

Sunitinibe ou pazopanibe para
o tratamento de pacientes
portadores de carcinoma renal
de células claras metastático

Nº 406
Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático

Brasília – DF
2018



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS –

CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos - DIRETORA DO DGITS/SCTIE/MS



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	2
2.	RESUMO EXECUTIVO	4
3.	CONDIÇÃO CLÍNICA	7
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	7
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	8
4.	A TECNOLOGIA	9
4.1.	DESCRIÇÃO - SUNITINIBE.....	9
4.2.	FICHA TÉCNICA	10
4.3.	DESCRIÇÃO - PAZOPANIBE	12
4.4.	FICHA TÉCNICA	12
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	14
5.1.	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....	14
5.2.	AVALIAÇÃO CRÍTICA DA DEMANDA	15
5.3.	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	17
5.4.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	21
5.5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	30
5.6.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	32
5.7.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	33
5.8.	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	33
6.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	35
7.	CONSULTA PÚBLICA	36
7.1.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	37
7.2.	CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	42
7.3.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	45
7.4.	CONSIDERAÇÕES APÓS A CONSULTA PÚBLICA.....	46
8.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	47
9.	DECISÃO.....	47
10.	REFERÊNCIAS	48
	ANEXOS	56



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Malato de sunitinibe e cloridrato de pazopanibe

Indicação: Tratamento do carcinoma renal de células claras metastático (CRCCm) em pacientes virgens de tratamento.

Demandante: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Introdução: O carcinoma de células renais (CCR) é o tipo mais comum de câncer de rim. Cerca de 90% dos tumores renais são CCR, e entre estes, 70 a 80% são tumores de células claras. Representa 2 a 3% das neoplasias malignas do adulto e sua incidência anual tem aumentado 2% mundialmente. No Brasil, a incidência é de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes nas regiões mais desenvolvidas. O CCR metastático irressuscitável é incurável e resistente à quimioterapia. Atualmente, antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização da proteína mTOR (everolimo e tencirolimo) são as terapias-alvo mais utilizadas e que apresentam maior índice terapêutico em comparação ao uso de placebo ou interferon (IFN).

Pergunta: Em pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático sem tratamento sistêmico anterior, o uso de sunitinibe ou pazopanibe versus tratamento sistêmico com citocinas proporciona benefícios quanto à sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e toxicidade?

Evidências científicas: A evidência disponível é baseada em estudos de comparação direta do sunitinibe a IFN- α , de comparação entre as duas tecnologias em análise e em comparação indireta do pazopanibe a IFN- α . Os resultados do tratamento com sunitinibe quando comparado ao tratamento com IFN- α , para o tratamento de primeira linha de pacientes com CRCC metastático, demonstraram benefícios clínicos nos desfechos de eficácia (mediana do tempo de SLP foi de 11 meses *versus* 5 meses, respectivamente e mediana de SG de 26,4 meses *versus* 21,8 meses, respectivamente) avaliados. De modo geral os eventos adversos foram mais frequentes nos pacientes tratados com sunitinibe, porém menos severos. O estudo que compara as duas tecnologias, sunitinibe e pazopanibe, mostrou equivalência de eficácia entre os dois grupos tratados para os desfechos avaliados (SLP de 9,5 meses vs 8,4 meses, respectivamente). A comparação indireta do tratamento com pazopanibe a IFN- α em monoterapia também demonstrou benefícios discretos em pacientes com prognóstico favorável da doença, apesar da



fragilidade dos dados obtidos em meta-análise que compararam diferentes esquemas de tratamentos.

Avaliação econômica: Obtem-se uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 65.219,35 por ano de vida ganho com a incorporação do pazopanibe e uma RCEI de R\$ 105.836,85 por ano de vida ganho com a incorporação do sunitinibe. A análise apresenta limitações relacionadas ao custo dos medicamentos utilizados no modelo e, apesar de apresentar análise de sensibilidade determinística com variabilidade e incertezas, não discute os pressupostos do modelo.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Foi apresentada uma estimativa da incorporação do sunitinibe como a alternativa menos onerosa em relação ao IFN- α , com um impacto orçamentário incremental acumulado, nos próximos cinco anos, de aproximadamente R\$ 200.000.000.

Experiência Internacional: Sunitinibe e pazopanibe foram aprovados por agências internacionais, com restrições, para o tratamento de primeira linha de pacientes com doença metastática.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Na pesquisa realizada para localizar medicamentos potenciais especificamente para o tratamento sistêmico de primeira linha, em monoterapia, de pacientes portadores de CRCC metastático, foi detectada uma tecnologia, o savolitinibe, inibidor da tirosina quinase, em estudo de fase III ativo.

Considerações: Existem revisões sistemáticas com meta-análises que compararam as diferentes terapias de primeira linha para o CCR, incluindo o sunitinibe e o pazopanibe, e demonstram que não há diferenças estatisticamente significantes para SLP e eventos adversos graves, entre elas. O tratamento do CCR está disponível no SUS. A quimioterapia paliativa pode ser realizada com citocinas como IFN- α e IL-2, com sunitinibe e pazopanibe, entre outros agentes antigioogênicos e com inibidores da via de sinalização mTOR. O financiamento de medicamentos oncológicos ocorre por sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos do sistema de Autorização de Procedimento de Alta complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC-SIA) e são ressarcidos pelo Ministério da Saúde.

Recomendação preliminar: O plenário considerou que existem diferentes esquemas terapêuticos disponíveis para o tratamento do carcinoma renal utilizando outras terapias-alvo, não estando clara a relevância clínica da magnitude do benefício da terapia proposta. Portanto,



em 03/10/2018, na 71ª reunião da CONITEC, o plenário revisou sua deliberação e recomendou preliminarmente pela não incorporação dos medicamentos sunitinibe e pazopanibe no SUS para o tratamento do carcinoma renal de células claras metastático.

Consulta pública: Foram recebidas 210 contribuições. Após a exclusão das duplicações das contribuições que abordavam tema diferente e das contribuições em branco, obteve-se 41 contribuições técnico-científicas e 133 contribuições de experiência ou opinião, sendo 99% discordante da recomendação preliminar. As contribuições foram realizadas em sua maioria por profissionais de saúde, em ambos os formulários, e apresentaram argumentos que enfatizaram a eficácia e segurança do sunitinibe e do pazopanibe em relação ao IFN- α , para o tratamento do CRCC metastático, citando os estudos clínicos apresentados no relatório. Entre as contribuições técnico-científicas foram comuns as contribuições que apontaram a insuficiência do valor ressarcido pelo procedimento APAC, para o tratamento do CCR. As contribuições de experiência ou opinião ressaltaram pontos como a qualidade de vida dos pacientes tratados com as tecnologias avaliadas e a necessidade do tratamento do CCR no SUS. A CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, nos dias 07 e 08 de novembro de 2018, deliberaram por recomendar a incorporação, ao SUS, do cloridrato de pazopanibe e do malato de sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica prestado pelo SUS. Foi assinado em 08 de novembro de 2018 o Registro de Deliberação nº 394/2018.

Decisão: Incorporar o 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. Dada pela Portaria nº 91, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 249, seção 1, página 434, em 28 de dezembro de 2018.



3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O carcinoma de células renais (CCR), conhecido como câncer de células renais ou adenocarcinoma de células renais, é o tipo mais comum de câncer de rim (1). Cerca de 90% dos tumores renais são CCR, e entre estes, 70 a 80% são tumores de células claras (CRCC) (2), 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% (1, 3, 4). O subtipo de CCR determinará o tratamento e pode auxiliar no diagnóstico de uma síndrome genética hereditária (1). O CCR está associado à fatores de risco como o diabetes, obesidade, sedentarismo, hipertensão arterial e histórico familiar da doença (1; 5-11).

O câncer renal representa 2 a 3% das neoplasias malignas do adulto. É o sétimo câncer mais comum em homens e o nono mais comum em mulheres. A incidência ao redor do mundo tem sido de aproximadamente 209 mil novos casos por ano e 102 mil mortes por ano (12, 13). Dados mais recentes apontam que a incidência tem aumentado 2% anualmente (14). A Sociedade Americana do Câncer estima que 63.340 novos casos de câncer renal ocorrerão em 2018 nos Estados Unidos, sendo 42.680 em homens e 22.660 em mulheres. Também, que cerca de 14.970 pessoas morrerão desta doença, sendo 10.010 homens e 4.960 mulheres (1).

No Brasil, a incidência é de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes nas regiões mais desenvolvidas (15, 16) e a taxa de mortalidade por neoplasias renais no país em anos recentes (1996-2010) espelhou a tendência global, em que a maioria dos indivíduos acometidos foi entre 40 e 60 anos (16). A idade média dos pacientes ao diagnóstico é 64 anos (3, 17). No ano de 2016, foram registrados 3.286 óbitos por neoplasia maligna renal (CID-10 C64) no Brasil, correspondendo a 43,1% dos óbitos por neoplasias malignas do trato urinário e por 1,5% dos óbitos por neoplasias malignas (18). Em 2014 os números registrados foram 2.831 óbitos por neoplasia maligna renal, correspondendo a 41,1% dos óbitos por neoplasias malignas do trato urinário e por 1,4% dos óbitos por neoplasias malignas (18).

O aumento na incidência dos tumores renais, verificado desde a década de 1990 pode ser atribuído ao uso mais frequente de exames de imagem, como a tomografia computadorizada. Massas renais pequenas foram identificadas em pacientes sem sintomas atribuíveis ao trato urinário. Dessa forma ocorreu um aumento da incidência de carcinoma de



células renais (sobrediagnóstico) e também aumento correspondente da incidência de neoplasias renais benignas (17).

Os sintomas do CCR incluem dor lombar na lateral, hematúria, massa abdominal palpável, síndromes paraneoplásicas (1) e manifestações de doença metastática, como dor óssea, tosse persistente ou linfadenopatia periférica. O exame físico tem um papel limitado no diagnóstico do CCR. As lesões renais expansivas na sua maioria, sejam sólidas ou císticas, permanecem assintomáticas e impalpáveis até os estágios mais avançados da doença (17).

Atualmente a maioria dos tumores renais é encontrada por acidente durante exames de imagem para outras doenças, o que ocorre em estágios bem iniciais, ocasionando em alta taxa de sobrevivência dos pacientes (1). Estes casos estão associados a um melhor prognóstico da doença em relação aos indivíduos diagnosticados no surgimento dos sintomas (19).

O prognóstico do câncer renal está relacionado ao estágio da doença ao diagnóstico, se é localizado ou metastático, ao tratamento realizado, à idade do paciente e à presença ou não de comorbidades (1).

3.2. Tratamento recomendado

Na Diretriz Diagnóstica Terapêutica (DDT) do carcinoma de células renais do Ministério da Saúde (17) recomenda-se a nefrectomia radical como o tratamento inicial para a doença metastática, com exceção dos pacientes que não apresentam condições clínicas para procedimento cirúrgico (20).

O carcinoma de células renais metastático (CCRm) irressuscitável é incurável e um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia (17). Na DDT do Ministério da Saúde (17) indica-se que a quimioterapia paliativa pode ser realizada com citocinas (interferon-alfa e interleucina-2) (21-26), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina) (27-29), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) (30-40) e inibidores da via de sinalização da proteína *mammalian target of rapamycin* (mTOR), (everolimo e tencisolimo) (41-45). Nos estudos indica-se maior índice terapêutico para os antiangiogênicos ou inibidores de mTOR em comparação ao uso de placebo ou interferona (40, 45-51), a um custo elevado para os sistemas de saúde (52-54).

Por ser considerado incurável, na maioria das vezes, benefícios potenciais de terapias sistêmicas devem ser pesados em relação à toxicidade da quimioterapia com citocinas e



citotóxicos (17, 28) e aos custos. Uma parcela de pacientes pode apresentar doença metastática de baixo volume e de crescimento lento, sendo potencialmente candidatos a acompanhamento vigiado até efetiva progressão da doença antes de se iniciar qualquer tratamento. No entanto, de acordo com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), solicitante desta avaliação, grande parte dos pacientes tem doença mais agressiva e necessita tratamento com início imediato.

