas e opinião de especialistas; estudos em outros idiomas além de português, inglês e espanhol.

Com o intuito de avaliar a comparação com outros medicamentos para esta indicação (em avaliação para incorporação ao rol da ANS), revisões sistemáticas com meta-análise indireta poderiam ser consideradas para fornecer informações adicionais. No caso de múltiplas revisões sistemáticas sobre

o tema, a revisão mais recente, com melhor qualidade metodológica, que incluísse o maior número de comparadores e reportasse o maior número de desfechos de interesse seria priorizada.

Nesta nova revisão sistemática, foram consultadas as bases de dados Medline via PubMed, Embase, LILACS, CRD e a Biblioteca Cochrane. Considerando a relevância do Embase para estudos na área de farmacologia, optou-se por sua inclusão. Adicionalmente, as referências dos estudos incluídos foram consultadas com o objetivo de identificar publicações relevantes à revisão. À diferença da proposta apresentada pelo proponente, não foram realizadas buscas em ferramentas adicionais como Google® ou *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde.

A construção das estratégias de busca foi feita com base no vocabulário controlado de cada base de dados e nas principais palavras-chave associadas a ele. Para as buscas as bases Medline via PubMed e Embase, foram aplicados filtros validados para ensaios clínicos randomizados, propostos pela colaboração Cochrane. Considerando a ausência de filtros validados para as demais bases de dados, estes não foram aplicados. Embora tenham sido feitas restrições quanto à idade, tipo de participante e idioma, não foram aplicados filtros específicos nas estratégias de busca.

Todas as buscas foram realizadas no dia 27/08/2020. As estratégias de busca por base de dados podem ser vistas no **Quadro 6**, a seguir.

**Quadro 6.** Estratégias de busca da revisão sistemática apresentada pelo parecerista.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Medline via PubMed	("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR Carcinoma, Renal Cell OR renal cell carcinoma OR kidney cell carcinoma OR renal cell adenocarcinoma OR adenocarcinoma of kidney OR renal cell cancer OR renal adenocarcinoma OR nephroid carcinoma OR kidney cancer OR kidney neoplasm) AND ("Axitinib"[Mesh] OR axitinib OR Inlyta) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))	459
Embase	('renal cell carcinoma'/exp OR 'renal cell carcinoma' OR 'carcinoma, renal cell'/exp OR 'carcinoma, renal cell' OR 'kidney cell carcinoma'/exp OR 'kidney cell carcinoma' OR 'kidney cancer'/exp OR 'kidney cancer' OR 'kidney neoplasm'/exp OR 'kidney neoplasm' OR 'renal cell adenocarcinoma' OR 'adenocarcinoma of kidney' OR 'renal cell cancer'/exp OR 'renal cell cancer' OR 'renal adenocarcinoma'/exp OR 'renal adenocarcinoma' OR 'nephroid carcinoma') AND [embase]/lim  AND  ( 'axitinib'/exp OR 'axitinib' OR 'inlyta'/exp OR 'inlyta') AND [embase]/lim  AND  'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR	1022

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
	((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees #3 ("renal cell carcinoma" OR "renal cell cancer" OR "renal cell tumor" OR "renal adenocarcinoma" OR "kidney cancer" OR "nephroid carcinoma" OR "adenocarcinoma of the kidney" OR "kidney neoplasm" OR "kidney cell carcinoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4 MeSH descriptor: [Axitinib] explode all trees #5 ("axitinib" OR "Inlyta"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 #1 OR #2 OR #3 (Word variations have been searched) #7 #4 OR #5 (Word variations have been searched) #8 #6 AND #7 (Word variations have been searched)	0 revisões
CRD	(Carcinoma, Renal Cell OR Renal Cell Carcinoma) AND (axitinib OR Inlyta)	7
LILACS	Carcinoma, Renal Cell OR Carcinoma de Células Renais OR Carcinoma de Células Renais OR Adenocarcinoma Of Kidney OR Renal Cell Adenocarcinoma OR Renal Cell Cancer OR Nephroid Carcinoma OR Kidney, Adenocarcinoma Of OR Renal Adenocarcinoma OR Renal Cell Carcinoma OR EX C04.557.470.200.025.390\$ OR EX C04.588.945.947.535.160\$ OR EX C12.758.820.750.160\$ OR EX C12.777.419.473.160\$ OR EX C13.351.937.820.535.160\$ OR EX C13.351.968.419.473.160\$ AND Axitinib OR Axitinib OR Axitinibe OR Inlyta OR EX D02.065.277.051\$ OR EX D02.241.223.100.100.115\$ OR EX D02.455.426.559.389.127.085.093\$ OR EX D03.383.129.539.487.065\$ OR EX D03.633.100.449.065\$	2

Um total de 1.395 referências foram localizadas pelas estratégias de busca. Após deduplicação, 1.210 foram avaliadas pelo título e pelo resumo. Dezesesseis estudos completos foram avaliados, dos quais quatro tiveram sua elegibilidade confirmada (RINI et al., 2011; CELLA et al., 2013; MOTZER et al., 2013; QIN et al., 2015). Os motivos para exclusão dos estudos podem ser vistos no **Quadro 7**.

**Quadro 7.** Estudos excluídos e justificativa para exclusão.

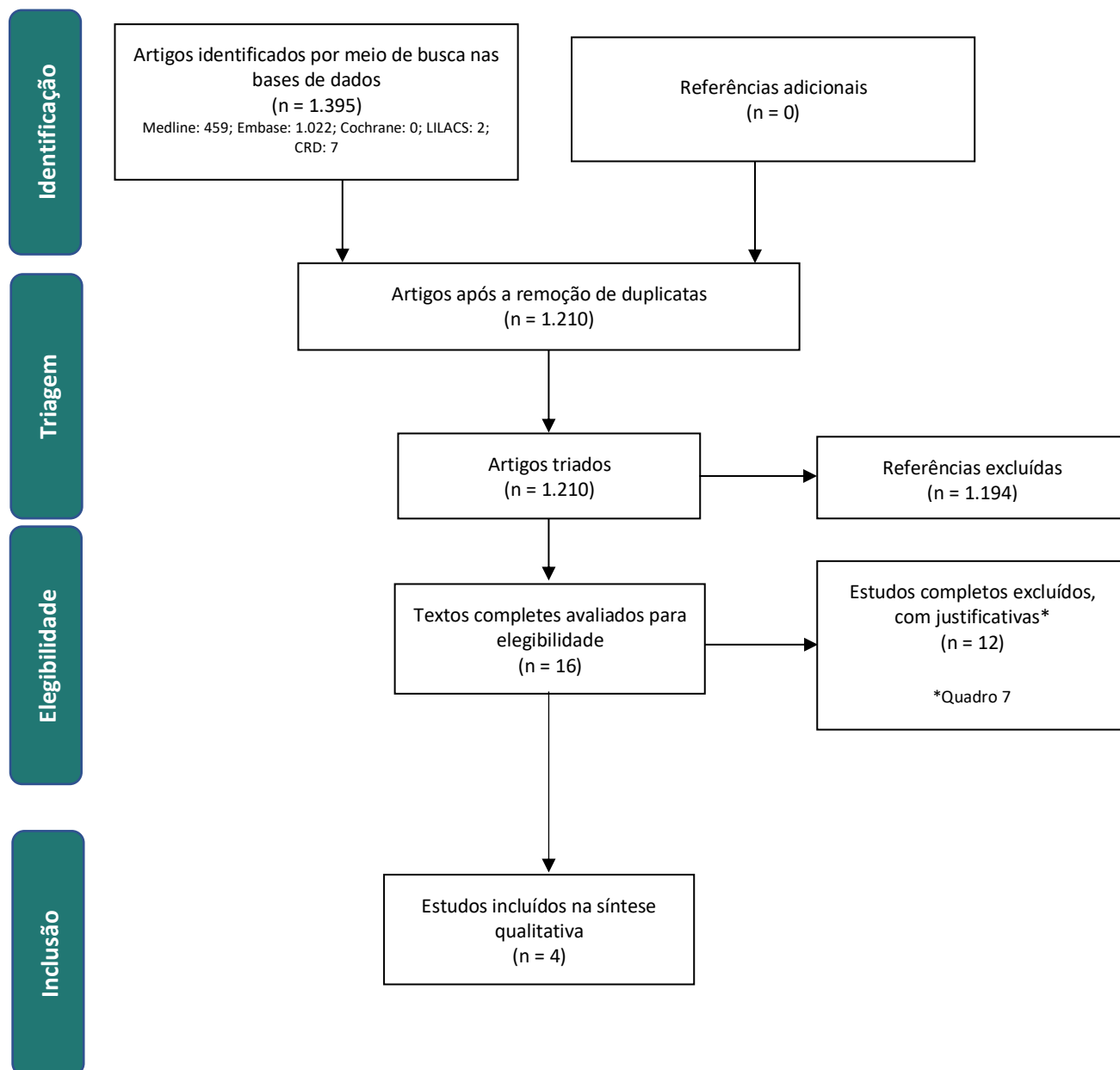
Estudo	Razões para exclusão
Coppin et al., 2011 (COPPIN et al., 2011)	Revisão sistemática desatualizada, que incluiu apenas um estudo com axitinibe.
Larkin et al., 2013 (LARKIN et al., 2013)	Revisão sistemática desatualizada, que incluiu apenas um estudo com axitinibe.
Dranitsaris et al., 2013 (DRANITSARIS; SCHMITZ; BROOM, 2013)	Revisão sistemática com meta-análise indireta que inclui quatro medicamentos para segunda linha de tratamento de CCRm: axitinibe, sorafenibe, everolimo e pazopanibe. Embora inclua medicamentos de interesse, atualmente existem outras opções terapêuticas (sob avaliação para incorporação ao rol da ANS) que não foram consideradas nesta revisão.
Sherman et al., 2015 (SHERMAN et al., 2015)	Comparação indireta de everolimo e axitinibe com base nos estudos pivotais do medicamento. Não é revisão sistemática.
Wang et al., 2016 (WANG et al., 2016)	Revisão sistemática com meta-análise que compara axitinibe ao sorafenibe, mas não determina linha de tratamento específica. Inclui estudos para primeira e segunda linhas de tratamento, sem apresentar análise estratificada.

