

IPILIMUMABE ASSOCIADO A NIVOLUMABE

Indicação: tratamento de carcinoma renal avançado ou metastático

NATS HC/UFMG

Belo Horizonte, 25 de junho de 2019

Potenciais conflitos de interesse: O NATS do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais declara não possuir qualquer interesse que possa se configurar em conflito em relação ao uso do ipilimumabe/nivolumabe para câncer renal avançado ou metastático.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta:

A associação ipilimumabe/nivolumabe é eficaz e segura para o tratamento do carcinoma renal avançado ou metastático comparada à imunoterapia com interferon ou terapia com inibidores de tirosina quinase (sunitinibe ou pazopanibe)?

Contextualização sobre a doença:

A neoplasia renal é uma doença heterogênea, constituída por vários subtipos histológicos associados a mutações genéticas, diferentes características clínicas e sensibilidade ao tratamento, sendo o carcinoma de células renais (CCR) claras o subtipo histológico mais comum, correspondendo a 75% dos casos. Dentre os restantes, 10% a 15% são os carcinomas papilar, 3% a 5% o subtipo cromóforo e 1% carcinomas de origem dos ductos coletores. Os demais são considerados muito raros, com prevalência abaixo de 1%.

Caracterização da tecnologia:

Ipilimumabe é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4, inicialmente indicado para o tratamento de alguns tipos de melanoma metastático. Seu mecanismo de ação inclui o bloqueio do CTLA-4 inibidor, mediado pelos linfócitos citotóxicos T, permitindo a destruição das células alvo do tumor. Nivolumabe é um anticorpo monoclonal inibidor do *checkpoint programmed death 1* (PD-1).

Comparadores:

O tratamento do carcinoma renal metastático é preferencialmente realizado com o uso do inibidor de tirosina quinase, com previsão de disponibilidade no SUS 180 dias após a assinatura da Portaria N° 91, de 27 de dezembro de 2018.

Avaliações prévias da tecnologia:

Não foram encontrados documentos, produzidos pela Conitec, que tenham avaliado a associação nivolumabe/ipilimumabe para pacientes com carcinoma renal metastático, e/ou com risco intermediário ou alto,

Busca e análise de evidências científicas:

Foram consultadas as bases de dados informatizadas de referências bibliográficas MEDLINE (via PubMed), *Centre of Reviews and Dissemination* (CRD) e Biblioteca Cochrane. Adicionalmente, buscou-se na base de registros de ensaios clínicos Clinicaltrials.gov.

Estudos incluídos:

Foi identificado um único ensaio clínico randomizado (alto risco de viés) que comparou a associação nivolumabe/ipilimumabe *versus* sunitinibe em pacientes com carcinoma renal metastático de risco intermediário ou alto sem tratamento prévio. Os resultados disponíveis são preliminares (análise interina pré-planejada), e mostraram ganho de sobrevida para os pacientes que receberam a associação. Mas a incerteza sobre esse achado permanece, pois, o tempo de acompanhamento dos pacientes é ainda pequeno e os desfechos primários foram modificados após a apuração dos dados.

O perfil de toxicidade da associação é preocupante, levando, inclusive a óbitos relacionados ao tratamento. O comparador escolhido para o estudo (sunitinibe), não tem indicação específica de bula para tratamento de indivíduos com risco de recidiva intermediário ou alto, levantando dúvidas sobre a robustez do comparador. Um comparador mais adequado seria o nivolumabe em monoterapia para esse perfil de pacientes, mas essa comparação ainda não está disponível. Portanto, há grande incerteza sobre o papel da associação do ipilimumabe/nivolumabe no tratamento do carcinoma renal metastático em pacientes com risco intermediário ou aumentado. Ensaio clínico está em andamento para esclarecer essa dúvida, mas com término previsto para 2025.

Conclusão:

A análise da eficácia e segurança da associação ipilimumabe/nivolumabe para tratamento de pacientes com carcinoma renal metastático de risco intermediário ou alto foi baseada em uma análise interina de um único ensaio clínico randomizado com problemas metodológicos e alto risco de viés, conferindo incerteza aos achados.

Recomendação/força quanto ao uso da tecnologia:

Recomendação: (x) Contra

Força da recomendação, de acordo com a qualidade das evidências científicas: (x) Fraca

Breve justificativa para a recomendação:

A força da recomendação leva em consideração a confiança na estimativa do efeito (qualidade da evidência); comparação dos efeitos (efetividade e segurança) em relação a tratamentos alternativos; grau de confiança na estimativa de valores e preferências em relação aos efeitos e uso de recursos.

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

RESUMO EXECUTIVO.....	3
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	8
1. CONTEXTO	10
Pergunta estruturada	11
2. INTRODUÇÃO	12
Descrição da condição.....	12
<i>Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)</i>	12
<i>Critérios e métodos diagnósticos</i>	13
<i>Diretrizes de tratamento</i>	14
Descrição da tecnologia.....	16
<i>Aspectos regulatórios</i>	16
<i>Informações econômicas</i>	18
<i>Disponibilidade no SUS</i>	19
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i>	19
<i>Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)</i>	20
3. MÉTODOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	20
Critérios de elegibilidade de estudos	20
Busca por estudos	20
<i>Seleção dos estudos</i>	21
Avaliação crítica dos estudos incluídos.	21
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas.....	21
RESULTADOS.....	22
Resultados da busca	22
Caracterização do estudo incluído	23
Avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído	24
Considerações gerais relacionadas à eficácia	25
Considerações gerais relacionadas à segurança.....	29
DISCUSSAO	30
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo.....	30
<i>NICE</i>	31
<i>CADTH</i>	32
<i>PBAC</i>	32

<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	32
CONCLUSÕES	33
REFERÊNCIAS.....	34
ANEXO 1	37
ANEXO 2	39

Lista de Abreviaturas e Siglas

CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health

CCR – Carcinoma de células renais (carcinoma renal)

CID-10 – Código internacional de doenças – edição 10

CONITEC- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde do Brasil

CRD – Centre for Reviews and Dissemination – University of York

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group – Escore que quantifica o bem-estar geral dos pacientes. Varia entre 0 e 5.

ECR – Ensaio clínico randomizado

EMA- European Medicines Agency

EQ-5D – EuroQol (questionário para avaliação de qualidade de vida)

FACT-G - Functional Assessment of Cancer Therapy-General

FDA – Food and Drug Administration – agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, responsável pelo registro de medicamentos, entre outros produtos.

FKSI-19- Trata-se de um escore da National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index (FKSI-19). O escore varia entre 0 e 76, escores maiores indicam menos sintomas.

IMCD - International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium – critério para classificação do risco prognóstico do paciente com câncer renal. O escore é definido como favorável quando pontua 0; intermediário entre 1 e 2 e pior prognóstico quando o escore fica entre 3 e 6.

