Relatório Preliminar da COSAÚDE – Lenvatinibe em combinação com pembrolizumabe para o tratamento de adultos com carcinoma de células claras de rim avançado ou metastático, em primeira linha (UAT 216)

No dia 21 de outubro de 2026, no 2º dia da 56ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o lenvatinibe em combinação com pembrolizumabe para o tratamento de adultos com carcinoma de células claras de rim avançado ou metastático, em primeira linha.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da da Lei 9656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022 e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente MSD BRASIL LTDA., seguida da apresentação de contrapontos por representantes da Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (Unimed do Brasil). Por fim, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC e é favorável à incorporação da UAT 216 Lenvatinibe em combinação com Pembrolizumabe;

- O Conselho Nacional de Saúde (CNS) e o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) acompanham a posição da SBOC, sendo favoráveis à incorporação da UAT 216;

- A Biored Brasil e a Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco) são favoráveis à incorporação da UAT 216;

- Confederação Nacional da Indústria (CNI): recomendação de não incorporar neste momento, solicitando correção e reapresentação das análises clínica, econômica e orçamentária. Risco de desassistência: a não incorporação não deixa pacientes sem tratamento, pois nivolumabe + cabozantinibe, sunitinibe e pazopanibe já possuem cobertura em primeira linha, independentemente do risco IMDC;

- A Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (Unimed do Brasil), apoiada em suas análises e nas avaliações da ANS na UAT 216, preliminarmente, recomenda pela não incorporação da associação Pem+LEN. Os principais pontos que influenciaram nossa recomendação foram: não ter sido demonstrado benefício em SG nas populações de risco favorável e intermediário com perfil de toxicidade preocupante em face ao sunitinibe. As comparações indiretas foram avaliadas como de baixa qualidade e os resultados econômicos trazem elevada incerteza sobre a economia alegada, visto que está associada ao comparador escolhido e a uma perda de eficácia reconhecida pelo do proponente;

- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB), Associação Brasileira de Planos Odontológicos - Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG), União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) manifesta posição desfavorável, acompanhando Unimed do Brasil;

- Associação Brasileira de Planos de Saúde/Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (ABRAMGE/Sinamge): inicialmente acompanhamos posicionamento desfavorável da Unimed do Brasil aguardando dados da participação social ampliada para posicionamento final;

- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (Fenaseg/Fenasaúde) acompanha a Unimed do Brasil pelas incertezas trazidas ao debate;

- O Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) não recomenda, preliminarmente, a incorporação do lenvatinibe associado ao pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma renal de células claras avançado. A recomendação fundamenta-se na ausência de superioridade comprovada em sobrevida global, na certeza limitada das evidências e no maior risco de eventos adversos. A avaliação econômica apresenta fragilidades metodológicas importantes e limitações na estimativa do impacto orçamentário.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

Confidencial

Lenvatinibe associado ao pembrolizumabe como tratamento de primeira linha em pacientes com CCR localmente avançado irressecável ou metastático

Adriano Gonçalves e Silva, MD – Oncologista clínico, ICTr Curitiba – CRM-PR: 0019616

Haliton Junior – Diretor associado de estratégia de acesso em oncologia

Out/2026

Confidentia
l

Conflitos de interesse

- Pesquisa clínica: MSD, Roche, BeOne, AbbVie, GSK
- Consultoria: J&J, Astellas, MSD, Merck, Pfizer, Ipsen
- Suporte educacional nos últimos 24 meses: J&J, Bayer, Pfizer, MSD, Astellas, Ipsen

Confidentia
l

CCR avançado: doença heterogênea, agressiva e de elevada carga

Brasil, 2022
11.090
novos casos estimados[1]

Prevalência em 5 anos
32.234
pessoas vivendo com a doença[1]

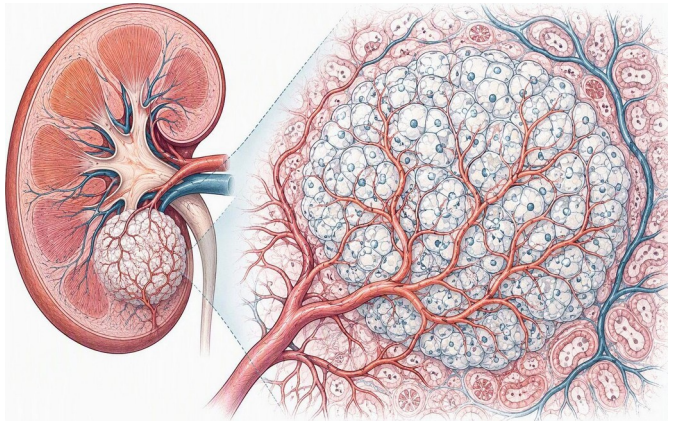
Óbitos, 2022
4.460
mortes atribuídas ao CCR[1]

Doença avançada
~8%
sobrevida em 5 anos[2,3]

75–85% carcinoma de células claras[4]

23% já metastáticos ao diagnóstico[4]

Fisiopatologia do CCR de células claras[7]



A perda de função de VHL estabiliza HIF e aumenta a expressão de VEGF, favorecendo angiogênese e crescimento tumoral.

PD-L1 inibe linfócitos T ao se ligar a PD-1. O anti-PD-L1 bloqueia essa interação e restaura a resposta antitumoral.

Risco prognóstico IMDC[5,6]

CCR metastático: 1 ponto por fator presente

Favorável	0 fatores de risco
Intermediário	1–2 fatores de risco
Desfavorável	3–6 fatores de risco

Seis fatores do modelo

Karnofsky <80%. Diagnóstico até início do tratamento sistêmico <1 ano. Hemoglobina <LIN. Cálcio corrigido, neutrófilos ou plaquetas >LSN (1 ponto cada).

LIN/LSN: limites inferior/superior da normalidade do laboratório.

Objetivo Prolongar SG, retardar progressão e preservar qualidade de vida

[1] Ferlay et al., GCO. [2] Galsky & Vogelzang, 2007. [3] Lorente et al., 2017. [4] PTC MSD, 2026.
[5] Heng et al. J Clin Oncol. 2009;27:5794–5799. [6] IMDC, imdconline.com. [7] Kim et al. Int J Mol Sci. 2021;22:9795.

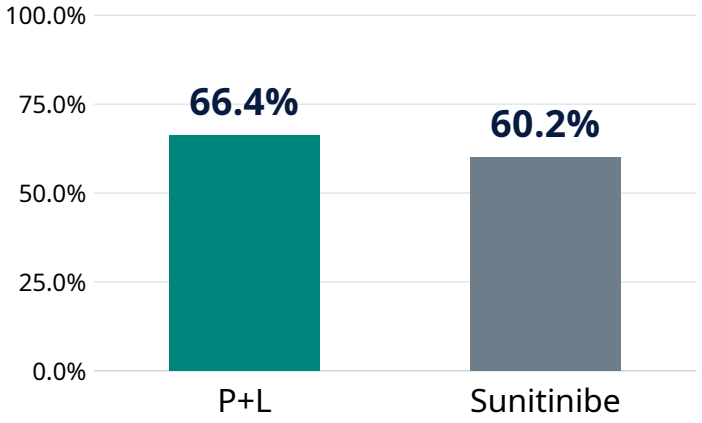
Confidentia
l

KEYNOTE-581 / CLEAR: análise final de sobrevida global

1ª linha do CCR avançado: P+L (n=355) versus sunitinibe (n=357).
Corte: 31/07/2022. Seguimento mediano de OS: 49,8 e 49,4 meses, respectivamente.[41]

OS: sobrevida global[41]

Taxa de sobrevida em 36 meses

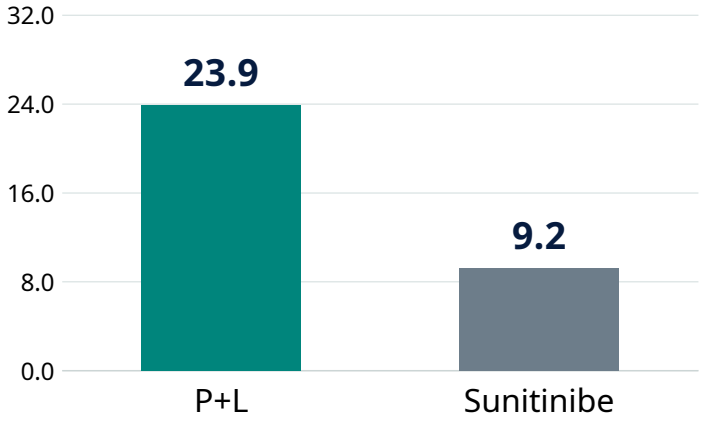


HR 0,79 (IC95% 0,63–0,99)[41]