Estudo	Razões para exclusão
Wei et al., 2018 (WEI et al., 2018)	Revisão sistemática da literatura com meta-análise pairwise e em rede sem definição de linha de tratamento. Apresenta diversas limitações metodológicas, como falta de clareza sobre o método de seleção dos estudos e critérios de inclusão, avaliação do risco de viés dos estudos por ferramenta inadequada (Jadad). Entre os critérios de inclusão não menciona o axitinibe como intervenção de interesse, mas inclui estudos que o avaliaram. Incluiu três publicações do estudo AXIS, sendo que um deles é uma análise de subgrupo, havendo, portanto, duplicação de pacientes.
Proskorovsky et al., 2018 (PROSKOROVSKY et al., 2018)	Comparação indireta entre axitinibe, everolimo e cabozantinibe com base nos estudos pivotais destes medicamentos. Não é revisão sistemática.
Tremblay et al., 2019 (TREMBLAY et al., 2019)	Revisão sistemática com meta-análise indireta. Embora tenha incluído o axitinibe, a apresentação dos resultados é feita somente em relação à combinação lenvatinibe + everolimo.
Edwards et al., 2018 (EDWARDS et al., 2018)	Revisão sistemática com meta-análise indireta com atualização disponível (KARNER et al., 2019).
Karner et al., 2019 (KARNER et al., 2019)	Revisão sistemática com meta-análise indireta. Não especifica linha de tratamento.
El Rassy et al., 2017 (EL RASSY et al., 2017)	Revisão sistemática com meta-análise indireta. Apresenta resultados somente em relação ao everolimo. sem apresentar a matriz de resultados.
Amzal et al., 2018 (AMZAL et al., 2017)	Embora o título indique que a meta-análise tenha sido específica para segunda linha de tratamento, foram incluídos estudos em que os pacientes poderiam ter recebido mais de uma terapia anteriormente aos tratamentos de interesse.

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos somente três estudos dentre os selecionados pelo proponente e um estudo adicional foi incluído. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na **Figura 14**.



**Figura 14.** Fluxograma de seleção dos estudos (PRISMA).



### 5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo 2** descreve as principais características dos quatro ECR incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade da evidência (GRADE)

ou qualidade metodológica (AMSTAR); e (7) Limitações. A revisão sistemática com meta-análise em rede será apresentada narrativamente.

#### 5.3.1. Ensaios clínicos randomizados

##### 5.3.1.1. Características dos estudos incluídos e participantes

O estudo de Rini et al., 2011 (AXIS) é um ensaio clínico de fase 3, aberto e multicêntrico que incluiu 723 pacientes com CCRm do subtipo de células claras refratários a tratamento com citocinas, sunitinib, tensirolimo ou bevacizumabe + interferon-alfa, progredindo para segunda linha de tratamento. Destes, 361 pacientes foram randomizados para o grupo axitinibe (5mg duas vezes ao dia) e 362 para o grupo sorafenibe (400 mg duas vezes ao dia). Para o primeiro medicamento, estavam previstos aumentos de dose progressivos, até 10 mg, de acordo com a tolerância. Em caso de eventos adversos, reduções de dose estavam previstas para ambos os medicamentos. Os grupos foram semelhantes quanto às características basais e a duração mediana de tratamento no grupo axitinibe foi de 6,4 meses (variação: 0,03 a 22) e no grupo sorafenibe, de 5 meses (variação: 0,03 a 20) (RINI et al., 2011).

O estudo de Motzer et al., 2013 é a extensão do ECR AXIS, após 14 meses do *cutoff* inicial. A duração mediana de tratamento foi de 8,2 meses (variação: <0,01 a 33,4) e no grupo sorafenibe, de 5,2 meses (variação: 0,2 a 34,1). Neste estudo foram reportados os resultados de sobrevida global, não apresentados na primeira publicação do AXIS por imaturidade dos dados, além de atualizar os resultados de taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão (MOTZER et al., 2013).

Cella et al., 2013 reportaram os resultados de *Patient Reported Outcomes* (PRO) e qualidade de vida avaliados no estudo AXIS. Foram consideradas as medidas de FSKI-15<sup>2</sup>, FSKI-DRS<sup>3</sup> e EQ-5D na linha de base, durante o tratamento, ao final e 28 dias após o término do tratamento. Na linha de base, os grupos não apresentaram diferenças significativas e os valores obtidos foram comparáveis ao da população geral americana (CELLA et al., 2013).

Qin et al., 2015 conduziram um ECR de fase 3, aberto e multicêntrico, à semelhança do estudo AXIS. Aquele ECR, entretanto, incluiu apenas pacientes asiáticos com carcinoma de células renais claras metastático que apresentaram falha de tratamento em primeira linha com sunitinibe ou citocinas. Cento e trinta e cinco pacientes foram alocados no grupo axitinibe (5 mg, 2x/dia) e 69 no grupo

---

<sup>2</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FSKI-15): Avalia os 15 principais sintomas e qualidade de vida relacionada à saúde associados ao tratamento em pacientes com câncer de rim avançado (CELLA et al., 2006).

<sup>3</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms (FSKI-DRS): Avalia nove principais sintomas e qualidade de vida relacionada à saúde relacionada à doença em pacientes com câncer de rim avançado (CELLA et al., 2007).

sorafenibe (400 mg, 2x/dia). Os grupos foram semelhantes quanto às características basais. O tempo mediano de tratamento foi maior no grupo axitinibe comparado ao sorafenibe (9,1 meses vs. 7,0 meses). Ressalta-se que este estudo não foi desenhado para detectar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sendo que incluiu o número mínimo de pacientes requerido pela agência regulatória chinesa para obtenção do registro do axitinibe (QIN et al., 2015).

#### **5.3.1.2. Resultados dos estudos incluídos**

##### **Sobrevida Livre de Progressão (SLP)**

No estudo de Rini et al., 2011, observou-se redução de 34% no risco de progressão ou morte (IC 95%: 0,544 – 0,812). A SLP mediana no grupo axitinibe foi de 6,7 meses (IC 95%: 6,3 – 8,6), enquanto no grupo sorafenibe foi de 4,7 meses (IC 95%: 4,6 – 5,6) (resultados de avaliação por comitê independente cegado) (RINI et al., 2011).

Motzer et al., 2013 reportaram, em seu estudo de extensão, uma SLP mediana de 8,3 e 5,7 meses para os grupos axitinibe e sorafenibe, respectivamente. Observou-se que o axitinibe resultou em redução significativa de risco de progressão da doença ou morte de 34% [HR (IC 95%): 0,656 (0,552 – 0,779)] (resultados da avaliação do investigador – sem cegamento) (MOTZER et al., 2013).

Qin et al., 2015 reportaram SLP mediana de 6,5 meses (IC95%: 4,7 – 9,1) no grupo axitinibe e de 4,8 meses (IC 95%: 3,0 – 6,5). Não houve redução do risco de progressão de doença ou de morte estatisticamente significativa [HR=0,731 (0,506 – 1,058); p=0,0531] (avaliação por comitê independente cegado) (QIN et al., 2015).

##### **Taxa de Resposta Objetiva (TRO)**

No estudo de Rini et al., 2011, significativamente maior proporção de pacientes no grupo axitinibe apresentaram resposta quando comparado ao sorafenibe (19% vs. 9%, respectivamente). Embora a mediana de duração da resposta tenha sido semelhante entre os grupos, o tempo máximo de resposta não foi estimado para o grupo axitinibe até a data de *cutoff* [axitinibe: 11 meses (IC 95%: 1,4 – não estimável); sorafenibe: 10,6 meses (IC 95%: 8,8 – 11,5)] (resultados de avaliação por comitê independente cegado) (RINI et al., 2011).

Motzer et al., 2013 reportaram taxas de resposta estatisticamente significantes no grupo axitinibe na avaliação pelo investigador (axitinibe: 23%, sorafenibe: 12%;  $p=0,0001$ ) (MOTZER et al., 2013).

No estudo de Qin et al., 2015, a TRO no grupo axitinibe foi de 23,7% (IC 95%: 16,8 – 31,8) e no grupo sorafenibe de 10,1% (IC 95%: 4,2 – 19,8), quando avaliados por comitê independente cegado. O grupo que recebeu axitinibe teve aumento de risco para apresentar resposta objetiva (completa ou parcial) quando comparado ao sorafenibe [RR = 2,339 (IC 95%: 1,094 – 5,002);  $p=0,0009$ ] (QIN et al., 2015).

### **Sobrevida Global (SG)**

O estudo de Motzer et al., 2013 apresentou, pela primeira vez, resultados de SG do estudo AXIS. Os pacientes do grupo axitinibe apresentaram SG mediana de 20,1 meses (IC 95%: 16,7 – 23,4) e os do grupo sorafenibe, de 16,5 meses (IC 95%: 13,7 – 19,2). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos [HR (IC 95%): 0,997 (IC 95%: 0,782 – 1,270);  $p=0,4902$ ] (avaliação pelo investigador – sem cegamento) (MOTZER et al., 2013).

No estudo de Qin et al., 2015 os dados de SG não foram apresentados devido à imaturidade dos dados. Os autores apresentaram, entretanto, a probabilidade de sobrevida em 12 meses. No grupo axitinibe, essa probabilidade foi de 67% (IC 95%: 58,2 – 74,4). Já no grupo sorafenibe, foi de 62,4% (IC 95%: 49,2 – 73,0) (QIN et al., 2015).

### **Estado de saúde**

No estudo de Rini et al., 2013, o axitinibe resultou em redução de risco de deterioração da doença em avaliação com base em sintomatologia associada ao tratamento [HR=0,829 (0,701 – 0,981);  $p=0,014$ ]. No entanto, em avaliação por sintomas relacionados à doença, não foram observadas diferenças significantes [HR=0,838 (0,707 – 0,993);  $p=0,203$ ] (RINI et al., 2011). Na extensão de Motzer et al., 2013, não foram observadas diferenças entre os grupos para ambas as escalas (MOTZER et al., 2013).

No estudo de Cella et al., 2013, independentemente da escala considerada, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ao final do tratamento. Ademais, nenhum dos grupos apresentou alterações clinicamente relevantes de estado de saúde ao durante o tratamento (CELLA et al., 2013).

No estudo de Qin et al., 2015, observou-se que, para ambas as escalas consideradas, o grupo axitinibe apresentou maior tempo para deterioração (piora dos sintomas), de cerca de 4,6 meses para o grupo axitinibe e 3,0 meses para o grupo sorafenibe (QIN et al., 2015).

### **Eventos adversos**

No estudo de Rini et al., 2011, os eventos adversos mais comuns no grupo axitinibe foram diarreia, hipertensão, fadiga, hiporexia, náusea e disfonia. Já as alterações laboratoriais mais comuns foram elevação de creatinina, hipocalemia, anemia e linfopenia. No grupo sorafenibe, os eventos adversos mais comuns foram diarreia, alteração cutânea palmo-plantar, fadiga, *rash* e alopecia. Hipocalemia, anemia, hipofosfatemia, elevação de lipase e creatinina foram as alterações laboratoriais mais frequentes (RINI et al., 2011).