INCA – Instituto Nacional do Câncer

ITT – Análise por intenção de tratar

Karnofsky performance-status- Na escala de comprometimento físico do paciente, 100% significa menor acometimento possível e 0% óbito

NICE - National Institute for Health and Care Excellence- Reino Unido

NHS Scotland- National Health System Scotland

PBAC- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - Austrália

pCODR- pan Canadian Oncology Drug Review

PD-L1 - Programmed death-ligand 1 -complexo de receptores e ligantes envolvidos no controle da ativação de células T

RCCm- renal cell carcinoma - metastatic – câncer de células renais metastático

RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – critério padronizado para quantificação e avaliação de progressão de tumor sólido.

1. CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real(1). Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde(2). Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança da associação ipilimumabe/nivolumabe para tratamento do câncer de células renais avançado ou metastático, quando comparado à tratamentos disponíveis no SUS. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas a associação ipilimumabe/ nivolumabe especificamente para tratamento do câncer renal avançado ou metastático, devendo considerar-se que a avaliação desta associação para outras doenças extrapola o escopo deste PTC.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde.(3)

Pergunta estruturada

A associação ipilimumabe/ nivolumabe, é eficaz e segura para o tratamento do carcinoma renal avançado ou metastático?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “Outcomes” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P = Adultos com carcinoma renal avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável)

I = Associação ipilimumabe/nivolumabe como tratamento de primeira linha

C = tratamento disponível no SUS

O = sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença, eventos adversos graves, qualidade de vida, eventos adversos não graves

2. INTRODUÇÃO

Descrição da condição

Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)

A neoplasia renal é uma doença heterogênea, constituída por um número de subtipos histológicos associados a mutações genéticas, diferentes características clínicas e sensibilidade ao tratamento, sendo o carcinoma de células renais (CCR) claras o subtipo histológico mais comum, correspondendo a 75% dos casos. (4) Dentre os restantes, 10% a 15% são os carcinomas papilar, 3% a 5% o subtipo cromóforo e 1% carcinomas de origem dos ductos coletores. Os demais são considerados muito raros, com prevalência abaixo de 1%.

O carcinoma renal é duas vezes mais comum em homens que em mulheres. Afrodescendentes apresentam taxas discretamente mais altas de incidência da doença.(5)

A incidência do carcinoma renal estimada nos Estados Unidos em 2019 é de 73.820 novos casos (44.120 em homens e 29.700 em mulheres). Cerca de 14.770 indivíduos irão morrer em decorrência da doença (9.820 homens e 4.950 mulheres). Esses números incluem todos os tipos de câncer de rim e de pelve renal.(6) Destes, 25% a 30% se apresentam como doença metastática ao diagnóstico.(7)

A doença acomete principalmente idosos, com média de idade ao diagnóstico de 64 anos. É raro em indivíduos com menos de 45 anos.(6)

No Brasil, a incidência estimada é de 7 a 10 casos para cada 100 mil habitantes. De acordo com estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o Instituto OncoGuia cita uma estimativa para o número de casos novos (incidentes) de câncer renal no Brasil em 2018 de 6.270 casos (3.760 homens e 2.510 mulheres).(8) Quanto à mortalidade, dados do DATASUS mostram, para o ano de 2017, 3.456 óbitos (2.161 homens e 1.295 mulheres)

registrados com o código CID 10 C64 (neoplasias maligna de rim, exceto pelve renal). (9)

Fatores de risco

São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma renal: (a) tabagismo, provavelmente associado à quantidade de consumo de cigarros, dado que o risco diminui quando o indivíduo deixa de fumar; (b) obesidade; (c) exposição ocupacional a determinadas substâncias como cádmio, alguns herbicidas e solventes orgânicos; (d) histórico familiar relevante de carcinoma renal, principalmente se o acometimento for de irmãos, permanecendo a dúvida de se isso se deve a fatores genéticos ou à exposição ambiental de condições semelhantes, ou ambos; (e) hipertensão arterial - alguns estudos sugerem que isso pode se dever a algum medicamento usado para o tratamento da hipertensão; (f) uso de medicamentos como fenacetina (analgésicos) e diuréticos; (g) insuficiência renal avançada, especialmente dialítica; (h) doenças genéticas como doença de Von Hippel-Lindau, leiomioma de células renais hereditário (5)

Crítérios e métodos diagnósticos

O câncer renal usualmente não causa sinais e sintomas em estágios iniciais, o que vai ocorrer quando os tumores aumentarem de volume. Sinais e sintomas possíveis do câncer podem incluir hematúria (sangue na urina), dor lombar localizada, massa palpável, fadiga, perda de apetite, perda de peso não relacionada a dieta, febre persistente e não relacionada à infecção, anemia. Esses sinais e sintomas não são exclusivos do câncer renal, mas podem sugerir a doença e a indicação para se buscar um profissional de saúde para esclarecimento.

Não existem testes laboratoriais confirmatórios, mas resultados alterados podem sugerir a doença no contexto em que história e exame físico já indicam essa possibilidade. Exame de urina (principalmente se mostrar hematúria), contagem de glóbulos e análise bioquímica do sangue, mostrando alterações de enzimas hepáticas, alteração da função renal e, eventualmente cálcio elevado podem sugerir a doença. Os testes de imagem podem sugerir a

presença de tumor renal com bastante acurácia. Os testes podem incluir ultrassonografia, radiografia simples, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou PET scan. Exames invasivos, como angiografia, raramente são necessários para o diagnóstico, mas podem auxiliar no planejamento cirúrgico. Finalmente, diferente de outros tipos de tumor, a biópsia pode não ser necessária. Exames de imagem podem orientar o cirurgião sobre a necessidade ou não de intervenção. Principalmente para aqueles pacientes que não têm indicação cirúrgica, a biópsia com agulha fina permite definir o grau de diferenciação das células tumorais e a melhor conduta terapêutica a ser seguida. O câncer de células renais é classificado conforme o grau de diferenciação celular em uma escala de 1 a 4, onde no grau 1 as células ainda mantêm muito da morfologia normal das células renais e no grau 4 a morfologia já está completamente diversa daquela do tecido normal. Esses últimos são os tumores de pior prognóstico.

Embora o tipo celular seja um preditor prognóstico, o estágio em que a doença se encontra é o melhor preditor de sobrevida. O estadiamento considera o tamanho do tumor e presença de tecido tumoral regional ou à distância. (10)

O prognóstico da doença depende do grau de acometimento e estadiamento do câncer. Para pacientes com doença localizada no rim (estádios I e II), a taxa de sobrevida em cinco anos é de 93%. Para pacientes com acometimento regional – estruturas próximas e linfonodos – (estádios III e alguns estádios IV), a sobrevida em cinco anos é de 69%. Para aqueles com metástase à distância – a maior parte do estadiamento IV – a taxa de sobrevida é de 12%. (11) No **Anexo 1** estão descritos a classificação histológica e os grupos prognósticos do câncer renal.

Diretrizes de tratamento

No âmbito do SUS, a PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014 aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Carcinoma de Células Renais e estabelece a conduta terapêutica mais indicada para cada perfil de paciente. (12)

Para pacientes com tumores renais em estágios iniciais, indivíduos idosos ou com risco de vida para estratégias mais radicais como a cirurgia, a vigilância ativa pode ser uma alternativa. Implica no monitoramento do crescimento tumoral por meio de exames de imagem. Os parâmetros para indicar intervenção encontram-se na Diretriz.