O uso de interferon (IFN) e interleucina 2 (IL-2) constituiu o tratamento padrão, de primeira linha, para pacientes com câncer renal metastático, até o desenvolvimento das terapias-alvo (55). Esses agentes são citocinas não específicas, com uma ação presumida pela estimulação de resposta imunológica antitumoral. Seus benefícios foram demonstrados em vários estudos clínicos, sendo modestos em relação à taxa de resposta (5 a 20%), sobrevida livre de progressão e sobrevida global (mediana de aproximadamente 12 meses) (56-60). Como a eficácia é modesta e as toxicidades consideravelmente altas, a busca por novos tratamentos ou combinações foram necessárias.

O avanço no conhecimento genético e de biologia molecular no CRCC, permitiu a identificação de alta expressão de fatores de transcrição induzidos por hipóxia (HIF), o que induz múltiplos fatores de crescimento, dentre eles o fator estimulador de crescimento vascular (VEGF), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e os inibidores da via de sinalização da proteína mTOR (61). Diante da importância do VEGF na angiogênese tumoral, vários agentes foram desenvolvidos para inibir ou bloquear sua atividade (61).

Sunitinibe, pazopanibe e sorafenibe foram os primeiros agentes antiangiogênicos aprovados no Brasil para tratamento de pacientes com CRCC metastático, que podem receber tratamento sistêmico de primeira linha com diferentes opções terapêuticas, segundo as principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais (17, 62). De acordo com a SBOC, os medicamentos sunitinibe e pazopanibe são atualmente os mais utilizados.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição - sunitinibe

O sunitinibe inibe múltiplos receptores de tirosina quinase (RTQ) que implicam no crescimento tumoral, na angiogênese patológica e na progressão metastática do câncer. É um potente inibidor dos receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR α e



PDGFR β), dos receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), do receptor do fator de células tronco (KIT), da tirosina quinase-3 similar a Fms (FLT3), do receptor do fator de estimulação de colônias Tipo 1 (CSF-1R) e do receptor do fator neurotrófico derivado de linhagem celular glial (RET) (63). De acordo com o seu perfil multialvo, o sunitinibe pode inibir o crescimento tumoral, causar regressão tumoral, inibir a angiogênese patológica e inibir a progressão metastática.

4.2. Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio ativo: Malato de sunitinibe

Nome comercial: Sutent[®]

Apresentação: Caixa com 28 cápsulas de 50 mg

Fabricante: Laboratórios Pfizer Ltda[®].

Indicação aprovada na Anvisa: é indicado para o tratamento de:

- Carcinoma metastático de células renais avançado.
- Tumor Estromal Gastrintestinal (GIST) após falha do tratamento com mesilato de imatinibe em decorrência de resistência ou intolerância.
- Tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis.

Indicação proposta pelos demandante: carcinoma renal de células claras metastático (CRCCm) em pacientes virgens de tratamento.

Posologia e forma de administração: 50 mg via oral ao dia, durante quatro semanas consecutivas, seguidas de um período de repouso de duas semanas, completando um ciclo de seis semanas.

Contraindicações: é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao malato de sunitinibe ou a qualquer componente da fórmula.

Precauções: alteração da cor da pele, possivelmente devido à presença da substância ativa colorida (amarelo), foi uma reação adversa muito comum relatada em estudos clínicos. Os pacientes devem ser informados que pode ocorrer despigmentação dos cabelos ou coloração da pele com o uso de sunitinibe. Outros efeitos dermatológicos possíveis de ocorrer incluem secura, espessamento ou rachadura da pele, bolhas ou exantema ocasional na palma das mãos



e na planta dos pés; Reações cutâneas graves foram relatadas, incluindo casos de eritema multiforme (EM) e casos que sugerem síndrome de *Stevens-Johnson* (SJS), alguns dos quais fatais. Se os sinais ou sintomas de SJS ou EM estiverem presentes, o tratamento com sunitinibe deve ser descontinuado, e se confirmado, o tratamento não deve ser reiniciado; Foram relatados eventos hemorrágicos, complicações do trato gastrointestinal, algumas vezes fatais, incluindo perfuração (indivíduos com malignidades intra-abdominais). Foram descritos náusea, diarreia, estomatite, dispepsia e vômito, alterações no perfil hematológico, eventos cardiovasculares, prolongamento do intervalo QT. Os pacientes devem ser submetidos à triagem para hipertensão e controlados adequadamente. A suspensão temporária é recomendada em pacientes com hipertensão grave não controlada com medicação. O tratamento pode ser reiniciado assim que a hipertensão estiver controlada adequadamente. Recomenda-se avaliação laboratorial basal da função tireoidiana, e pacientes com hipotireoidismo ou hipertireoidismo devem ser tratados de acordo com as práticas médicas padrão antes do início do tratamento. Todos os pacientes devem ser rigorosamente observados quanto a sinais e sintomas de disfunção da tireoide. Foram observadas convulsões nos indivíduos com evidências radiológicas de metástases cerebrais, recomendando-se portanto a suspensão temporária do tratamento. Casos de debilidade na cicatrização de feridas foram relatados durante a terapia. Foram relatadas reduções na glicose sanguínea, em alguns casos clinicamente sintomáticos, durante o tratamento. Os níveis de glicose sanguínea em pacientes diabéticos devem ser verificados regularmente para avaliar se a dosagem do medicamento antidiabetes precisa ser ajustada para minimizar o risco de hipoglicemia.

Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas. Sunitinibe e/ou seus metabólitos são excretados no leite de ratas. Ainda é desconhecido se sunitinibe ou seu principal metabólito ativo é excretado no leite humano. Uma vez que os medicamentos são comumente excretados no leite humano e pelo potencial de reações adversas graves nos lactentes, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento.

Eventos adversos: as frequências de reações adversas apresentadas nesta seção representam as frequências do evento ocorridas em indivíduos tratados com sunitinibe independentemente da avaliação de causalidade. As reações mais importantes relacionadas ao tratamento de pacientes com tumores sólidos, recebendo sunitinibe foram: embolia pulmonar, trombocitopenia, hemorragia tumoral, neutropenia febril e hipertensão. As reações adversas mais comuns de qualquer grau incluíram: fadiga; distúrbios gastrintestinais, como diarreia,



náuseas, estomatite, dispepsia e vômitos, manchas na pele, exantema, eritrodisestesia plantar e palmar, pele seca, alterações da cor do cabelo, inflamação das mucosas, astenia, disgeusia, anorexia e hipertensão. Fadiga, hipertensão e neutropenia foram as reações adversas ao medicamento de gravidade máxima (grau 3) mais comuns e o aumento da lipase foi a reação adversa ao medicamento de gravidade máxima (grau 4) que mais frequentemente ocorreu em indivíduos com tumores sólidos. Epistaxe foi a reação adversa ao medicamento hemorrágica mais frequente, tendo sido relatada por aproximadamente metade dos indivíduos com tumores sólidos que apresentaram eventos hemorrágicos.

4.3. Descrição - pazopanibe

É um potente inibidor multialvo da tirosinoquinase de receptores dos fatores de crescimento endotelial vascular 1, 2 e 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), dos fatores de crescimento derivados de plaquetas α e β (PDGFR- α e PDGFR- β) e do receptor do fator de célula-tronco (c-KIT) (64).

4.4. Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio ativo: Cloridrato de pazopanibe

Nome comercial: Votrient®

Apresentação: Cartuchos com 30 comprimidos revestidos de 200mg. Cartuchos com 30 e 60 comprimidos revestidos de 400mg.

Fabricante: Novartis Biociências S.A.®

Indicação aprovada na Anvisa: É indicado para o tratamento de:

- Carcinoma de Células Renais avançado e/ou metastático no tratamento de primeira-linha e para doentes previamente tratados com citocinas.
- Sarcoma de partes moles (STS): subtipos específicos de sarcoma de partes moles avançado que receberam quimioterapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após a terapia neoadjuvante ou adjuvante.



Indicação proposta pelos demandante: carcinoma renal de células claras metastático (CRCCm) em pacientes virgens de tratamento.

Posologia e forma de administração: a dose recomendada é de 800 mg uma vez ao dia, por via oral. Pazopanibe deve ser ingerido sem alimentos (pelo menos uma hora antes ou duas horas após uma refeição). Caso uma dose seja perdida, esta não deve ser administrada antes de um intervalo de 12 horas da próxima tomada.

Contraindicações: é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação. Não existem contraindicações relativas à faixa etária, entretanto, pazopanibe não foi suficientemente estudado em pacientes com menos de 18 anos de idade. Não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Precauções: Foram relatados casos de insuficiência hepática (inclusive com mortes) durante o uso de pazopanibe. Recomenda-se a monitorização da função hepática antes de iniciar o tratamento. O uso concomitante de pazopanibe e sinvastatina aumenta o risco de elevações de ALT e deve ser realizado com precaução e monitoramento rigoroso. Não recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave. Em casos de crise hipertensiva, hipertensão grave ou persistente o tratamento deve ser interrompido, mesmo com a terapia anti-hipertensiva e a redução da dose do pazopanibe. Casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS) foram reportados e associados ao uso do medicamento. Estas síndromes podem se apresentar com cefaleia, hipertensão, convulsão, letargia, confusão, cegueira e outros distúrbios visuais e neurológicos e podem ser fatais. O tratamento deve ser permanentemente descontinuado. Foi reportada doença pulmonar intersticial (ILD)/pneumonite, que pode ser fatal, associada ao tratamento com pazopanibe. Os pacientes devem ser monitorados e o tratamento deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam essas doenças. Os riscos e benefícios do pazopanibe devem ser considerados antes de iniciar a terapia em pacientes com disfunção cardíaca pré-existente. A segurança e a farmacocinética não foram estudadas em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave ou aqueles com fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) abaixo do normal.

Eventos adversos: A segurança e a eficácia de pazopanibe sobre o carcinoma de células renais (RCC) foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo. As reações muito comuns (com frequência >1/10) foram anorexia, dor de cabeça,



hipertensão, diarreia, náuseas, vômito, dor abdominal, alaninaminotransferase aumentada, aspartatoaminotransferase aumentada, despigmentação capilar, fadiga, astenia e bradicardia (assintomática). As reações comuns (frequência entre $>1/100$ e $<1/10$) foram trombocitopenia, neutropenia, hipotireoidismo, perda de peso, ataque isquêmico transitório, isquemia miocárdica, prolongamento do intervalo QT, dor torácica, epistaxe, hematúria, disgeusia, dispepsia, função hepática anormal, hiperbilirrubinemia, rash cutâneo, alopecia, despigmentação cutânea, síndrome da eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mão-pé), proteinúria, elevação da lípase e disfonia.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos medicamentos sunitinibe e pazopanibe, para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático, visando avaliar uma possível incorporação no Sistema Único de Saúde.

5.1. Evidências apresentadas pelo demandante

Os critérios definidos para a pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante encontram-se na Tabela 1.

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático sem tratamento sistêmico anterior
Intervenção (tecnologia)	Sunitinibe ou pazopanibe
Comparação	Tratamento sistêmico com citocinas
Desfechos (Outcomes)	Benefícios quanto à sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e toxicidade
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR)



Pergunta: Em pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático sem tratamento sistêmico anterior, o uso de sunitinibe ou pazopanibe *versus* tratamento sistêmico com citocinas proporciona benefícios quanto à sobrevida global, sobrevida livre de progressão e toxicidade?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca utilizando os termos "sunitinib" ou "pazopanib" associados ao termo "kidney cancer", nas bases LILACS, Center for Reviews and Dissemination (CRD), PubMed/MEDLINE, Embase e Biblioteca Cochrane (via Biblioteca virtual em saúde), o demandante selecionou três referências (Quadro 1).