No estudo de Motzer et al., 2013, os eventos adversos mais frequentes foram os mesmos mencionados pela primeira publicação do estudo AXIS. Alterações em exames laboratoriais não foram reportados na extensão (MOTZER et al., 2013).

No estudo de Qin et al., 2015, os eventos adversos mais frequentemente reportados no grupo axitinibe foram hipertensão, perda de peso e diarreia, enquanto no grupo sorafenibe foram reação cutânea mão-pé, hipertensão e perda de peso. Quanto às alterações em exames laboratoriais, no grupo axitinibe, foram comuns alteração de hemoglobina e linfócitos, bicarbonato, fosfatase alcalina e hipocalcemia. No grupo sorafenibe, além destas alterações, eventos de hipocalcemia também foram frequentemente reportados (QIN et al., 2015).

#### ***5.3.1.3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos***

Dentre os quatro ECR incluídos, três são publicações do mesmo estudo (RINI et al., 2011; CELLA et al., 2013; MOTZER et al., 2013). O estudo AXIS é um ECR de fase 3, aberto, em que pacientes e investigadores estavam cientes das intervenções recebidas. Entretanto, o desfecho primário, sobrevida livre de progressão e o desfecho secundário de taxa de resposta objetiva foram avaliados também por um comitê independente cegado. Nas três publicações, as comparações entre os grupos foram feitas por meio de testes estatísticos unicaudais.

A avaliação do risco de viés variou entre as três publicações do AXIS, considerando as diferenças entre os desfechos considerados e modo de relato em cada um deles. No estudo de Rini et al., 2011, foram reportados os resultados de SLP avaliados por comitê independente e pelo investigador (RINI et al., 2011). Já no estudo de Motzer et al, 2013, apenas os resultados avaliados pelo investigador foram fornecidos (MOTZER et al., 2013). Embora os resultados tenham se mantido quando comparadas as

duas datas de *cutoff*, na primeira publicação do AXIS, os resultados reportados pelo investigador foram mais favoráveis ao axitinibe, resultando em ganhos medianos de SLP superiores (RINI et al., 2011). Já no estudo de Cella et al., 2013, foram relatados os resultados de PRO para estado de saúde. Neste estudo, não fica claro o número de pacientes avaliados, já que no início cerca de 90% dos pacientes responderam ao questionário e, ao final do estudo, os resultados são reportados para a amostra total (CELLA et al., 2013).

O estudo de Qin et al., 2015 foi um estudo aberto, em que participantes e investigadores estavam cientes da intervenção recebida. A avaliação desfechos, entretanto, também foi feita por comitê independente cegado, sendo apenas os resultados da avaliação independente reportados. Neste estudo, não houve cálculo de tamanho amostral e os testes estatísticos empregados para comparação entre os grupos também foram unicaudais (QIN et al., 2015).

De um modo geral, o risco de viés dos estudos foi considerado moderado a alto (**Figura 15**).

**Figura 15.** Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (RoB 2.0 da Colaboração Cochrane).



#### 5.3.1.4. Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência proveniente dos ensaios clínicos randomizados foi baixa para sobrevida global, taxa de resposta objetiva e eventos adversos, principalmente devido ao risco de viés dos estudos, que foi moderado a alto. Já para os desfechos de sobrevida livre de progressão e estado de saúde, a qualidade foi muito baixa, considerando o risco de viés e que estes desfechos são substitutos

para sobrevida global e qualidade de vida, respectivamente. A avaliação completa da qualidade da evidência, segundo metodologia GRADE pode ser vista no **Anexo 3**.

#### **5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)**

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

##### *5.4.1. Avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente*

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade (ACE) para um horizonte temporal de cinco anos, sob a perspectiva da ANS. Nesta análise, foram consideradas as estratégias axitinibe, sorafenibe e everolimo. Para comparar estas intervenções quanto a seus custos e efetividades, o proponente refere ter feito um Modelo de Markov, que considerou três estados de saúde: “livre de progressão”, “progressão de doença” e “morte”. O horizonte temporal foi dividido em ciclos de 28 dias e foram feitas correções de meio de ciclo.

No modelo proposto, representativo do câncer renal metastático, foram considerados como desfechos de efetividade sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Estes parâmetros foram obtidos a partir de meta-análise indireta, considerando que inexistem estudos *head-to-head* que compararam as intervenções de interesse. Com base nestes dados, foram geradas diferentes curvas de sobrevida para cada um dos desfechos, das quais aquela que apresentasse melhor ajuste em relação a dados reais foram utilizadas no modelo.

Foram considerados os custos dos medicamentos, obtidos a partir da Revista ABC Farma e custos de eventos adversos. Os recursos utilizados para tratamento destes eventos foram estimados a partir de painel Delphi modificado. Com base nesta estimativa, foram calculados os custos com base na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CPHPM). O proponente apresentou, então, os custos de cada estratégia e dos eventos adversos.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 394.216,60 (unidade de efetividade não informada) do axitinibe em relação

ao sorafenibe e de R\$ 928.003,95 (unidade de efetividade não informada) do axitinibe em relação ao everolimo, conforme **Quadro 8**:

**Quadro 8.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do axitinibe do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI
Axitinibe vs. sorafenibe					
Axitinibe	0,81	0,56	234.178,94	95.759,15	394.216,60
Sorafenibe	0,56		138.419,79		
Axitinibe vs. everolimo					
Axitinibe	0,81	0,08	234.178,94	72.042,79	928.003,95
Everolimo	0,73		162.136,14		

Não foram apresentadas análises de sensibilidade para testar as incertezas do modelo.

#### 5.4.2. Análise crítica da avaliação de custo-efetividade

A proposta foi adequadamente identificada como uma análise de custo-efetividade, com a identificação do responsável pela proposta e o ano de realização. A declaração de conflitos de interesse, no entanto, não foi feita.

O proponente apresentou um sumário executivo contendo introdução, metodologia e resultados. Dentre os elementos citados no *checklist*, faltaram informações referentes à fonte dos dados, resultados das análises de sensibilidade e conclusões. Assim como no resumo, faltam informações relevantes na proposta como um todo, tendo-se a impressão de o documento está incompleto.

Assim como nos demais documentos, o proponente apenas apresentou os objetivos da ACE, mas não fez uma contextualização do estudo, considerando a doença, os tratamentos disponíveis e o sistema de saúde para o qual a análise foi feita. Sendo assim, o proponente somente mencionou que a ACE seria feita sob a perspectiva da ANS.

Não houve apresentação de pergunta PICO adaptada para estudos econômicos que norteasse a análise, como recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas (BRASIL, 2014c), que o proponente utilizou como base para realização de sua ACE. Não houve descrição adequada da população base, tendo sido apenas mencionado que o modelo representou câncer renal



metastático. As estratégias foram apenas citadas, não havendo qualquer justificativa para sua escolha. Deve-se apontar que nenhuma das intervenções consideradas como comparadores do axitinibe (sorafenibe e everolimo) estão incorporadas no rol da ANS para tratamento em segunda linha de câncer de células renais metastático. O horizonte temporal foi de cinco anos, também sem justificativa para sua adoção.

Para comparar as estratégias quando ao custo-efetividade, proponente refere ter sido empregado um Modelo de Markov, embora não tenha justificado a escolha. Além disso, não apresentou a representação gráfica do modelo, seja em esquema de árvore ou diagrama de Markov. O proponente, entretanto, descreve o modelo como tendo três estados de saúde: “livre de progressão”, “progressão de doença” e “morte”. Considerou-se que todos os pacientes receberiam tratamento ativo até que houvesse progressão da doença. A partir de então, o paciente passaria a receber cuidados paliativos e manteriam monitoramento da progressão tumoral. No modelo, o horizonte temporal foi dividido em ciclos de 28 dias, sem justificativa para a utilização deste período. Não foram discutidas análises empregadas para lidar com as incertezas. O único método analítico citado foi a correção de meio de ciclo.

Nesta análise, foram definidos como desfechos de efetividade SLP e SG, mas não foi apresentada qualquer discussão sobre o motivo pelo qual foram utilizados e sua importância. Para estimativa destes desfechos, o proponente refere ter realizado uma meta-análise em rede, cuja metodologia e resultados não foram apresentados. A partir dos resultados da análise indireta, foram gerados modelos de análise de sobrevida considerando SLP e SG, cuja metodologia também não foi reportada. Diferentes curvas foram apresentadas, dentre as quais foram escolhidas aquelas que melhor se ajustassem aos dados reais. Entretanto, o proponente não explicitou os critérios para escolha, qual foi a curva adotada e como os parâmetros de efetividade foram obtidos a partir dela. Ademais, os parâmetros e as probabilidades de transição entre os estados para cada estratégia utilizados no modelo não foram apresentados.

Não há clareza quanto aos custos utilizados. O proponente apresentou os custos diretos dos tratamentos para os ciclos de 28 dias e os custos dos eventos adversos. Entretanto, considerando-se que os pacientes poderiam progredir além da segunda linha e que eles receberiam cuidados de suporte, estes custos também deveriam ser considerados na análise. A fonte dos custos dos medicamentos foi considerada inadequada, obtidos a partir da Revista ABC Farma. Quanto aos custos de eventos adversos, a estimativa dos recursos foi feita por meio de Painel Delphi modificado, cuja metodologia não foi descrita e os tipos de participantes não informados. O proponente também não

deixou claro como os custos para cada evento foram estimados. Causa estranheza ter sido apresentado apenas um valor de evento adverso associado ao tratamento, visto que cada estratégia apresenta perfil de eventos adversos diferentes, resultando em diferenças nos custos.

Os resultados foram apresentados em termos de razão de custo-efetividade incremental por comparação. O proponente concluiu acerca dos valores de custo-efetividade comparados a limiares de custo-efetividade, o que foi considerado adequado, já que não existem valores estabelecidos para o Sistema de Saúde Suplementar (ou até mesmo para o Brasil como um todo). O proponente não explorou as incertezas do modelo em análises de sensibilidade e nem justificou a sua não realização. Não foi apresentado qualquer tipo de discussão sobre os resultados, limitações do modelo e implicações ao sistema de saúde.

Considerando que foram apresentadas comparações com medicamentos não disponíveis no rol da ANS para o tratamento de segunda linha de CCRm e as limitações apresentadas acima, considerou-se que o modelo tem utilidade limitada para tomada de decisão no âmbito do Sistema de Saúde Suplementar.

## **5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)**

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo 5** do presente documento.

### *5.5.1. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente*

O proponente apresentou um documento em que consta um resumo executivo contendo uma breve explicação sobre a proposta, a metodologia e os resultados. A AIO foi conduzida sob a perspectiva da ANS em um horizonte temporal de cinco anos. O proponente definiu o nivolumabe como único comparador do axitinibe, justificando que esta é a única opção terapêutica disponível para pacientes com CCRm em segunda linha de tratamento.