Para doença localizada, a nefrectomia radical é o tratamento de escolha naqueles indivíduos clinicamente aptos para o procedimento. A nefrectomia parcial, poupadora de néfrons deve ser indicada para pacientes com tumores menores que 4 cm, tumores bilaterais, cistos complexos (Bosniak III e IV), doentes com insuficiência renal e alguns pacientes selecionados com tumores entre 4 e 7 cm, com localização favorável à ressecção com margem de segurança.

Para a doença metastática, objeto desse PTC, a nefrectomia radical é o tratamento inicial recomendado, desde que o paciente apresente condições clínicas para a intervenção. É recomendável a ressecção precoce de metástases à distância nos casos de lesões únicas ou de acometimento pulmonar oligometastático exclusivo.

O câncer renal metastático irresssecável é muito resistente à quimioterapia. Pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional preservada (ECOG 0-2), são candidatos à quimioterapia paliativa para controle temporário da doença. A quimioterapia pode ser realizada com citocinas (interferon alfa ou interleucina-2), citotóxicos (5-fluorouracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vimblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da mTOR (everolimus e tensiolimus). Não há estudos que comparem diretamente esses medicamentos na quimioterapia paliativa do CCR.

Embora várias alternativas terapêuticas sejam citadas nessa diretriz, para muitas delas os valores de reembolso do SUS estariam muito aquém do seu custo.

A partir da PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018 houve a recomendação formal para incorporação do cloridrato de pazopanibe e malato de sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essas tecnologias está disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>. (13)

Descrição da tecnologia

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4, inicialmente indicado para o tratamento de alguns tipos de melanoma metastático. Seu mecanismo de ação inclui o bloqueio do CTLA-4 inibidor, mediado pelos linfócitos citotóxicos T, permitindo a destruição das células alvo do tumor. (14)

Nivolumabe é um anticorpo monoclonal inibidor do *checkpoint programmed death 1* (PD-1). (14)

Aspectos regulatórios

Ipilimumabe

- Nome comercial: Yervoy® (Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda)
- Indicação de bula no Brasil:
 - melanoma metastático ou inoperável;
 - em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável).(15)
- Número do registro na Anvisa: 101800402
- Vencimento do registro: 06/2022

Nivolumabe

- Nome comercial: Opdivo® (Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda)
- Indicação de bula no Brasil:
 - em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático).
 - monoterapia como adjuvante no tratamento do melanoma com envolvimento de linfonodos ou doença metastática completamente ressecada em adultos.
 - monoterapia no câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com antiEGFR e anti-ALK antes de receber nivolumabe.
 - monoterapia no carcinoma de células renais avançado após terapia antiangiogênica prévia.
 - em combinação com ipilimumabe como primeira linha para de carcinoma de células renais avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável).
 - linfoma de Hodgkin clássico (LHc) em recidiva ou refratário após transplante autólogo de células-tronco (TACT) seguido de tratamento com brentuximabe vedotina.
 - carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina.
 - carcinoma urotelial localmente avançado irressecável ou metastático após terapia prévia à base de platina.(16)
- Número do registro: 101800408
- Vencimento do registro: 04/2021

O registro do ipilimumabe no *Food and Drug Administration* (FDA) ocorreu em abril de 2018 (17) e no *European Medicine Agency* (EMA), em novembro do mesmo ano. As duas agências aprovaram o uso do medicamento em associação com nivolumabe como tratamento de primeira linha de pacientes

com câncer renal metastático com risco intermediário e alto, sem tratamento prévio (18).

Informações econômicas

O ipilimumabe tem duas apresentações disponíveis no mercado (para uso infusional). Não foram encontradas cotações do medicamento no Banco de Preços em Saúde (BPS). Os valores utilizados aqui foram obtidos na lista CMED de preço máximo de venda ao governo (PMVG) (19). Valores unitários:

- Frasco ampola 200 mg: ICMS 0% - R\$ 46.504,58; ICMS 18%^a-R\$ 56.712,90
- Frasco ampola 50 mg: ICMS 0% - R\$ 11.626,13; ICMS 18% -R\$ 14.178,21

O nivolumabe tem duas apresentações disponíveis no mercado. Dados de preço foram obtidos no Banco de Preços em Saúde – média dos últimos 18 meses.(20):

- Frasco ampola de 10 mg/ml - 4 ml: R\$2.573,87
- Frasco ampola de 10 mg/ml - 10 ml: R\$ 6.487,34

Abaixo está o custo médio do tratamento com a associação ipilimumabe/nivolumabe considerando-se um paciente com 75 kg de peso corporal, utilizando a dose de 3 mg/kg de nivolumabe e 1 mg/kg de ipilimumabe a cada três semanas (4 primeiras doses), seguido de 3 mg/kg de nivolumabe a cada duas semanas até a progressão da doença ou toxicidade.

- Quatro doses iniciais: ipilimumabe R\$113.425,68 + nivolumabe R\$62.194,20 total das 4 doses iniciais: R\$ 175.619,88.
- Manutenção com nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas até 7,9 meses (+10,8 doses): R\$167,924,34.

Custo médio do tratamento por paciente (7,9 meses de tratamento) (14): R\$343.544,22.

^a O ICMS 18% é cobrado na maior parte dos Estados do Brasil.

Disponibilidade no SUS

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS, exceto para as seguintes situações: talidomida para mieloma múltiplo, mesilato de imatinibe para tumor do estroma gastrointestinal (GIST), leucemia mieloide crônica e leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo, trastuzumabe para carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado, rituximabe para linfoma difuso de grandes células-B e linfoma folicular, dasatinibe e nilotinibe para leucemia mieloide crônica de adulto.

Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. (21)

Especificamente para o carcinoma renal, a PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018 prevê a incorporação dos inibidores de tirosina quinase sunitinibe e pazopanibe.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

A associação ipilimumabe/nivolumabe está tacitamente incluída na cobertura mínima prevista pelo rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para tratamento de carcinoma renal, uma vez que ambos os medicamentos são infusionais e para esse modo de administração a legislação brasileira não prevê qualquer análise de eficácia, efetividade ou custo-efetividade. Uma vez que as drogas tenham registro na ANVISA para a finalidade requerida, nenhuma outra ação é prevista em termos de avaliação da eficácia ou mesmo da segurança dos medicamentos.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

No SUS, 180 dias a partir da Portaria nº 91 deverão estar disponíveis os inibidores de tirosina quinase (sunitinibe ou pazopanibe) para o tratamento do carcinoma renal. Uma alternativa ao tratamento com inibidores de tirosina quinase é o tratamento com nivolumabe isoladamente, que em ensaio clínico randomizado, mostrou ganho em sobrevida global de 6 meses.(22)

3. MÉTODOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de elegibilidade de estudos

Critérios de inclusão:

- Participantes: pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma renal.; *performance status* de 0, 1 ou 2; presença de metástases viscerais, inclusive cerebrais.
- Intervenção: associação ipilimumabe/nivolumabe como tratamento de primeira linha.
- Comparadores: alternativas disponíveis no SUS
- Desfechos: sobrevida global e eventos adversos (primários), sobrevida livre de doença e qualidade de vida (secundários)
- Tipo de estudo: prioritariamente buscamos revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade. Na falta de revisões sistemáticas de boa qualidade metodológica, buscamos ensaios clínicos randomizados com baixo risco de viés, de boa qualidade metodológica.