Os critérios de elegibilidade foram a inclusão, nos estudos, de pacientes com carcinoma renal de células claras metastático; a comparação entre o uso de sunitinibe ou pazopanibe com IFN- α e IL-2, ou comparação da eficácia dos medicamentos entre si. Foram excluídos estudos não randomizados, em que se avaliassem pacientes tratados previamente com outra estratégia terapêutica, sem um grupo controle pré-definido ou em que se incluíssem pacientes com doença ressecada e não avaliável.

O demandante relata ter realizado análise de qualidade das evidências obtidas dos estudos randomizados conforme as recomendações do Ministério da Saúde e da recomendação *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA). Ressalta-se que a recomendações do Ministério da Saúde indicam o uso do PRISMA apenas como orientador da redação de revisões sistemáticas, sendo que a qualidade deste delinamento deve ser avaliada com outros instrumentos, como o *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR). Após sua análise, considerou-se que os ensaios apresentaram randomização e mascaramento adequados, porém com algumas limitações metodológicas.

5.2. Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva (SE) da CONITEC considerou adequados a pergunta PICO proposta, a estratégia de busca realizada, as bases de dados, os critérios de elegibilidade utilizados e dois dos estudos incluídos pelo demandante, conforme avaliação apresentada no Quadro 1.



QUADRO 1. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE.

ESTUDOS	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDO	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Motzer <i>et al.</i>, 2009 (65)	Sim	Não se aplica
Motzer <i>et al.</i>, 2013 (66)	Sim	Não se aplica
Escudier <i>et al.</i>, 2014 (67)	Não	Estudo que comparou os tratamentos sunitinibe e pazopanibe com a realização de <i>crossover</i> entre os grupos, avaliando a preferência dos pacientes por meio de questionários. Não responde à pergunta PICO definida.

Com o intuito de validação e verificação da existência de evidências adicionais sobre o tema, a busca do demandante foi reproduzida nas mesmas bases de dados, em junho de 2018. A SE acrescentou o estudo de Motzer e colaboradores de 2007 (55), publicação na qual se relata o estudo clínico de fase III que deu origem ao estudo de Motzer *et al.*, 2009 (65), incluído pelo demandante e que apresenta dados complementares e atualizados da primeira publicação de 2007. Portanto a SE entende que ambos devem ser incluídos.

A SE da CONITEC realizou, também, estratégia de busca adicional, mais sensível, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema ou que tenham sido negligenciadas pela busca anterior. A estratégia realizada foi baseada na pergunta PICO e critérios de inclusão e exclusão do demandante, e encontra-se detalhada em tabela no Anexo 1.

Além dos estudos já mencionados, a SE acrescentou também uma referência proveniente da busca complementar na bibliografia dos estudos e demais referências avaliadas. Dessa forma, foi incluída a RS de Haaland e colaboradores, 2014 (68), que apresenta meta-análise de comparações indiretas com a inclusão da comparação indireta entre o pazobanibe e IFN- α em monoterapia, de interesse para esse parecer.

As referências encontradas, não selecionadas, foram excluídas por se tratarem de estudos duplicados, de estudos de fase II, estudos descontinuados, estudos de coorte ou estudos de caso controle e por não responderem ao PICO proposto.



5.3. Evidência Clínica

Motzer *et al.*, 2007 (55) e 2009 (65)

Estudo multicêntrico, randomizado, de fase III em que se compararam sunitinibe com interferon-alfa (IFN- α). Foram incluídos 750 pacientes com no mínimo 18 anos, diagnosticados com carcinoma de células renais (CCR) metastático caracterizado histologicamente como carcinoma renal de células claras (CRCC) e sem histórico de tratamento prévio com terapia sistêmica. Os pacientes foram randomizados para receber 50 mg de sunitinibe ao dia, via oral em ciclos de 6 semanas (4 semanas de tratamento seguidas de 2 semanas sem tratamento), ou IFN- α , 9 MU, através de injeção subcutânea, 3 vezes por semana, em dias alternados (3 MU/dose na primeira semana, 6 MU/dose na segunda e posteriormente 9 MU/dose). O tratamento em ambos os grupos foi realizado até a ocorrência da progressão da doença, eventos adversos inaceitáveis ou retirada do consentimento pelo paciente.

O desfecho primário dos estudos foi a sobrevida livre de progressão (SLP), definida pelo tempo desde a randomização até a data do primeiro registro de progressão objetiva da doença ou morte por qualquer causa. Os desfechos secundários incluíram taxa de resposta objetiva (TR), sobrevida global (SG), desfechos reportados pelos pacientes e segurança. A resposta tumoral foi avaliada de acordo com os *Critérios de Avaliação de Resposta de Tumores Sólidos (RECIST)* pelos médicos e por um núcleo de profissionais independentes.

As avaliações foram realizadas com o uso de estudos de imagem antes do tratamento (*baseline*), no 28º dia dos ciclos 1 a 4 e em seguida, a cada dois ciclos, até o final do tratamento. A segurança foi avaliada em intervalos regulares através do registro dos eventos adversos, exame físico, radiografia e escaneamento (digitalização de aquisição *multigated*).

Os grupos foram randomizados 1:1 e o tratamento com sunitinibe foi administrado em 375 pacientes. Os pacientes que receberam o tratamento com o IFN- α foram 360, devido a retirada de consentimento de 15 (4%) participantes. Os autores descrevem que os grupos estavam balanceados para os fatores de risco e de prognóstico da doença.

A mediana do tempo de SLP foi 11 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%, 11 a 13) no grupo tratado com sunitinibe e 5 meses (IC 95%, 4 a 6) no grupo tratado com IFN- α ($HR=0,54$; IC 95%, 0,45 a 0,64 – $p < 0,001$). A TR foi de 47% nos pacientes que receberam sunitinibe (IC 95%, 42% a 52%) e de 12% nos que receberam IFN- α (9% a 16% - $p < 0,001$) (Motzer *et al.*, 2009).



O tempo de SG, analisada por intenção de tratamento, foi maior no grupo tratado com sunitinibe, com 18% de redução do risco de morte durante o estudo e mediana de 26,4 meses (IC 95%, 23,0 a 32,9) quando comparado à mediana da SG obtida com o tratamento com IFN- α , 21,8 meses (IC 95%, 17,9 a 26,9) (HR 0,82; IC 95%, 0,67 a 0,99; $p = 0,05$).

Porém, após a coleta e análise dos dados, 59% dos pacientes alocados para receberem tratamento com IFN- α alcançaram a progressão da doença e receberam terapia subsequente (*crossover*), a maioria deles com inibidores da tirosina quinase anti VEGF (sendo 33% com sunitinibe). Desta forma, os resultados finais de SG (por intenção de tratamento) sofreram interferência de terapias posteriores.

Foi realizada análise exploratória, na qual 25 pacientes, do grupo tratado com IFN- α , que fizeram *crossover* para receber o tratamento com sunitinibe foram censurados. Essa análise resultou em uma mediana do tempo de SG de 26,4 meses para o grupo tratado com sunitinibe comparado à mediana de SG de 20 meses (IC 95%, 17,8 a 26,9) para o grupo tratado com IFN- α (HR 0,81 - IC 95%; 0,66 a 0,99; $p = 0,036$).

A análise realizada apenas com os pacientes que não receberam nenhum tratamento após o estudo (193 pacientes do grupo do sunitinibe e 162 pacientes tratados apenas com IFN- α) apresentou mediana de SG de 28,1 meses para os pacientes tratados com sunitinibe e de 14,1 meses para o grupo tratado com IFN- α (HR 0,65 - IC 95%; 0,48 a 0,870; $p = 0,003$).

Os pacientes destas análises foram classificados como bem balanceados entre os dois grupos quanto ao prognóstico favorável ou prognóstico de risco da doença.

Os eventos adversos (EA) foram mais frequentes no grupo tratado com o sunitinibe. Fadiga de graus 3 ou 4, relacionada ao tratamento foi significativamente maior entre os pacientes tratados com IFN em relação ao tratamento com sunitinibe (12% vs. 7%, $P < 0,05$). Os pacientes tratados com sunitinibe apresentaram taxas mais altas de diarreia de grau 3 (5% vs. 0%), vômito (4% vs. 1%), hipertensão (8% vs. 1%), e a síndrome da eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mão-pé) (5% vs. 0%, $P < 0,05$). Os EAs esperados para o grupo tratado com IFN, apresentaram severidade leve a moderada.

Motzer et al., 2013 (66)

Trata-se do estudo **COMPARZ**, randomizado, aberto, de fase III, em que foram incluídos 1.110 pacientes, com carcinoma renal de células claras metastático, de 14 países da América do



Norte, Europa, Austrália e Ásia. Os pacientes foram randomizados para receber pazopanibe na dose de 800 mg/dia continuamente ou sunitinibe na dose de 50 mg/dia por 4 semanas, seguido de 2 semanas sem tratamento. Os autores do estudo relataram que as características clínicas e demográficas foram bem balanceadas entre os grupos. As avaliações foram realizadas com o uso de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, no início do tratamento (*baseline*), a cada 6 semanas até a semana 24, e após esse período, a cada 12 semanas até a progressão da doença. Para obtenção dos resultados do desfecho primário e resposta tumoral, as imagens foram reavaliadas por um grupo de profissionais independentes que desconheciam os tratamentos realizados.

A sobrevida livre de progressão, desfecho primário definido como o tempo desde a randomização até a data do primeiro registro de progressão objetiva da doença ou morte por qualquer causa, atingiu uma mediana de 8,4 meses com o tratamento com pazopanibe (IC 95%, 8,3 a 10,9) e mediana de 9,5 meses com o tratamento com sunitinibe (IC 95%, 8,3 a 11,1) (*HR* 1,05; IC 95%, 0,90 a 1,22), satisfazendo os critérios pré-planejados de não-inferioridade (foi determinado como critério de não inferioridade para a SLP que o limite superior do intervalo de confiança de 95% para o *hazard ratio*, estimado com o uso do Modelo de riscos (*hazard*) proporcionais de Cox estratificado, fosse menor que a margem de não inferioridade de 1,25).

Resposta parcial foi observada em 31% dos pacientes do grupo do pazopanibe e em 24% dos pacientes no grupo sunitinibe. Resposta completa foi observada em um paciente do grupo do pazopanibe e em três pacientes no grupo do sunitinibe. A TR foi mais alta com o tratamento com o pazopanibe em comparação ao tratamento com o sunitinibe (31% *versus* 25%), porém sem significância estatística ($p=0,03$). A mediana de SG foi de 28,4 meses no grupo pazopanibe (IC 95%, 26,2 a 35,6) e 29,3 meses no grupo sunitinibe (IC 95%, 25,3 a 32,5) (*HR* 0,91; IC 95%, 0,76 a 1,08 – $p=0,28$).

A mediana de duração de tratamento foi similar em ambos os grupos, 8 meses com pazopanibe e 7,6 meses com sunitinibe, assim como interrupções (44% e 49%, respectivamente) e redução de doses (44% e 51%, respectivamente). A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 24% para o grupo do pazopanibe e 20% para o grupo do sunitinibe. Os mais frequentes no estudo foram diarreia, fadiga, hipertensão e náuseas. Os eventos adversos de qualquer severidade (que ocorreram em mais de 10% dos pacientes em qualquer grupo) que foram reportados mais frequentemente devido ao tratamento com o sunitinibe do que com pazopanibe, e cuja diferença foi significativa,



incluiram síndrome mão-pé (53%), inflamação de mucosa (26%), estomatite (27%), hipotireoidismo (24%), alteração de paladar (36%), epistaxe (18%) e fadiga (63%). Por outro lado, os eventos relacionados ao pazopanibe foram alteração da cor do cabelo (30%), perda de peso (15%) e alopecia (14%). Pacientes no grupo sunitinibe apresentaram maior incidência de síndrome mão-pé e alterações hematológicas grau 3 e 4. Pacientes no grupo pazopanibe apresentaram maior incidência de elevação de enzimas hepáticas grau 3 e 4.