O cálculo da população elegível levou em consideração o número de beneficiários de planos de saúde em 2018, a incidência de CCR e a proporção de doença metastática (pacientes já diagnosticados com

metástase ou que progridem para doença metastática), provenientes de dados da literatura. Ademais, o proponente também incluiu algumas premissas, referentes à proporção de pacientes que recebem primeira linha de tratamento e que progrediriam para segunda linha. Segundo estes parâmetros, o proponente estimou que de 368 a 398 pacientes seriam elegíveis ao tratamento nos anos 1 a 5 (Quadro 9).

**Quadro 9.** Estimativa de população elegível apresentada pelo proponente.

População	Proporção	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População brasileira IBGE 2018	209.186.802	210.659.013	212.077.375	213.440.458	214.747.509	215.998.724
População ANS dezembro 2018 <sup>1</sup>	47.377.930	47.709.576	48.043.544	48.365.436	48.689.485	49.015.705
Número de casos com todos os tipos de câncer <sup>2</sup>	634.880	634.880	654.285	654.285	673.690	687.551
% de pacientes na Saúde Suplementar	22,6%	143.792	148.187	148.187	152.582	155.721
% de pacientes com CA renal dentre toda a população com CA <sup>3</sup>	2%	2.876	2.964	2.964	3.052	3.115
% de pacientes com CA renal de células claras <sup>4</sup>	80%	2.301	2.372	2.372	2.442	2.492
% de casos que apresentam metástase já durante o diagnóstico <sup>5</sup>	20%	461	475	475	489	499
% de pacientes com CCR não metastáticos que progridem para doença metastática <sup>5</sup>	26,70%	492	507	507	522	533
% de todos os casos com câncer renal de células claras metastático <sup>5</sup>	41,42%	953	982	982	1.011	1.032
% dos casos metastáticos que recebem primeira linha de tratamento <sup>6</sup>	74%	706	727	727	749	764
% dos pacientes elegíveis para segunda linha de tratamento <sup>6</sup>	52,0%	368	379	379	390	398
<b>Número de pacientes tratados</b>	-	<b>368</b>	<b>379</b>	<b>379</b>	<b>390</b>	<b>398</b>

<sup>1</sup>ANS, dezembro de 2018; <sup>2</sup>INCA, 2018; <sup>3</sup>Rini, Campbell, Escudier, 2009; <sup>4</sup>Atkins, Richie, 2008; <sup>5</sup>Projeto Diretrizes. Câncer Renal diagnóstico e estadiamento, 2016; <sup>6</sup>Premissas. CA: câncer.

No cenário em que se propõe a incorporação do axitinibe ao rol de procedimentos da ANS, o proponente utilizou quotas de mercado de 30% a 50%, com incrementos de 5% por ano. No cenário base, considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis utilizariam nivolumabe.

No que se refere aos custos dos tratamentos, apenas o custo de aquisição dos medicamentos foi considerado. O proponente utilizou os Preços de Fábrica com ICMS 18%, disponibilizados pela Revista ABC Farma, de março de 2019. O cálculo das doses dos medicamentos foi feito para um indivíduo com

peso médio de 70 kg e considerando que ambos os esquemas têm ciclos com 30 dias de duração (Quadro 10).

**Quadro 10.** Custos individuais e mensais dos medicamentos apresentados pelo proponente.

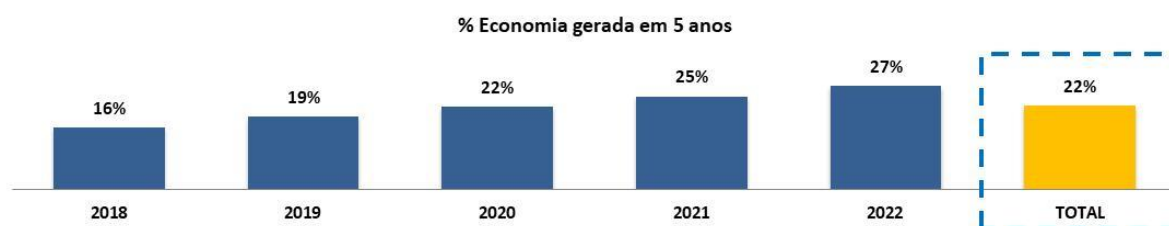
Medicamento	Princípio ativo	Apresentação	Preço PF 18%*	Preço Unitário	Quantidade por ciclo (30 dias) <sup>2</sup>	Custo por ciclo mensal
<b>INLYTA®</b>	<b>Axitinibe</b>	5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60	R\$ 17.328,86	R\$ 288,81	300 mg	<b>R\$ 17.328,86</b>
<b>OPDIVO®</b>	<b>Nivolumabe</b>	100 MG SOL INJ CT 1 FA VD IN X 10 ML	R\$ 8.408,43	R\$ 8.408,43	455 mg	<b>R\$ 38.258,38</b>

Com base nestes dados, o proponente obteve que a incorporação do axitinibe resultaria em uma economia de 22% (R\$ 193.175.277) em cinco anos (Quadro 11 e Figura 16).

**Quadro 11.** Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	TOTAL
<b>Mundo SEM a incorporação do AXITINIBE (R\$)</b>	168.948.995	173.999.101	173.999.101	179.049.207	182.722.011	878.718.415
<b>Mundo COM a incorporação do AXITINIBE (R\$)</b>	141.221.568	140.683.492	135.924.120	134.971.639	132.742.319	685.543.138
<b>Impacto orçamentário bruto cenário (R\$)</b>	<b>-27.727.427</b>	<b>-33.315.609</b>	<b>-38.074.981</b>	<b>-44.077.568</b>	<b>-49.979.692</b>	<b>-193.175.277</b>

**Figura 16.** Economia gerada pela incorporação do axitinibe (dados do proponente).



#### *5.5.2. Análise crítica da análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente*

O documento que contém a AIO apresenta diversas não conformidades em relação ao proposto pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014d), utilizadas como referência base para esta análise. Com base nestas Diretrizes e no *Checklist* de Avaliação de AIO da ANS, serão comentadas as limitações a seguir.

A análise de impacto orçamentário não incluiu contextualização da doença e não apresentou informações sobre os tratamentos disponíveis para a indicação, incorporados ou não ao rol de procedimentos da ANS. A falta de contextualização da proposta dificultou sua avaliação crítica, na medida em que diversas informações relevantes que contribuiriam para maior clareza dos métodos empregados na AIO não foram fornecidos.

Não há descrição da tecnologia de interesse em nenhum dos documentos elaborados pelo proponente. Um único comparador foi definido para a AIO, o nivolumabe, com a justificativa que se trata da única opção terapêutica disponível para a indicação no rol da ANS. Entretanto, também não há descrição deste medicamento, como via de administração, dose recomendada, perfil de segurança, entre outros. Estes são fatores que poderiam influenciar diretamente no impacto orçamentário, seja contra ou a favor da terapia sob avaliação.

A AIO foi feita sob a perspectiva da ANS, em um horizonte temporal de cinco anos, conforme recomendado. O proponente incluiu dois cenários, que não foram explicitamente caracterizados, sendo apenas evidenciado quando foram definidas as quotas de mercado. No cenário base, considerou-se que 100% da população elegível receberia nivolumabe, enquanto no cenário alternativo, uma parte da população receberia nivolumabe e a outra receberia axitinibe. No primeiro ano, o axitinibe seria incorporado com uma quota de mercado de 30%, com incrementos anuais de 5%, chegando a 50%. O nivolumabe, por sua vez, apresentaria reduções proporcionais ao longo dos anos. Cabe ressaltar que, embora estes valores de quota de mercado sejam comumente utilizados em AIO nas avaliações de tecnologias em saúde para o Ministério da Saúde, o proponente não justificou sua adoção.

A descrição sobre o método para estimativa da população elegível foi superficial e pouco explicativa. O proponente apenas apresentou os parâmetros considerados, sem fornecer explicações sobre como as estimativas foram feitas ou a planilha contendo os cálculos e as fórmulas. Ademais, considerou apenas valores de incidência da doença, sem considerar os casos já existentes que também seriam

elegíveis ao tratamento uma vez que estivesse disponível. Outro ponto pouco claro é como as estimativas de população geral, população beneficiária de serviços de saúde e número de casos de câncer foram feitas para os anos subsequentes, já que não há nenhum parâmetro ou informação que forneça qualquer sugestão de como foram calculados. Além disso, o proponente utiliza premissas cujas fontes não foram determinadas. Não se sabe se foram sugeridas por painel de especialistas, com base em publicações que relatem experiência clínica ou outras fontes.

Quanto aos custos, o proponente considerou apenas aqueles de aquisição dos medicamentos. Tendo em vista as diferenças no modo de administração dos medicamentos e os custos atrelados a eles, teria sido interessante a inclusão desta categoria. Utilizou-se o Preço de Fábrica com ICMS 18%, conforme recomendado, mas a fonte destes dados não foi adequada, sendo retirada da Revista ABC Farma (março de 2019). Para a estimativa das doses dos medicamentos, o proponente informa ter considerado um indivíduo com média de peso de 70 kg, sem informar a fonte deste dado. Entretanto, para ambos os medicamentos há recomendação de doses independentemente do peso (nivolumabe: 480 mg a cada 4 semanas; axitinibe: 5 mg duas vezes ao dia).

Com base nestes dados, o proponente apresentou sua análise de impacto orçamentário, que evidenciou que a incorporação do axitinibe resultaria em economia de cerca de 193 milhões de reais, o que era esperado, considerando que o custo mensal de tratamento com axitinibe é cerca de 2,2 vezes mais barato quando comparado ao nivolumabe.

Entretanto, considerando a falta de clareza na estimativa da população e das quotas de mercado, as categorias de custo consideradas e fonte destes dados, considera-se que o impacto orçamentário é impreciso.

## **5.6. Avaliação por outras agências de ATS**

O NICE avaliou em 2015 o axitinibe para o tratamento do carcinoma de células renais avançado após falha com um medicamento inibidos de tirosina-quinase ou citocina. A agência recomenda seu uso desde que a empresa fabricante forneça o axitinibe com o desconto negociado no esquema de acesso ao tratamento (PAS) (NICE, 2015).

O CADTH recomendou, em 2013, o uso de axitinibe como tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais claras metastático que não mais toleram a dose efetiva de everolimo

ou que têm contraindicação a este medicamento. Na ocasião, a agência entendeu que havia muitas incertezas quanto à eficácia do axitinibe para uso mais amplo. Ademais, a recomendação assumiu custos semelhantes da dose padrão entre as duas terapias (CADTH, 2013). Em 2017, houve uma revisão da recomendação após uma solicitação de aconselhamento por um grupo do *Pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR). Nesta nova versão, o axitinibe é recomendado para o tratamento em segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais claras metastático que apresentaram falha de tratamento com um anti-VEGFR ou citocina (CADTH, 2017).