Busca por estudos

Bases de dados

Foram consultadas as bases de dados informatizadas de referências bibliográficas MEDLINE (via PubMed), *Centre of Reviews and Dissemination* (CRD) e Biblioteca Cochrane. A busca foi realizada dia 25/06/19. Não houve restrição de idioma.

Adicionalmente, buscou-se na base de registros de ensaios clínicos Clinicaltrials.gov por estudos finalizados sobre o uso da associação ipilimumabe e nivolumabe para tratamento do carcinoma renal metastático em primeira linha.

Estratégias de Busca

As estratégias de busca com as respectivas palavras-chave estão descritas no **Anexo 2**. Também foi realizada busca manual procurando-se por informações secundárias, sobretudo avaliações de agências de tecnologias em saúde do Brasil e de outros países.

Seleção dos estudos

Os títulos e resumos de todas as referências identificadas foram avaliados quanto à elegibilidade para esse parecer. A seleção dos estudos foi feita por dois pareceristas independentes. Os textos completos dos estudos elegíveis foram então lidos e classificados como incluídos ou excluídos, de acordo com os critérios de inclusão. As divergências quanto à inclusão ou não dos estudos foram resolvidas por consenso.

Avaliação crítica dos estudos incluídos.

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi avaliado pela tabela de Risco de Viés da Cochrane (*Risk of bias Table*). (23)

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

A abordagem GRADE (24), utilizada para avaliar o grau de certeza das evidências obtidas para cada desfecho ao final do PTC, considera os seguintes critérios:

- Limitações metodológicas dos estudos;
- Inconsistência de resultados dos diferentes estudos;
- Presença de evidência indireta;
- Imprecisão da estimativa de efeito;
- Presença de viés de publicação.

A partir deste julgamento, a qualidade da evidência seria classificada em:

- Alta (é improvável que estudos futuros mudem a confiança nos resultados existentes);
- Moderada (pouco provavelmente estudos futuros mudem a confiança nos resultados existentes);
- Baixa (muito provavelmente estudos futuros mudem a confiança nos resultados existentes);
- Muito baixa (incerteza quanto aos resultados existentes).

No entanto, como apenas um ensaio clínico foi identificado, a abordagem GRADE não foi utilizada em sua totalidade, limitando a recomendação ao perfil metodológico desse único estudo. Não foi possível a avaliação da consistência dos resultados obtidos por outros pesquisadores.

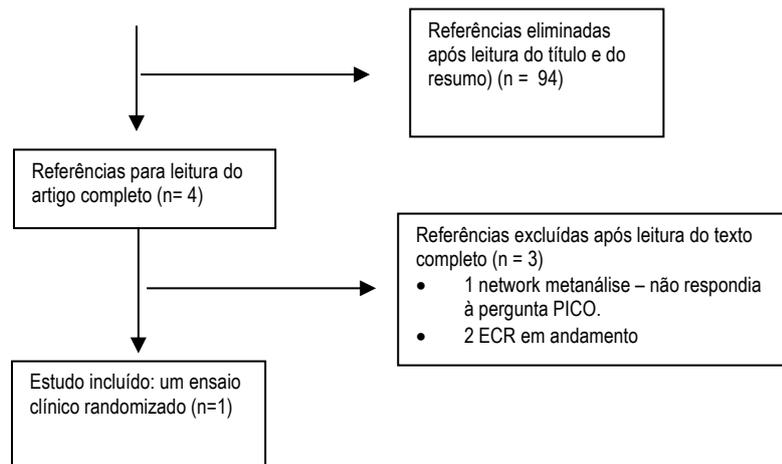
RESULTADOS

Resultados da busca

Foram obtidas 98 referências com as estratégias de busca e foi identificado apenas um ensaio clínico que preencheu os critérios de elegibilidade deste PTC. O processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Busca bases de dados eletrônicas: Biblioteca Cochrane:0 Medline (PubMed): 55 CRD:0 Clinical Trials:43 Total: 98
--



Caracterização do estudo incluído

Foi incluído um ensaio clínico randomizado, sem mascaramento, fase 3 (estudo CheckMate 214), que comparou a associação ipilimumabe/nivolumabe *versus* sunitinibe para pacientes com carcinoma renal (com componentes de células claras) avançado metastático, sem tratamento prévio (primeira linha) (14).

Foram incluídos 1096 pacientes recrutados entre outubro de 2014 e fevereiro de 2016 e distribuídos randomicamente para receber sunitinibe (n=546) ou ipilimumabe/ nivolumabe (n=550).

Os critérios de inclusão foram:

- *Performance status* Karnofsky de pelo menos 70;
- Doença mensurável pelo critério RECIST.

Critérios de exclusão:

- Metástase em sistema nervoso central ou
- Doença autoimune ou
- Uso de corticosteroides ou imunossupressor.

Nivolumabe e ipilimumabe foram administrados em infusão endovenosa nas doses de 3 mg/kg e 1mg/kg respectivamente, a cada três semanas, por quatro doses (fase de indução), seguidos por nivolumabe em monoterapia na dose de 3 mg/kg de peso a cada duas semanas (fase de manutenção). Sunitinibe

foi administrado na dose de 50 mg via oral, uma vez ao dia, por quatro semanas a cada ciclo de 6 semanas.

Os desfechos primários propostos no início do estudo foram sobrevida livre de progressão e sobrevida global entre os pacientes com risco intermediário e alto. Em novembro de 2017, houve uma alteração do desfecho, passando-se a acrescentar, no desfecho primário, a taxa de resposta objetiva.

Os desfechos secundários foram: taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e sobrevida global entre todos os pacientes envolvidos no estudo, eventos adversos e qualidade de vida (ferramenta FCSI-19).

Avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído

Figura 2. Avaliação da qualidade metodológica do ECR fase III selecionado e incluído nessa revisão.

Domínio/estudo	Estudo Checkmate
Geração da sequência de alocação	Risco incerto Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
Sigilo de alocação	Risco incerto Sem descrição sobre a manutenção do sigilo.
Mascaramento dos participantes e equipe	Alto risco Estudo sem mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Alto risco Estudo sem mascaramento
Dados incompletos dos desfechos	Risco incerto No material suplementar há descrição dos pacientes que descontinuaram as terapias para os quais foram alocados: 419 no grupo ipilimumabe/nivolumabe e 438 no grupo sunitinibe. O principal motivo foi a progressão da doença e por eventos adversos relacionados ao tratamento. Entretanto há 23 (4,2%) perdas no grupo ipilimumabe/nivolumabe e 46(8,6%) no grupo sunitinibe que não foram explicadas pelos autores. Além de perdas expressivas sem explicação, as perdas estão desbalanceadas entre os grupos. As análises foram feitas por ITT.

