

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para primeira linha de câncer de células renais - Conitec

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
02/07/2021	Profissional de saúde	1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
02/07/2021	Profissional de saúde	1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS. E de extrema importância para a melhora do quadro clínico do paciente terapia nutricional adequada utilizando os métodos necessários. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
02/07/2021	Profissional de saúde	1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
07/07/2021	Profissional de saúde	1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Estas opções de tratamento oferecem maior sobrevida comparado ao tratamento anterior com antiangiogenico oral 2ª - A evidencia clinica é inquestionavel 3ª - A incorporacao de tecnologia tem sempre custo elevado. Como ha ganho de sobrevida, estes novos tratamentos deveriam ser oferecidos aos pacientes que se assemelhassem aos pacientes dos estudos clinicos pivotais. 4ª - Doença rara, compra centralizada pode reduzir o custo 5ª - Estes pacientes permanecem sem qualquer opção terapeutica eficaz no SUS

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
14/07/2021	Interessado no tema	<p>1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS. É que acho de grande necessidade que o SUS dispunha dos recursos de necessidade da população mais necessitados.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
15/07/2021	Paciente	<p>1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Muitos pacientes serão beneficiados, pois tem que entrar na justiça pra obter estes medicamentos.</p> <p>2ª - Os medicamentos dão uma sobrevida aos pacientes.</p> <p>3ª - Pelo SUS seria de graça para os pacientes,</p> <p>4ª - Sem custo nenhum.</p> <p>5ª - A população merece tratamento gratuito.</p>
16/07/2021	Interessado no tema	<p>1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Estudos de eficácia comprovam a resposta só tratamento.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
16/07/2021	Empresa	<p>1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Por meio desta consulta pública, a Wyeth Indústria Farmacêutica, empresa do Grupo Pfizer, se manifesta tão e somente sobre a questão do preço do axitinibe utilizado nas análises econômicas do relatório preliminar exarado pela Secretaria Executiva da Conitec, sendo que o teor desta manifestação encontra-se em anexo a este formulário eletrônico. Adicionalmente, a empresa informa para os devidos fins que, por se tratar de campo mandatário, a opção sobre o aspecto da incorporação ou não das tecnologias em análise, foi preenchido aleatoriamente, mas que não representa a opinião formal da companhia quanto à inclusão ou não das combinações objeto da CP.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - As contribuições da Pfizer estão no documento em anexo</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
19/07/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS. A medicação traz um ganho para os pacientes</p> <p>2ª - Nao</p> <p>3ª - Nao</p> <p>4ª - Nao</p> <p>5ª - Bao</p>
19/07/2021	Interessado no tema	<p>1ª - Não acho que deve ser incorporado no SUS. Há algumas questões técnicas na avaliação econômica que ao meu ver precisam ser revistas.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - "Nos resultados da avaliação econômica presente na página 75 do relatório na tabela 15 observa-se que as alternativa foram rankeadas corretamente do menor para o maior custo. Porém as comparações foram feitas entra cada tecnologia e o pazopanibe (tecnologia mais barata) e não comparadas entre si. O correto seria comparar a mais cara com a imediatamente mais barata e assim por diante. Ou seja comparar Nivel/Ipili com Pembro/axti; o Pembro/axiti comparar ao sunitinibe e assim por diante. Isso porque elas são mutuamente exclusivas. O livro applied methods of Coste-Effectiveness Analysis in Health Care explica o método nas páginas 16 a 19. No exemplo do livro (com tecnologias hipotéticas V,W,X,Y e Z) ele escreve: ""As they are mutually exclusive it is appropriate to compare them directly."" Em tradução livre: Já que as tecnologias são mutuamente exclusivas, deve-se compara-las diretamente. O livro mostra um gráfico de custo-efetividade que não está presente nesse relatório, onde é possível visualizar uma fronteira de custo-efetividade onde as tecnologias dominadas (mais caras e menos efetivas segundo o método de comparação das tecnologias entre si) ficam acima dessa fronteira e portando deveriam ser eliminadas da comparação. No relatório é o caso do Nivolumabe/Ipilimumabe que é mais caro e menos efetivo que o Pembrolizumabe/axitinibe e nesse caso deveria ser eliminado da comparação assim como foi o sunitinbe., , Ainda no livro ele reafirma: ""...failing to remove dominated and extended dominated options before the final Icer are calculated will result in comparisons with irrelevant alternatives and misleading conclusions about cost-effectiveness."" No presente relatório a eliminação do Nivolumabe/Ipilimumabe não mudaria o ICER do Pembrolizumabe/axitinibe, mas tem efeitos no impacto orçamentário, onde apenas o cenário 3 seria válido já que incorporar o Nivolumabe/Ipilimumabe traria ineficiência econômica ao sistema e não seria uma opção., , Quanto ao diagrama de tornado a ausência da barra azul na variável de custo dos medicamentos indica que ela não foi variada ao um valor menor do inserido como base, apenas a um valor maior. Como a recomendação foi negativa por conta do valor do ICER, seria interessante variar pra menos também e ver em que preço os medicamentos trariam um ICER interessante. Poderia fazer também uma avaliação determinística separada delas fazendo um limiar de preço."</p> <p>4ª - Sugiro considerar apenas o Cenário 3 como possível.</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
19/07/2021	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Antes de iniciar nossa contribuição à Consulta Pública (CP 59) referente à incorporação de novas tecnologias para tratamento de primeira linha de câncer renal, o Instituto Lado a Lado pela Vida (LAL) parabeniza a CONITEC pela iniciativa de alterar a denominação acerca da contribuição dos pacientes no processo, de “Paciente Testemunho” para “Perspectiva do Paciente”, o que demonstra maior sensibilidade da Comissão para analisar aspectos que interferem na possibilidade de cura, de qualidade de vida e de reinserção do paciente na vida cotidiana, familiar, social e econômica. , O Instituto Lado a Lado pela Vida, Organização da Sociedade Civil que desde 2008 dedica-se às causas da saúde do homem; doenças cardiovasculares e câncer, tem participado ativamente das Consultas Públicas, para sustentar argumentações que contribuam para que a decisão dos membros da Comissão possa ser mais objetiva, considerando informações de casos reais trazidos por pacientes que utilizam as tecnologias disponíveis e as avaliadas para incorporação. , O carcinoma de células renais acomete cerca de nove entre 10 pacientes de cânceres renais, sendo quase duas vezes mais comum em homens do que em mulheres, o que estimula ainda mais o Instituto LAL a dedicar atenção à essa Consulta Pública, já que nossa Organização lidera as discussões sobre melhorar as condições de saúde dos homens no Brasil. , Dados indicam que a maioria dos casos é descoberta acidentalmente quando o indivíduo realiza exames de imagem para outras doenças abdominais, o que é mais um alerta para a importância do diagnóstico precoce do câncer. Em 2020, cerca de 179.400 pessoas em todo o mundo morreram vitimadas por este tipo de câncer e foram diagnosticados mais de 430 mil novos casos de câncer renal. Considerando a quantidade de diagnósticos não realizados devido ao impacto da pandemia da Covid-19, podemos imaginar que esse número seja ainda maior. , No Brasil, os dados disponíveis são de 2018 e estimaram que foram diagnosticados 10.688 novos casos naquele ano e 4.084 indivíduos morreram no país devido à doença (INCA – Instituto Nacional de Câncer). No Brasil, também, a maior incidência ocorreu em homens (6,1% e 4% em mulheres)., ,</p> <p>2ª - "Considerando que o câncer renal tem causas variadas entre elas o tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, insuficiência renal terminal e histórico familiar, entre outros, fica evidente a probabilidade de aumento da doença no Brasil considerando que: , 1) Segundo o IBGE, a proporção de obesos na população com 20 anos ou mais de idade mais que dobrou no Brasil entre 2003 e 2019, passando de 12,2% para 26,8%. A obesidade feminina subiu de 14,5% para 30,2%, enquanto a obesidade masculina passou de 9,6% para 22,8% no período. , 2) Cerca de 30% dos brasileiros são hipertensos, apontou a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) em abril de 2021. , 3) Em torno de 20 milhões de pessoas se declaram fumantes no Brasil em 2021 e recente pesquisa da Fiocruz revelou que 34% desse grupo, cerca de 6,8 milhões de pessoas, afirmaram ter aumentado o número de cigarros fumados durante a pandemia. , , Essas informações nos levam a crer que podemos esperar crescimento do número de brasileiros com câncer renal o que sinaliza que é preciso rever a Diretriz Diagnóstica Terapêutica (DDT) que atualmente recomenda a nefrectomia radical como tratamento inicial para doença metastática (2014) e a incorporação do cloridato de pazopanibe e o malato de sunitinibe para tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia (2018). , , Conforme apresentado no Relatório da CONITEC para a sociedade, referente à esta Consulta Pública No 59, “embora as associações dos medicamentos tenham apresentado eficácia superior ao tratamento disponível no SUS para indivíduos com risco intermediário ou alto, a relação custo-efetividade foi considerada desfavorável, com impacto orçamentário elevado ao SUS”. , , O Instituto Lado a Lado pela Vida acompanha e realiza, desde 2015, discussões sobre como as novas tecnologias já são uma realidade para tratar diversos tipos de câncer proporcionando maior chance de sobrevida e aumento da qualidade de vida dos pacientes. Não podemos desconsiderar os avanços da ciência e da medicina, com a disponibilização de tratamentos mais avançados, já aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e disponíveis no Brasil, que inclui as tecnologias analisadas nesta Consulta Pública., , O nosso posicionamento que batizamos de A Nova Cara do Câncer tem a Medicina Personalizada como pilar e inclui a imunoterapia, como por exemplo os</p>