O SMC recomenda o uso de axitinibe para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado após falha terapêutica com sunitinibe ou citocina. A recomendação leva em conta o acesso por meio do PAS, que resultaria em melhor custo-efetividade do axitinibe. De acordo com a agência, a recomendação é condicional à continuidade do PAS no sistema de saúde escocês (NHS Scotland) ou a um custo equivalente ou inferior (SMC, 2013).

Em 2013, o PBAC avaliou o axitinibe para o tratamento em segunda linha de câncer de células renais claras em estágio IV. Na ocasião a agência rejeitou a solicitação por entender que os dados fornecidos eram inadequados para corroborar a superioridade do axitinibe em relação aos melhores cuidados de suporte (PBAC, 2013). Em 2018, a empresa fabricante do medicamento solicitou nova avaliação. Com base nos dados apresentados, o axitinibe foi recomendado como tratamento em segunda linha de câncer de células renais claras em estágio IV em pacientes com performance status  $\leq 2$  (segundo escala da OMS). O uso, entretanto, é condicional ao custo do axitinibe, que deve ser inferior ao da dose equivalente de everolimo (PBAC, 2018).

## **5.7. Implementação**

O axitinibe é um medicamento administrado por via oral, o que pode ser feito pelo próprio paciente após as devidas orientações. É necessário que o serviço de saúde conte com equipe qualificada que possa orientar o paciente e seus familiares quanto ao uso do medicamento, cuidados, monitoramento e sinais de alerta para alguns eventos adversos específicos. Custos com administração e internação não são antecipados. Entretanto, considerando as alterações em exames laboratoriais (hematócrito, hemoglobina e enzimas hepáticas, principalmente), é necessário monitoramento periódico.

## **5.8. Considerações finais**

Os relatórios apresentados pelo proponente são dissociados e pouco informativos para tomada de decisão no sentido que cada relatório apresenta comparadores diferentes, sem apresentar o racional.

Entende-se que sejam “estudos” distintos, entretanto, avaliações de tecnologias para o contexto de tomada de decisão devem ser consistentes e apresentar dados uniformes e que reflitam a perspectiva que está sendo considerada.

A busca na literatura identificou comparações diretas apenas entre axitinibe e sorafenibe. O axitinibe resultou em ganhos modestos de SLP e maior proporção de pacientes apresentaram resposta ao tratamento quando comparado ao sorafenibe. Não foram observados benefícios em sobrevida global ou estado de saúde. O perfil de eventos adversos é semelhante aos dos demais anti-VEGFR (diarreia, hipertensão, hiporexia, fadiga, alteração em exames laboratoriais, entre outros) e são considerados moderados.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do axitinibe para tratamento de pacientes com carcinoma de células renais metastático em segunda linha de tratamento é baseada em ensaios clínicos randomizados de fase 3, com nível de evidência muito baixo para os desfechos de SG, eventos adversos e TRO; e muito baixa para SLP e estado de saúde.

No que diz respeito à análise de custo-efetividade, foram incluídos apenas comparadores não disponíveis no rol de procedimentos da ANS e apresenta diversas limitações metodológicas. Embora a AIO apresentada tenha evidenciado economias em cinco anos com a incorporação do axitinibe, os resultados devem ser interpretados com cautela, considerando as limitações na metodologia empregada para sua estimativa.



## 6. REFERÊNCIAS

AMZAL, B. et al. Cabozantinib versus Everolimus, Nivolumab, Axitinib, Sorafenib and Best Supportive Care: A Network Meta-Analysis of Progression-Free Survival and Overall Survival in Second Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. **PloS one**, v. 12, n. 9, p. e0184423, 2017.

BRASIL. **PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais.** Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_Carcinoma-CelRenais\\_2014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf)>.

BRASIL. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Elaboração de Pareceres Técnico-Científico.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.

BRASIL. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica.** 2a. edição ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014c.

BRASIL. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil.** 1a ed. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014d.

CADTH. **Inlyta for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) - Published 22 March 2013.**

CADTH. **RFA: Inlyta for Metastatic Renal Cell Carcinoma - Published 30 June 2017.**

CELLA, D. et al. Development and Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). **The journal of supportive oncology**, v. 4, n. 4, p. 191–199, abr. 2006.

CELLA, D. et al. Development and Validation of a Scale to Measure Disease-Related Symptoms of Kidney Cancer. **Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 10, n. 4, p. 285–293, 2007.

CELLA, D. Quality of Life in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: The Importance of Patient-Reported Outcomes. **Cancer treatment reviews**, v. 35, n. 8, p. 733–737, dez. 2009.

CELLA, D. et al. Patient-Reported Outcomes for Axitinib vs Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Phase III (AXIS) Trial. **British journal of cancer**, v. 108, n. 8, p. 1571–1578, abr. 2013.

CHIEN, C.-R. et al. Economic Burden of Renal Cell Carcinoma-Part I: An Updated Review. **Pharmacoeconomics**, v. 37, n. 3, p. 301–331, mar. 2019. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467701>>.

COHEN, H. T.; MCGOVERN, F. J. Renal-Cell Carcinoma. **The New England journal of medicine**, v. 353, n. 23, p. 2477–2490, dez. 2005.

COPPIN, C. et al. Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Cancer (RCC): A Cochrane Systematic Review of Published Randomised Trials. **BJU international**, v. 108, n. 10, p. 1556–1563, nov. 2011.

COURTNEY, K. D.; CHOUEIRI, T. K. Updates on Novel Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 2, n. 3, p. 209–219, maio 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21789135>>.

DELAHUNT, B. et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. **The American journal of surgical pathology**, v. 37, n. 10, p. 1490–1504, out. 2013.

DRANITSARIS, G.; SCHMITZ, S.; BROOM, R. J. Small Molecule Targeted Therapies for the Second-Line Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Indirect Comparison of Safety and Efficacy. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 139, n. 11, p. 1917–1926, nov. 2013.

EDWARDS, S. J. et al. Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Nivolumab, Sunitinib and Best Supportive Care in Previously Treated Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Economic Evaluation. **Health technology assessment (Winchester, England)**, v. 22, n. 6, p. 1–278, jan. 2018.

EL RASSY, E. et al. Network Meta-Analysis of Second-Line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Efficacy and Safety. **Future Oncology**, v. 13, n. 29, p. 2709–2717, 2017. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619850578&from=export>>.

ESCUDIER, B. et al. Axitinib versus Sorafenib in Advanced Renal Cell Carcinoma: Subanalyses by Prior Therapy from a Randomised Phase III Trial. **British journal of cancer**, v. 110, n. 12, p. 2821–2828, jun. 2014.

ESCUDIER, B. et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 30, n. 5, p. 706–720, maio 2019.

ESCUDIER, B.; ALBIGES, L. Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy for the Treatment of Renal Cell Carcinoma. **Drugs**, v. 71, n. 9, p. 1179–1191, jun. 2011.

ESCUDIER, B.; GORE, M. Axitinib for the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma. **Drugs in R&D**, v. 11, n. 2, p. 113–126, 2011.

ETO, M. et al. Overall Survival and Final Efficacy and Safety Results from a Japanese Phase II Study of Axitinib in Cytokine-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma. **Cancer science**, v. 105, n. 12, p. 1576–1583, dez. 2014.

GUPTA, K. et al. Epidemiologic and Socioeconomic Burden of Metastatic Renal Cell Carcinoma (MRCC): A Literature Review. **Cancer treatment reviews**, v. 34, n. 3, p. 193–205, maio 2008.

HENG, D. Y. C. 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**, v. 14, n. 2, p. 141–148, fev. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312463>>.

HIGGINS, J. P. T. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, p. d5928, 18 out. 2011. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928.abstract>>.

**INCA. Ministério da Saúde amplia tratamento para câncer renal - Publicado 21/01/2019.**

JONASCH, E.; GAO, J.; RATHMELL, W. K. Renal Cell Carcinoma. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 349, p. g4797, nov. 2014.

KARNER, C. et al. Targeted Therapies for Previously Treated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Systematic Review and Network Meta-Analysis. **BMJ open**, v. 9, n. 3, p. e024691, mar. 2019.

LANG, K. et al. Pcn38 “Cost of Illness” Analysis of Renal Cell Carcinoma. **Value in Health**, v. 9, n. 6, p. A287, 2006.

LANG, K. et al. The Burden of Illness Associated with Renal Cell Carcinoma in the United States. **Urologic oncology**, v. 25, n. 5, p. 368–375, 2007.

LARKIN, J. et al. Second-Line Treatments for the Management of Advanced Renal Cell Carcinoma:

Systematic Review and Meta-Analysis. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 14, n. 1, p. 27–39, jan. 2013.

LJUNGBERG, B. et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. **European urology**, v. 60, n. 4, p. 615–621, out. 2011.

MEKHAIL, T. M. et al. Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients with Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 23, n. 4, p. 832–841, fev. 2005.

MOTZER, R. J. et al. Axitinib versus Sorafenib as Second-Line Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma: Overall Survival Analysis and Updated Results from a Randomised Phase 3 Trial. **The Lancet. Oncology**, v. 14, n. 6, p. 552–562, maio 2013.

MUGLIA, V. F.; PRANDO, A. **Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings Radiologia Brasileira scielo** , , 2015. .

NICE. **Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment - Technology appraisal guidance [TA333]. Published date: 25 February 2015.** Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta333/chapter/1-Guidance>>.

PATARD, J.-J. et al. Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to Predict Survival in Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Study. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 22, n. 16, p. 3316–3322, ago. 2004.

PATARD, J.-J. et al. ICUD-EAU International Consultation on Kidney Cancer 2010: Treatment of Metastatic Disease. **European urology**, v. 60, n. 4, p. 684–690, out. 2011.

PBAC. **Axitinib; tablets, 1 mg & 5 mg; Inlyta® - November 2013.**

PBAC. **Axitinib; tablets, 1 mg & 5 mg; Inlyta® - March 2018.** Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/axitinib-psd-11-2014.pdf>>.

PERAZELLA, M. A.; DREICER, R.; ROSNER, M. H. Renal Cell Carcinoma for the Nephrologist. **Kidney international**, v. 94, n. 3, p. 471–483, set. 2018.

PROSKOROVSKY, I. et al. Axitinib, Cabozantinib, or Everolimus in the Treatment of Prior Sunitinib-Treated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of Matching-Adjusted Indirect Comparison Analyses. **BMC cancer**, v. 18, n. 1, p. 1271, dez. 2018.

QIN, S. et al. Axitinib versus Sorafenib as a Second-Line Therapy in Asian Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from a Randomized Registrational Study. **OncoTargets and therapy**, v. 8, p. 1363–1373, 2015.