Relato seletivo dos desfechos	Alto risco Os desfechos primários foram modificados no final do estudo e são desfechos compostos. Esse acréscimo tardio de um desfecho primário leva ao risco aumentado de viés, uma vez que a randomização da população não considerava esse desfecho.
Outros riscos de viés	Alto risco Estudo financiado pelo fabricante do medicamento em estudo. Os financiadores foram responsáveis pelo desenho do estudo em colaboração com os autores, pela coleta e análise de dados. A redação final do artigo foi financiada pelos financiadores.

Portanto, a análise final da qualidade metodológica do estudo incluído indica alto risco de viés, com grande incerteza sobre os resultados obtidos.

Considerações gerais relacionadas à eficácia

No estudo, 423 participantes do grupo ipilimumabe/nivolumabe e 416 do grupo sunitinibe apresentavam risco intermediário ou alto de acordo com os critérios IMDC - Base de dados do Consórcio Internacional de Câncer Renal Metastático. Poucos estudos envolveram população com essa característica. Os dados disponíveis até o momento referem-se à primeira análise interina planejada. Nesta análise, o período mediano de acompanhamento dos participantes foi de 25,2 meses e o tempo mediano de tratamento foi de 7,9 meses no grupo ipilimumabe/nivolumabe e 7,8 meses no grupo sunitinibe. Os resultados para os desfechos foram:

Sobrevida Global

A mediana de sobrevida global ainda não atingida (IC95% 28,2 a não atingida) no grupo que recebeu ipilimumabe/nivolumabe versus 26,0 meses (IC95% 22,1 a não atingido) no grupo que recebeu sunitinibe, com HR para óbito de 0,63.

Sobrevida livre de progressão

A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 11,6 meses no grupo ipilimumabe/nivolumabe versus 8,4 meses no grupo sunitinibe (HR 0,82; $p=0,03$).

Taxa de resposta

A taxa de resposta objetiva foi de 42% para ipilimumabe/nivolumabe versus 27% para o grupo sunitinibe. Resposta completa foi observada em 40 pacientes do grupo ipilimumabe/nivolumabe (9%) versus 5 pacientes (1%) no grupo sunitinibe. Além disso, 81% dos pacientes tratados com ipilimumabe/nivolumabe versus 70% dos pacientes tratados com sunitinibe apresentaram duração de resposta maior que um ano (mediana de duração da resposta não alcançada e 18,2 meses, respectivamente).

Biomarcadores

Análise exploratória de biomarcadores mostrou 776 pacientes com risco intermediário e alto apresentavam expressão quantificável de PD-L1. A taxa de resposta global foi 37% entre os pacientes que receberam ipilimumabe/nivolumabe e 28% entre aqueles que receberam sunitinibe e que apresentavam expressão de PD-L1 ≤ 1 e 58% e 22%, respectivamente, entre os pacientes com PD-L1 ≥ 1 .

Entre os indivíduos com prognóstico de baixo risco de recidiva, nenhum benefício foi observado com o uso da ipilimumabe/nivolumabe em relação ao sunitinibe.

Qualidade de vida

Cerca de 80% dos pacientes de ambos os grupos responderam ao questionário FKSI-19 na linha de base e aos seis meses de tratamento.

A qualidade de vida foi considerada similar nos dois grupos classificados como risco intermediário e alto. A mudança observada na qualidade de vida, a partir da linha de base, foi maior no grupo ipilimumabe/nivolumabe após seis meses de tratamento, com significância estatística.

Em 2019, Cella et al publicaram um artigo avaliando exclusivamente a qualidade de vida dos pacientes envolvidos no ensaio Checkmate 2014,

detalhando resultados avaliados por três instrumentos: KCSI-19, FACT-G e EQ-5D. (25)

Os resultados mostraram que os escores de qualidade de vida se mantiveram ou melhoraram ao longo do tratamento em ambos os grupos. Os resultados foram melhores no grupo que utilizou a associação ipilimumabe/nivolumabe que no grupo do sunitinibe. O risco de viés, entretanto, dessa informação é alto dado a ausência de mascaramento no estudo. A **Tabela 1** mostra o resumo dos resultados de eficácia descritos no estudo.

Tabela 1. Resultados de eficácia comparando ipilimumabe/ nivolumabe *versus* sunitinibe para tratamento de pacientes com câncer renal metastático sem tratamento prévio

Pacientes com risco intermediário ou alto				
Desfecho	Ipilimumabe/nivolumabe n = 384/425	Sunitinibe n=392/422	Tamanho do efeito	Interpretação
Taxa de sobrevida global aos 12 meses	80% (IC95% 76-84%)	72% (IC95% 67-76%)	NI	-
Taxa de sobrevida global aos 18 meses	75% (IC95% 70-78%)	60% (IC95% 55-65%)	HR 0,63 (IC99,8% 0,44-0,89)	Melhor no grupo ipilimumabe/nivolumabe, com significância estatística
Mediana de sobrevida (meses)	NA (IC95% 28,2-NA)	26,0 (22,1-NA)	Dados imaturos	Não é possível calcular a magnitude do efeito ou sua significância estatística
Taxa resposta objetiva	42% (IC95% 37-47%)	27% (22-31%)	p<0,001	Melhor no grupo ipilimumabe/nivolumabe, com significância estatística
Resposta completa n	40 (9%)	5 (1%)		
Duração da resposta (pelo menos um ano)	81%	70%		
Mediana de duração da resposta (meses)	NA (IC95% 21,8– NA)	18,2(IC95%14,8– NA)	Dados imaturos	Não é possível calcular a magnitude do efeito ou sua significância estatística

Sobrevida livre de progressão (meses)	11,6 (IC95% 8,7-15,5)	8,4 (IC95% 7,0–10,8)	HR 0,82 (IC99,1% 0,64-1,05)	Sem diferença entre os grupos
---------------------------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------------	-------------------------------

Pacientes com risco intermediário e alto e expressão de PD-L1≥1%				
Desfecho	Ipilimumabe/nivolumabe	Sunitinibe	Tamanho do efeito	Interpretação
	n=100/384	n =114/392		
Taxa de sobrevida global aos 12 meses	86% (IC95% 77-91%)	66% (IC95% 56-74%)	NI	
Taxa de sobrevida global aos 18 meses	81% (IC95% 71-87%)	53% (IC95% 43-62%)	NI	
Mediana de sobrevida (meses)	NA	19,6	HR 0,45 (IC95% 0,29-0,71)	Melhor para o grupo ipilimumabe/nivolumabe com significância estatística
Taxa de resposta objetiva (%)	58	22	P<0,001	Melhor para o grupo ipilimumabe/nivolumabe com significância estatística
Mediana de sobrevida livre de progressão (meses)	22,8	5,9	HR0,46 (IC95% 0,31 a 0,67)	Melhor para o grupo ipilimumabe/nivolumabe com significância estatística
Todos os pacientes				
Desfecho	Ipilimumabe/nivolumabe	Sunitinibe	Tamanho do efeito	Interpretação
	n=425	n=422		
Taxa de sobrevida global aos 12 meses	83% (IC95% 80-86%)	77% (IC95% 74-81%)	NI	
Taxa de sobrevida global aos 18 meses	78% (IC95% 74-81%)	68% (IC95% 63-72%)	NI	
Mediana de sobrevida (meses)	NA	32,9	HR 0,68 (IC99,8% 0,49 a 0,95)	Melhor para o grupo ipilimumabe/nivolumabe, com significância estatística.
Taxa resposta objetiva	39% (IC95% 35-43%)	32% (28-36%)	P=0,02	Sem significância estatística pelo corte preestabelecido de 0,001
Sobrevida livre de progressão (meses)	12,4 (IC95% 9,9-16,5)	12,3 (IC95%9,8–15,2)	HR 0,98 (IC99,1% 0,79-1,23)	Semelhante nos dois grupos – sem significância estatística
Entre os pacientes com baixo risco				
Desfecho	Ipilimumabe/nivolumabe	Sunitinibe	Tamanho do efeito	Interpretação
	n=125	n=119		