Haaland *et al.*, 2014 (68)

Foi realizada meta-análise de comparação indireta de ensaios clínicos randomizados de bevacizumabe com interferon-alfa (IFN- α), sunitinibe ou pazopanibe em comparação um com o outro ou com a monoterapia de IFN- α no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer renal de células claras metastático ou avançado, não tratados previamente. Nos estudos foram avaliados a sobrevida global (SG), a sobrevida livre de progressão (SLP), a taxa de resposta (TR) e os eventos adversos em pacientes com prognóstico bom a moderado. Os estudos que forneceram os dados da comparação entre o sunitinibe e IFN- α , incluídos na meta-análise, foram Motzer e colaboradores, 2007 e 2009 (55, 65), incluídos e descritos neste relatório, assim como os dados da comparação entre sunitinibe e pazopanibe, provenientes do estudo COMPARZ de Motzer e colaboradores, 2013 (66). Portanto, os resultados de interesse para a pergunta de pesquisa desta análise, que serão aqui apresentados, são os resultados da comparação do **pazopanibe com a IFN- α em monoterapia**, obtidos por comparação indireta.

O *HR* meta-estimado para a SG do pazopanibe em comparação ao IFN- α foi de 0,74 (IC 95% 0,57 a 0,97). Da mesma forma que foi verificado para o sunitinibe, o pazopanibe obteve melhores SLP e TR do que a monoterapia com IFN- α . *HR* da SLP meta-estimado (IC 95%) foi de 0,56 (0,42 a 0,76). O *odds ratio* (OR, IC 95%) meta-estimado da TR da comparação do pazopanibe com o IFN- α em monoterapia foi 8,51 (5,20 a 13,93). As taxa de eventos adversos foram menores para o tratamento com IFN- α , quando comparado ao tratamento com as terapias-alvo dos estudos incluídos na meta-análise, incluindo pazopanibe e sunitinibe. As taxas de eventos adversos, em particular graus 3, 4 ou 5, para o IFN- α em monoterapia e o pazopanibe foram 0,544 (IC 95% 0,505 a 0,582) e 0,744 (IC 95% 0,706 a 0,778), respectivamente. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre pazopanibe *versus* sunitinibe para SLP (dado obtido do estudo de Motzer e colaboradores, 2013 [66]).



Os autores discutem os resultados incluindo as comparações metanalisadas de sunitinibe e bevacizumabe em adição à IFN- α em comparação à IFN- α em monoterapia. De acordo com as análises, os pacientes tratados com terapias-alvo obtiveram benefícios clínicos em pacientes com prognóstico favorável (55, 65, 66, 69). Os desfechos obtidos favoreceram o uso das terapias-alvo avaliadas, quando comparadas ao tratamento com IFN- α em monoterapia. Os dados demonstraram que sunitinibe e pazopanibe apresentaram maior TR em comparação com o bevacizumabe em adição à IFN- α , e sugerem uma superioridade do pazopanibe em relação ao sunitinibe, quanto à esse desfecho. Porém relatam que os ensaios que avaliam essas intervenções, incluídos nesta meta-análise, são estudos de fase III limitados, que fornecem dados comparando diferentes tratamentos.

5.4. Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf) e no *Consolidated Health Economic Evaluation Report (CHEERS)* checklist. As principais considerações são mostradas no Quadro 2.

QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Sunitinibe ou pazopanibe, como alternativas terapêuticas de primeira linha para o tratamento de CCRm em comparação ao uso de IFN- α .	Adequado
3. População em estudo e subgrupos	Idade superior a 18 anos; Diagnóstico de CCRm com tipo histopatológico de células claras confirmado por meio de biópsia; Pacientes que não tenham recebido nenhum tratamento sistêmico prévio; Ausência de metástases em sistema nervoso central;	Adequado



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
	Ausência de eventos cardiovasculares recentes; Pacientes com <i>performance status</i> ECOG 0-2; Não-grávidas; Pacientes atendidas pelo SUS em hospital habilitado em oncologia.	
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	RCEI/ano de vida ganho com as estratégias utilizadas.	Adequado
5. Horizonte temporal	Modelo seguiu desfechos e custos até o óbito de todos os pacientes (lifetime).	Adequado
6. Taxa de desconto	Custos e benefícios futuros tiveram um desconto anual de 3%.	Nas análises realizadas na perspectiva do SUS, é considerada uma taxa de desconto de 5%, conforme orientações das Diretrizes de avaliação econômica do MS.
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado
8. Medidas da efetividade	<p>1. As probabilidades de transição entre os estados de saúde dos pacientes tratados com sunitinibe foram derivadas das curvas de sobrevida reportadas no ensaio COMPARZ (66).</p> <p>2. A equivalência da eficácia do sunitinibe e do pazopanibe foi deduzida a partir do mesmo ECR, por se tratar de um estudo de fase III de não inferioridade (COMPARZ)(66).</p> <p>3. A eficácia de sunitinibe em reduzir os riscos relativos de progressão ou morte em relação à IFN-α foi extraída respectivamente dos <i>Hazard Ratios (HR)</i> de SLP e SG do estudo de Motzer e colaboradores (55, 65) (Tabela 2).</p> <p>4. Com o objetivo de evitar viés relacionado ao <i>crossover</i> e terapias subsequentes, e aproximar o modelo da vida real, os benefícios em diminuição da probabilidade de morte foram</p>	<p>1. Os autores não descrevem como identificaram o estudo selecionado, e não justificam o motivo pelo qual usaram os dados de um único estudo (COMPARZ), sendo que existem outros estudos (RS) comparando as tecnologias avaliadas em pacientes com CCRm.</p> <p>2. Não utilizaram como fonte de informações adicionais a RS disponível que apresenta a comparação indireta entre o pazopanibe, tecnologia avaliada e o IFN- α.</p> <p>3. Os autores não citaram a(s) fonte(s) e método utilizado para obter os dados sobre os benefícios na diminuição da probabilidade de morte, utilizando os dados de pacientes que não receberam tratamento subsequente após a progressão.</p>



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
	considerados utilizando os dados dos pacientes que não receberam tratamento subsequente após a progressão.	
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Autores não utilizaram medidas de QALY para mensurar os resultados.	Não se aplica
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	<p>1. Os custos por cada comprimido de sunitinibe e pazopanibe foram obtidos da tabela CMED para PMVG de março de 2017, com alíquota de ICMS 0%.</p> <p>2. A escolha e periodicidade de cada procedimento foi estabelecida a partir da opinião de médicos oncologistas indicados pela SBOC, bem como consulta aos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia.</p>	<p>1. Os autores utilizaram apenas os custos apresentados na CMED (março 2017). Considerando que as tecnologias demandadas (sunitinibe e pazopanibe) já são utilizadas em hospitais do SUS, os autores deveriam ter considerado o cenário com os preços de venda praticados nas compras públicas (SIASG e BPS).</p> <p>2. O preço do pazopanibe foi calculado considerando o valor de PMVG com alíquota de ICMS 0%, no entanto, este medicamento não tem desconto CAP ou CONFAZ, desta forma, seria mais adequado utilizar os valores de PF 18%, considerando que a origem da comercialização deste produto é feita em estados com alíquota de ICMS 18%.</p> <p>3. Os autores não informaram quais foram as diretrizes terapêuticas em oncologia que foram utilizadas para estimar as informações sobre a escolha e periodicidade de cada procedimento considerado na análise (quimioterapia, honorários, exames laboratoriais e de imagem).</p> <p>4. Os autores não apresentaram os valores relacionados aos custos do tratamento base (IFN-α), conforme apresentado para os demais medicamentos avaliados (Tabelas 3, 4 e 5).</p>



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Os custos foram mensurados em reais (R\$), para os preços praticados no ano de 2017.	Adequado
12. Método de modelagem	Modelo de Markov em ciclos de seis semanas, entre estados de saúde mutuamente excludentes, de acordo com as probabilidades de transição ou recursão e que refletem a história natural do CCRm (Figura 1).	Adequado
13. Pressupostos do modelo	Não foram discutidos	O modelo possui suposições (parâmetros pressupostos estruturais como características da população modelada, história natural da doença e padrões de manejo da doença, incluindo a escolha do(s) comparador(es) e vias de tratamento, efetividade dos tratamentos, manejo de eventos adversos, toxicidade, custos de honorários, exames, hospitalização), que podem influenciar os resultados do modelo e não foram discutidos.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Com base nas informações do diagrama de tornado, os autores realizaram uma análise de sensibilidade determinística, utilizando as variáveis custos unitários, efetividade e toxicidade das alternativas avaliadas.	<ol style="list-style-type: none">1. Os autores não descrevem ou discutem como lidaram com as incertezas do modelo (população, efetividade e custos, mortalidade).2. Manejo de eventos adversos: os autores não fornecem detalhes que permitam analisar a origem dos dados referentes aos principais tipos de eventos adversos apresentados em cada estratégia de tratamento, incidência de cada evento adverso grau > 3, custo médio por paciente, não apresentam informações sobre como foi realizado a análise e a fonte utilizada para obtenção dos dados apresentados na Tabela 6.3. Não foi possível identificar nos estudos citados as porcentagens de risco de suspensão do tratamento por toxicidade conforme informado pelos autores



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
		(sunitinibe = 2,6%, pazopanibe = 3,2% e IFN- α = 9,2%) 4. Os autores não justificaram ou explicaram porque utilizaram uma variação de + ou - 10% sobre o valor de referência para as variáveis de eficácia e toxicidade. De acordo com os estudos utilizados para estimar os parâmetros de efetividade e toxicidade (SLP, SG, resposta do tumor, sobrevida), os estudos apresentam valores de IC95%, o que permite calcular uma faixa de variação de forma mais adequada. 5. Considerando a variabilidade e as incertezas destas variáveis, seria mais adequado ter realizado uma análise de sensibilidade probabilística ao invés de determinística.

BPS = Banco de Preço em Saúde; CAP = Coeficiente de Adequação de Preço; CCRm = Carcinoma de Células Renais metastático; CMED = Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CONFAZ = Conselho Nacional de Política Fazendária; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; HR – *Hazard Ratio*; IFN- α – Interferon alfa; ICMS = Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços; PF = Preço de Fábrica; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo; QALY = *Quality-adjusted life year*; RCEI = Razão de Custo Efetividade Incremental; RS = Revisão Sistemática; SBOC = Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; SG – Sobrevida global; SIASG = Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; SLP – Sobrevida Livre de Progressão.

Outras considerações da avaliação crítica do estudo de custo-efetividade

Parâmetros dos estudos

Os autores não reportam as fontes de diversos parâmetros utilizados no estudo, tais como valores de custos unitários e quantidade dos recursos considerados na análise (honorários, exames, hospitalização), não relataram os intervalos de confiança utilizados para cada parâmetro considerado no modelo.

Custos e resultados incrementais

A RCEI de cada intervenção avaliada foi calculada considerando um limiar de custo-efetividade de 3 x PIB *per capita*. Desta forma, ambas as alternativas foram consideradas custo-



efetivas e dominantes. Porém, conforme citado acima, a utilização do limiar de 3 x PIB *per capita* não é mais recomendada mesmo em países que não possuem um limiar de custo-efetividade definido (inclusive a recomendação inicial da OMS, que utiliza esse valor, foi alterada).

Caracterizando as incertezas

Os autores não descrevem o efeito e o impacto das incertezas relacionadas ao parâmetros estimados, juntamente com o impacto da taxa de desconto.

O estudo foi financiado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

TABELA 2 – EFICÁCIA DO SUNITINIBE NA REDUÇÃO DO RISCO RELATIVO DE PROGRESSÃO E MORTE EM PACIENTES COM CCRm EM RELAÇÃO A INF- α .

Potencial	Sunitinibe (HR)
Eficácia em reduzir o risco de progressão	HR SLP: 0,539
Eficácia em reduzir o risco de morte	HR SG: 0,647

HR: Hazard Ratio; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; SG: Sobrevida Global

FIGURA 1 – MODELO DE MARKOV PARA CRCC



Fonte: Demandante.

Após início do tratamento de primeira linha com uma das terapias estudadas os pacientes podem manter-se na mesma estratégia de tratamento ou transitar para os estados de progressão para suporte clínico e/ou morte.



TABELA 3 – CENÁRIOS DE CUSTEIO DE SUNITINIBE E PAZOPANIBE.