RINI, B. I. et al. Phase II Study of Axitinib in Sorafenib-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 27, p. 4462–4468, set. 2009.

RINI, B. I. et al. Comparative Effectiveness of Axitinib versus Sorafenib in Advanced Renal Cell Carcinoma (AXIS): A Randomised Phase 3 Trial. **Lancet (London, England)**, v. 378, n. 9807, p. 1931–1939, dez. 2011.

RIXE, O. et al. Axitinib Treatment in Patients with Cytokine-Refractory Metastatic Renal-Cell Cancer: A Phase II Study. **The Lancet. Oncology**, v. 8, n. 11, p. 975–984, nov. 2007.

SCHUTZ, F. et al. **Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Rim - 2020.**

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ (Online)**, 2017.

SHERMAN, S. et al. An Indirect Comparison of Everolimus Versus Axitinib in US Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in Whom Prior Sunitinib Therapy Failed. **Clinical therapeutics**, out. 2015.

SHIH, Y.-C. T. et al. Economic Burden of Renal Cell Carcinoma: Part I--an Updated Review. **PharmacoEconomics**, v. 29, n. 4, p. 315–329, abr. 2011.

SMC. **Axitinib (Inlyta) - Published 11 November 2013.**

STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: A Tool for Assessing Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 355, p. i4919, out. 2016.

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series.**

TOMITA, Y. et al. Key Predictive Factors of Axitinib (AG-013736)-Induced Proteinuria and Efficacy: A Phase II Study in Japanese Patients with Cytokine-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, v. 47, n. 17, p. 2592–2602, nov. 2011.

TRASK, P. C. et al. Health-Related Quality of Life during Treatment for Renal Cell Carcinoma: Results from a Phase II Study of Axitinib. **Acta oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 47, n. 5, p. 843–851, 2008.

TREMBLAY, G. et al. Indirect Treatment Comparisons Including Network Meta-Analysis: Lenvatinib plus Everolimus for the Second-Line Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma. **PloS one**, v. 14, n. 3, p. e0212899, 2019.

UEDA, T. et al. Efficacy and Safety of Axitinib versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Subgroup Analysis of Japanese Patients from the Global Randomized Phase 3 AXIS Trial. **Japanese journal of clinical oncology**, v. 43, n. 6, p. 616–628, jun. 2013.

WANG, H. et al. Comparative Efficacy and Safety of Axitinib versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **OncoTargets and Therapy**, v. 9, p. 3423–3432, 2016. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L610658560&from=export>>.

WEI, C. et al. Efficacy of Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology**, v. 44, n. 2, p. 219–237, 2018.

WHO. **Cancer Fact Sheets**WHO, , 2019. . Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>>.

WYETH. **Inlyta® (axitinibe)**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189362201908/?nomeProduto=inlyta>>.

ZUSTOVICH, F. et al. Second-line therapy for refractory renal-cell carcinoma. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 83, p. 112–122, 21 set. 2011.

## 7. ANEXOS

### Anexo 1. Análise de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

*Estudo em análise: INLYTA® (axitinibe) para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Título e resumo</b>							
Título	1	Identifica o relato como revisão sistemática, meta-análise ou ambos.	x				1
Resumo estruturado	2	Elabora resumo estruturado, incluindo: antecedentes, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da revisão sistemática.			x		4 e 5
<b>Introdução</b>							
Fundamentação	3	Descreve o racional da revisão no contexto atual das evidências.		x			
Objetivos	4	Estrutura a questão no formato PICO.	x				9
<b>Métodos</b>							
Protocolo e registro	5	Indica se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web e, se disponível, fornece informações sobre o registro de número do protocolo.		x			
Critérios de elegibilidade	6	Especifica as características dos estudos utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional.			x		10 e 11
Fonte de informação	7	Descreve todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores.			x		10
Busca	8	Apresenta pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garante sua reprodutibilidade.			x		57
Seleção dos estudos	9	Descreve o processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos e excluídos.	x				11
Processo de coleta e dados	10	Descreve o método de extração (dois revisores independentes, ficha clínica, resolução de divergências).		x			
Dados coletados	11	Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos) e quaisquer pressuposições e simplificações feitas.	x				9
Risco de viés nos estudos individuais	12	Descreve os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o conceito de “viés em nível de desfecho” e define como esta informação será usada nas análises.		x			
Medidas de efeito	13	Define as medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias).		x			

Síntese dos resultados	14	Descreve métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada meta-análise.				x	
Risco de viés entre os estudos	15	Especifica qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho).				x	
Análises adicionais	16	Descreve análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo.				x	
<b>Resultados</b>							
Seleção dos estudos	17	Indica os números de estudos triados, submetidos à avaliação da elegibilidade e incluídos na revisão, bem como as razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo.	x				11, 12 e 54
Características dos estudos	18	Apresenta, para cada estudo, o tamanho de amostra, PICO, período de seguimento, sempre com citações.	x				13 a 49
Risco de viés entre os estudos	19	Apresenta dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer acesso em nível de desfecho.		x			
Resultados dos estudos individuais	20	Apresenta para todos os desfechos considerados (benefícios e danos) as estimativas de efeito, intervalo de confiança, idealmente com gráfico de floresta ( <i>Forest plot</i> ).		x			13 a 49
Síntese dos resultados	21	Apresenta resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.				x	
Risco de viés nos estudos	22	Apresenta resultados de qualquer risco de viés.		x			
Análises adicionais	23	Fornece resultados de análises adicionais, se realizadas (ex: sensibilidade, subgrupos, meta-regressão).				x	
<b>Discussão</b>							
Sumário da evidência	24	Sumariza os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considera sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores e outros).			x		50 a 53
Limitações	25	Discute as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação).			x		38 a 44
Conclusões	26	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.		x			
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	27	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	28	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				58 a 60

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-análise de Ensaios Clínicos Randomizados. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).



**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2	Parcial	O proponente apresentou um resumo estruturado com as informações essenciais. No entanto, a informação a respeito do registro da revisão sistemática (número, base de registros ou se houve registro) não foi fornecida.
3	Não	O proponente não apresentou uma contextualização sobre a doença e o tratamento e seu impacto clínico, econômico e individual. Não houve estruturação do racional que justificasse a importância da incorporação do medicamento ao rol da ANS. O proponente apenas apresentou o objetivo da revisão.
5	Não	Na seção de metodologia não consta informação se a revisão foi registrada.
6	Parcial	O proponente informa todos os desenhos de estudo considerados, mas não informa a razão pelas quais houve restrição.
7	Parcial	O proponente discriminou as bases eletrônicas pesquisadas e refere ter feito buscas em fontes adicionais. Entretanto, não foram fornecidas informações sobre quais eram estas fontes e as estratégia de busca. O proponente referiu ter busca no Google®, mas também não explicou como a busca foi feita.
8	Parcial	O proponente apresentou as estratégias de busca, mas não informou quando foram feitas e as justificativas para que fossem diferentes entre as bases. Somado ao fato de não ter apresentado as fontes adicionais e estratégias de busca nestas realizadas, não foi possível reproduzir o processo.
9	Sim	O proponente informou que a seleção foi feita por dois revisores, embora não esclareça se o processo ocorreu de modo independente. Entretanto, neste item não houve penalização, já que, para o desenvolvimento de PTC, não há esta exigência.
10	Não	O proponente não informou como ocorreu o processo de extração dos dados.
12	Não	O proponente não apresentou nenhuma informação sobre metodologia para avaliação de risco de viés
13	Não	O proponente não definiu quais as medidas de efeito seriam consideradas para coleta.
19, 22	Não	Não apresentou qualquer avaliação sobre o risco de viés por meio de ferramenta padronizada. Comenta algumas limitações metodológicas de alguns estudos e possibilidade de viés.
24	Parcial	O proponente apresentou uma sumarização do resultado dos estudos individualmente, sem apresentá-los por desfecho. Também não apresentou avaliação da qualidade do corpo de evidências para cada desfecho e comparação considerados.
25	Parcial	Apresentou brevemente as limitações dos ensaios clínicos incluídos, individualmente, sem apresentar discussão a respeito do viés para o corpo de evidências.
26	Não	Não forneceu informações gerais sobre o tratamento com axitinibe para o tratamento em segunda linha de carcinoma de células renais no contexto das demais evidências e implicações para estudos futuros. Apenas apresentou, de forma resumida, os resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos.
27	Não	O proponente não apresentou declaração de conflitos de interesses. A submissão incluía, dentre todos os documentos, apenas a Política de Transparência da Sociedade.

**Anexo 2 – Quadro-resumo das características e dos resultados dos estudos incluídos.**

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Resultados por desfecho
<p>Rini et al., 2011(RINI et al., 2011)</p> <p>AXIS (NCT00678392)</p> <p>ECR fase 3, aberto (avaliação por comitê independente), multicêntrico (Alemanha, Austrália, Áustria, Brasil, Canadá, China, Eslováquia, Espanha, EUA, França, Grécia, Índia, Irlanda, Itália, Japão, Polônia, Reino Unido, República da Coreia, Rússia, Singapura, Suécia, Taiwan)</p> <p>Financiado pela Pfizer</p>	<p>Pacientes com CCRm do subtipo de células claras em segunda linha de tratamento</p> <p>Duração: 2 anos</p>	<p>Axitinibe (AXI) 5 mg 2x/dia (escalonamento e ajuste de dose por EA previstos)</p> <p>N = 361</p> <p>Sorafenibe (SOR) 400 mg 2x/dia (ajustes de dose por EA previstos)</p> <p>N = 362</p>	<p><b>SLP</b></p> <p>AXI [mediana, meses (IC 95%)], n=361: 6,7 (6,3 – 8,6)*</p> <p>SOR [mediana, meses (IC 95%)], n=362: 4,7 (4,6 – 5,6)*</p> <p>HR (IC 95%): 0,665 (0,544 – 0,812)<sup>†</sup>; p &lt;0,0001*<sup>†</sup></p> <p>AXI [mediana, meses (IC 95%)], n=361: 8,3 (6,6 – 9,0)<sup>†</sup></p> <p>SOR [mediana, meses (IC 95%)], n=362: 5,6 (4,7 – 6,5)<sup>†</sup></p> <p>HR (IC 95%): 0,658 (0,543 – 0,798)<sup>†</sup>; p &lt;0,0001<sup>††</sup></p> <p><b>TRO</b></p> <p>AXI: 19%; duração média de resposta [mediana, meses (IC 95%)], n=361: 11 (7,4 – não estimável)*<sup>†</sup></p> <p>SOR: 11%; duração média de resposta [mediana, meses (IC 95%)], n=362: 10,6 (8,8 – 11,5)*<sup>†</sup></p> <p>P=0,0001</p> <p>AXI: 19%<sup>††</sup></p> <p>SOR: 9%<sup>††</sup></p> <p>P=0,0001</p> <p><b>SG<sup>†</sup></b></p> <p>Dados não reportados por falta de maturação (53%).</p> <p><b>Patient Reported Outcomes (PRO) - Estado de saúde (taxas de completude &gt; 90%)</b></p> <p><u>FSKI-15 – tempo para deterioração</u></p> <p>AXI [mediana, meses (IC 95%)]: 3,1 (2,8 – 4,5)</p> <p>SOR [mediana, meses (IC 95%)]: 2,8 (2,7 – 3,0)</p> <p>HR (IC 95%): 0,829 (0,701 – 0,981); p=0,014<sup>†</sup></p>