Taxa de sobrevida global aos 12 meses	94% (IC95% 87-97%)	96% (IC95% 90-98%)	NI	
Taxa de sobrevida global aos 18 meses	88% (IC95% 80-92%)	93% (IC95% 87-97%)	HR 1,45 (IC99,8% 0,51-4,12)	Semelhante nos dois grupos, sem significância estatística
Mediana de sobrevida (meses)	NA	32,9	NI	
Taxa resposta objetiva	29% (IC95% 21-38%)	52% (43-61%)	P<0,001	Melhor para o grupo sunitinibe com significância estatística
Resposta completa (%)	11	6		
Sobrevida livre de progressão (meses)	15,3 (IC95% 9,7-20,3)	25,1 (IC95%20,9-NA)	HR 2,18 (IC99,1% 1,29-3,68)	Melhor no grupo sunitinibe, com significância estatística

Legenda: IC: intervalo de confiança, HR: Hazard Ratio, NA-não atingida, NI não informado

Considerações gerais relacionadas à segurança

Os eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreram em 509 dos 547 pacientes (93%) tratados com ipilimumabe/ nivolumabe e 521 dos 535 pacientes (97%) tratados com sunitinibe. Eventos adversos grau ≥ 3 ocorreram em 250 pacientes (46%) no grupo ipilimumabe/ nivolumabe e 335 pacientes (63%) no grupo sunitinibe. O tratamento foi descontinuado devido a eventos adversos em 22% dos pacientes no grupo ipilimumabe/ nivolumabe e 12% no grupo sunitinibe. Ocorreram oito óbitos relacionados ao tratamento no grupo ipilimumabe/ nivolumabe e quatro no grupo sunitinibe.

Tabela 2. Desfechos de segurança comparando ipilimumabe/ nivolumabe *versus* sunitinibe para tratamento de pacientes com câncer renal metastático sem tratamento prévio

Evento	Ipilimumabe/ nivolumabe (n=547)		Sunitinibe n=535	
	Qualquer grau, n(%)	Grau ≥ 3 , n(%)	Qualquer grau, n(%)	Grau ≥ 3 , n(%)
Todos os eventos	509 (93)	250 (46)	521 (97)	335 (63)
Fadiga	202 (37)	23 (4)	264 (49)	49 (9)
Prurido	154 (28)	3 (<1)	49 (9)	0

Diarreia	145 (27)	21 (4)	278 (52)	28 (5)
Rash cutâneo	118 (22)	8 (1)	67 (13)	0
Náusea	109 (20)	8 (1)	202 (38)	6 (1)
Elevação lipase	90 (16)	56 (10)	58 (11)	35 (7)
Hipotireoidismo	85 (16)	2 (<1)	134 (25)	1 (<1)
Perda apetite	75 (14)	7 (1)	133 (25)	5 (<1)
Astenia	72 (13)	8 (1)	91 (17)	12 (2)
Vômito	59 (11)	4 (<1)	110 (21)	10 (2)
Anemia	34 (6)	2 (<1)	83 (16)	24 (4)
Disgeusia	31 (6)	0	179 (33)	1 (<1)
Estomatite	23 (4)	0	149 (28)	14 (3)
Dispepsia	15 (3)	0	96 (18)	0
Inflamação mucosa	13 (2)	0	152 (28)	14 (3)
Hipertensão	12 (2)	4 (<1)	216 (40)	85 (16)
Síndrome mão-pé	5 (<1)	0	231 (43)	49 (9)
Trombocitopenia	2 (<1)	0	95 (18)	25 (5)

Além deste ensaio clínico que teve sua análise interina publicada, foram identificados dois ensaios clínicos em andamento que compararam a associação ipilimumabe/nivolumabe *versus* nivolumabe:

- Ensaio clínico fase II, comparando o uso sequencial ipilimumabe/nivolumabe *versus* nivolumabe para os pacientes que progrediram com o nivolumabe isolado (NCT03177239), com término previsto para 2022.(26)
- Ensaio clínico fase III em andamento, comparando ipilimumabe/nivolumabe *versus* nivolumabe para carcinoma renal metastático sem tratamento prévio (NCT03873402), com término previsto para 2025.. (27)

DISCUSSAO

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

Não foi localizada qualquer avaliação da CONITEC sobre o uso do ipilimumabe associado ao nivolumabe para tratamento, em primeira linha, de pacientes com carcinoma renal metastático.

A utilização e financiamento da droga em outros países, que possuem agências de avaliação de tecnologias em saúde e avaliam a pertinência da cobertura dos medicamentos para sua população estão descritas a seguir:

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

O ipilimumabe associado ao nivolumabe é recomendado para uso como opção para os pacientes adultos com carcinoma renal metastático com risco intermediário e alto, dentro do programa *Cancer Drug Fund (CDF)*.^b Essa recomendação foi feita considerando que os resultados em curto prazo com a associação são satisfatórios, entretanto, os efeitos em longo prazo são incertos. A associação tem potencial para ser custo-efetiva, entretanto há necessidade de mais evidências para decisão clínica mais assertiva. O acompanhamento de longo prazo dos pacientes envolvidos no estudo CheckMate 214 pode auxiliar a dirimir as incertezas a respeito da sobrevivência dos pacientes e quanto tempo eles podem permanecer sem doença. Dessa forma a associação nivolumabe/ipilimumabe pode ser recomendada para financiamento pelo CDF para pacientes com carcinoma renal avançado enquanto os fabricantes das drogas coletam mais dados sobre sua eficácia e segurança. O fabricante ofereceu descontos comerciais para o NHS (Sistema de Saúde Inglês). O desconto é confidencial, de conhecimento apenas no NHS.⁽²⁸⁾^c

^b O programa Cancer Drug Fund (CDF) foi criado em 2011 na Inglaterra com o objetivo de oferecer aos pacientes do sistema de saúde inglês acesso a medicamentos para câncer que o NICE houvesse rejeitado por não serem custo-efetivos. Suas atividades foram suspensas para novas drogas em outubro de 2015 atendendo à recomendação da Cancer Taskforce para reformá-lo para que pudesse atender à importante premissa de sustentabilidade. A partir de 2016, o CDF reformado em seus objetivos, passou a atender a população de acordo com o seguinte fluxo: se o NICE considera uma droga promissora, mas que ainda não há evidência científica suficiente para recomendar seu uso rotineiro no sistema de saúde inglês, o NICE pode fazer uma aprovação provisória do uso da droga (geralmente por, aproximadamente dois anos) e solicitar o financiamento pelo CDF enquanto mais evidência é produzida sobre o uso do medicamento.