Mediana: 53,7 vs. 54,3 meses
p nominal = 0,0424

PFS: livre de progressão[41]

Mediana em meses

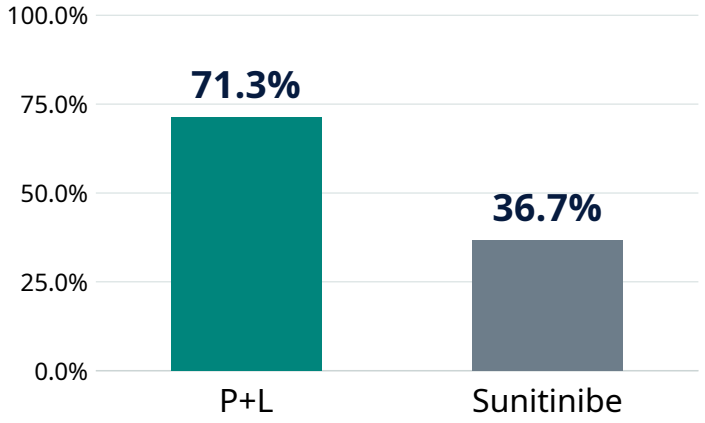


HR 0,47 (IC95% 0,38–0,57)[41]

53% de redução no risco de progressão ou morte
p nominal < 0,0001

ORR: resposta objetiva[41]

Pacientes com resposta completa ou parcial



RR 1,94 (IC95% 1,67–2,26)[41]

Resposta completa: 18,3% vs. 4,8%
p nominal < 0,0001

Segurança manejável e consistente com o perfil já conhecido[41]

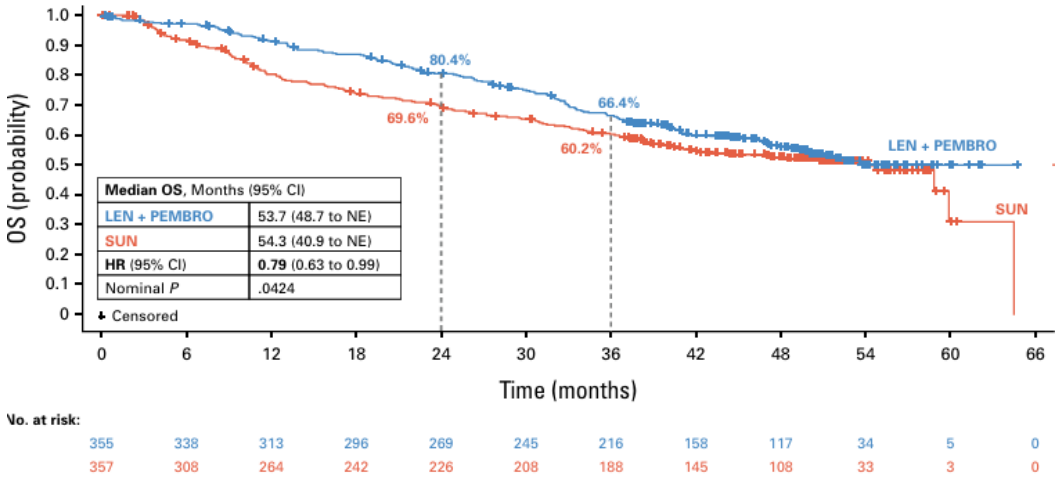
EAs emergentes do tratamento de grau ≥3: 84,9% vs. 74,7%. Hipertensão foi o EA de grau ≥3 mais comum.
EAs fatais relacionados ao tratamento: 1,1% vs. 0,3%. O perfil exige monitoramento e manejo ativo.[41]

[41] Motzer RJ et al. J Clin Oncol. 2024;42(11):1222–1228. doi:10.1200/JCO.23.01569. Figura 1 e Tabela 1.
P+L: pembrolizumabe + lenvatinibe. Valores na ordem P+L vs. sunitinibe. Análises descritivas, não inferenciais. Gráficos resumem os desfechos publicados.

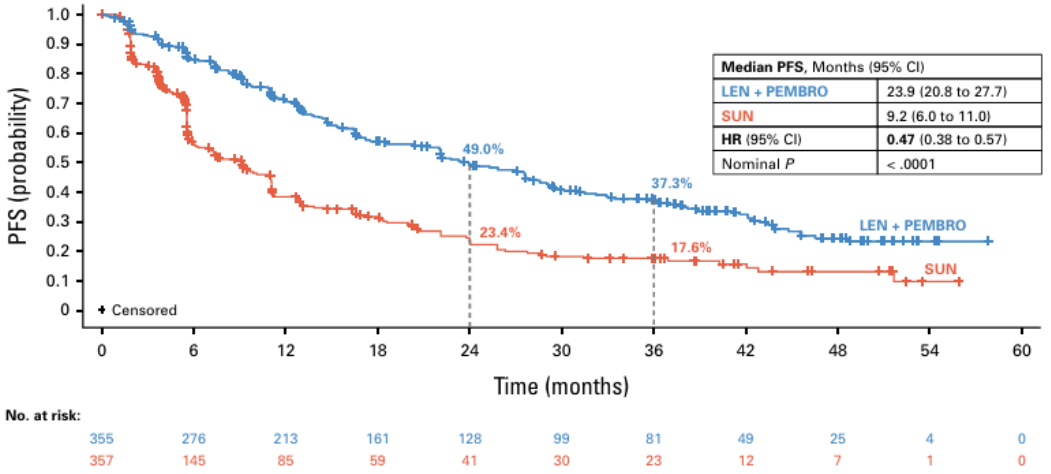
Confidentia
l

KEYNOTE-581 / CLEAR: curvas de Kaplan–Meier

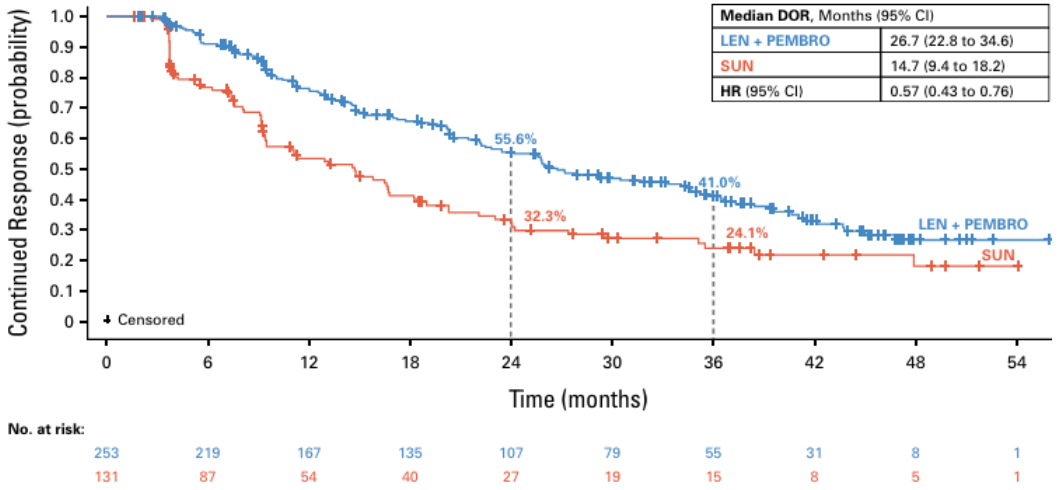
A. Sobrevida global (OS)



B. Sobrevida livre de progressão (PFS)



C. Duração de resposta (DOR)



[41] Motzer RJ et al. J Clin Oncol. 2024;42(11):1222–1228. Figura 1A–C. doi:10.1200/JCO.23.01569.

Confidentia
l

Tecnologia proposta: dupla ação com posologia conhecida e manejo individualizável

Pembrolizumabe

Anti-PD-1

200 mg IV a cada 3 semanas
Até progressão/toxicidade ou máximo de 24 meses[12]

Potencializa a resposta de células T ao bloquear PD-1/PD-L1 e PD-L2.[12]

Lenvatinibe

Multi-TKI

20 mg via oral uma vez ao dia
Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável[13]

Inibe VEGFR/FGFR e outros RTKs, reduz angiogênese e remodela o microambiente tumoral.[13,14]

Mecanismo do pembrolizumabe

Anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao PD-1 e impede sua interação com PD-L1 e PD-L2, liberando a atividade antitumoral das células T.[12]

Mecanismo do lenvatinibe

Inibe receptores de VEGF e FGFR1–4, além de PDGFRα, KIT e RET, bloqueando vias de sinalização pró-angiogênicas e oncogênicas.[13]

Mecanismo complementar da combinação

O lenvatinibe reduz angiogênese e macrófagos tumorais e favorece a infiltração de células T CD8+. O bloqueio de PD-1 pelo pembrolizumabe potencializa a resposta imune antitumoral. Esse mecanismo complementar tem suporte pré-clínico.[14]

[12] MSD. KEYTRUDA® (pembrolizumabe). Bula profissional, 2025. [13] United Medical. LENVIMA® (mesilato de lenvatinibe). Bula, 2025.
[14] Ged Y, Lee CH. Expert Rev Anticancer Ther. 2022;22(10):1049–1059. doi:10.1080/14737140.2022.2128336..