Medicamento	Apresentação	Preço PMVG ICMS 0%	Desconto adicional	Preço negociado
Sunitinibe (Sutent®)	Caixa com 28 cp de 50mg	R\$ 13.572,39	38,4%	R\$ 8.356,32
	Custo por comprimido	R\$484,73		R\$ 298,44
Pazopanibe (Votrient®)	Caixa com 60 cp de 800mg	R\$ 6.225,59	-	-
	Custo por comprimido	R\$ 103,76		-

Fonte: Demandante.

TABELA 4 – CUSTOS DIRETOS ESTIMADOS PARA CADA SEIS SEMANAS DE TRATAMENTO COM SUNITINIBE POR ESTADO DE SAÚDE AVALIADO, CONSIDERANDO O CENÁRIO BASE (SEM DESCONTO) E COM DESCONTO, EM REAIS (R\$).

Finalidade	Tratamento de 1a linha		Progressão	Morte
	Sem desconto	Com desconto		
Sunitinibe	13.572	8.356	-	-
Honorários	22,6	22,6	11,3	-
Exames laboratoriais	35,44	35,44	10,39	-
Exames de Imagem	255,55	255,55	-	-
Hospitalização	-	-	367,44	367,44
Custo Total	13.886	8.670	389	367

Fonte: Demandante.



TABELA 5 – CUSTOS DIRETOS ESTIMADOS PARA CADA SEIS SEMANAS DE TRATAMENTO COM PAZOPANIBE POR ESTADO DE SAÚDE AVALIADO, CONSIDERANDO O CENÁRIO BASE (SEM DESCONTO) E COM DESCONTO, EM REAIS (R\$).

Finalidade	Tratamento de 1a linha		Progressão	Morte
	Sem desconto	Com desconto		
Pazopanibe	8.716	-	-	-
Honorários	22,6	-	11,3	-
Exames laboratoriais	35,44	-	10,39	-
Exames de Imagem	255,55	-	-	-
Hospitalização	-	-	367,44	367,44
Custo Total	9.029	-	389	367

Fonte: Demandante.

TABELA 6 – CUSTOS SECUNDÁRIOS À INTERNAÇÃO HOSPITALAR PARA MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS GRAUS ≥3

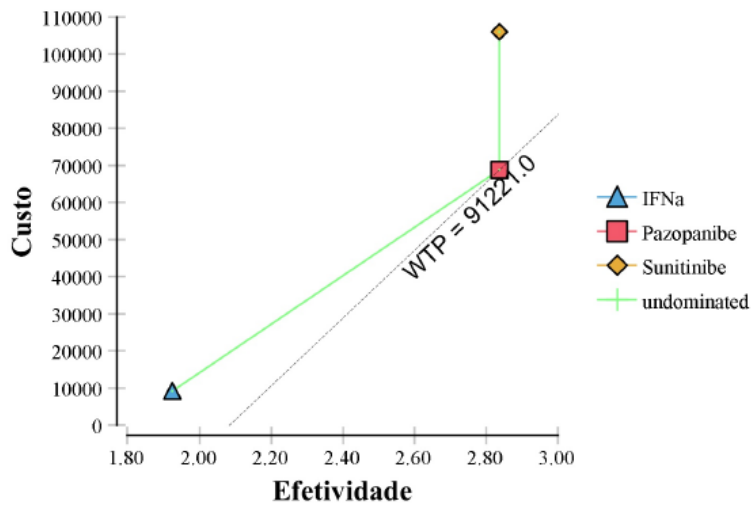
Estratégia	Eventos graves	Incidência	Custo Médio por paciente
Sunitinibe	Diarreia	0,08	R\$ 66,1
	Anemia	0,07	
	Elevação Creatinina	0,02	
	Hipoglicemia	0,01	
Pazopanibe	Diarreia	0,09	R\$ 44,1
	Anemia	0,02	
	Elevação Creatinina	0,01	
IFNa	Diarreia	0,01	R\$ 33,1
	Anemia	0,06	
	Elevação Creatinina	0,01	
	Hipoglicemia	0,01	

Fonte: Demandante.



FIGURA 2 – CUSTO-EFETIVIDADE DO CENÁRIO BASE

Custo-Efetividade do Cenário Base



Plano de custo-efetividade para preços PMVG 2017, ICMS 0%. Fonte: Demandante.

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI), com a incorporação do pazopanibe, de R\$ 65.219,35 por ano de vida ganho. A incorporação do sunitinibe traria uma RCEI de R\$ 105.836,85 por ano de vida ganho (Quadro 3).

QUADRO 3 – RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) PARA OS MEDICAMENTOS COMPARADOS NO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

Tecnologia/intervenção	Efetividade (Ano de vida ganhos)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI (R\$/ano de vida ganho)
Interferon- α	1,92	0,92	9.101	-	-
Pazopanibe	2,84		68.764	59.663	65.219
Sunitinibe	2,84		105.921	96.820	105.837



5.5. Análise de Impacto Orçamentário

Foi apresentada pelo demandante uma análise do impacto orçamentário da manutenção da estratégia de referência (IFN- α), assim como da adoção das tecnologias propostas sunitinibe e/ou pazopanibe na perspectiva do SUS.

De acordo com a base de dados do DATASUS, de 2010 a 2016 (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sia/cnv/qauf.def>), aproximadamente 3400 procedimentos de número 0304020168 (quimioterapia do carcinoma de rim avançado) são ressarcidos anualmente (Tabela 7). Deste dado foi inferido que uma média de 280 APACs foram aprovadas por mês no último ano. Como a duração média de tratamento com IFN- α é de aproximadamente 5 meses, em média 680 pacientes fazem tratamento paliativo de primeira linha para CCR no Brasil, anualmente. Destes pacientes, pode-se inferir, corroborando dados da literatura, que 90% seja a população com tipo histopatológico de células claras. Isto é, estima-se que 612 pacientes poderiam se beneficiar do uso de inibidores da tirosina quinase (TKIs) e 68 manteriam apenas o uso de interferon convencional, anualmente.

TABELA 7 – NÚMERO DE PROCEDIMENTOS DE QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE RIM AVANÇADO, APROVADOS DE 2011 A 2016.

Ano	2011	2012	2013	2014	2015	2016
APACs aprovadas	3635	3250	3406	3525	3251	3416

O modelo foi projetado para um horizonte temporal de 5 anos, e considerou hipoteticamente uma total estabilização de demanda no ato da implementação da tecnologia. Não foi considerado aumento do diagnóstico ou incidência da neoplasia ao longo dos anos. Apenas aumento da prevalência devido à maior duração de tratamento e de sobrevivência dos pacientes em tratamento com os medicamentos propostos.

Foi apresentada uma estimativa dos custos dos pacientes tratados exclusivamente com IFN- α em 2016, de R\$ 2.720.000. De acordo com o cenário proposto, com uma incorporação do sunitinibe por 90% dos pacientes e considerando hipoteticamente uma total estabilização de demanda no ato da implementação da tecnologia, o custo estimado para toda a população CCRm seria de R\$ 42.720.000. Um gasto incremental de R\$ 40.000.000 ao orçamento do primeiro ano. Com a incorporação do pazopanibe por 90% dos pacientes, o custo estimado para



toda a população CCRm seria de R\$ 44.476.000, um gasto incremental de R\$ 41.756.000 ao orçamento do primeiro ano. Foi considerando a duração média do tratamento de 12 meses, e não foi considerado o acúmulo de pacientes ao longo dos anos. Considerou-se também que não há aumento da incidência e prevalência do tratamento ao longo dos anos (Tabela 7), e que não ocorreria aumento futuro do número de tratamentos.

Desta forma, com a incorporação da alternativa menos onerosa, estimou-se que o impacto orçamentário anual continuará estável nos próximos cinco anos (gerando um gasto incremental acumulado de aproximadamente R\$ 200.000.000 ao orçamento dos cinco anos).

A análise de impacto orçamentário fornecida pelo demandante, sobre a incorporação de sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático, foi analisada criticamente conforme os domínios descritos abaixo.

População

1. Aparentemente de acordo com os resultados apresentados, a população foi subestimada devido considerar que todos os pacientes utilizaram 5 meses de tratamento com IFN- α .
2. Os autores não relataram o método utilizado para inferir o valor de 90% da população que apresenta o tipo histopatológico de células claras.
3. Os autores realizaram uma análise de impacto orçamentário com horizonte temporal de 5 anos sem considerar as informações sobre o diagnóstico ou incidência da neoplasia ao longo do tempo.

Custos

1. Conforme comentado na ACE, os custos considerados apresentam diversas questões que precisam ser ponderadas (custo do medicamento - tabela PMVG 0%, a quantidade de recursos utilizados não foi apresentada).
2. Os autores não explicam o método utilizado para estimar a duração média de tratamento com sunitinibe e pazopanibe (12 meses).
3. Ambos os medicamentos (sunitinibe e pazopanibe) já são utilizados pelos hospitais do SUS e os autores não consideraram para análise de custo os preços praticados nas compras públicas (BPS e SIASG).



Resultados

1. Autores não apresentam como foi mensurado o valor apresentado e poderiam ter apresentado a evolução do impacto orçamentário ao longo dos 5 anos analisados.
2. Os autores incluíram na análise um cenário alternativo apresentando um desconto negociado com o fabricante de uma das tecnologias, o que levaria à uma RCEI equivalente para ambos os medicamentos. No entanto esse desconto não tem validade como proposta para o Ministério da Saúde, conforme apresentado neste relatório.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

O **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)** recomenda desde 2009 o uso de sunitinibe e de 2013 o uso de pazopanibe para o tratamento de primeira linha de pacientes com doença avançada e/ou metastática e performance status *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 ou 1 (70, 71).

O **Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) da Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)** negou em 2007 a incorporação do sunitinibe para o tratamento do CCRm refratário à citocina, alegando dados de eficácia insuficientes e custo-efetividade incerta para esta indicação. Em 2013, o comitê avaliou comparativamente a eficácia, segurança, preferência dos pacientes e custo-efetividade das duas terapias, pazopanibe e sunitinibe. Ao final desta avaliação, recomendou a incorporação do sunitinibe em primeira linha e por considerar ambas as tecnologias igualmente eficazes, o pazopanibe é utilizado pelos pacientes que apresentam intolerância ao sunitinibe (72, 73).

O **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)** da Austrália, aprovou o uso de sunitinibe em 2009 e pazopanibe em 2012 para o tratamento de pacientes em estágio IV do CRCC (74, 75).

A agência escocesa **Scottish Medicines Consortium (SMC)** não aprovou o sunitinibe para o tratamento do CRCC avançado e/ou metastático. Em análise anterior verificou o aumento da sobrevida livre de progressão e da taxa de resposta objetiva em comparação ao INF- α , mas considerou que as informações a respeito da sobrevida global eram insuficientes. O pazopanibe foi aprovado para uso restrito de pacientes em primeira linha de tratamento do CCR avançado (76, 77).



5.7. Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento sistêmico em monoterapia de primeira linha para pacientes portadores de carcinoma de células renais metastático. Utilizaram-se os termos “*metastatic renal cell carcinoma*”, “*metastatic kidney cancer*”, “*metastatic renal cell cancer*”, “*renal cell carcinoma*”, “*renal cell cancer*”, “*kidney cancer*”, “*renal carcinoma*” e “*renal adenocarcinoma*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, em que foram testados ou em que estão em fase de teste os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com sunitinibe e pazopanibe, tecnologias analisadas neste relatório.

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

Diante ao exposto, no horizonte foi detectada **uma tecnologia** para o tratamento sistêmico em monoterapia de primeira linha para pacientes portadores de carcinoma de células renais metastático (Quadro 4).

QUADRO 4 – MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO SISTÊMICO EM MONOTERAPIA DE PRIMEIRA LINHA PARA PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA DE CÉLULAS RENAI METASTÁTICO

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para monoterapia de 1ª linha para pacientes portadores de carcinoma de células renais metastático
Savolitinib	Inibidor da tirosina quinase	Oral	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

^a Estudo ativo recrutando.

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br.