tratamentos propostos para incorporação desta CP (pembrolizumabe/axitinibe e ipilimumabe/nivolumabe). , , , " 3ª - ,

4ª - Entendemos que a CONITEC deva levar em consideração, além dos pareceres técnicos e científicos, as questões do financiamento para a incorporação de novas tecnologias pelo SUS, mas a negativa baseada nas questões financeiras não deve se sobrepor aos ganhos que um determinado tratamento beneficiará ao paciente. , , Ressaltamos aos Senhores que o Instituto Lado a Lado pela Vida tem sido uma das vozes mais impactantes não só nas discussões que buscam o equilíbrio e a saúde financeira dos sistemas de saúde, público e privado, mas vai ainda além com a proposição de uma agenda construtiva para que juntos, sociedade civil, os órgãos federais, estaduais e municipais da Saúde e a indústria trabalhem para equacionar os gargalos financeiros e buscar a sustentabilidade econômico-financeira da saúde no Brasil. , Prova disso, é a realização do Global Forum – Fronteiras da Saúde, evento que, desde 2019, nos moldes do World Economic Forum reúne representantes de órgãos governamentais; legisladores, sociedade e iniciativa privada, para não só discutir, mas sugerir caminhos e alternativas visando a sustentabilidade econômica da saúde no Brasil., O nosso entendimento é o de que se a tecnologia é a melhor para salvar a vida do paciente e prolongar seu bem estar, a equação financeira deve ser endereçada com ampla negociação junto às farmacêuticas, identificando modelos de financiamento que viabilizem sua disponibilização no SUS. ,

5ª - Acreditamos, ainda, que esta Consulta Pública pode ser o momento oportuno para a CONITEC considerar estudos de saúde baseada em valor, avaliando, por exemplo, o quanto o paciente seguirá economicamente ativo ao ter acesso a tratamentos que causem menor impacto à sua qualidade de vida e que contribuam para seu retorno mais célere às suas atividades cotidianas, reduzindo, inclusive, custos com hospitalização, ações judiciais, benefícios do INSS com afastamentos, entre tantos outros., , Enquanto organização social que atua em prol do paciente, o Instituto Lado a Lado pela Vida tem sido voz ativa em afirmar que na saúde não é viável o “tudo para todos”, mas, sim, “tudo para quem precisa na hora certa”, que sustenta o conceito da Medicina Personalizada e inclui os tratamentos analisados nesta Consulta Pública., Ainda, vale lembrar que, segundo o INCA o Brasil destinou R\$ 3,5 bilhões para tratamento de câncer em 2018. Nosso questionamento é: Quanto desse valor foi dedicado a tratamentos ineficazes, com utilização de medicamentos desenvolvidos há mais de 15 anos e que sabidamente não terão os efeitos esperados em pacientes com perfis e características “aparentemente” similares?, , Incorporar os tratamentos propostos para tratamento de primeira linha de câncer de células renais evitaria a amarga repetição do que ocorreu, por exemplo, com o câncer de mama no Brasil. O medicamento trastuzumabe foi negado às pacientes do SUS por quase duas décadas, até sua incorporação, em 2018, sendo que desde 2005 estava disponível aos pacientes do sistema suplementar. Acredita-se que sua disponibilidade no sistema público poderia ter preservado a vida de 600 mulheres a cada dois anos, o que nos inspira a pensar em porque demoramos tanto. , , Nossa argumentação é para que a CONITEC reveja sua recomendação, para que a história não se repita com os pacientes de câncer renal! Quantos pacientes estamos perdendo ao longo dessa caminhada que não estão tendo acesso às novas terapias?, , Temos com esta Consulta Pública a oportunidade de mudar a perspectiva de suas vidas. Só não podemos deixar que aconteça o mesmo que ocorreu com o tratamento do melanoma, com tecnologias incorporadas ao SUS há mais de um ano, mas que até hoje não estão disponíveis aos pacientes brasileiros do sistema público de saúde., , Atenciosamente,, , Instituto Lado a Lado pela Vida,