Confidentia
l

Pembrolizumabe + lenvatinibe nas diretrizes de tratamento

1ª linha do CCR de células claras avançado ou metastático

A combinação integra as opções recomendadas para os grupos de risco favorável, intermediário e desfavorável.[15–18]

SBOC
2025

Opção de primeira linha em todos os grupos de risco. A escolha considera histologia, condição clínica e estratificação prognóstica.[15]

NCCN
v1.2026

Regime preferencial, categoria 1, tanto no risco favorável quanto no intermediário ou desfavorável.[16]

EAU
2025

Integra o tratamento padrão em todos os grupos de risco IMDC, para pacientes elegíveis à imunoterapia.[17]

ESMO
2024

Uma das combinações recomendadas em primeira linha, independentemente do grupo de risco IMDC.[18]

Síntese das versões citadas no PTC. O foco deste slide é a histologia de células claras.

[4] PTC MSD, seção 2.8. [15] SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos: Rim. 2025. [16] NCCN. Kidney Cancer. v1.2026.
[17] Bex et al. Eur Urol. 2025;87(6):683–696. [18] Powles et al. Ann Oncol. 2024;35(8):692–706.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Confidentia
l

O Rol atual cobre opções relevantes, mas não resolve toda a heterogeneidade clínica

Cobertura em 1ª linha no Rol da ANS[23]

Sunitinibe	Todos os riscos	TKI mono superado pela combinação - – Sem OS demonstrada
Pazopanibe	Todos os riscos	TKI mono superado pela combinação – Sem OS demonstrada
Nivolumabe + cabozantinibe	Todos os riscos	IO + TKI
Pembrolizumabe + axitinibe	Intermediário/desfavorável	IO + TKI
Nivolumabe + ipilimumabe	Intermediário/desfavorável	IO + IO

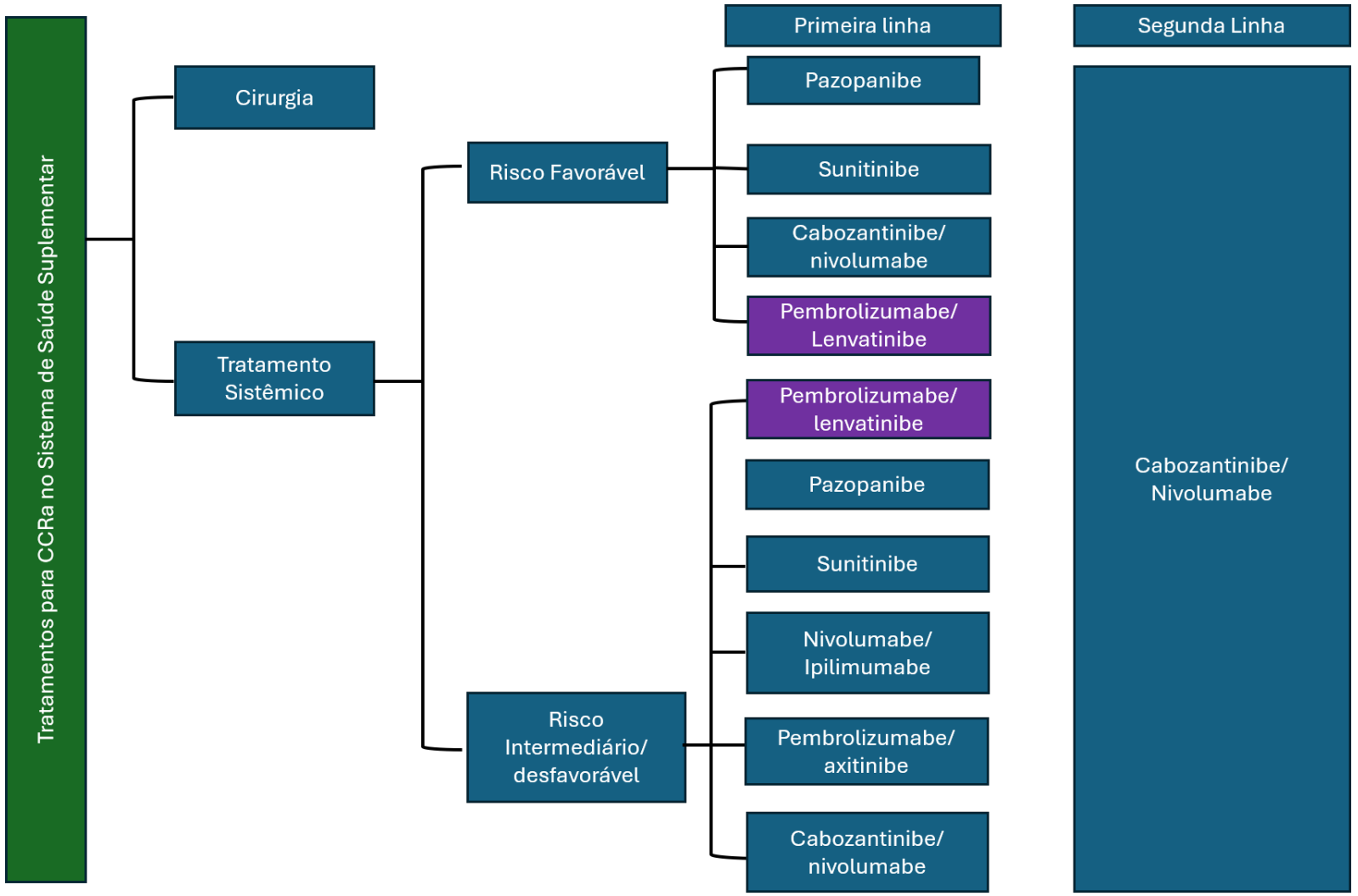
Pembrolizumabe + lenvatinibe[4]

- Opção moderna IO + TKI para todos os riscos IMDC
- Mecanismos complementares: bloqueio PD-1 + potente ação antiangiogênica
- Amplia individualização por perfil clínico, comorbidades e tolerabilidade
- Alinhada a diretrizes e recomendada por HTAs internacionais[15,16,17,18]
- Comparador adequado: N+C é a opção IO + TKI já coberta para todos os riscos

[4] PTC MSD, 2026. [15] SBOC 2025. [16] NCCN v1.2026. [17] EAU 2025. [18] ESMO 2024. [23] ANS, Anexo II – DUT.

Confidentia
l

Proposta de linha de cuidado e de DUT



Proposta de DUT[4]

A cobertura para a terapia combinada pembrolizumabe mais lenvatinibe é obrigatória para pacientes adultos com carcinoma de células renais localmente avançado irressecável e/ou metastático, de histologia células claras, não tratados previamente, que possuam risco favorável, intermediário ou desfavorável mensurado com base em parâmetros clínicos e laboratoriais de acordo com a classificação IMDC (International Metastatic RCC Data base Consortium).

[4] PTC MSD, 2026. Linha de cuidado fornecida pelo demandante.

Confidencia
l

Síntese da evidência

Haliton Junior – Diretor associado de estratégia de acesso em oncologia

Out/2026

Confidentia
l

Conflitos de interesse

- Colaborador na Merck Sharp & Dohme (MSD).

Confidentia
l

Revisão sistemática: pergunta PICO e seleção das evidências

PICO: questão de pesquisa[4]

P **População**

Adultos com CCR localmente avançado irressecável e/ou metastático, em primeira linha, independentemente do risco IMDC.

I **Intervenção**

Pembrolizumabe + lenvatinibe

C **Comparação**

Cabozantinibe + nivolumabe

O **Desfechos**

Eficácia: SG, SLP e taxa de resposta global. Segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.

Comparador fora da busca inicial para ampliar a sensibilidade. Aplicação da PICO na seleção.

Método e seleção[4,24]

PubMed, Embase, Cochrane e LILACS. Busca até nov/2025, sem limites de idioma ou período.

Dois revisores na triagem de títulos, resumos e textos completos. Extração em duplicata.

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados em 1ª linha. Comparação direta ou indireta com cabozantinibe + nivolumabe.