			<p><u>FSKI-DRS – tempo para deterioração</u></p> <p>AXI [mediana, meses (IC 95%)]: 3,7 (2,8 – 4,6)</p> <p>SOR [mediana, meses (IC 95%)]: 2,9 (2,8 – 3,5)</p> <p>HR (IC 95%): 0,838 (0,707 – 0,993); p=0,203 <sup>†</sup></p> <p><b>EA (AXI, n=359; SOR, n=355)<sup>†</sup></b></p> <p>Diarreia: AXI=55%, SOR=53%; Hipertensão: AXI=40%, SOR=29%; Fadiga: AXI=39%, SOR=32%; Hiporexia: AXI=34%, SOR=29%; Náusea: AXI=32%, SOR=22%; Disfonia: AXI=31%, SOR=14%; Reação cutânea palmo-plantar: AXI=27%, SOR=51%; <i>Rash</i>: AXI=&lt;1%, SOR=32%; Alopecia: AXI=0, SOR=32%; Anemia: AXI=35%, SOR=52%; Linfopenia: AXI=33%, SOR=36%; Elevação de creatinina: AXI=55%, SOR=41%; Hipofosfatemia: AXI=13%, SOR=50%; Hipocalemia: AXI=39%, SOR=59%; Elevação de lipase: AXI=27%, SOR=46%.</p>
<b>Limitações:</b> Estudo aberto (avaliação independente para os desfechos de SLP e TRO); análise estatística com base em testes unilaterais.			
<p>Motzer et al., 2013</p> <p>AXIS (NCT00678392)</p> <p>Extensão de ECR fase 3, aberto (avaliação por comitê independente), multicêntrico (Alemanha, Austrália, Áustria, Brasil, Canadá, China, Eslováquia, Espanha, EUA, França, Grécia, Índia, Irlanda,</p>	<p>Pacientes com CCRm do subtipo de células claras em segunda linha de tratamento</p> <p>Extensão de 14 meses</p>	<p>Axitinibe (AXI) 5 mg 2x/dia (escalonamento e ajuste de dose por EA previstos)</p> <p>N = 361</p> <p>Sorafenibe (SOR) 400 mg 2x/dia (ajustes de dose por EA previstos)</p> <p>N = 362</p>	<p><b>SLP</b></p> <p>AXI [mediana, meses (IC 95%)], n=361: 8,3 (6,7 – 9,2)<sup>†</sup></p> <p>SOR [mediana, meses (IC 95%)], n=362: 5,7 (4,7 – 6,5)<sup>†</sup></p> <p>HR (IC 95%): 0,656 (0,552 – 0,779)<sup>†</sup>; p &lt;0,0001<sup>†</sup></p> <p><b>TRO</b></p> <p>AXI: 23%<sup>††</sup></p> <p>SOR: 12%<sup>††</sup></p> <p>p=0,0001</p> <p><b>SG</b></p> <p>AXI [mediana, meses (IC 95%)], n=361: 20,1 (16,7 – 23,4)<sup>†</sup></p> <p>SOR [mediana, meses (IC 95%)], n=362: 16,5 (13,7 – 19,2)<sup>†</sup></p> <p>HR (IC 95%): 0,997 (IC 95%: 0,782 – 1,270); p=0,4902<sup>††</sup></p> <p><b>Patient Reported Outcomes (PRO) - Estado de saúde (taxas de completude 86%)</b></p>

Itália, Japão, Polônia, Reino Unido, República da Coreia, Rússia, Singapura, Suécia, Taiwan)			<p><u>FSKI-15 – escore médio</u></p> <p>AXI (MMQ): 42,2</p> <p>SOR (MMQ): 41,8</p> <p>p=0,4922<sup>†</sup></p> <p><u>FSKI-DRS – escore médio</u></p> <p>AXI (MMQ): 28,6</p> <p>SOR (MMQ): 28,4</p> <p>p=0,6741<sup>†</sup></p> <p><b>EA (AXI, n=359; SOR, n=355)<sup>†</sup></b></p> <p>Diarreia: AXI=54%, SOR=52%; Hipertensão: AXI=42%, SOR=30%; Fadiga: AXI=37%, SOR=28%; Hiporexia: AXI=31%, SOR=26%; Náusea: AXI=30%, SOR=19%; Reação cutânea palmo-plantar: AXI=28%, SOR=51%; <i>Rash</i>: AXI=13%, SOR=31%; Alopecia: AXI=4%, SOR=33%.</p>
<b>Limitações:</b> Estudo aberto: embora tenha sido feita avaliação independente de SLP e TRO, apenas os resultados avaliados pelo investigador foram reportados. Análise estatística com base em testes unicaudais. Após descontinuação do tratamento, os pacientes receberam outras terapias sistêmicas, o que pode ter influenciado nos resultados obtidos.			
Cella et al., 2013  AXIS (NCT00678392)  Extensão de ECR fase 3, aberto (avaliação por comitê independente), multicêntrico (Alemanha, Austrália, Áustria, Brasil, Canadá, China, Eslováquia, Espanha, EUA, França, Grécia,	Pacientes com CCRm do subtipo de células claras em segunda linha de tratamento  Duração não informada.  Resultados de PRO e qualidade de vida	Axitinibe (AXI) 5 mg 2x/dia (escalonamento e ajuste de dose por EA previstos) N = 361  Sorafenibe (SOR) 400 mg 2x/dia (ajustes de dose por EA previstos) N = 362	<p><b><i>Patient Reported Outcomes (PRO) - Estado de saúde (taxas de completude 86 - 90%)</i></b></p> <p><u>FSKI-15 – escore médio (DP)</u></p> <p><i>Baseline</i></p> <p>AXI (n=346): 43,2 (8,4)</p> <p>SOR (n=341): 43,3 (8,2)</p> <p>p=NR</p> <p><i>Final do tratamento</i></p> <p>AXI (n=361): MMQ=42,2</p> <p>SOR (n=362): MMQ=41,9</p> <p>Diferença (IC 95%): 0,35 (-0,63 a 1,34); p=0,4833</p> <p><u>FSKI-DRS – escore médio (DP)</u></p> <p><i>Baseline</i></p> <p>AXI (n=346): 28,9 (5,2)</p>

<p>Índia, Irlanda, Itália, Japão, Polônia, Reino Unido, República da Coréia, Rússia, Singapura, Suécia, Taiwan)</p> <p>Financiado pela Pfizer</p>			<p>SOR (n=341): 29,0 (5,2) p=NR Final do tratamento AXI (n=361): MMQ = 28,6 SOR (n=362): MMQ = 28,4 Diferença (IC 95%): 0,12 (-0,45 a 0,69); p=0,6746</p> <p><u>EQ-5D</u> Final do tratamento AXI (n=361): MMQ = 0,71 SOR (n=362): MMQ = 0,79 Diferença (IC 95%): 0,02 (-0,01 a 0,05); p=0,1903</p> <p><u>EQ-5D – VAS</u> Final do tratamento AXI (n=361): MMQ = 68,11 SOR (n=362): MMQ = 68,64 Diferença (IC 95%): -0,53 (-2,77 a 1,372); p=0,6454</p>
<p><b>Limitações:</b> Estudo aberto, em que os pacientes estavam cientes do tratamento atribuído. Desfecho relatado por paciente.</p>			
<p>Qin et al., 2015 (NCT00920816)</p> <p>ECR fase 3, aberto (avaliação por comitê independente), multicêntrico (China, Filipinas, Índia, Malásia, Taiwan, Ucrânia e EUA)</p>	<p>Pacientes com CCRm do subtipo de células claras em segunda linha de tratamento Duração: 18 meses</p>	<p>Axitinibe (AXI) 5 mg 2x/dia (escalonamento e ajuste de dose por EA previstos) N = 135</p> <p>Sorafenibe (SOR) 400 mg 2x/dia (ajustes de dose por EA previstos) N = 69</p>	<p><b>SLP</b> AXI [mediana, meses (IC 95%)], n=135: 6,5 (4,7 – 9,1)* SOR [mediana, meses (IC 95%)], n=69: 4,8 (3,0 – 6,5)* HR (IC 95%): 0,731 (0,506 – 1,058); p=0,0531*<sup>†</sup></p> <p><b>TRO</b> AXI [% (IC 95%)]: 23,7 (16,8 – 31,8)* SOR [% (IC 95%)]: 10,1 (4,2 – 19,8)* RR (IC 95%): 2,339 (1,094 – 5,002); p=0,0009*<sup>†</sup></p> <p><b>SG</b></p>

Financiado pela Pfizer		<p>Dados não reportados por falta de maturação (44%).  <u>Probabilidade de sobrevida em 12 meses [% (IC 95%)]:</u>            AXI: 67,0% (58,2 – 74,4)            SOR: 62,4% (49,2 – 73,0)            HR (IC 95%): 0,959 (0,609 – 1,511); p=0,4289<sup>†</sup></p> <p><b><i>Patient Reported Outcomes (PRO) - Estado de saúde (taxas de completude ≥ 90%)</i></b>  <u>FSKI-15 – tempo para deterioração</u>            AXI (mediana, meses): 4,6            SOR (mediana, meses): 2,8            HR (IC 95%): 0,759 (0,553 – 1,043); p=0,0421<sup>†</sup></p> <p><u>FSKI-DRS – tempo para deterioração</u>            AXI (mediana, meses): 4,6            SOR (mediana, meses): 3,0            HR (IC 95%): 0,830 (0,600 – 1,149); p=0,1277<sup>†</sup></p> <p><b>EA (AXI, n=359; SOR, n=355)*</b>            Hipertensão: AXI=49,6%, SOR=36,2%; Perda de peso: AXI=37%, SOR=33,3%; Diarreia: AXI=34,1%, SOR=30,4%; Reação cutânea palmo-plantar: AXI=31,9%, SOR=56,5%; Alterações hematológicas – Hemoglobina: AXI=50,8%, SOR=60%; Linfócitos: AXI=46,5%, SOR=56,1%; Alterações bioquímicas – Bicarbonato: AXI=58,9%, SOR=64,1%; Hipocalcemia: AXI=48,8%, SOR=75,4%; Fosfatase alcalina: AXI=43,2%, SOR=35,4%; Creatinina: AXI=39,2%, SOR=35,4%; Lipase: AXI=28,8%, SOR=47,7%; Hipofosfatemia: AXI=17,6%, SOR=69,2%.</p>
<p><b>Limitações:</b> Estudo sem cálculo de tamanho amostral: foi incluído o número mínimo de pacientes requeridos pela agência regulatória chinesa para estudos de aprovação. O estudo não tem poder estatístico para detectar diferenças significativas entre os grupos em qualquer desfecho considerado. Emprego de testes estatísticos unicaudais. Estudo aberto, embora com avaliação dos desfechos também por comitê independente, cegado.</p>		

\*Avaliação por comitê independente; <sup>†</sup>Avaliação pelo investigador; <sup>†</sup>Teste unicaudal estratificado por capacidade funcional (ECOG) e tratamento prévio.