Atualizado em: 6/8/2018.

5.8. Considerações Gerais

A evidência apresentada é baseada em estudos de comparação direta do sunitinibe a IFN- α , de comparação direta entre as duas tecnologias em análise e de comparação indireta do pazopanibe com o IFN- α . Os resultados do tratamento com sunitinibe quando comparado ao IFN- α para o tratamento de primeira linha de pacientes com CRCC metastático (55, 65)



demonstraram benefícios clínicos através dos desfechos de eficácia e segurança avaliados. No estudo em que se comparam as duas tecnologias (66) mostrou-se equivalência de eficácia entre os dois grupos tratados para os desfechos avaliados. A comparação indireta (68) do pazopanibe com o IFN- α em monoterapia, proveniente de revisão sistemática com metanálise de comparações indiretas, também demonstrou alguns benefícios em pacientes com prognóstico favorável da doença, apesar da fragilidade dos dados obtidos pela comparação de diferentes esquemas de tratamentos. Os estudos incluídos na revisão apresentam limitações metodológicas que podem minimizar a magnitude do resultado obtido. No estudo de Motzer e colaboradores (65) os resultados finais de SG, nas análises por intenção de tratar (ITT), os pacientes do grupo tratado com IFN receberam posteriormente outros tratamentos, com terapias-alvo, incluindo o sunitinibe.

Há revisões sistemáticas, com metanálises de ensaios clínicos randomizados, comparando a eficácia e a segurança dos diferentes tratamentos de primeira linha, para o carcinoma renal metastático, que incluem antiangiogênicos como o sunitinibe e o pazopanibe, além de outras terapias-alvo, como os inibidores da via de sinalização mTOR, em diferentes comparações (78, 79). Chang e colaboradores (78) demonstraram que o uso de sunitinibe foi relacionado a uma SLP significativamente maior que IFN- α ($p < 0,001$) e uma maior probabilidade de apresentar melhor SLP e de ser mais seguro entre os tratamentos de primeira linha avaliados na revisão (IFN- α , pazopanibe, bevacizumabe + IFN- α , temsirolimo + bevacizumabe, sorafenibe, tivozanibe e axitinibe). No entanto, demonstraram que não há diferenças estatisticamente significantes para SLP e eventos adversos graves, entre todos os tratamentos avaliados (sunitinibe, axitinibe, bevacizumabe, interleucina, tivozanibe, pazopanibe, sorafenibe e temsirolimus) (78).

A DDT do MS aponta que os medicamentos antiangiogênicos estão relacionados a risco aumentado de eventos adversos gastrintestinais, cardiovasculares, insuficiência renal, hematológicos (anemia, neutropenia e trombocitopenia), sangramentos, dermatológicos (síndrome pé-mão), hepatotoxicidade e eventos adversos fatais (17).

Embora não haja evidência conclusiva de que o tratamento resulte na diminuição de sintomas, pacientes com carcinoma de células claras metastático refratário ao tratamento inicial, que mantenham boa capacidade funcional (escore de Karnofsky acima de 80%) e funções renal e hepática normais, podem ser candidatos a quimioterapia com medicamento da mesma



classe, em se tratando de medicamento antiangiogênico, ou de outra classe terapêutica, até nova progressão da doença (80-90).

Foi realizada uma análise de custo-efetividade cujos resultados foram de uma RCEI de R\$ 65.219,35 por ano de vida ganho com a incorporação do pazopanibe e uma RCEI de R\$ 105.836,85 por ano de vida ganho com a incorporação do sunitinibe. A análise apresenta limitações relacionadas ao custo dos medicamentos utilizados no modelo, não discute os pressupostos do modelo e apresenta análise de sensibilidade determinística com variabilidade e incertezas. Uma análise probabilística seria mais adequada, neste caso. O demandante considera as alternativas custo-efetivas e dominantes por utilizar o limiar de 3 x PIB *per capita*, não utilizado no Brasil. Foi apresentada uma estimativa da incorporação do sunitinibe, como a alternativa menos onerosa, com um impacto orçamentário incremental acumulado, nos próximos cinco anos, de aproximadamente R\$ 200.000.000, porém não apresentaram sua evolução ao longo dos 5 anos analisados.

O tratamento do CCR está disponível no Sistema Único de Saúde, orientado pela DDT do Carcinoma de Células Renais (17), regulamentada pela Portaria SAS/MS nº1.440 de 16 de dezembro de 2014. Atualmente a quimioterapia paliativa do câncer, pode ser realizada com citocinas como IFN- α e IL-2, com medicamentos como o sunitinibe e pazopanibe, entre outros agentes antiangiogênicos e com inibidores da via de sinalização mTOR. O financiamento de medicamentos oncológicos ocorre por sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos do sistema de Autorização de Procedimento de Alta complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC-SIA) do SUS, oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia, e são ressarcidos pelo Ministério da Saúde (17).

6. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do plenário discutiram o benefício discreto obtido pelo tratamento com os medicamentos, avaliados nos estudos descritos, que não passam de 3 a 5 meses. Consideram que os pacientes com carcinoma de células renais metastático ou avançado estão assistidos e são tratados no SUS atualmente, inclusive com as referidas tecnologias, pois existe procedimento específico para seu tratamento na tabela de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC). A rigor são tratados todos os pacientes independentemente do tipo histológico de células claras e do prognóstico de alto ou baixo risco.



O tratamento oncológico no SUS é ressarcido aos hospitais através do reembolso do valor proposto para a APAC específica. O esquema de tratamento é definido pelo hospital, que orientado pelas DDTs do Ministério da Saúde, estabelecem sua conduta de tratamento e os medicamentos que serão oferecidos aos pacientes. O esquema de tratamento deve ser definido pelo médico conforme o protocolo do serviço de saúde assistencial.

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 70ª reunião ordinária, no dia 30 de agosto de 2018, recomendou preliminarmente pela não criação de novo procedimento APAC, para os inibidores de tirosina quinase, no SUS, para o tratamento do carcinoma renal de células claras metastático.

Após questionamentos à cerca da decisão preliminar, o plenário da CONITEC, em sua 71ª reunião ordinária, no dia 03/10/2018, revisou sua deliberação sobre o tema e recomendou preliminarmente pela não incorporação dos medicamentos sunitinibe e pazopanibe no SUS, para o tratamento do carcinoma renal de células claras metastático.

Por fim, o relatório revisado foi ressubmetido à Consulta Pública.

7. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 54/2018 foi realizada entre os dias 09/10/2018 e 29/10/2018. Foram recebidas 210 contribuições, sendo 50 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 160 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

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

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o



objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

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

7.1. Contribuições técnico-científicas

Das 50 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 9 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

As contribuições foram realizadas na sua maioria por profissionais de saúde que discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC. Participaram também um paciente, uma sociedade médica, uma associação de pacientes, as duas empresas fabricantes das tecnologias em análise e uma instituição de saúde.

TABELA 8 – CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 54/2018 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	1 (2%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0%)
Profissional de saúde	32 (78%)
Interessado no tema	2 (5%)
Pessoa jurídica	
Empresa	0 (0%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	2 (5%)
Instituição de ensino	0 (0%)
Instituição de saúde	1 (2%)
Secretaria Estadual de Saúde	0 (0%)



Característica	Número absoluto (%)
Secretaria Municipal de Saúde	0 (0%)
Sociedade médica	2 (5%)
Grupos/associação/organização de pacientes	1 (2%)
Outra	0 (0%)

TABELA 9 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 54/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	13 (37%)
Masculino	22 (63%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	3 (9%)
Branco	25 (71%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	7 (20%)
Preto	0 (0%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	0 (0%)
25 a 39 anos	24 (69%)
40 a 59 anos	10 (29%)
60 anos ou mais	1 (3%)
Regiões brasileiras	
Norte	2 (5%)
Nordeste	12 (29%)
Sul	8 (20%)
Sudeste	18 (44%)
Centro-oeste	1 (2%)

Evidência Clínica

Dentre as 41 contribuições, foram identificadas 20 alusivas às evidências clínicas que relataram sobre a eficácia e segurança das tecnologias avaliadas, citando os estudos clínicos que avaliaram as mesmas e sobre a ineficácia e toxicidade do IFN- α . Todas as contribuições foram contrárias à recomendação preliminar da CONITEC. No entanto, somente foram consideradas sete contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:



Eficácia das tecnologias avaliadas neste relatório

As contribuições reforçaram os dados dos estudos de Motzer e colaboradores (2007 e 2009) (55, 65) que compararam o tratamento de pacientes com CRCC metastático com sunitinibe ao tratamento com IFN- α , em primeira linha, e demonstraram benefícios clínicos através dos desfechos de eficácia e segurança avaliados. E também do estudo de Motzer e colaboradores, 2013 (66) que demonstrou a equivalência de eficácia entre o sunitinibe e o pazopanibe. Esse argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

“Nesse estudo, em desenho de fase III, randomizado, o sunitinibe foi comparado a interferon-alfa como tratamento de primeira linha em 750 pacientes com doença metastática ou recorrente [N Engl J Med 356:115, 2007] e foi associado a maiores taxas de resposta (47% versus 12%), de tempo livre de progressão (11 versus 5 meses; HR=0,53; p<0,001), de sobrevida global (26,4 versus 21,8 meses; HR=0,82; p=0,051) e de qualidade de vida [J Clin Oncol 27:3584, 2009]. Novos agentes com mecanismo de ação semelhantes foram, então, desenvolvidos e estudados em desenhos de fase I, II e III. Um deles foi o pazopanibe, outro inibidor da tirosina cinase do fator de crescimento do endotélio vascular, que demonstrou dados sólidos de eficácia e segurança em todas as fases de desenvolvimento clínico. Mais recentemente, estudo randomizado demonstrou a não inferioridade de pazopanibe versus sunitinibe em 1.110 pacientes com doença metastática ou recorrente em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global metastática [N Engl J Med 369:722, 2013], sendo notadas algumas diferenças em termos de incidência de alguns efeitos colaterais. Esse estudo colocou ambos os agentes como as melhores opções de escolha para os pacientes com câncer renal metastático ou recorrente.

Os estudos citados foram incluídos e os resultados apresentados neste relatório.

Tecnologias para o tratamento de primeira linha do CCR

Quanto à afirmação contida neste relatório: “... diante da disponibilidade de diferentes esquemas terapêuticos, de associações de terapias, inclusive o IFN- α , e da similaridade de eficácia entre eles...”, se refere à existência de vários tratamentos, utilizados em primeira linha, para o tratamento do carcinoma de células renais, além da utilização de diferentes esquemas de tratamento que foram estudados, em diferentes comparações (ESMO Guidelines Working Group [5]; Haaland et al., 2014 [68]; Chang et al., 2016 [78]; Wang et al., 2015 [79]). São eles: sunitinibe, bevacizumabe + IFN- α , pazopanibe, tansinolimo, axitinibe, sorafenibe, everolimo.

Ocorreu uma interpretação equivocada de que a similaridade de eficácia apontada seria relacionada ao interferon, quando a palavra “disponibilidade” foi empregada. Segundo os



participantes desta consulta, o medicamento mais utilizado pelo SUS é o IFN- α devido o alto custo dos antiangiogênicos e inibidores da via de sinalização mTOR.

Avaliação Econômica

Houveram 13 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica, contrárias à recomendação preliminar da CONITEC. No entanto, somente foram consideradas três contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica.

O demandante da proposta de incorporação, a SBOC, enviou documento respondendo à todas as questões e dúvidas levantadas pela CONITEC no modelo econômico apresentado. Os esclarecimentos foram avaliados e os argumentos pertinentes, que responderam às dúvidas levantadas no modelo, foram considerados.

Um profissional de saúde anexou estudo de custo-efetividade entre pazopanibe e sunitinibe para o tratamento de câncer renal metastático na perspectiva do SUS, do Instituto Nacional de Câncer (INCA), realizado em 2018 (91). No contexto avaliado o pazopanibe foi a tecnologia dominante quando os custos de tratamento foram associados aos custos da condução dos eventos adversos. O estudo foi apreciado e apresentado ao plenário, porém para a pergunta de pesquisa proposta para a avaliação em questão a comparação adequada seria sunitinibe ou pazopanibe, como alternativas terapêuticas de primeira linha para o tratamento de CRCCm, em comparação ao uso de IFN- α .