1.168
citações identificadas

14
textos completos avaliados

2
revisões com meta-análise em rede

Wang 2024[25]
Avaliou a segurança

Schmidinger 2025[26]
Avaliou a eficácia

[4] PTC MSD, 2026, Tabela 8 e seções 4.2–4.5. [24] Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: PTC, 2021.
[25] Wang et al. Int Immunopharmacol. 2024;131:111884. [26] Schmidinger et al. Target Oncol. 2025;20:375–387. CCR: carcinoma de células renais. SG: sobrevida global. SLP: sobrevida livre de progressão.

Confidencial

Eficácia: similaridade estatística, com direção numérica favorável em SLP e resposta

Sobrevida global[26]

HR 1,00

ICr 95% 0,74–1,35

Sem diferença estatística

Sobrevida livre de progressão[26]

HR 0,81

ICr 95% 0,60–1,10

19% de redução numérica no risco

Taxa de resposta objetiva[26]

RR 1,29

ICr 95% 0,82–2,02

29% maior resposta numérica

P+L mantém eficácia comparável a N+C e apresenta estimativas pontuais favoráveis em controle da progressão e resposta tumoral.

[26] Schmidinger et al. Target Oncol. 2025;20:375–387. NMA Bayesiana. HR para SG/SLP; estimativa relativa para TRO conforme publicação/PTC.

Confidentia
l

Segurança: perfis amplamente semelhantes e menor risco de hipertireoidismo com P+L

Eventos imunorrelacionados: N+C versus P+L[25]

Evento	RR (IC 95%)
Hipotireoidismo	1,43 (0,92–2,22)
Insuficiência adrenal	0,64 (0,01–34,52)
Hepatite	0,15 (0,01–3,05)
Colite	0,69 (0,02–23,84)
Dermatológico	4,89 (0,87–27,39)
Pneumonite	0,56 (0,01–29,99)
Nefrite	0,24 (0,01–9,23)

Única diferença estatisticamente significativa

Hipertireoidismo[25]

RR 13,31

IC 95% 1,64–107,94 (N+C versus P+L)

Síntese

Não houve diferenças significativas nos demais eventos avaliados. O perfil distinto amplia a possibilidade de individualização e manejo.

[25] Wang et al. Int Immunopharmacol. 2024;131:111884. RR apresentados como N+C versus P+L.
N+C: nivolumabe + cabozantinibe. P+L: pembrolizumabe + lenvatinibe. RR: risco relativo. IC: intervalo de confiança.

Confidentia
l

Qualidade metodológica e certeza da evidência

AMSTAR-2: qualidade das revisões

Ferramenta de avaliação crítica da qualidade metodológica de revisões sistemáticas de intervenções em saúde.[28]

BAIXA[4,28]

Ambas as revisões sistemáticas apresentaram falha crítica e falhas não críticas.

GRADE: certeza da evidência.[29]

Eficácia: ALTA para SG, SLP e TR⊕⊕⊕⊕

Segurança: muito baixa a moderada
Varia por desfecho.[4,25]

GRADE: julgamento no PTC

Sem ensaio direto P+L versus N+C: loop de primeira ordem com KEYNOTE-581 e CheckMate 9ER, ambos versus sunitinibe.[4,29]

Evidência direta sem rebaixamento.
Transitividade: populações clínica e demograficamente semelhantes.[4,29]

Wang julgou haver viés de publicação. Os funnel plots não evidenciaram assimetria.[4,25]

[4] PTC MSD, 2026, seção 4.5.2, Tabelas 16–18. [25] Wang et al. Int Immunopharmacol. 2024;131:111884. [28] Shea et al. BMJ. 2017;358:j4008. [29] Izcovich et al. BMJ. 2023;381:e074495. P+L: pembrolizumabe + lenvatinibe. N+C: nivolumabe + cabozantinibe.

Confidencia
l

Avaliação Econômica

Haliton Junior – Diretor associado de estratégia de acesso oncologia

Out/2026

Confidentia
l

Modelo econômico: características e estrutura

Análise de custo-utilidade de pembrolizumabe + lenvatinibe[30]

População

Adultos (≥18 anos) com CCR avançado, confirmação histológica ou citológica e sem tratamento prévio, alinhados ao KN581.[30,31]

Perspectiva

Saúde suplementar brasileira como pagadora. Custos diretos reembolsados, sem custos indiretos.[30]

Intervenção e comparador

P+L: pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas + lenvatinibe 20 mg/dia oral.

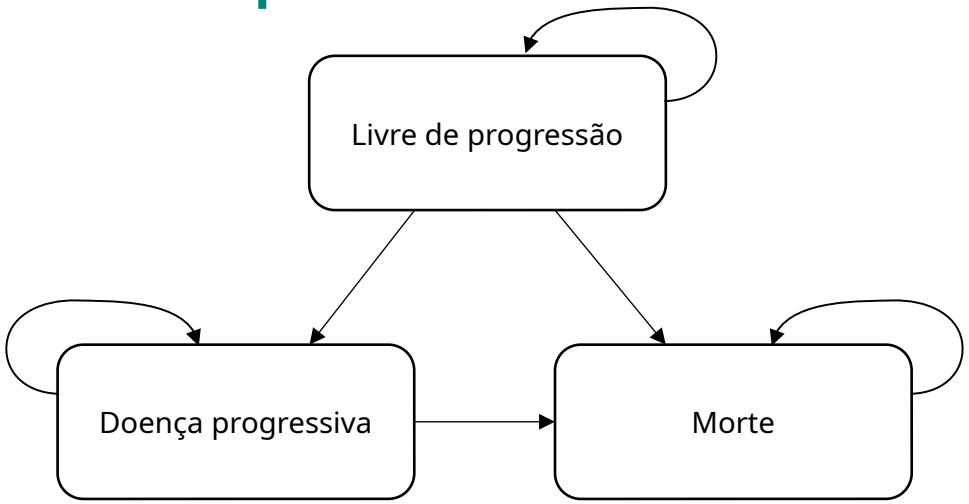
Comparador: nivolumabe + cabozantinibe (N+C).[30]

Desfechos

AVAQ (principal), anos de vida e custos diretos.

RCUI = custo incremental por AVAQ ganho.[30]

Sobrevida particionada em 3 estados[30]



SLP = curva SLP. Progressão = SG − SLP.

Morte = 1 − SG.[30]

Base clínica: KN581 e comparação indireta de Schmidinger (2025) para N+C.[26,30,31]

[26] Schmidinger et al. Target Oncol. 2025;20:375–387. [30] Relatório de avaliação econômica em saúde. MSD. Ago/2026, seção 1.2 e Figura 1.

[31] Motzer et al. N Engl J Med. 2021;384:1289–1300. [32] Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: avaliação econômica. 2014. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

Confidentia
l

Modelo econômico: características gerais

População e premissas

População completa do KN581 (idade e peso médios), sem restrição por risco IMDC. Horizonte de 40 anos, ciclos semanais e desconto de 5% ao ano para custos e efetividade.[30,32]

Sobrevida e tratamento

Curvas clínicas com extrapolação para o longo prazo, considerando ajuste estatístico e plausibilidade clínica. O tempo até a descontinuidade não ultrapassa a sobrevida global (limite).[30]

Eventos adversos

Incidências de eventos de grau ≥3 do KN581 e do CheckMate 9ER alimentam os custos de manejo e as perdas de utilidade. A duração de cada evento determina seu impacto na qualidade de vida.[30,31,33]

Qualidade de vida

Dados do KN581 estimam utilidades por estado de saúde e situação de tratamento. A análise considera progressão, eventos adversos e características dos pacientes.[30,31]

[30] Relatório de avaliação econômica em saúde. MSD. Ago/2026, seções 1.2, 1.2.8 e 1.2.9. [32] Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: avaliação econômica. 2014.
[31] Motzer et al. N Engl J Med. 2021;384:1289–1300. [33] Choueiri et al. N Engl J Med. 2021;384:829–841.

Confidentia
l

Parâmetros de custos: composição e mensuração

Custos médicos diretos na perspectiva da saúde suplementar[30]

Medicamentos e administração

CMED de 21/07/2026, PF com ICMS de 18% e menores preços de genéricos disponíveis. Custo por dose conforme posologia. Infusão IV: R$ 467,49 por sessão (CBHPM). Via oral sem taxa de administração.[30,34,35]

Tratamento subsequente

Mix por especialistas: 97% cabozantinibe e 3% everolimo + lenvatinibe nos dois braços. Custo por duração e fração de progressões (92–93% dos eventos de SLP), aplicado uma vez após progressão.[30]

Acompanhamento e recursos em saúde

Consultas, exames laboratoriais e imagem: frequências por especialistas e preços CBHPM. Aplicação por estado de saúde: R$ 162,27/semana em SLP e R$ 264,38/semana após progressão.[30,35]

Manejo de EAs e fim de vida

Manejo de EAs: incidência × custo por evento, com recursos CBHPM e premissas específicas. Fim de vida: R$ 2.776,05, segundo Rozman et al. (2021).[30,35,36]

Justificativa do PF 18% citada para a ANS (UAT 193)[37]

“As análises para ANS adotam, de maneira geral, o PF 18% para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual”[37]

[30] MSD, 2026, seção 1.2.10, Tabelas 11–17. [34] CMED, lista vigente em 21/07/2026, conforme ACE. [37] ANS. UAT 193.