^c Preço da associação na Inglaterra, disponível na recomendação do NICE, sem o desconto oferecido: Nivolumabe tem preço de lista de £439 para apresentação de 40 mg ou £1.097 para a apresentação de 100 mg (preço sem impostos) O ipilimumabe tem preço de lista de £15.000 para 200 mg e £3.750 para apresentação de 50mg (sem impostos). Para fins de comparação, o custo do tratamento, com os mesmos critérios usados para cálculo do custo no Brasil seria, **sem o desconto** obtido pelo governo, no Reino Unido (1Libra=R\$4,68) =R\$224.558,00

CADTH - pCODR – Canadá

O Comitê de especialistas da *Pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) (29), em 2018, deliberou pela incorporação da associação ipilimumabe/nivolumabe e para o tratamento de carcinoma renal metastático e em pacientes com risco intermediário e alto, desde que o custo fosse negociado para patamares aceitáveis. Caso contrário, apesar de reconhecer os benefícios clínicos apresentados e a toxicidade manejável, o tratamento não poderia ser considerado acessível para o sistema de saúde canadense.^d

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - Austrália

O PBAC (30), comitê australiano, decidiu pela não recomendação da combinação ipilimumabe/nivolumabe como tratamento de primeira linha para carcinoma renal estadio IV, em pacientes com risco intermediário ou alto. O PBAC compreende a necessidade de terapias de primeira linha, principalmente para pacientes com risco aumentado, entretanto considera que o incremento em sobrevida e os benefícios em qualidade de vida foram superestimados no modelo econômico apresentado, com grande incerteza sobre a taxa de custo-efetividade da associação. O PBAC considera que a redução do preço poderia levar a custo-efetividade para um patamar aceitável. O PBAC considera inaceitável o comparador sunitinibe para a população estudada (pacientes com risco intermediário e alto) e que o melhor cuidado suportivo talvez fosse o comparador desejável. Entretanto, apesar do sunitinibe não ter indicação de bula para esse perfil de paciente, na prática clínica é a opção oferecida frequentemente. Mesmo se for aceito o sunitinibe ou pazopanibe como comparador apropriado, o PBAC considera que tais medicamentos, em pacientes com pior prognóstico, podem apresentar eficácia limitada e estarem associados a alta toxicidade.

Scottish Medicines Consortium (SMC) - Escócia

^d No parecer do CADTH há a descrição do custo proposto pelo fabricante tanto do nivolumabe quanto do ipilimumabe. Com as informações obtidas, o custo do tratamento (considerando os mesmos critérios clínicos - dose e peso corporal- utilizados para o cálculo do custo no Brasil) que não foi considerado factível pelo sistema de saúde canadense seria de R\$245.342,50.

O nivolumabe é aceito para uso no âmbito do sistema de saúde escocês (NHSScotland) (31). O uso da associação ipilimumabe/nivolumabe para tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma renal com risco intermediário ou alto mostrou sobrevida global significativamente maior que o grupo que utilizou inibidor de tirosina quinase. Os técnicos consultados pela SMC consideraram que a associação ipilimumabe/nivolumabe é um avanço terapêutico uma vez que melhora a sobrevida global e a taxa de resposta objetiva comparada com outros tratamentos disponíveis. Consideram que a associação pode ser uma alternativa às opções disponíveis para pacientes com carcinoma renal de risco intermediário e avançado.

O comparador escolhido para o estudo incluído (sunitinibe), não tem indicação específica de bula para tratamento de indivíduos com risco de recidiva intermediário ou alto, levantando dúvidas sobre a robustez do comparador. Uma comparação mais adequada seria com o nivolumabe em monoterapia para esse perfil de pacientes, mas essa comparação ainda não está disponível. O nivolumabe em monoterapia, testado contra tensirolimus, um inibidor de mTOR, mostrou-se eficaz em ganho de sobrevida global. Portanto, há grande incerteza sobre o papel da associação do ipilimumabe ao tratamento do CCR metastático em pacientes com risco intermediário ou aumentado. Ensaios clínicos estão em andamento para esclarecer essa dúvida, mas com término previsto para 2025.

CONCLUSÕES

A análise da eficácia e da segurança da associação ipilimumabe/nivolumabe para tratamento de pacientes com carcinoma renal metastático com risco intermediário ou alto foi baseada em uma análise interina programada (resultados ainda imaturos) de um único ensaio clínico randomizado com vários problemas metodológicos e alto risco de viés, conferindo incerteza à análise dos resultados. O perfil de toxicidade da droga é preocupante, levando, inclusive a óbitos relacionados ao tratamento.

Recomendação/força quanto ao uso da tecnologia:

Recomendação: (x) Contra

Força da recomendação, de acordo com a qualidade das evidências

científicas: (x) Fraca

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, Lohr KN CT. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.) [Internet]. Vol. No. 06-004, AHRQ Publication. Rockville, MD; 2006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44029/>
2. Palmer S, Torgerson DJ. Economics notes: Definitions of efficiency. *BMJ* [Internet]. 1999 Apr 24;318(7191):1136–1136. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.318.7191.1136>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 14]. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico.pdf
4. de Souza Barbosa G, de Lima R, Mendonça Guimarães R. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996–2010). *Cad Saúde Coletiva* [Internet]. 2012 [cited 2019 Jul 14];20(4):537–77. Available from: www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-
5. American Cancer Society. Risk Factors for Kidney Cancer [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 14]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
6. American Cancer Society. Key Statistics About Kidney Cancer [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 14]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html>
7. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* [Internet]. 2018 Sep;74(3):309–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283818302549>
8. INCA envia ao Oncoguia dados inéditos sobre incidência de câncer de rim - Instituto Oncoguia [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 14]. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/inca-envia-ao-oncoguia-dados-ineditos-sobre-incidencia-de-cancer-de-rim/11958/999/>
9. DATASUS. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 14]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
10. American Cancer Society. Tests for Kidney Cancer [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 14]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection->

diagnosis-staging/how-diagnosed.html

11. American Cancer Society. Survival Rates for Kidney Cancer [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 14]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
12. Brasil- Ministério da Saúde- Secretaria de Atenção à Saúde. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA Nº1440 [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 14]. Available from: www.saude.gov.br/sas,
13. Brasil. Secretaria de Ciência T e AE. Portaria nº 91 de 27 de Dezembro de 2018. DOU 249 [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 14]; Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PortariasSCTIE_89a91_2018.pdf
14. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Apr 5;378(14):1277–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1712126>
15. Bula Anvisa. Yervoy [Internet]. ANVISA. 2019 [cited 2019 Jun 26]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=304272019&pIdAnexo=10981766
16. Anvisa B. Opdivo [Internet]. ANVISA. 2019. Available from: file:///C:/1NATS2017_2018/2019/lpi_nivo_ca_renal/NivolumabeBula2019.pdf
17. U.S Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab plus ipilimumab combination for intermediate or poor-risk advanced renal cell carcinoma | FDA [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-combination-intermediate-or-poor-risk-advanced-renal-cell>
18. European Medicines Agency - Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Yervoy [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 15]. Available from: www.ema.europa.eu/contact
19. ANVISA. Câmara de Regulação-CMED Secretaria Executiva PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG) [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 15]. Available from: www.bps.saude.gov.br.
20. Brasil M da S. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 15]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>
21. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde [Internet]. PORTARIA Nº 357, DE 8 DE ABRIL DE 2013. 2013 [cited 2018 Nov 9]. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html
22. Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Kitamura H, Oya M, Eto M, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup 3-year follow-up analysis from the Phase III CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jun 1;49(6):506–14. Available from: <https://academic.oup.com/jjco/article/49/6/506/5426435>