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
19/07/2021	Sociedade médica	<p>1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS. A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) reitera seu compromisso com a promoção do avanço da oncologia no Brasil ao apresentar sua contribuição para a Consulta Pública nº 59 - Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. A participação da SBOC é transparente e idônea, valendo destacar que o teor de sua contribuição foi elaborado exclusivamente por especialistas internos, cuja atuação esteve em consonância o Código de Ética e Conduta da entidade. , Dessa forma, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), embasada nos estudos acima comentados, recomenda a incorporação das combinações nivolumabe + ipilimumabe e pembrolizumabe + axitinibe, como excelentes opções de tratamento de primeira linha para pacientes com diagnóstico de carcinoma de células renais metastático, sendo o novo padrão de tratamento em termos de eficácia e segurança.,</p> <p>2ª - A estimativa mundial de novos casos de câncer de rim é de aproximadamente 400.000, sendo o 12º câncer mais comum. No Brasil, a estimativa de 2020 foi de 11.971 casos novos, com 4.700 óbitos pela doença. Para 2040, prevê-se uma incidência de 20.000 novos casos. A incidência no território nacional é de cerca de 3 a 5 casos a cada 100.000 habitantes/ano, segundo o Instituto Nacional do Câncer. A doença, se diagnosticada em fase inicial, a sobrevida em 5 anos é em torno de 90%. Em casos de diagnóstico já na fase avançada, a sobrevida em 5 anos cai para cerca de 10%. Apesar do tratamento cirúrgico ter bons resultados na maioria dos pacientes com diagnóstico inicial, cerca de 40% dos pacientes operados recidivam com doença irrisecável locorregionalmente ou a distância, e cerca de 20% dos pacientes já abrem o quadro com doença metastática. Dentro do câncer de renal, o tipo mais comum é carcinoma das células renais (CCR), sendo responsável por cerca de 85-90% dos tumores renais. Desses, cerca de 80% dos casos são do tipo células claras (CCRcc)., Tratamentos oncológicos convencionais, como a quimioterapia, alcançam resultados (taxas de resposta) menores que 10%. Devido a presença importante de infiltrado de células do sistema imunitário, como grande número de linfócitos T nos CCR, acreditou-se que a imunoterapia teria um papel no tratamento dessa doença. Inicialmente foi avaliado o uso de citocinas, como por exemplo, a interleucina-2 e interferon-alfa, como monoterapia ou em combinação com outros agentes. Porém, as taxas de respostas eram de aproximadamente 15%, com 5% dos pacientes podendo apresentar respostas completas. No entanto, o perfil de toxicidade destes regimes de citocinas era significativo. Com o conhecimento moderno da imunologia tumoral e a partir dos estudos dos prêmios Nobel de 2018 Tasuku Honjo e James Allison Tkasu Konjo, através da identificação de proteínas tumorais imunogênicas, e anticorpos que reconhecem os antígenos associados ao tumor, foram desenvolvidos anticorpos monoclonais capazes de inibir os receptores que impedem a ativação completa das células T do sistema imunitário, libertando-as para reconhecer células tumorais e assim destruí-las, levando a tratamentos mais modernos e com menor incidência de eventos adversos., Em 2015, tivemos a introdução dos inibidores de checkpoint imunológicos em linhas mais avançadas do tratamento do câncer de rim. A combinação dos imunoterápicos nivolumabe mais ipilimumabe foi a primeira a demonstrar superioridade sobre o sunitinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com CCRcc. Essa combinação está aprovada para o tratamento do CCRcc de risco intermediário e alto pelo IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), com base nos resultados do estudo de fase III CheckMate 214. , Em 2018, tivemos a publicação dos primeiros dados do CheckMate 214, demonstrando a superioridade do nivolumabe com ipilimumabe em comparação com o sunitinibe. Os dados de seguimento prolongado de 4 anos do CheckMate 214 foram recentemente apresentados e os benefícios globais de sobrevida com nivolumabe e ipilimumabe foram mantidos. Nesse estudo, 1096 pacientes com CCRcc avançado sem tratamento sistêmico prévio, de risco favorável, intermediário e alto, foram randomizados para receberem o tratamento padrão com sunitinibe ou a combinação de nivolumabe e ipilimumabe. Os objetivos primários desse estudo foram a sobrevida global e sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta objetiva nos pacientes de risco intermediário e alto. , Na última atualização dos dados, se manteve a diferença em sobrevida global a favor da combinação de nivolumabe e</p>

ipilimumabe para a população de risco intermediário e alto, com medianas de sobrevida de 48,1 meses para a combinação, e de 26,6 meses para o sunitinibe, com hazard ratio de 0,65. O benefício também se manteve para a combinação em relação a população com intenção de tratar (todos os pacientes, independente do risco), com hazard ra

3ª - Não

4ª - Não

5ª - "Elaboração, Comitê de Tumores Geniturinários da SBOC: Dr. Igor Morbeck, Dr. Andre Poisl Fay, Dr. Diogo Assed Bastos, Dr. Fernando Nunes Galvão de Oliveira e Dra. Karine Martins da Trindade, , Coordenação, Dr. Igor Morbeck, , Aprovação, Dr. Renan Clara (Diretor Executivo) e Dra. Clarissa Mathias (Presidente), , Referências, 1. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>, 2. Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil - Instituto Nacional de Câncer <http://www.inca.gov.br>, 3. Zhou TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2017; 376:354-66. , 4. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27: v58-68. , 5. Soares A et al. Advanced renal cell carcinoma (RCC) management: an expert panel recommendation from the Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG) and the Latin American Renal Cancer Group (LARCG). J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Jul;146(7):1829-1845, 6. Tang G et al. Exploration of IMDC model in patients with metastatic renal cell carcinoma using targeted agents: a meta-analysis. Int Braz J Urol 2020 May;46(3) , 7. Albigies L., et al. Poster nivolumabe mais ipilimumabe versus sunitinibe para tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais avançado em CheckMate 214: acompanhamento de 4 anos e análise de subgrupo de pacientes sem nefrectomia. ESMO, Sociedade Europeia de Oncologia Médica 2020; Barcelona, Espanha., 8. Motzer, RJ, et al. J. Clin. Oncol. 2020; 38; Suppl 6; Abstract 617., 9. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127., 10. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F, Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1563-1573. , 11. Rini et al., ASCO 2021. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: results from 42-mon, "