[35] AMB. CBHPM 2020. [36] Martins Rozman et al. J Palliat Med. 2021;24:1481–1488. SLP: sobrevida livre de progressão. EA: evento adverso. PF: preço fábrica.

Confidentia
l

Análise de sensibilidade: métodos e cenários

Determinística (tornado)[30]

Variação dos parâmetros pelos respectivos intervalos de confiança, quando disponíveis.

Na ausência desses intervalos, variação de ±10% em relação ao caso-base.

Probabilística (Monte Carlo)[30]

1.000 iterações para avaliar a incerteza dos parâmetros.

Cenários alternativos[30]

Taxa de desconto
0% e 10% para custos e desfechos

Horizonte temporal
20 e 30 anos de seguimento

SG de P+L versus sunitinibe
HR de 0,79, em substituição a 0,70

Desperdício de dose
Exclusão do desperdício no custo do tratamento

Utilidades
Por tempo até a morte, em vez de estado de saúde

[30] Relatório de avaliação econômica em saúde. MSD. Ago/2026. Seção 1.2.11, Tabela 18.

SG: sobrevida global. P+L: pembrolizumabe + lenvatinibe. HR: hazard ratio.

Confidentia
l

Resultados - P+L oferece maior valor econômico nos limiares avaliados

100%

das iterações favorecem P+L em custo-efetividade

Na faixa de R$ 0–200 mil por QALY apresentada na curva de aceitabilidade.

≈ R$ 841 mil – custo-minimização

≈ R$ 1,8 milhão / QALY

Custo adicional com C+N por QALY incremental versus P+L no caso-base (ICER: R$ 1.778.257).

INMB: +R$ 508–796 mil

A economia com P+L supera o valor monetário da perda de efetividade modelada, nos limiares correspondentes ao INMB apresentado.

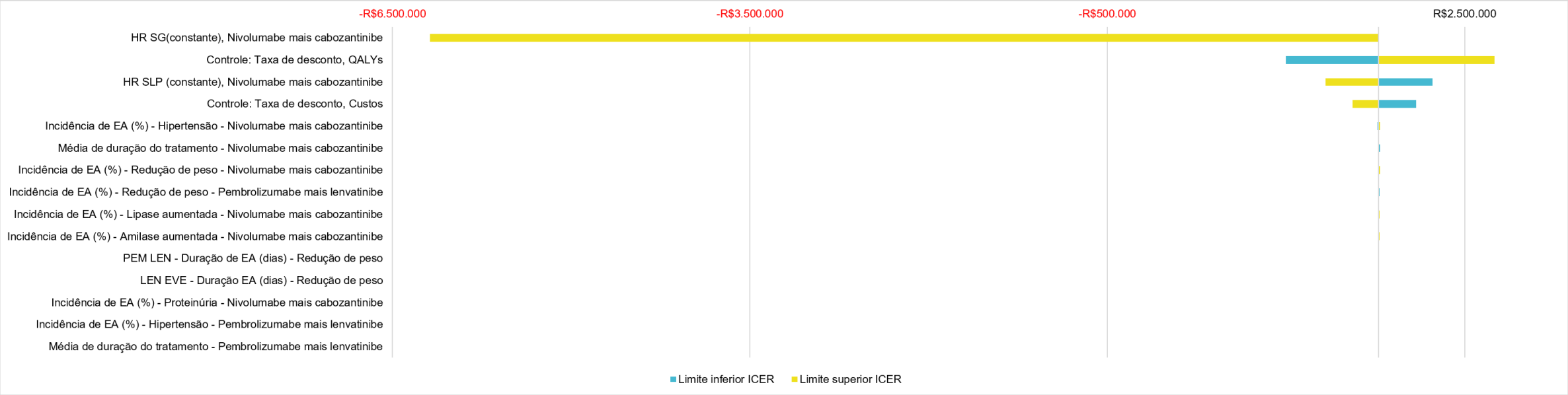
Desfechos	P+L	N+C	Incremental
Custo total	R$1.628.109,10	R$2.469.588,64	-R$841.479,54
AVAQs	4,27	4,74	-0,47
AVs	5,36	5,96	-0,60
RCUI (R$ / AVAQ ganho)			R$1.778.257

Compatível com custo-efetividade

Em 18,5% das iterações, P+L é dominante. No caso-base, a economia de R$ 841 mil por paciente compensa −0,47 QALY nos limiares avaliados.

Confidentia
l

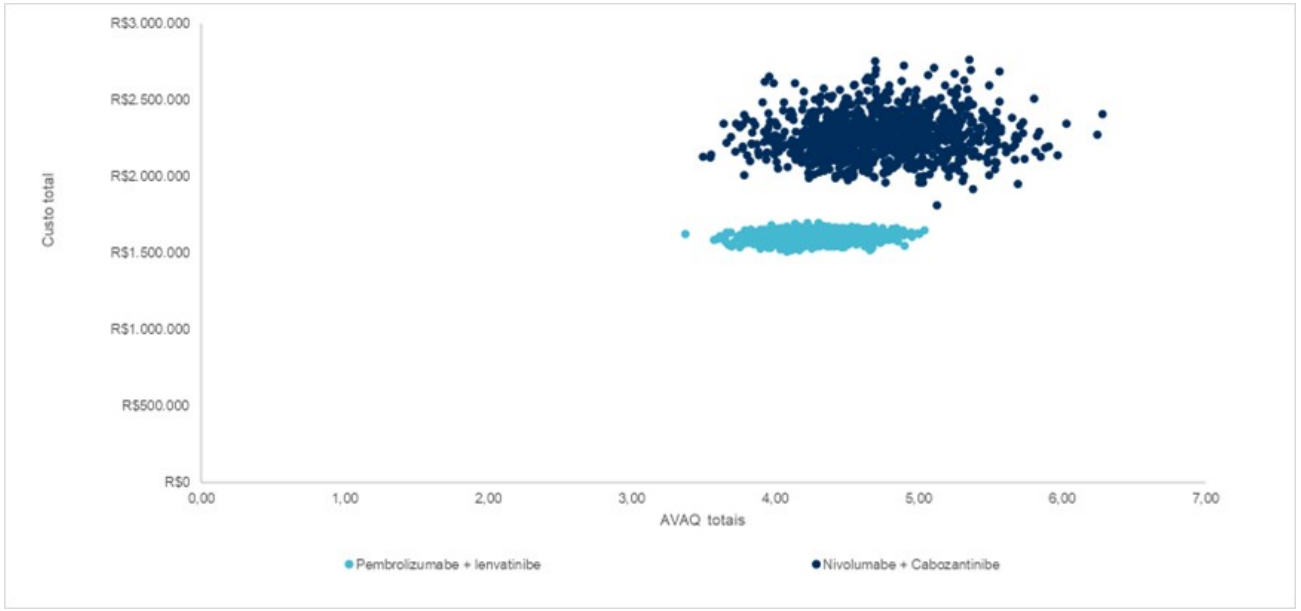
Análise de sensibilidade determinística



Os parâmetros de maior impacto nos resultados relacionam-se a eficácia de N+C e à taxa de desconto aplicada aos custos e QALYs. Os demais parâmetros não impactaram significativamente os resultados da análise.