CCRm, carcinoma de células renais metastático; EA, evento adverso; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; TRO, taxa de resposta objetiva.

**Anexo 3. Avaliação da qualidade da evidência dos ensaios clínicos randomizados incluídos.**

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida livre de progressão									
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	Em ambas as publicações do AXIS, o axitinibe resultou em ganho mediano de sobrevida de aproximadamente 2,7 meses em relação ao sorafenibe, com redução de cerca de 35% no risco de progressão da doença ou morte [HR (IC 95%): 0,658 (0,543 – 0,798); p <0,0001] em avaliação por investigador (Rini et al., 2011; Motzer et al, 2013). No estudo de Qin et al., 2015, o ganho de sobrevida mediano com axitinibe foi de 1,7 meses, com redução de 27% no risco de progressão da doença ou morte [HR (IC 95%): 0,731 (0,506 – 1,058); p=0,0531] em investigação por comitê independente cegado.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Sobrevida global									
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	No estudo AXIS, não foram observadas diferenças em sobrevida global entre os dois grupos [HR (IC 95%): 0,997 (IC 95%: 0,782 – 1,270); p=0,4902]. Para o grupo axitinibe, a sobrevida global mediana foi de 20,1 meses (IC 95%: 16,7 – 23,4) e para o grupo sorafenibe de 16,5 meses (IC 95%: 13,7 – 19,2) (Motzer et al., 2013). No estudo de Qin et al., 2015, os dados de sobrevida global ainda não estavam maduros. A probabilidade de sobrevida em 12 meses foi de 67% para o grupo axitinibe e de 62,4% para o grupo sorafenibe [HR (IC 95%): 0,959 (0,609 – 1,511); p=0,4289].	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Taxa de resposta objetiva									
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Nas publicações do estudo AXIS, significativamente maior proporção de pacientes do grupo axitinibe apresentaram resposta objetiva quando comparado ao grupo sorafenibe (Rini et al., 2011; Motzer et al., 2013). No estudo de Qin et al., 2015, o uso de axitinibe resultou em maior risco de apresentar resposta objetiva quando comparado ao sorafenibe [RR (IC 95%): 2,339 (1,094 – 5,002); p=0,0009].	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Estado de saúde									
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	Em todos os estudos, independentemente do tempo de avaliação e da escala utilizada, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Cella et al., 2013; Qin et al., 2015)..	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos									
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Os eventos adversos mais frequentes no gupo axitinibe foram diarreia, hipertensão, fadiga, hiporexia, náuseas, anemia. No grupo sorafenibe, foram diarreia, reação cutânea palmo-plantar, anemia, alopecia, fadiga, hipertensão. No estudo que incluiu apenas pacientes asiáticos, no grupo axitinibe, as alterações mais frequentes foram diarreia, perda de peso e hipertensão, entre outros. No grupo sorafenibe, os eventos adversos mais comumente citados foram reação cutânea palmo-plantar, hipertensão e perda de peso.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

**Legenda:** HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; RR, razão de risco. **Explicações:** a. risco de viés moderado a grave pela ferramenta RoB 2.0 da Cochrane; b. Desfecho substituto para SG; c. Desfecho substituto para qualidade de vida relacionada à saúde.

**Anexo 4.** Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Estudo em análise: Estudo em análise: INLYTA® (axitinibe) para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Elementos de identificação</b>							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				2
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				1 e 2
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.			x		4
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		x			
<b>Métodos analíticos</b>							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.		x			
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.			x		7
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.		x			
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.			x		8
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				7
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.			x		7
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.			x		8 e 9
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				x	



Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			x		9 a 11
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.			x		8
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.			x		7 e 8
<b>Resultados</b>							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.		x			
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.			x		11
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.		x			
<b>Discussão</b>							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		x			
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				13

**Fontes:**

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Huserau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
3	Parcial	O proponente apresentou um sumário executivo contendo introdução, metodologia e resultados. Dentre os elementos citados no <i>checklist</i> , ficaram faltando informações referentes à fonte dos dados, resultados das análises de sensibilidade e conclusões.
4	Não	O proponente não apresentou o contexto do estudo ou sua pergunta norteadora. A ACE foi apresentada como um complemento aos dados clínicos apresentados no documento da revisão sistemática junto aos objetivos.
5	Não	O proponente não apresentou a população base da análise, tendo sido apenas citado que o modelo representou o câncer renal metastático.
6	Não	O proponente não apresentou informações sobre as particularidades do sistema de saúde considerado.
7	Parcial	O proponente apenas informou que a ACE seria conduzida sob a perspectiva da ANS, sem fazer uma caracterização do sistema e apresentar os custos a ela relacionados.
8	Não	O proponente apenas informou as estratégias, sem justificar a escolha. Isto teria sido aconselhável neste caso, já que foram incluídos apenas comparadores não disponíveis no rol de procedimentos da ANS.
9	Parcial	O proponente relatou o horizonte temporal (5 anos), mas não justificou o motivo pelo qual adotou este período.
11	Parcial	O proponente apresentou os desfechos de interesse para a ACE, mas não fez qualquer discussão acerca de sua importância.
12	Parcial	Para estimativa dos desfechos de efetividade, o proponente refere ter realizado uma meta-análise em rede, cuja metodologia e resultados não foram apresentados. A partir destes resultados, foram gerados modelos de análise de sobrevida considerando SLP e SG, cuja metodologia também não foi reportada. Além disso, diferentes curvas foram geradas, das quais foram escolhidas aquelas que melhor se ajustassem aos dados reais. Entretanto, o proponente não explicitou qual foi a curva adotada e os parâmetros utilizados para popular o modelo.
14	Parcial	Não há clareza quanto aos custos utilizados. O proponente apresenta os custos diretos dos tratamentos para os ciclos de 28 dias e os custos dos eventos adversos. Entretanto, considerando-se que os pacientes poderiam progredir além da segunda linha e que eles receberiam cuidados de suporte, estes custos também deveriam ser considerados na análise. A fonte dos custos dos medicamentos foi considerada inadequada (Revista ABC Farma). Quanto aos custos de eventos adversos, a estimativa dos recursos foi feita por meio de Painel Delphi modificado, cuja metodologia não foi descrita e os tipos de participantes não foram informados. O proponente também não deixou claro como os custos para cada evento foram estimados.
16	Parcial	O proponente informou que foi empregado um Modelo de Markov, embora não tenha justificado a escolha. Além disso, não apresentou a representação gráfica do modelo, seja em esquema de árvore ou diagrama de Markov.
17	Parcial	O proponente apenas apresentou a informação de que foi realizada correção de meio de ciclo, mas não informou sobre métodos analíticos adicionais, nem mesmo para análises de sensibilidade.
18	Não	O proponente não apresentou os parâmetros de efetividade utilizados no modelo, tendo sido apresentados apenas os resultados da análise.
19	Parcial	O proponente apresentou três tabelas com os custos considerados no modelo. Os resultados foram apresentados em termos de custo-efetividade incremental por comparação.
20	Não	O proponente não explorou as incertezas do modelo em análises de sensibilidade ou apresentou qualquer discussão a respeito.
21	Não	O proponente não apresentou qualquer tipo de discussão sobre os resultados, limitações do modelo e implicações ao sistema de saúde.
22	Não	O proponente não apresentou declaração de conflitos de interesses.

**Anexo 5.** Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Estudo em análise: Estudo em análise: INLYTA® (axitinibe) para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático*

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições fundamentais da análise</b>							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.		x			
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.			x		6
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.			x		6
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				6
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				6
<b>Cenários a serem avaliados</b>							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.			x		8
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.		x			
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.		x			
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
<b>População-alvo</b>							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.			x		6 e 7
<b>Definição de subgrupos</b>							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				x	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				x	
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				8 e 9
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				8 e 9
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	

Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		x			
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	
<b>Impacto orçamentário estimado e discussão</b>							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		x			
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				10
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				10
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		11
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				12

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2	Parcial	O proponente apenas cita a intervenção de interesse sem apresentar informações básicas sobre o medicamento que poderiam influenciar no impacto orçamentário. Em nenhum dos documentos apresentados há caracterização do problema de saúde e das opções terapêuticas atualmente disponíveis, tanto no mercado, quanto incorporadas ao rol.
3	Parcial	Mais uma vez, o proponente apenas cita o comparador considerado, sem justificativa ou informações adicionais. Conforme apresentado nos demais documentos, outros comparadores seriam viáveis.
6	Parcial	O proponente apresenta as quotas de mercado consideradas para cada ano, mas não fornece justificativa para a adoção destes valores.
7	Não	O proponente não caracteriza o cenário de referência, apenas apresenta a quota de mercado.
6	Não	O proponente não caracteriza o cenário alternativo, apenas apresenta a quota de mercado.
11	Parcial	O proponente apenas apresenta os parâmetros considerados para estimativa da população elegível, mas não informa como foram feitos os cálculos. Ademais, foram empregadas diversas premissas sem apresentar de que modo foram obtidas.
17	Não	O proponente não apresenta declaração sobre custos não incluídos. Neste caso, estas informações seriam desejáveis, considerando as diferenças dos medicamentos, principalmente no que diz respeito à via de administração. A tecnologia em investigação para incorporação (axitinibe) é um medicamento de administração oral, enquanto o nivolumabe é intravenoso, resultando em diferenças no custo de administração dos medicamentos.
19	Não	O proponente não apresenta descrição do método utilizado para realizada a AIO.

22	Parcial	O proponente apresenta apenas uma conclusão ao final do documento, resumido o resultado da AIO. Não há discussão a respeito das limitações dos achados ou contextualização em relação ao sistema de saúde suplementar.
23	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesses neste documento ou em qualquer um dos anexos apresentados.