Em documento anexado, empresa fabricante de uma das tecnologias realizou considerações sobre as limitações do modelo econômico apontadas e sobre a insuficiência do valor ressarcido pelo procedimento APAC, para o tratamento do carcinoma de células renais metastático.

O valor ressarcido pelo procedimento APAC foi um argumento frequente nas contribuições. Um trecho representativo será transcrito abaixo:

“... o valor atualmente ressarcido pela APAC 0304020168 (R\$ 571,50), referente ao tratamento mensal de pacientes com cancer renal metastatico é absolutamente irrisório considerando o custo atual com os medicamentos propostos, de pouco mais de R\$ 6mil. Mesmo considerando eventuais descontos nos valores de custo, a serem discutidos com a indústria farmacêutica, não são necessarios conhecimentos ou estudos econômicos complexos para avaliar a incompatibilidades de valores.”



Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas oito contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário, contrárias à recomendação preliminar da CONITEC. Destas, somente duas foram consideradas por apresentarem argumentação técnico-científica. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

Custos despendidos atualmente com os medicamentos avaliados:

Foram realizados comentários relacionados aos custos que são destinados atualmente para o tratamento do carcinoma renal com as tecnologias avaliadas. Um trecho representativo está transcrito abaixo:

“... em relação a impacto orçamentário, segundo levantamento da consultoria IQVia NRC+PMB jun/18 relativo as unidades vendidas no canal público, padronizadas de acordo com a posologia recomendada (custo ajustado a cada ciclo de 42 dias de tratamento), só em 2017 foram vendidas 7.587 unidades padronizadas de pazopanibe e sunitibe através de mandados judiciais e processos administrativos, cujo valor chega a R\$ 65,8 milhões, ou seja o impacto orçamentário proposto já existe é advém de um mecanismo desorganizado de ações judiciais e processos administrativos, e que acaba onerando outros entes federativos como estados e municípios, apesar da função de financiamento da Oncologia ser de responsabilidade do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro, Portaria de Consolidação no. 2, de 28 de setembro de 2017, Anexo IX, capítulo VI, artigo 42, II), ou seja o impacto orçamentário descrito no relatório hoje já está presente no SUS.”

A análise de impacto orçamentário não considera os valores gastos com ações judiciais e portanto esses valores não devem servir de parâmetro para a incorporação.

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Foram 41 contribuições sobre a avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC, sendo 40 contrárias e uma à favor. A contribuição concordante foi equivocada e trouxe argumentos contrários à recomendação preliminar. As discordâncias apresentaram, em sua maioria, motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas. Alguns argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“O SUS não possui tratamento eficaz para o CCRm”

“Os inibidores de tirosina kinase são a primeira linha de tratamento para este tumor, que é o mais comum entre os tumores de rim. Outros tratamentos como as imunoterapias, por vezes mais eficazes, têm custo muito elevado e



portanto seriam ainda mais dificilmente introduzidas no SUS. Mas sem um nem outro o oncologista fica sem alternativas de tratamento para este câncer atualmente pelo SUS, e os pacientes são privados de um tratamento que pode levar a ganho de só revida (sobrevida) e qualidade de vida comprovados.”

Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas 10 contribuições no campo além dos aspectos citados, discordantes da recomendação preliminar da CONITEC. Porém os argumentos descritos apresentaram os motivos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas.

7.2. Contribuições de Experiência ou Opinião

Das 160 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 27 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco). Das contribuições válidas somente uma foi à favor da recomendação preliminar, porém apresentou argumentos contrários à mesma.

Perfil dos participantes

A maioria das contribuições foram realizadas por profissionais de saúde (65%), seguido por interessados no tema (23%).

TABELA 10 – CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 54/2018 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	5 (4%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	10 (7%)
Profissional de saúde	86 (65%)
Interessado no tema	30 (23%)
Pessoa jurídica	
Instituição de Saúde	2 (1%)



TABELA 11 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 54/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	72 (55%)
Masculino	59 (45%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	4 (3%)
Branco	113 (86%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	14 (11%)
Preto	0 (0%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	6 (5%)
25 a 39 anos	68 (52%)
40 a 59 anos	49 (37%)
60 anos ou mais	8 (6%)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (1%)
Nordeste	17 (13%)
Sul	27 (20%)
Sudeste	77 (58%)
Centro-oeste	11 (8%)

Profissional de saúde e Instituição de saúde

Foram recebidas 86 contribuições sobre experiências profissionais com as tecnologias avaliadas e opiniões, e duas contribuições sobre a experiência de instituições de saúde, que foram contrárias à recomendação preliminar da CONITEC.

As contribuições trouxeram conteúdo sobre a evidência científica que demonstra a eficácia e a efetividade do pazopanibe e do sunitinibe. Ambos foram considerados possuir toxicidade aceitável. A grande maioria considera que não há medicação para o tratamento do carcinoma de células renais metastática, no SUS.

“Hoje a medicação disponível no sistema público de saúde é o Interferon, que além de alto custo tem baixa eficácia para o tratamento do carcinoma renal metastático. Existem estudos contundentes com ganho de sobrevida global e qualidade de vida quando comparado pazopanibe ou sunitinibe a Interferon. NÃO concordo em tratar pacientes da rede pública com tratamentos de menor eficácia criando assim discriminação entre pacientes por renda e



acesso. A inclusão evitaria a judicialização desta medicação que atualmente é constante. Hospitais com plano estratégico de administração de recursos como ICESP e CEPON disponibiliza a medicação para pacientes que apresentem os critérios indicados nos estudos evitando maiores gastos com a judicialização e agilizando o fornecimento.”

“A opção atualmente disponível no SUS para tratamento de cancer renal metastático é exclusivamente o interferon, diferente do que o parecer cita - não há opção de interleucina e medroxiprogesterona. O interferon nunca demonstrou benefício em melhora de sobrevivência global quando comparado a outros tratamentos mais antigos. Seu uso se deu por ter um perfil de segurança menos limitante. Já as duas medicações avaliadas - pazopanibe e sunitinibe - são superiores a interferon em sobrevida global, qualidade de vida, seja por avaliação direta ou indireta. É muito sólida a evidência científica de superioridade destas medicações frente a única opção terapêutica. O parecer conclui "que existem diferentes esquemas terapêuticos disponíveis, que apresentam similaridade de eficácia, para o tratamento do carcinoma renal", o que é verdade, mas não no SUS. Os pacientes SUS estão assim continuarão recebendo uma medicação francamente inferior e isto deve estar claro no parecer.”

Os profissionais também relataram os efeitos relacionados aos medicamentos avaliados que consideram positivos. Entre eles o ótimo controle da doença em comparação à quimioterapia citotóxica; as respostas eficazes em relação à qualidade de vida obtida pelos pacientes e a baixa toxicidade dos mesmos. Também foi relatado que o pazopanibe apresenta menos efeitos colaterais que o sunitinibe. Os efeitos negativos descritos foram a ocorrência de muitos efeitos colaterais (fadiga, diarreia, síndrome mão-pé e dermatite).

Pacientes

Entre as contribuições recebidas, cinco foram sobre a experiência ou opinião de pacientes que discordaram da recomendação preliminar da CONITEC. O conteúdo versava sobre os resultados obtidos com o sunitinibe e sobre a necessidade que o SUS ofereça os medicamentos avaliados aos pacientes com câncer renal. Foram descritos os eventos adversos do tratamento com sunitinibe como efeitos negativos.

“Venho sendo submetido a malato de sunitibe há 6 meses. Sofro de carcinoma de células renais, atualmente com metástase. O quadro médico estabilizou-se após o tratamento com o malato de sunitibe, uma droga com diversos estudos publicados, há 10 anos no mercado. Manter apenas interferon, um agente comprovadamente menos eficaz é atentar contra a saúde pública.”



Familiar, amigo ou cuidador de paciente

Foram 10 contribuições discordantes da recomendação preliminar da CONITEC, onde familiares, amigos ou cuidadores de pacientes apresentaram sua experiência ou opinião com as tecnologias avaliadas. Os argumentos foram sobre a melhora na taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida dos pacientes tratados com pazopanibe e sunitinibe e sobre a necessidade do tratamento do carcinoma de células renais no SUS. Os efeitos positivos relatados, relacionados ao uso destes medicamentos, são relacionados à melhora da qualidade de vida do paciente.

“O pazopanibe tem se mostrado eficaz e com melhores resultados comprovados, tanto em taxa de resposta quanto em sobrevida livre de progressão e sobrevida global. A orientação para manter o medicamento disponibilizado pelo SUS (interferon) é terapia obsoleta, ineficaz e altamente tóxica.”

Interessados no tema

Entre as 133 contribuições, 30 foram opiniões de pessoas interessadas no tema da consulta pública. Todas foram contrárias à recomendação preliminar da CONITEC.

As opiniões apresentam argumentos convergentes aos já expostos anteriormente, especialmente sobre a existência de estudos que demonstram a eficácia dos inibidores da tirosina quinase e comentários diversos sobre a importância dos medicamentos para o tratamento do carcinoma das células renais. Consideram que se trata de uma necessidade não atendida no SUS e que é um direito do paciente possuir mais opções de tratamento. Também citam que os medicamentos já estão disponíveis em outros países com políticas públicas de saúde.

7.3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela consulta pública, o plenário entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação preliminar, sendo favorável à incorporação do cloridrato de pazopanibe e do malato de sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático.



7.4. Considerações após a consulta pública

O ESMO Guidelines Working Group classifica não apenas sunitinibe e pazopanibe, mas também a associação bevacizumabe + IFN- α como nível I, A de recomendação para a primeira linha de tratamento do carcinoma de células renais metastático. Porém suas recomendações diferem de acordo com a estratificação de risco quanto ao prognóstico da doença, utilizados na definição de elegibilidade dos ensaios clínicos. Essa recomendação se aplica aos pacientes classificados com prognóstico bom ou intermediário (5). Vários ECRs utilizam o prognóstico da doença e selecionaram pacientes com prognóstico bom ou intermediário e demonstraram a eficácia destes medicamentos para este grupo de pacientes específico.

Quanto à afirmação contida neste relatório: “... *diante da disponibilidade de diferentes esquemas terapêuticos, de associações de terapias, inclusive o IFN- α , e da similaridade de eficácia entre eles...*”, se refere à existência de vários tratamentos, utilizados em primeira linha, para o tratamento do carcinoma de células renais, além da utilização de diferentes esquemas de tratamento que foram estudados, em diferentes comparações: sunitinibe, bevacizumabe + IFN- α , pazopanibe, tensesolimo, axitinibe, sorafenibe, everolimo (ESMO Guidelines Working Group [5]; Haaland et al., 2014 [68]; Chang et al., 2016 [78]; Wang et al., 2015 [79]). São eles: sunitinibe, bevacizumabe + IFN- α , pazopanibe, tensesolimo, axitinibe, sorafenibe, everolimo.

Haaland e colaboradores (2014), meta-análise de comparação indireta de ECR, incluiu também a associação de bevacizumabe com IFN- α em comparação à monoterapia de IFN- α no tratamento de primeira linha do carcinoma renal metastático. Não houve diferenças estatisticamente significativas para sunitinibe *versus* bevacizumabe com IFN- α , pazopanibe *versus* bevacizumabe com IFN- α assim como para pazopanibe *versus* sunitinibe para SLP. Sunitinibe e pazopanibe apresentaram melhor taxa de resposta do que bevacizumabe combinado com IFN- α e houve evidências sugestivas da superioridade do pazopanibe em relação ao sunitinibe em termos de taxa de resposta.