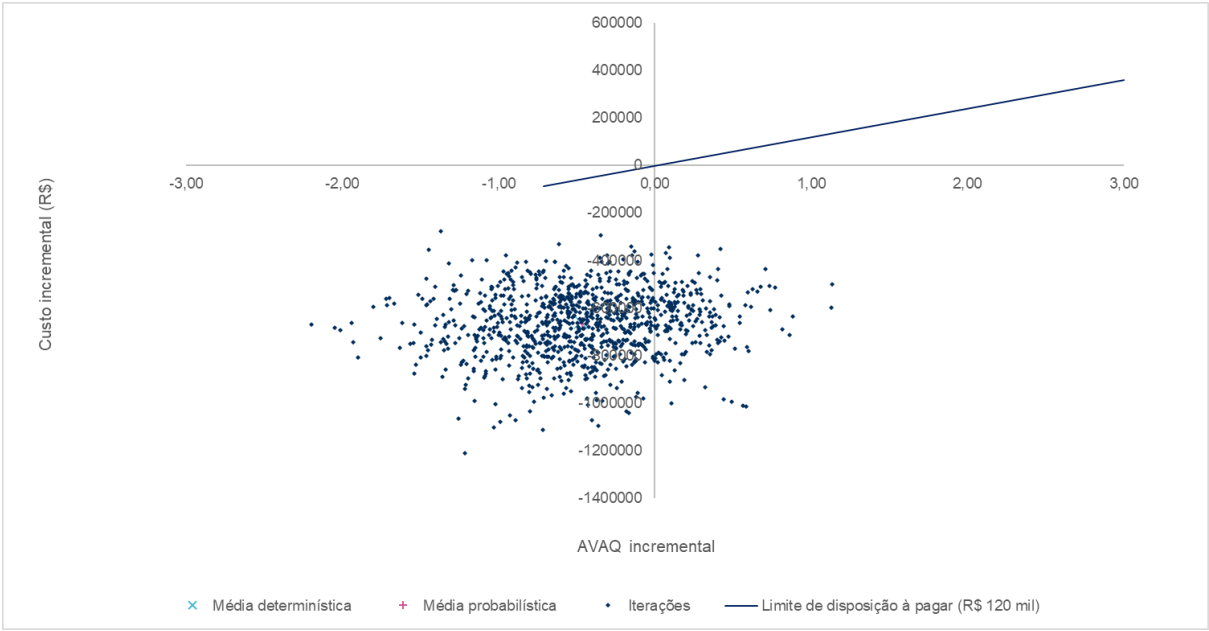
Confidentia
l

Análise de sensibilidade probabilística



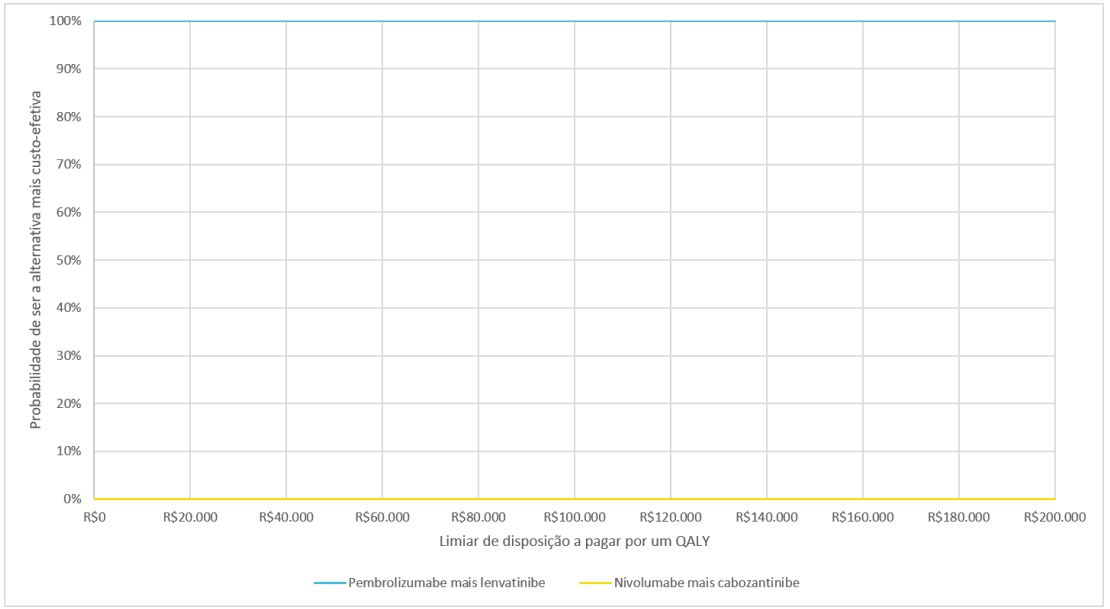
Custo-efetividade para cada tratamento

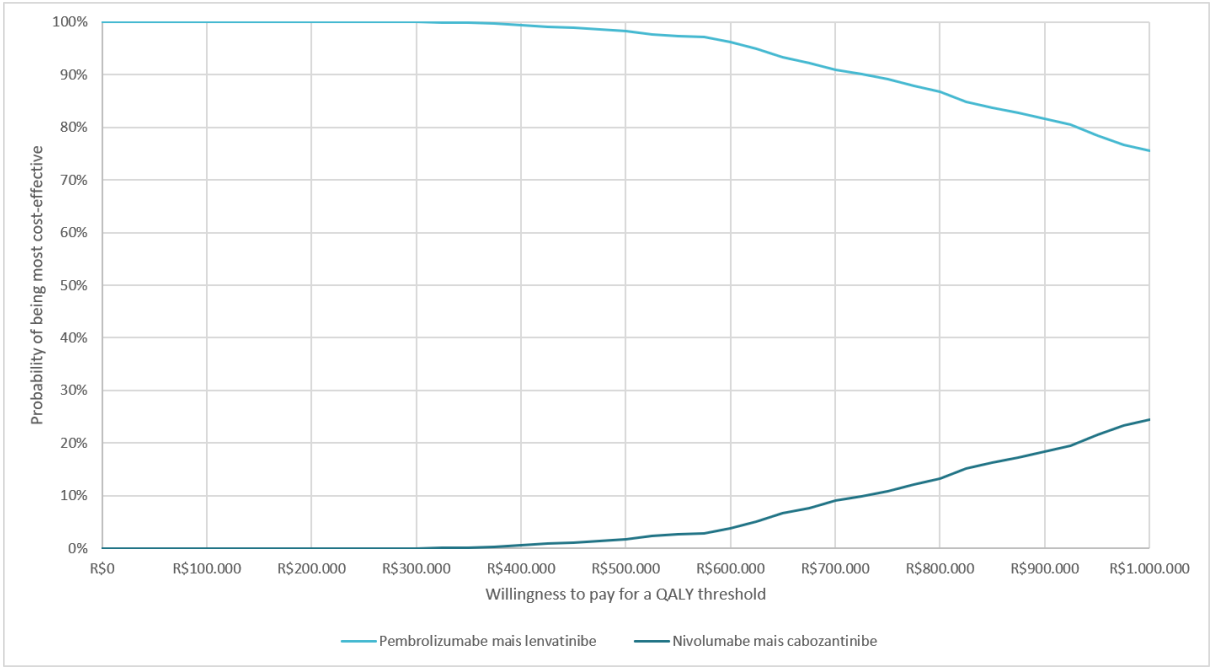
Custo-efetividade incremental



Confidentia
l

Curvas de aceitabilidade





A curva de aceitabilidade da Figura 11 sugere que P+L é uma tecnologia custo-efetiva em relação a N+C, **independentemente do limar de custo-efetividade utilizado.**

Confidentia
l

Análise de Cenários

Rank	Cenário	Custo incremental	AV incremental	AVAQ incremental	RCUI	ΔRCUI (em relação ao Caso base
1	**Taxa de desconto – 10%**	-R$738.252	-0,386	-0,306	**R$2.412.617**	R$634.360
2	**Taxa de desconto – 0%**	-R$990.044	-1,068	-0,843	**R$1.174.748**	-R$603.509
3	**HR P+L *vs.* sunitinibe - SG**	-R$839.978	-0,487	-0,386	**R$2.178.003**	R$399.746
4	**Tratamento subsequente (ECR)**	-R$741.211	-0,598	-0,473	**R$1.566.364**	-R$211.893
5	**Horizonte temporal – 20 anos**	-R$665.581	-0,533	-0,422	**R$1.577.954**	R$167.111
6	**Taxa de desconto – 6%**	-R$817.978	-0,543	-0,430	**R$1.903.936**	R$125.679
7	**Abordagem da aplicação dos valores de utilidade**	-R$841.480	-0,598	-0,505	**R$1.667.500**	-R$110.757
8	**Horizonte temporal – 30 anos**	-R$841.286	-0,588	-0,465	**R$1.809.660**	R$31.403
9	**Exclusão de desperdício**	-R$853.746	-0,598	-0,473	**R$1.804.180**	R$25.923
10	**Apenas hospitalização como EA**	-R$841.379	-0,598	-0,473	**R$1.778.046**	-R$212

Nenhum dos parâmetros avaliados foi capaz de modificar a tendência do resultado do cenário base – **P+L é custo-efetivo em todos os cenários.**

Confidencia
l

Análise de Impacto Orçamentário

Haliton Junior – Diretor associado de estratégia de acesso oncologia

Out/2026

Confidentia
l

Análise de impacto orçamentário: métodos

População da AIO[39]

Adultos com confirmação histológica ou citológica de carcinoma de células renais e doença avançada documentada, sem tratamento prévio, alinhados ao KN-581.