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
19/07/2021	Empresa	<p>1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Primeiramente, gostaríamos de parabenizar a iniciativa dessa Secretaria na avaliação de novas tecnologias para atender ao paciente com carcinoma de células renais avançado (CCR). Em relatório de junho de 2021, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC) emitiu recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de pembrolizumabe + axitinibe para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCR. De acordo com o relatório (1), a recomendação não favorável teve como justificativa a relação custo-efetividade desfavorável, que levaria a um impacto orçamentário elevado ao SUS., A Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda, alinhada com o mesmo comprometimento da CONITEC de disponibilizar as melhores alternativas terapêuticas para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCR metastático, solicita a revisão do pedido de incorporação de Keytruda® (pembrolizumabe) em combinação com axitinibe, de forma que sejam consideradas as novas evidências sobre a eficácia em longo prazo, reconhecendo o benefício clínico dessa combinação frente ao sunitinibe e a importância de um tratamento combinado no contexto da doença. , Adicionalmente, de modo a esclarecer os pontos levantados pela CONITEC, gostaríamos de apresentar os argumentos técnico-científicos e novas análises econômicas que auxiliem na tomada de decisão quanto à incorporação de pembrolizumabe + axitinibe ao rol de terapias disponíveis no SUS para o tratamento de primeira linha de CCR avançado. Além das informações detalhadas no formulário padrão, enviamos um documento anexo com informações adicionais. , (1) Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. 2021. p. 92.,</p> <p>2ª - No Relatório de Recomendação da CONITEC, a superioridade da magnitude do benefício clínico de pembrolizumabe + axitinibe em pacientes com risco intermediário e alto frente às demais opções terapêuticas (nivolumabe + ipilimumabe, sunitinibe e pazopanibe) foi reforçada por achados de revisões sistemáticas com meta-análises nas quais pembrolizumabe + axitinibe apresentou maior probabilidade de ser o melhor tratamento disponível para essa população em termos de Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Progressão (SLP). (1) A combinação pembrolizumabe + axitinibe também foi considerada a melhor opção no comparativo de outros desfechos, tais como taxa de resposta Global (TRG). (1) Além disso, as evidências indiretas incluídas no Relatório de Recomendação da CONITEC reforçam a similaridade em termos de perfil de segurança de pembrolizumabe + axitinibe frente a sunitinibe. (1) Por outro lado, o Relatório de Recomendação da CONITEC reporta certa incerteza quanto ao benefício prolongado da combinação pembrolizumabe + axitinibe por não haver dados de acompanhamento em longo prazo. (1) Os primeiros resultados do estudo KEYNOTE-426 foram publicados em 2019 após uma mediana de acompanhamento de 12,8 meses (2) mas novos resultados com maior tempo de seguimento foram publicados em 2020 (3) e 2021 (4) com mediana de acompanhamento de 30,6 meses e 42,8 meses, respectivamente. Os resultados de acompanhamento de longo prazo demonstram a manutenção do benefício clínico e do perfil de tolerabilidade da associação pembrolizumabe + axitinibe na população por intenção de tratamento (ITT) e no subgrupo de risco IMDC intermediário e alto, foco desta consulta pública. (3-4), Para os pacientes de risco IMDC intermediário e alto no seguimento de 42,8 meses, as medianas de SG foram de 50,6 meses para pembrolizumabe + axitinibe e de 37,6 meses para sunitinibe, e o risco de morte foi 36% menor com o uso de pembrolizumabe + axitinibe em comparação ao braço controle (HR: 0,64 [IC 95%: 0,52 a 0,80]). (4) , De modo similar, para os pacientes de risco IMDC intermediário e alto no seguimento de 42,8 meses, as medianas de SLP foram de 13,8 meses para pembrolizumabe + axitinibe e de 8,2 meses para sunitinibe, e o risco de morte foi 33% menor com o uso de pembrolizumabe + axitinibe em comparação ao braço controle (HR: 0,67 [IC 95%: 0,55 a 0,81]). (4) No que tange aos desfechos secundários do estudo KEYNOTE-426, observa-se que a TRG se manteve com um aumento na taxa de resposta completa em razão da remissão total das lesões alvo</p>

em pacientes com resposta parcial inicial. (2-4) Por fim, é importante ressaltar que não foram identificados novos achados de segurança no seguimento de 42,8 meses, indicando manutenção do perfil de tolerabilidade de pembrolizumabe + axitinibe em longo prazo. (4) , (1) Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. 2021. p. 92. (2) Rini BR, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019; 380:1116-1127. (3) Powles T, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 ;21(12):1563-1573.(4) Rini BI, Plimack ER, Stus V, Waddell T, Gafanov R, Pouliot F, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. J Clin Oncol. 2021;39(15_suppl):4500.

3ª - Encontramos algumas divergências nas posologias das medicações e no custo reportado de algumas terapias que podem ter impacto na avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da CONITEC. (1) Com base na bula, ressaltamos que a posologia usual para nivolumabe durante os quatro ciclos em que este anti-PD-1 encontra-se associado à ipilimumabe é 3mg/kg a cada 3 semanas. Também sugerimos atenção com o custo mensal de ipilimumabe, uma vez que o Relatório de Recomendação da CONITEC considerou o cálculo médio de posologia com base em pacientes de 70kg, o que representa 70mg de ipilimumabe a cada 3 semanas. Se considerarmos um cenário sem desperdício de dose, o custo de tratamento mensal seria de R\$ 19.896,38 e com desperdício de dose seria de R\$ 28.423,40. Independentemente de se considerar ou não desperdício de dose, os custos são superiores aos apresentados no relatório., Destacamos também uma divergência no custo de axitinibe, cuja posologia é 5mg duas vezes ao dia. O custo reportado no Relatório de Recomendação da CONITEC é de R\$ 55,64 por comprimido, o que corresponde à apresentação de 1mg. (1) O menor custo de compra para axitinibe 5mg segundo o Painel de Preços seria R\$ 230,58 por comprimido. Por fim, digno de nota, na Tabela 3 e na Tabela 13 do documento, na coluna referente à axitinibe, consta que pembrolizumabe seria administrado por 24 semanas quando na realidade seriam 24 meses., Adicionalmente, como parte da nossa contribuição para esta consulta pública, o documento anexo detalha três estudos econômicos que reforçam a conclusão do Relatório de Contribuição da CONITEC. De uma forma geral, os estudos adicionais detalhados no anexo demonstram que pembrolizumabe + axitinibe é associado a maior expectativa de vida e de QALYs em comparação com outros tratamentos de primeira linha (2-4) e é custo-efetivo em limites de disposição a pagar superiores a \$100.000., Como os estudos apresentados (2-4) não foram conduzidos no Brasil, como contribuição para essa consulta pública, o documento anexo detalha os resultados de um estudo realizado na perspectiva do sistema de saúde suplementar do Brasil. Este estudo (5) sugere que, em 12 meses de seguimento, pembrolizumabe + axitinibe alcança maior magnitude do benefício clínico, bem como menor impacto econômico populacional para evitar um evento na comparação com nivolumabe + ipilimumabe como opção de tratamento de primeira linha para pacientes com Carcinoma de Células Renais avançado de risco IMDC intermediário e alto., (1) Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. 2021. p. 92., (2) Bensimon AG, Zhong Y, Swami U, Briggs A, Young J, Feng Y, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab with axitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma. Curr Med Res Opin. 2020;36(9):1507–17. , (3) Watson TR, Gao X, Reynolds KL, Kong CY. Cost-effectiveness of Pembrolizumab Plus Axitinib Vs Nivolumab Plus Ipilimumab as First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma in the US. JAMA Netw open.