23. Higgins JPT GS (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet]. 5.1. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.handbook.cochrane.org.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 26;336(7650):924–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
25. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Feb;20(2):297–310. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518307782>
26. NCT03177239 C go. Phase II Sequential Treatment Trial of Single Agent Nivolumab, Then Combination Ipilimumab + Nivolumab in Metastatic or Unresectable Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ANZUP1602) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03177239?term=NCT03177239&draw=1&rank=1>
27. NCT03873402 C go. An Immunotherapy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Kidney Cancer [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03873402?term=NCT03873402&rank=1>
28. NICE-National Institute for Health and Clinical Excellence. Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma [Internet]. Technology appraisal guidance [TA581]. 2019 [cited 2019 Jun 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/chapter/1-Recommendations>
29. CADTH - pCODR pan-canadian oncology drug review. Opdivo in combo with Yervoy for Renal Cell Carcinoma [Internet]. pCODR 10132. 2018 [cited 2019 Jun 26]. Available from: <https://www.cadth.ca/opdivo-combo-yervoy-renal-cell-carcinoma-details>
30. PBAC-Pharmaceutical Benefits Advisory Committee A. NIVOLUMAB (OPDIVO®) plus IPIILIMUMAB (YERVOY®) [Internet]. 2018. Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/nivolumab-ipilimumab-rcc-psd-july-2018.pdf>
31. Scottish Medicines Consortium - SMC. Nivolumab (Opdivo) [Internet]. SMC2153. 2019. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4464/nivolumab-opdivo-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf>

ANEXO 1

A estratificação histológica mais usada para tumores renais é a proposta por Fuhrman. Observa-se à microscopia convencional o padrão nuclear tumoral quanto ao tamanho do núcleo, regularidade e proeminência do nucléolo:

- Grau I: núcleo arredondado e uniforme, até 10 micrômetro de diâmetro, nucléolo invisível ou pequeno.
- Grau II: núcleo levemente irregular, diâmetro de até 15 micrômetro de diâmetro, nucléolo visível e pequeno.
- Grau III: núcleo moderadamente irregular, diâmetro de até 20 micrômetro de diâmetro, nucléolo grande.
- Grau IV: núcleo irregular e pleomórfico, multilobular, cromatina agrupada e diâmetro maior que 20 micra de diâmetro.

Avaliação da extensão da doença (estadiamento) O estadiamento do câncer renal deve observar os critérios do sistema TNM de Classificação de Tumores Malignos (2009):

Tumor primário (T):

TX Tumor primário não pode ser avaliado.

T0 Sem evidência do tumor primário.

T1 Tumor de até 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T1a Tumor de até 4 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T1b Tumor com mais 4 cm mas não mais de 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T2 Tumor de mais de 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T2a Tumor de mais de 7 cm, mas até 10 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T2b Tumor de mais de 10 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T3 Tumor extensivo aos vasos e tecidos perirrenais, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota.

T3a Tumor extensivo à veia renal ou seus segmentos, ou invade tecidos perirrenais, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota.

T3b Tumor extensivo à veia cava na sua porção infradiafragmática, sem invasão da parede do vaso ou ultrapassar a fascia Gerota.

T3c Tumor extensivo à veia cava na sua porção supradiafragmática ou com invasão da parede do vaso, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota.

T4 Tumor ultrapassa a fascia Gerota fascia ou há extensão por contiguidade à glândula supra-renal ipsilateral.

Linfonodos (N):

NX Linfonodos regionais não avaliáveis.

N0 Ausência de acometimento linfonodal regional.

N1 Metastase em linfonodos regionais.

Metástase a distância (M):

M0 Ausência de metástase(s).

M1 Metástase(s) presentes.

Grupos prognósticos:

I T1, N0 e M0;

II T2, N0 e M0;

III T1 ou T2, N1 e M0 ou T3, N0 ou N1 e M0;

IV T4, qualquer N e M0 ou qualquer T ou N, M1.

Fonte: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014

ANEXO 2

Estratégias de busca em bases de dados e o número de artigos selecionadas

Base	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
MEDLINE via Pubmed	("Kidney Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) AND ("Ipilimumab"[Mesh] OR ("ipilimumab"[MeSH Terms] OR "ipilimumab"[All Fields] OR "yervoy"[All Fields]))	55	2
Biblioteca Cochrane	"Ipilimumab" and "renal" in Title Abstract Keyword and Cochrane Review	0	0
Centre of Reviews and Dissemination (CRD)	'ipilimumabe and renal	0	0
Clinical trials.gov	Ipilimumab and kidney cancer Renal cell carcinoma, Kidney Neoplasm, Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody, yervoy Interventional Studies	43	1 Checkmate 214 (repetido)



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva
Coordenação-Geral de Gestão de Demandas Judiciais em Saúde

NOTA TÉCNICA Nº 5418/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS

1. ASSUNTO

- 1.1. NEOPLASIA RENAL DE CÉLULAS CLARAS AVANÇADA OU METASTÁTICA
1.2. IPILIMUMABE ASSOCIADO A NIVOLUMABE

2. QUESITOS

- 2.1. O paciente apresentou diagnóstico de Carcinoma de Células Claras quando?
2.2. Foi realizado imuno-histoquímica confirmando subtipo de células claras?
2.3. Houve cirurgia para o tratamento da doença inicial?
2.4. Paciente apresentou recidiva? apresenta doença metastática? em quais sítios?
2.5. Qual é a função renal remanescente (creatinina)?
2.6. Houve algum tratamento prévio? qual? por quanto tempo? qual a resposta?
2.7. Como foi feita a avaliação de progressão após tratamento ? com exame de imagem?
2.8. Quais foram os resultados dos exames de imagem?
2.9. O paciente já recebeu algum imunoterápico? qual foi a resposta? apresentou algum efeito colateral?
2.10. O paciente apresenta alguma doença auto-imune prévia? qual? e como está tratando?
2.11. Qual a condição clínica do paciente hoje? segundo a tabela de performance ECOG?
2.12. O paciente já usou inibidor de tirosina quinase? qual ? como foi a resposta? Houve progressão ?
2.13.



Documento assinado eletronicamente por **Omar Ali Abdallah, Médico(a)**, em 24/10/2019, às 12:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0011831292** e o código CRC **6B970ACB**.