Perspectiva[39]

Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Intervenção e comparadores[23,39]

Intervenção: pembrolizumabe + lenvatinibe (P+L).

Comparadores: sunitinibe, pazopanibe e nivolumabe + cabozantinibe, considerados na participação de mercado independentemente do risco IMDC.

Horizonte temporal[39,40]

5 anos

Conforme as diretrizes metodológicas de AIO do Ministério da Saúde.

[23] ANS. Anexo II: Diretrizes de Utilização. [39] Relatório de análise de impacto orçamentário. MSD. Ago/2026, seções 1.2.1–1.2.4.

[40] Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário. 2012. AIO: análise de impacto orçamentário.

Confidentia
l

AIO: cenário referência e cenário projetado

Cenário referência[39]

Sem incorporação de P+L ao Rol. Os tratamentos disponíveis mantêm participação de mercado fixa, refletindo o cenário corrente da saúde suplementar.

Cenário projetado[39]

Com incorporação de P+L ao Rol. A participação da combinação evolui ao longo de cinco anos e modifica a participação dos demais tratamentos.

Impacto orçamentário incremental[39]

Custo projetado – custo referência, por ano e acumulado em cinco anos.

Custos considerados no modelo[39]

Medicamentos, administração, exames de imagem e bioquímicos, consultas, trat. Subsequente, contorno de EA, fim de vida

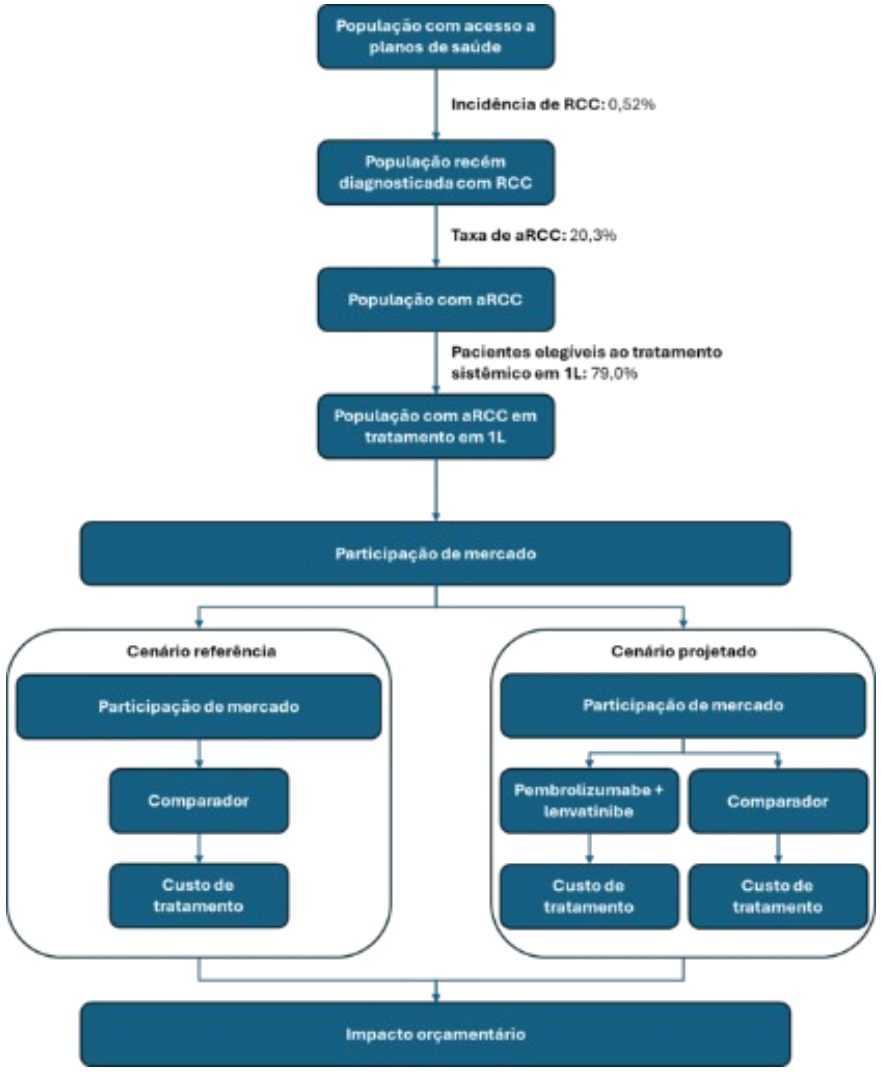


Figura 1. Estrutura do modelo. Reprodução do documento.[39]

[39] Relatório de análise de impacto orçamentário. MSD. Ago/2026. Seção 1.2.5, Figura 1. AIO: análise de impacto orçamentário.

Confidentia
l

AIO: população elegível e participação de mercado

Cenário atual do modelo: tratamentos independentemente do risco IMDC[39]

90% cabozantinibe + nivolumabe 5% pazopanibe 5% sunitinibe

Tabela 1. Funil epidemiológico e pacientes previstos para P+L[39]

Parâmetro	Base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Beneficiários de planos de saúde	52.331.258	52.331.258	52.603.381	52.876.918	53.151.878	53.428.268
Incidência de CCR (por 100 mil)	5,15	2.695	2.709	2.723	2.737	2.751
Com doença avançada/metastática	20,3%	547	550	553	556	559
Em tratamento ativo em 1ª linha	79%	432	434	437	439	441
População elegível	**—**	**432**	**434**	**437**	**439**	**441**
Pacientes com P+L no cenário proposto*	**—**	**130**	**152**	**175**	**198**	**221**

Cenário proposto: P+L com 30%, 35%, 40%, 45% e 50% nos anos 1–5.
N+C diminui de 60% para 40%. Pazopanibe e sunitinibe mantêm 5% cada.[39]

[39] Relatório de análise de impacto orçamentário. MSD. Ago/2026. Seções 1.2.6–1.2.7, Tabelas 1–3.

*Pacientes elegíveis × participação de P+L, P+L: pembrolizumabe + lenvatinibe. N+C: nivolumabe + cabozantinibe.

Confidentia
l

AIO: análise de sensibilidade

Análise de cenários para avaliar a sensibilidade do impacto orçamentário às premissas do modelo.[39]

Dois parâmetros variados[39]

Incidência de RCC

±10% em relação ao cenário referência:
4,63 a 5,66 casos por 100 mil habitantes.

Participação de mercado

Três trajetórias de adoção de P+L:
difusão lenta, rápida e máxima.

Tabela 12. Cenários de participação de mercado de P+L[39]

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Difusão lenta	10%	15%	20%	25%	30%
Difusão rápida	40%	45%	50%	55%	60%
Difusão máxima	100%	100%	100%	100%	100%

[39] Relatório de análise de impacto orçamentário. MSD. Ago/2026. Seção 1.2.9, Tabela 12.

RCC: carcinoma de células renais. P+L: pembrolizumabe + lenvatinibe.

Confidentia
l

AIO: Resultados

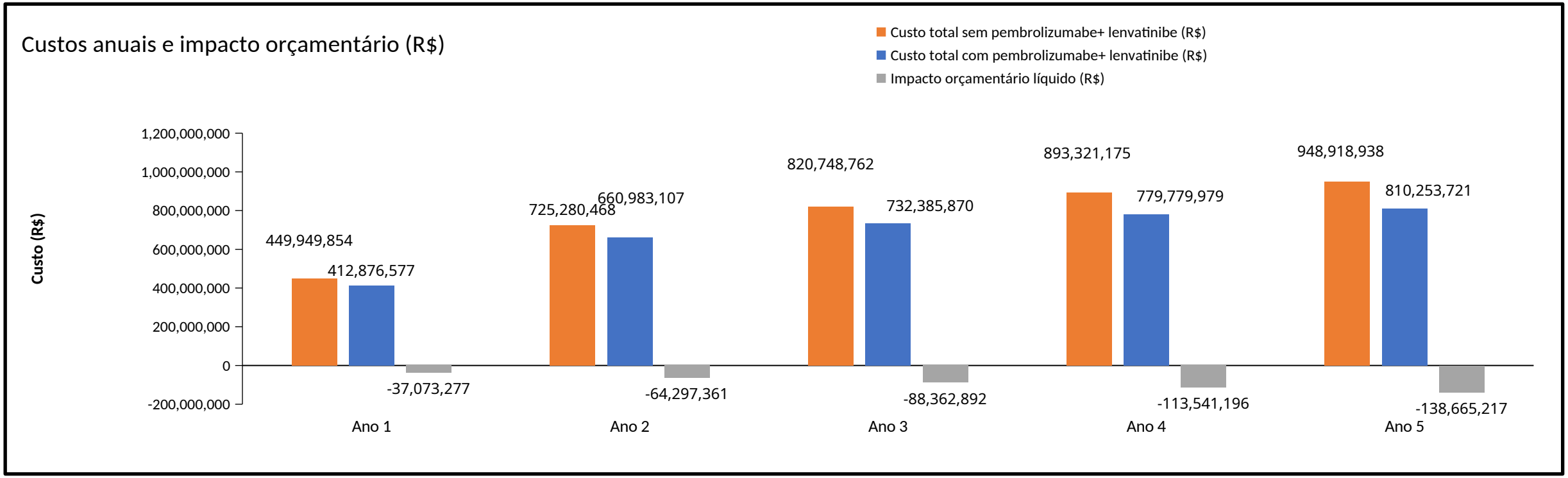


Tabela 15. Análise de cenários: impacto acumulado em 5 anos (R$)[39]