2020;3(10):e2016144. , (4) Ding D, Hu H, Shi Y, She L, Yao L, Zhu Y, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma in the United States. *Oncologist*. 2021;26(2):e290–7. (5) Botrel TEA, Abadi MD, Haas LC, da Veiga CRP, Ferreira D de V, Jardim DL. Pembrolizumab plus axitinib and nivolumab plus ipilimumab as first-line treatments of advanced intermediate- or poor-risk renal-cell carcinoma: a number needed to treat analysis from the Brazilian private perspective. *J Med Econ*. 2021;24(1):291–8.,

4ª - Na perspectiva do impacto orçamentário, é importante ressaltar que a combinação pembrolizumabe + axitinibe tem sido adquirida comercialmente para atender a pacientes do sistema público de saúde (SUS) no Brasil por via judicial. Esta situação emergencial de compra não permite negociação comercial e onera a despesa com os pacientes com Carcinoma de Células Renais (CCR) metastático. As despesas adicionais com compras judiciais não são incorporadas nas modelagens econômicas, mas representam um ônus econômico importante para o SUS. Nesse sentido, as análises de impacto orçamentário, provavelmente, apresentam um valor de impacto incremental maior do que o esperado., , A Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda continua comprometida com a melhora do tratamento dos pacientes com CCR avançado e está disposta a negociar com o Ministério da Saúde uma proposta comercial mutuamente aceitável e que garanta, ao mesmo tempo, o acesso a um tratamento mais eficaz e a sustentabilidade do sistema, solicitando, portanto, que, nesse momento, pembrolizumabe em combinação com axitinibe receba recomendação final favorável a incorporação.,

5ª - Apesar da revolução nos tratamentos para Carcinoma de Células Renais (CCR) ao longo do tempo, muitos pacientes permaneceram não responsivos aos tratamentos de primeira linha, observando-se resistência tumoral e baixas taxas de resposta ou de sobrevida em longo prazo com os inibidores da tirosina quinase (TKIs) tais como sunitinibe e pazopanibe. O uso de agentes terapêuticos de primeira linha com benefícios clínicos duráveis é altamente necessário para o CCR avançado, principalmente devido à baixa proporção de pacientes que atingem uma segunda linha terapêutica. (1) , O conhecimento aprimorado sobre o microambiente tumoral tem direcionado as pesquisas para a racionalização de combinação de terapias com diferentes mecanismos de ação que explorem as múltiplas vias de escape tumoral em CCR. O estudo KEYNOTE-426 avaliou a combinação de um agente antiangiogênico eficaz, o axitinibe, e um inibidor de checkpoint imunológico anti-PD-1, o pembrolizumabe, como tratamento de primeira linha para CCR avançado. Sabe-se que há uma relação entre evasão imune do tumor e a angiogênese e que esta última é dependente de um microambiente altamente imunossupressor, de forma que tanto a angiogênese quando a imunossupressão atuam juntas para a ocorrência da tumorigênese no CCR. (2), A combinação pembrolizumabe + axitinibe em primeira linha de tratamento permite mecanismos de bloqueio de duas diferentes e importantes vias da tumorigênese do CCR, resultando em ganho de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, altas taxas de resposta, além de boa tolerabilidade nas populações de risco IMDC intermediário e alto, foco desta consulta pública. Ressaltamos também que o uso de pembrolizumabe + axitinibe em primeira linha de tratamento do CCR metastático já foi avaliado por agências de avaliação de tecnologia internacionais (4-5) e a European Association of Urology (2019) destaca que pembrolizumabe + axitinibe é o novo padrão de tratamento para pacientes com CCR metastático sem tratamento prévio. (6), A Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda, alinhada com o mesmo comprometimento da CONITEC de disponibilizar as melhores alternativas terapêuticas para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCR metastático, solicita a revisão do pedido de incorporação de Keytruda® (pembrolizumabe) em combinação com axitinibe, de forma que sejam consideradas as novas evidências sobre a eficácia em longo prazo, reconhecendo a eficácia clínica dessa combinação frente ao sunitinibe e a importância de um tratamento combinado no contexto da doença. , 1. Kim MJ, Park SH, Lee JL, Lee SH, Lee SJ, Lim HY. A Korean multi-center, real-world, retrospective study of first-line