Atualmente a quimioterapia paliativa do câncer inclui medicamentos como citocinas (IFN- α e IL-2), sunitinibe e pazopanibe, entre outros agentes antiangiogênicos e com inibidores da via de sinalização mTOR, como foi mencionado anteriormente. Nesse contexto a CONITEC reconheceu que o valor ressarcido pelo procedimento APAC é insuficiente para a utilização de medicamentos como sunitinibe e pazopanibe, para o tratamento do carcinoma de células renais metastático pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia.



8. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, nos dias 07 e 08 de novembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do cloridrato de pazopanibe e do malato de sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 394/2018.

9. DECISÃO

PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o 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 SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Incorporar o 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.

Art.2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta pelo SUS é de cento e oitenta dias.

Art.3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



10. REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society (ACS). Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer.html>
2. Moch H, Gasser T, Amin MB, et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000; 89:604-614.
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Version 4.2018 – April 23, 2018. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf
4. Lhose MC, Gupta S, Cheville JC. Outcome prediction for patients with renal cell carcinoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2015; 32:172-183.
5. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Sep; 25 Suppl 3:iii49-56.
6. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*, 2013; 27(4):357-64.
7. Mauermann J, de Martino M, Waldert M, Haitel A, Klingler HC, Remzi M, et al. Gender differences in benign renal masses. *World J Urol*, 2013; 31(5):1051-7.
8. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 2013; 108(4):798-811.
9. Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*, 2011; 54(5):1013-8.
10. Ildaphonse G, George PS, Mathew A. Obesity and kidney cancer risk in men: a meta-analysis (1992-2008). *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009; 10(2):279-86.
11. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009; 18(3):801-7.
12. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 193–205.
13. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 2009, Mar 28; 373 (9660):1119-32.
14. Bellmut J, Puente J, de Muro G, Lainez N, Rodriguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 1043-1050.



15. Wunsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Med J, 2002; 120(1):163-4.
16. Barbosa GS, Lima R, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cad saúde colet, 2010; 20:537-40.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf
18. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de saúde – TABNET. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>> Acesso em: 31 de jul. 2018.
19. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, Einarsson GV, Gudbjartsson T. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012 Jan;187(1):48-53. doi: 10.1016/j.juro.2011.09.025.
20. Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. Int J Urol, 2009; 16(3):227-33.
21. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2002; 20(1):289-96.
22. Passalacqua R, Buzio C, Buti S, Porta C, Labianca R, Pezzuolo D, et al. Phase III, randomised, multicentre trial of maintenance immunotherapy with low-dose interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer. Cancer Immunol Immunother, 2010; 59(4):553-61.
23. Hernberg M, Pyrhönen S, Muhonen T. Regimens with or without interferon-alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma: an overview of randomized trials. J Immunother, 1999; 22(2):145-54.
24. Baaten G, Voogd AC, Wagstaff J. A systematic review of the relation between interleukin-2 schedule and outcome in patients with metastatic renal cell cancer. Eur J Cancer, 2004; 40(8):1127-44.
25. Malaguarnera M, Ferlito L, Gulizia G, Di Fazio I, Pistone G. Use of interleukin-2 in advanced renal carcinoma: meta-analysis and review of the literature. Eur J Clin Pharmacol, 2001; 57(4):267-73.
26. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005; (1):CD001425.
27. Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma. Anticancer Res, 1999; 19(2C):1541-3.
28. Ko YJ, Atkins MB. Chemotherapies and immunotherapies for metastatic kidney cancer. Curr Urol Rep, 2005; 6(1):35-42.



29. Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetti F, Bria E, et al. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs*, 2013; 24(6):535-54.
30. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*, 2014; 370(18):1769-70.
31. Duran M, Matheus W, Ferreira U, Clark O. Systematic review and meta-analysis of target therapies for the treatment of metastatic renal cancer. *Int Braz J Urol*, 2013; 39(6):768-78.
32. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2013; 369(8):722-31.
33. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*, 2013; 49(6):1287-96.
34. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon-alpha. *Br J Cancer*, 2012; 106(10):1587-90.
35. Liu F, Chen X, Peng E, Guan W, Li Y, Hu Z, et al. VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2011; 31(6):799-806.
36. Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. *Clin Ther*, 2011; 33(6):708-16.
37. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 2010; 28(13):2144-50.
38. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28(6):1061-8.
39. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009; 27(22):3584-90.
40. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, 2009; 27(20):3312-8.
41. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014; 32(8):760-7.



42. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer AG, Hariharan S, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol*, 2014; 32(8):752-9.
43. Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grunwald V, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. *Br J Cancer*, 2012; 106(9):1475-80.
44. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*, 2009; 26(2):202-9.
45. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer*, 2009; 9:34.
46. Di Lorenzo G, Casciano R, Malangone E, Buonerba C, Sherman S, Willet J, et al. An adjusted indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory metastatic renal cell carcinoma patients using repeated matched samples. *Expert Opin Pharmacother*, 2011; 12(10):1491-7.
47. Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics*, 2010; 28(7):577-84.
48. Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. *Br J Cancer*, 2010; 102(10):1456-60.
49. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2010; 28(13):2137-43.
50. Cella D, Michaelson MD, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*, 2010; 102(4):658-64.
51. Castellano D, del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol*, 2009; 20(11):1803-12.
52. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health*, 2010; 13(1):55-60.
53. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health*, 2010; 13(1):61-8.



54. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2010; 14(2):1-184, iii-iv.
55. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007; 356:115-124.
56. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Longterm survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000; 6:Suppl 1:S55-S57.
57. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:133-41. [Erratum, *J Clin Oncol* 2005;23:2877.]
58. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2972-80.
59. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:1272-8.
60. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3127-32.
61. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, Greco F, Seliger B. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD011673. DOI: 10.1002/14651858.CD011673.pub2.
62. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Kidney Cancer, Version 3.2018, Agosto de 2018. Disponível em NCCN.org.
63. Laboratórios Pfizer. Sutent®. Bula do Profissional. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=16239062016&pIdAnexo=3375824.
64. Votrient®. Bula do Profissional. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf
65. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90
66. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, De Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013, 369(8):722–731.



67. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014;32:1412-8.
68. Haaland B, Chopra A, Acharyya S, Fay AP, Lopes Gde L. Comparative effectiveness of approved first-line anti-angiogenic and molecularly targeted therapeutic agents in the treatment of good and intermediate risk metastatic clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2014 Aug 15;14:592. doi: 10.1186/1471-2407-14-592. PubMed PMID: 25127891; PubMed Central PMCID: PMC4148555.
69. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003, 349:427–434.
70. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta169>.
71. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215>.
72. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation. Sunitinib Malate. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Sutent_e_April-26-2007%20.pdf
73. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-votrientmrccre-fn-rec.pdf>
74. PBAC. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Pazopanib. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/pazopanib.pdf>
75. PBAC. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Pazopanib and sunitinib for renal cell carcinoma: analysis of predicted versus actual utilisation. Junho, 2014. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
76. SMC. Scottish Medicines Consortium. Recommendation from the the New Drugs Committee. Sunitinib. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2339/sunitinib_125mg_25mg_50mg_capsules_sutent_final_june_2007_for_website.pdf.
77. SMC. Scottish Medicines Consortium. Providing advice about the status of all newly licensed medicines. Pazopanib. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2121/pazopanib_votrient_final_february_2011doc_for_website.pdf.
78. Chang X, Zhang F, Liu T, Yang R, Ji C, Zhao X, Xu L, Liu G, Guo H. Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-



- analysis based on phase 3 RCTs. *Oncotarget*. 2016 Mar 29;7(13):15801-10. doi: 10.18632/oncotarget.7511. PubMed PMID: 26908455.
79. Wang L, Ma L, Wang X, Li B, Guo S, Qiao Q. Therapeutic effects and associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2015 Apr;47(4):617-24. doi: 10.1007/s11255-015-0932-1. Epub 2015 Feb 17. Review. PubMed PMID: 25686740.
80. Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013; 139(11):1917-26.
81. Harrison MR, George DJ, Walker MS, Chen C, Korytowsky B, Kirkendall DT, et al. "Real world" treatment of metastatic renal cell carcinoma in a joint community-academic cohort: progression-free survival over three lines of therapy. *Clin Genitourin Cancer*, 2013; 11(4):441-50.
82. Bergmann L, Goebell PJ, Kube U, Kindler M, Herrmann E, Janssen J, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFr-TKI) therapy: results of an interim analysis of a non-interventional study. *Onkologie*, 2013; 36(3):95-100.
83. Blesius A, Beuselinck B, Chevreau C, Ravaud A, Rolland F, Oudard S, et al. Are tyrosine kinase inhibitors still active in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with a tyrosine kinase inhibitor and everolimus? Experience of 36 patients treated in France in the RECORD-1 Trial. *Clin Genitourin Cancer*, 2013; 11(2):128-33.
84. Rexer H. First-line therapy of advanced or metastasized renal cell cancer: open randomized phase III sequence study to examine the effectiveness and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell cancer (SWITCH-2 - AN 33/11). *Urologe A*, 2012; 51(5):724-6.
85. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*, 2011; 48(3):333-9.
86. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*, 2010; 116(18):4256-65.
87. Negrier S, Jager E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol*, 2010; 27(3):899-906.
88. Casciano R, Chulikavit M, Di Lorenzo G, Liu Z, Baladi JF, Wang X, et al. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value Health*, 2011; 14(6):846-51.



89. Stenner F, Chastonay R, Liewen H, Haile SR, Cathomas R, Rothermundt C, et al. A pooled analysis of sequential therapies with sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Oncology*, 2012; 82(6):333-40.
90. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, et al. Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist*, 2011; 16(5):632-40.
91. Meirelles IO. Custo-efetividade de Pazopanibe e Sunitinibe para tratamento de Câncer Renal Metastático na Perspectiva no Sistema Único de Saúde. 2018. 23p. Trabalho de Conclusão de Curso de Residência Multiprofissional em Oncologia – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA, Rio de Janeiro. 2018.



ANEXOS

ANEXO 1 – BUSCA BIBLIOGRÁFICA ADICIONAL REALIZADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC

Bases de Dados	Estratégia	Referências	
		encontradas	selecionadas
<i>PubMed</i>	Search (((sunitinib) OR pazopanib)) AND (((("Renal Cell Carcinomas") OR "Renal Cell Cancer") OR "Clear Cell Renal Carcinoma") OR "Clear Cell Renal cell Carcinoma") OR "kidney cancer") AND ((Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR systematic[sb]) AND Humans[Mesh]) Filters: Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Systematic Reviews; Human	91	3
<i>Cochrane Library</i>	(SUNITINIB OR PAZOPANIB) AND "RENAL CELL CARCINOMAS" OR "RENAL CELL CANCER" OR "CLEAR CELL RENAL CARCINOMA" OR "CLEAR CELL RENAL CARCINOMA" OR "KIDNEY CANCER"	4 revisões sistemáticas 506 ensaios	0
	(SUNITINIB OR PAZOPANIB) AND "RENAL CELL CARCINOMAS" OR "RENAL CELL CANCER" OR "CLEAR CELL RENAL CARCINOMA" OR "CLEAR CELL RENAL CARCINOMA" OR "KIDNEY CANCER" AND "RANDOMIZED-CONTROLLED TRIALS" IN PUBLICATION TYPE AND TRIAL PHASE III IN PUBLICATION TYPE IN TRIALS'	56 ensaios	0
<i>LILACS</i>	tw:(tw:(tw:(sunitinib OR pazopanib))) AND (tw:(“renal cell carcinomas” OR “renal cell cancer” OR “clear cell renal carcinoma” OR “clear cell renal carcinoma” OR “kidney cancer”))) AND (instance:"regional") AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS" OR "IBECS") AND mj:("Carcinoma de Células Renais") AND type_of_study:(“clinical_trials” OR “systematic_reviews”))	5	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	((sunitinib OR pazopanib)) AND (“renal cell carcinomas” OR “renal cell cancer” OR “clear cell renal carcinoma” OR “clear cell renal carcinoma” OR “kidney cancer”)	7	0
<i>Embase</i>	(Sunitinib OR pazopanib) AND (‘renal cell carcinomas’ OR ‘clear cell renal carcinoma’) AND [embase]/lim	238	0