pazopanib in unselected patients with metastatic renal clear-cell carcinoma. BMC Urol. 2016;16(1):1–7. , 2. Protocol for: Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1116-27., 3. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Waddell T, Gafanov R, Pouliot F, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. J Clin Oncol. 2021;39(15_suppl):4500., 4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Reimbursement Reviews - Pembrolizumab (Keytruda) for Renal Cell Carcinoma — Details [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-keytruda-renal-cell-carcinoma-details>, 5. Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicines advice: pembrolizumab (Keytruda) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2247/>, 6. Albiges L, Powles T, Staehler M, Bensalah K, Giles RH, Hora M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2019;76(2):151–6.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
19/07/2021	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Nós da Bristol-Myers Squibb (BMS) entendemos nossa responsabilidade como indústria farmacêutica no processo para a incorporação do ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais no SUS, bem como em cumprirmos nossa missão de descobrir, desenvolver e disponibilizar medicamentos inovadores para pacientes com doenças graves trabalhando de maneira sustentável e responsável para criar um impacto positivo nas comunidades em que vivemos e trabalhamos., Por esse motivo a BMS vem, através desta contribuição à Consulta Pública número 59/2021, solicitar a reconsideração das seguintes informações no processo de avaliação das tecnologias propostas a fim de esclarecer e reforçar pontos importantes para o tratamento da primeira linha de câncer de células renais. ,</p> <p>2ª - - Revisão sistemática e metanálise: , , As duas metanálises de comparações indiretas que avaliaram parâmetros de eficácia entre as opções terapêuticas disponíveis para o carcinoma de células renais avançado citadas neste relatório (CAO, 2020 e ELAIDI, 2020) utilizaram publicações do estudo KEYNOTE-426 com 12,8 meses de seguimento que reportava hazard ratios (HRs) de pembrolizumabe/axitinibe vs sunitinibe mais otimistas para os desfechos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). Para a população geral do estudo, os HRs de SG e SLP foram 0,53 (0,38 – 0,74) e 0,69 (0,57 – 0,84), respectivamente. Já os HRs reportados para o subgrupo de risco intermediário/desfavorável para SG e SLP, respectivamente, foram 0,52 (0,37 – 0,74) e 0,67 (0,53 - 0,85) (RINI, 2019). , No entanto, de acordo com as publicações mais recentes do KEYNOTE-426, observamos que os HRs de pembrolizumabe/axitinibe vs sunitinibe foram menos favoráveis à combinação em relação àqueles anteriormente reportados (POWLES, 2020). Considerando o tempo de seguimento de 30,6 meses, temos que para a população geral os HRs de SG e SLP foram 0,68 (0,55 – 0,85) e 0,71 (0,60 – 0,84), respectivamente; para o subgrupo de risco intermediário/desfavorável, os HRs reportados foram 0,63 (0,50 – 0,81) e 0,69 (0,56 – 0,84) para SG e SLP respectivamente (POWLES, 2020). , Em relação a combinação nivolumabe/ipilimumabe, as metanálises de ELAIDI, 2020 e CAO, 2020 consideraram os tempos de seguimento do estudo CHECKMATE-214 com 32,4 meses e 25,4 meses respectivamente. Ou seja, mais de 12 meses de diferença em relação ao KEYNOTE-426., Desta forma, comparações indiretas considerando tempos de seguimento mais longos e homogêneos entre os estudos produzirão resultados e conclusões potencialmente distintos e menos otimistas para a combinação pembrolizumabe/axitinibe., - Perfil da população entre os estudos CHECKMATE-214 e KEYNOTE-426: , , Na ausência de ensaios clínicos head to head, comparações sem o apropriado tratamento estatístico para considerar as diferenças dos estudos e heterogeneidade dos pacientes deve ser evitada. A indicação de bula de nivolumabe/ipilimumabe é apenas para primeira linha do carcinoma de células renais em pacientes com risco intermediário/desfavorável, em linha com o objetivo primário do estudo CHECKMATE-214 (BMS, 2021 e MOTZER 2018). Já a indicação de bula do pembrolizumabe/axitinibe não faz distinção entre os grupos de risco (MSD, 2021). , , Pode-se observar que o perfil de risco dos pacientes foi distinto entre estes dois estudos, sendo que o KEYNOTE-426 incluiu um percentual maior de pacientes de risco favorável e um percentual menor de risco desfavorável quando comparado ao CHECKMATE-214 (MOTZER, 2018 e RINI, 2019)., Considerando a população geral de ambos os estudos, no KEYNOTE-426 o percentual de pacientes de risco favorável, intermediário e desfavorável, foi respectivamente 31,9%, 55,1% e 13% no braço pembrolizumabe/axitinibe (RINI, 2019). Enquanto que no CHECKMATE-214 esses percentuais foram 23%, 61% e 17% respectivamente no braço nivolumabe/ipilimumabe (MOTZER 2018). Desta forma, análises considerando as populações gerais de ambos os estudos possuem limitações já que os pacientes do KEYNOTE-426 potencialmente apresentam um melhor prognóstico., A expressão do PD-L1 é um outro aspecto que precisa ser levado em consideração quando avaliamos as populações de ambos estudos. A expressão PD-L1 no tumor é um indicativo de que o paciente pode apresentar melhores resultados com terapia anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe). Como podemos observar, existem diferenças significativas nas características basais dos pacientes nos 2 estudos quanto a proporção de pacientes com expressão PD-L1 ? 1%, que foi de aproximadamente 60% no</p>

KEYNOTE-426 e cerca de somente 23% no CHECKMATE-214 (MOTZER, 2018 e RINI, 2019), o que impede uma conclusão mais acurada da eficácia relativa entre as terapias com base em análises não ajustadas.,

3ª - - Modelagem paramétrica da SG e SLP:, , Com relação a estimação das curvas de SG e SLP do pembrolizumabe/axitinibe e nivolumabe/ipilimumabe aplicando as razões de risco (HRs) oriundas do estudo de Hahn , 2020, entendemos que, pelo fato das comparações indiretas entre pembrolizumabe/axitinibe e nivolumabe/ipilimumabe apresentadas nestes estudo terem sido produzidas com dados dos respectivos ensaios com diferentes tempos de seguimento (12,8 meses para pembrolizumabe/axitinibe para todos os perfis de risco conforme Rini et al, 2019 e 25,2 meses para nivolumabe/ipilimumabe para risco intermediário/desfavorável e 32,4 meses para população ITT (MOTZER, 2018 e 2019), as curvas geradas, principalmente para pembrolizumabe/axitinibe, podem estar enviesadas e favorecendo o benefício clínico desta combinação no longo prazo, uma vez que as curvas geradas foram extrapoladas por 15 anos. Sabe-se que o medicamento pembrolizumabe é utilizado por no máximo 24 meses. Desta forma, entendemos que os valores das razões de custo efetividade incremental gerados para a combinação pembrolizumabe/axitinibe possam estar subestimadas devido às incertezas relacionadas aos benefícios clínicos desta combinação ao longo prazo., , - Duração de tratamento de nivolumabe/ipilimumabe ao longo do tempo:, , A despeito do uso prolongado da combinação nivolumabe/ipilimumabe até progressão ou morte, dados do estudo CHECKMATE-214 com tempo de acompanhamento mínimo dos pacientes de 42 meses, mostraram que somente 11% dos pacientes no grupo nivolumabe/ipilimumabe continuavam com a terapia (MOTZER, 2020). Neste mesmo tempo de acompanhamento, para a população ITT, 32% dos pacientes no braço nivolumabe/ipilimumabe ainda não haviam progredido (MOTZER, 2020). No acompanhamento mínimo de 4 anos, somente 10% dos pacientes no braço nivolumabe/ipilimumabe continuavam na terapia, sendo que 31% dos pacientes no grupo ITT e 32,7% no subgrupo de risco intermediário/desfavorável ainda não haviam progredido (ALBIGES, 2020). Desta forma, mesmo sabendo que nivolumabe é indicado até a progressão/morte ou toxicidade inaceitável, assumir que todos os pacientes que não progrediram/morreram ainda estão em tratamento certamente irá superestimar os cálculos de custo de tratamento com nivolumabe/ipilimumabe ao longo dos 15 anos que foram considerados no modelo econômico. , Digno de nota, a despeito da bula considerar o uso contínuo de nivolumabe, em 13-11-2017, uma emenda no protocolo do estudo CHECKMATE-214 permitia os pacientes em tratamento com nivolumabe/ipilimumabe pudessem interromper a terapia após 2 anos de tratamento mesmo na ausência de doença progressão ou toxicidade inaceitável (MOTZER, 2020)., , - Custo de eventos adversos:, , Estudo recentemente publicado na ISPOR reportou que nivolumabe/ipilimumabe esteve associado a menores custos com o manejo de eventos adversos (EAs) grau ? 3 quando comparado com pembrolizumabe/axitinibe (MCGREGOR, 2021). Os custos totais de EAs por paciente de todas as causas grau ? 3 para pacientes tratados com nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe foram de USD 6.900, e USD 11.332, respectivamente e os custos totais de EAs grau ? 3 relacionados ao tratamento foram de USD 741 e USD 4.440, respectivamente (MCGREGOR, 2021).,

4ª - - Custo mensal de tratamento do pembrolizumabe e nivolumabe:, , O “Custo mensal com base em compras públicas” apresentado, reflete o valor por ciclo de tratamento (1 ciclo de pembrolizumabe 200 mg e 2 ciclos de nivolumabe 240 mg) e não o custo médio mensal referente a 30,42 dias (365 dias / 12 meses = 30,42 dias). Sabendo-se que 200mg de pembrolizumabe são usados a cada 21 dias, no ano são feitos aproximadamente 17,38 ciclos (365 / 21 dias = 17,38 ciclos), desta forma, considerando o valor de aquisição de R\$ 11.926,75 por 100mg de pembrolizumabe, o custo anual de tratamento e a média mensal será respectivamente R\$ 414.596,55 e R\$ 34.549,71. Nota-se que nas Tabelas 3, 13 e 17 o valor apresentado foi de R\$ 23.853,50 que na realidade trata-se do valor por ciclo e não corresponde ao valor mensal., , - Custo de tratamento do axitinibe:, , O custo de

tratamento com axitinibe está subestimado, pois foi considerado o valor de R\$ 55,64 por comprimido de 5mg. No entanto, conforme dados do Painel de Preços de 2020 (BRASIL, 2021 [1,2]), este valor (R\$ 55,64) refere-se a compra do axitinibe de 1 mg (ver referência em anexo). Desta forma, o preço por comprimido de axitinibe 5 mg para cálculos de custo de tratamento deveria ser R\$ 230,58 seguindo menor preço de compra pública registrado nessa plataforma no biênio 2020/2021. , , - Custo de tratamento de ipilimumabe: , , Em relação ao custo de tratamento com ipilimumabe, entendemos que o valor de R\$ 6.632,12 apresentado no item “Custo mensal com base em compras públicas” nas Tabelas 3, 13 e 17 foi calculado utilizando-se o valor unitário do frasco-ampola de ipilimumabe 50mg (R\$ 14.211,70, segundo Compra da Secretaria de Estado de Saúde - GDF em 31/03/2021 (BRASIL, 2021), ou seja R\$ 284,234 por mg. Desta forma, para um paciente de 70 kg que faz uso da medicação (1 mg/kg) pela quantidade fixa de 4 doses, o mesmo demandará o total de 280 mg, que é equivalente ao custo total fixo de R\$ 79.585,52, ou em outras palavras, ao valor médio mensal de R\$ 6.632,12 deveria ser limitados a 12 meses apenas. No entanto, não fica claro se o modelo econômico de fato considerou este valor médio mensal de R\$ 6.632,12 somente durante os 12 primeiros meses ou se este valor foi considerado até o final do horizonte temporal da simulação (15 anos). , , - Custo de tratamento do sunitinibe: , , Em relação ao custo de tratamento de sunitinibe, entendemos que o item “posologia” das tabelas 3, 13 e 17 pode conter um erro, pois na bula do fabricante não está estabelecido período máximo de tratamento para indicação de carcinoma de células renais avançado (WYETH, 2021). Dessa forma, solicitamos revisão do item para exclusão da duração máxima por “9 ciclos”, pois entendemos que pode ter ocasionado inconsistência no cálculo do custo de tratamento. ,

5ª - "A despeito da CONITEC ter mencionado que somente a agência Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) incorporou nivolumabe/ipilimumabe na 1L de carcinoma de células renais para pacientes com risco intermediário/desfavorável, gostaríamos de informar que outras agências apresentaram decisões favoráveis a incorporação deste regime., Segue lista abaixo e as respectivas referências: , •Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) – Austrália (PBS, 2018), •Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá (CADTH, 2018 e PCODR, 2021), •The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra (NICE, 2021), •Danish medicines council. – Dinamarca (DMC, 2019), •Transparency Committee (HAS) – França (HAS, 2019), •Healthcare Institute Netherlands/ZIN – Holanda (ZIN, 2019) , •BA/Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) – Alemanha (IQWiG, 2019), •Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia (SMC, 2019), •Norwegian Medicines Agency - Noruega (NYE, 2020), •NT Council - Suécia (NT, 2019) , Ver referências completas no documento em anexo. , "

19/07/2021 Familiar, amigo ou cuidador de paciente

1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS

2ª - Não

3ª - Não

4ª - Não

5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
19/07/2021	Empresa	<p>1ª - Não acho que deve ser incorporado no SUS. A Merck S/A vem por meio deste pleito se posicionar frente à recomendação preliminar da CONITEC sendo desfavorável à incorporação de pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais (CCR) avançado/metastático, uma vez que outras combinações eficazes nesse cenário, como avelumabe + axitinibe, não foram consideradas em tal avaliação de incorporação no SUS e estava presente nas três revisões sistemáticas com meta-análise (Massari 2020, Cao 2020, Elaidi 2020) resultantes da busca nas bases de dados de literatura apresentada no relatório da CONITEC. Além de ser detectada no Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) para pacientes com CCR metastático e de ter sido recomendada pelo NICE para o tratamento de paciente adultos com CCR não tratado, mediante atendimento das condições do acordo de compartilhamento de riscos., Primeiramente, é importante reforçar que se faz necessária a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do CCR de modo a garantir o acesso dos pacientes dos diferentes grupos de risco (baixo, intermediário, alto) aos tratamentos mais eficazes. Existe ampla evidência da eficácia e segurança da combinação de avelumabe + axitinibe para os diferentes grupos de risco do CCR, sendo tal fato citado pelo próprio relatório de recomendação da CONITEC mediante as revisões sistemáticas mencionadas., O estudo de fase 3 (n= 886 pacientes), Javelin Renal 101 (Motzer et al. 2019) demonstrou que a combinação de avelumabe + axitinibe proporcionou maior sobrevida livre de progressão (SLP) (13,8 meses versus 8,4 meses; HR 0,69; IC 95%, 0,56 a 0,84; p <0,001) e taxa de resposta (51,4% versus 25,7%) quando comparada ao sunitibe. Tais benefícios foram observados independentemente do status de PD-L1 e em todos os grupos de risco prognóstico (baixo, intermediário, alto; HR para SLP: 0,50 [0,26–0,97]; 0,64 [0,47–0,88]; 0,53 [0,30–0,93], respectivamente), ressaltando que tal benefício se mantém consistente nas diferentes análises interinas realizadas (Choueiri et al. 2019; Haanen et al. 2021)., O perfil de toxicidade de avelumabe + axitinibe é consistente com estudos anteriores em monoterapia. Houve uma baixa taxa de descontinuação no braço de avelumabe + axitinibe (4%) versus sunitibe (8%) com relação à avaliação dos eventos adversos relacionados ao tratamento (TRAEs) (Choueiri et al. 2019) e apenas 11% dos pacientes com eventos imunorrelacionados receberam altas doses de corticosteroides. Assim, tanto os aspectos de eficácia quanto de segurança justificam o uso da combinação avelumabe + axitinibe no tratamento de primeira linha do CCR avançado/metastático. Além disso, avelumabe possui preço aprovado no país desde 2018 e a combinação com axitinibe possui aprovação regulatória desde 2019, havendo, desde então, pacientes beneficiados com essa terapia no Brasil.</p> <p>2ª - Sim, destacamos que as meta-análises resultantes da busca da literatura realizada demonstram que há outras combinações a serem consideradas e avaliadas para o tratamento do CCR avançado/metastático como avelumabe + axitinibe. A meta-análise comparada a outros desenhos de estudo, como randomizados controlados ou de coorte, ocupa o topo da pirâmide de nível de evidência em saúde, o que significa que é menos sujeita a viés do que o nível anterior. E, no relatório apresentado é mencionado, com base nas meta-análises avaliadas, que as associações pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe, não mostraram benefício adicional quando comparados com sunitinibe para nenhum dos desfechos avaliados (SG, SLP e taxa de resposta objetiva) em pacientes com CCR metastático de baixo risco e que com relação à segurança das associações, em geral, não foram diferentes do sunitinibe (certeza muito baixa a moderada da evidência). Por outro lado, segundo a meta-análise de Elaidi et al. (2020), para o desfecho primário SLP, avelumabe + axitinibe foi superior a pembrolizumabe + axitinibe (HR: 0,67 (0,26-1,70), e nivolumabe + ipilimumabe (HR: 0,44 (0,19–1,00) para o grupo de risco baixo. E para o grupo intermediário/alto, avelumabe + axitinibe e pembrolizumabe + axitinibe (PA) foram as duas melhores opções comparadas a nivolumabe + ipilimumabe (PA HR: 0,87 (0,58-1,30), OR: 1,1 (0,76-1,70); avelumabe + axitinibe HR: 0,91 (0,58-1,40), OR: 1,7 (1,10-2,70)). Para o desfecho secundário, taxa de resposta objetiva, avelumabe + axitinibe foi superior a pembrolizumabe + axitinibe (HR 1,8; 0,69-4,60)) e a nivolumabe + axitinibe (HR 5,6; 2,40–13,00)) para os grupos de baixo risco. Para o risco intermediário/alto também se observou que avelumabe</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
		<p>+ axitinibe (HR 1,7; 1,10-2,70) e PA (HR 1,1; 0,76-1,70) foram as melhores opções de tratamento comparadas a nivolumabe + ipilimumabe., Além disso, há outras evidências como Motzer et al. (2019), Choueiri et al. (2019) e Haanen et al. (2021) que não compõem o relatório da CONITEC, pelo fato da combinação avelumabe + axitinibe não ter feito parte daquelas preconizadas na análise de incorporação. Entretanto, elas demonstram a eficácia e segurança de avelumabe + axitinibe para os diferentes grupos de risco do CCR avançado/metastático, corroborando com o que foi apontado pela meta-análise de Elaidi et al. (2020).</p> <p>3ª - Conforme exposto no tópico das evidências científicas, a combinação avelumabe + axitinibe foi encontrada nas buscas da literatura dos estudos selecionados no PTC, mesmo a intervenção não estando destacada na pergunta PICO. Além disso, a combinação foi também detectada no Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) para pacientes com CCR metastático. Ou seja, considerando a relevância da combinação nas evidências clínicas do relatório da CONITEC, avelumabe + axitinibe poderia estar presente nas análises econômicas. , Uma das conclusões da revisão sistemática mostrou que em pacientes classificados como baixo risco, as associações de pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe não mostraram benefícios quando comparados com sunitinibe em meta-análise para nenhum dos desfechos avaliados. Como já ressaltado anteriormente, segundo a meta-análise de Elaidi et al. (2020), para o desfecho primário SLP, avelumabe + axitinibe foi superior a pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe para o grupo de risco baixo. Portanto, a combinação avelumabe + axitinibe possivelmente traria benefícios comparados com sunitinibe, se inseridos no modelo econômico., Um ponto de incerteza, já apontado pelo relatório da CONITEC, é a ausência dos eventos adversos no modelo econômico, sendo justificada por não haver diferença significativa entre as tecnologias avaliadas nos estudos. Importante ressaltar que de acordo com a avaliação da qualidade da evidência, os estudos que consideraram eventos adversos tiveram qualidade de evidência considerada muito baixa.</p> <p>4ª - Conforme exposto no tópico das evidências científicas, a combinação avelumabe + axitinibe foi encontrada nas buscas da literatura dos estudos selecionados no PTC, mesmo a intervenção não estando destacada na pergunta PICO. Além disso, a combinação foi também detectada no Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) para pacientes com CCR metastático. Ou seja, considerando a relevância da combinação nas evidências clínicas do relatório da CONITEC, avelumabe + axitinibe poderia estar presente nas análises econômicas.</p> <p>5ª - Não</p>

19/07/2021	Profissional de saúde	1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS
		2ª - Não
		3ª - Não
		4ª - Não
		5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
19/07/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Eu acho que deve ser incorporado no SUS 2ª - Existe várias evento demovas clínicas de relevancia 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não