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Incidência de RCC (4,63 a 5,66)	−397.342.310	−485.735.955
Participação de mercado: difusão lenta	−209.315.095	
Participação de mercado: difusão rápida	−558.252.367	
Participação de mercado: difusão máxima	−829.002.664	

-442 MM
(-209 MM to -829 MM)

[39] Relatório de análise de impacto orçamentário. MSD. Ago/2026. Seção 1.4.2, Tabela 15. Valores negativos representam economia.

Confidentia
l

Pembrolizumabe + lenvatinibe: recomendações de agências de ATS

O PTC registra incorporação em quatro sistemas de saúde para o tratamento de primeira linha do carcinoma renal avançado ou metastático.[19–22]



PBS

Austrália, 2022

Primeira linha do CCR de células claras localmente avançado irressecável e/ou metastático (estágio IV).[19]



CDA-AMC

Canadá, 2022

Adultos com CCR avançado, sem possibilidade de cirurgia curativa ou radioterapia, ou metastático, sem terapia sistêmica prévia para CCR metastático.[20]



SMC

Escócia, 2022*

Primeira linha em adultos com CCR localmente avançado irressecável e/ou metastático.[21]



NICE

Reino Unido, 2023

Primeira linha em adultos com CCR localmente avançado irressecável e/ou metastático.[22]

Status e indicações conforme a seção 3.3 e a Tabela 7 do PTC. As condições locais de acesso devem ser observadas.[4]

[4] PTC MSD, seção 3.3 e Tabela 7. [19] PBS. Pembrolizumab plus lenvatinib – RCC. 2022. [20] CDA-AMC. Lenvatinib and pembrolizumab. 2022.
[21] Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumab + lenvatinib. [22] NICE. Lenvatinib with pembrolizumab (TA858). 2023.
*SMC: Tabela 7 informa 2022, bibliografia do PTC informa 2025. ATS: avaliação de tecnologias em saúde.

Confidentia
l

Conclusões: valor clínico e econômico de P+L

Sinais clínicos favoráveis a P+L[25,26]

Eficácia e segurança semelhantes nos desfechos avaliados versus N+C. Estimativas médias favorecem P+L em SLP/PFS (HR 0,81) e resposta (RR 1,29), sem diferença estatística.

100% de iterações custo-efetivas[30]

INMB positivo de R$ 508 mil a R$ 796 mil: a economia supera o valor monetário da perda de efetividade nos limiares avaliados.[30,38]

≈19% de iterações dominantes[30]

Em 18,5% das simulações, P+L combina menor custo e maior efetividade. O resultado reforça seu potencial econômico.

R$ 841 mil de economia por paciente[30]

Uma potencial análise de custo-minimização pode ser considerada como cenário complementar, com o pressuposto de equivalência clínica. A diferença de custos é R$ 841.479,54, a favor de P+L.[30,38]

R$ 209–829 milhões[39]

de economia acumulada em 5 anos

AIO com premissas de mercado e adoção gradual de P+L (30–50%) no caso-base, conservadora frente à difusão máxima. A faixa vai da difusão lenta à hipótese de 100% de adoção já no ano 1.[39]

[25] Wang et al. Int Immunopharmacol. 2024;131:111884. [26] Schmidinger et al. Target Oncol. 2025;20:375–387. [30] Relatório. ACE. MSD, 2026.

[38] Klok e Postma. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2004;4(6):599–601. [39] Fahham e Murta. AIO. MSD, 2026. P+L: pembrolizumabe + lenvatinibe. N+C: nivolumabe + cabozantinibe.

Confidentia
l

Referências

1. Ferlay et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. IARC. Dados de 2022 citados na apresentação. Acesso
2. Galsky MD, Vogelzang NJ. Outcomes and prognosis in advanced renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2007;7(6):839–845. Acesso
3. Lorente D et al. Revisión sistemática de los factores pronósticos del carcinoma renal. Actas Urol Esp. 2017;41(4):215–225. doi:10.1016/j.acuro.2016.08.003.
4. MSD. Parecer Técnico-Científico: pembrolizumabe + lenvatinibe em CCR avançado. 2026. Arquivo: ptc_rcc_msd.docx. Documento interno, sem link público informado.
5. Heng DY et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(34):5794–5799. Acesso
6. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Risk Calculator e instruções de uso. Acesso em 12 out. 2026. Acesso
7. Kim H, Shim BY, Lee SJ, Lee JY, Lee HJ, Kim IH. Loss of Von Hippel–Lindau (VHL) Tumor Suppressor Gene Function: VHL–HIF Pathway and Advances in Treatments for Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC). Int J Mol Sci. 2021;22(18):9795. Acesso
8. Khalesi Bahabadi Z, Mirzaei M, Khosravi Shahi P. Pembrolizumab plus lenvatinib – RCC. 2022. Referência conforme PTC, sem endereço informado.
9. Eduardo da Silva C et al. Perfil epidemiológico da neoplasia renal no Brasil: um estudo ecológico multirregional. 2025. Referência e DOI incompletos no PTC.
10. Bergerot CD et al. Fear of Cancer Recurrence in Patients With Localized Renal Cell Carcinoma. JCO Oncol Pract. 2020;16(11):e1264–e1271. doi:10.1200/OP.20.00105.
11. Michaeli JC, Michaeli DT, Boch T, Albers S, Michaeli T. Socio-economic burden of disease: Survivorship costs for renal cell carcinoma. Eur J Cancer Care (Engl). 2022;31(3). doi:10.1111/ecc.13569.
12. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. KEYTRUDA® (pembrolizumabe). Bula profissional. 2025. Acesso
13. United Medical Ltda. LENVIMA® (mesilato de lenvatinibe). Bula profissional. 2025. Acesso
14. Ged Y, Lee CH. Lenvatinib plus pembrolizumab combination therapy for adult patients with advanced renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2022;22(10):1049–1059. doi:10.1080/14737140.2022.2128936
15. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos: Rim. 2025. Acesso
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. Version 1.2026. 2025. Acesso
17. Bex A et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2025 Update. Eur Urol. 2025;87(6):683–696. doi:10.1016/j.eururo.2025.02.020. Acesso
18. Powles T et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024;35(8):692–706. doi:10.1016/j.annonc.2024.05.537. Acesso
19. Ph 1015/central B 2025 05 587. (PBS).
20. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Lenvatinib and pembrolizumab. 2022. Acesso em 17 nov. 2025. cda-amc.ca/lenvatinib-and-pembrolizumab.
21. Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumab + lenvatinib. 2025, conforme bibliografia do PTC (Tabela 7: 2022). Dados bibliográficos incompletos.
22. NICE. Lenvatinib with pembrolizumab for untreated advanced renal cell carcinoma. TA858. 2023. Acesso em 9 nov. 2025. nice.org.uk/guidance/TA858.
23. ANS. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Anexo II: Diretrizes de Utilização (DUT). Versão não informada.
24. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília, 2021. Acesso
25. Wang S, Lv H, Yu J, Chen M. Immune-related adverse events associated with first-line immune checkpoint inhibitors for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2024;131:111884. Acesso
26. Schmidinger M et al. Efficacy of First-Line Treatments for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Bayesian Network Meta-analysis of Objective Response, Progression-Free Survival, and Overall Survival. Target Oncol. 2025;20:375–387. Acesso
27. Aldin A et al. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2023;6:CD013798. AMSTAR 2
28. Shea BJ et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008. Acesso
29. Izcovich A et al. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis. BMJ. 2023;381:e074495. Acesso

Confidentia
l

Referências

30. MSD. Pembrolizumabe + lenvatinibe no tratamento em primeira linha de carcinoma de células renais localmente avançado irressecável e/ou metastático independentemente da classificação de risco IMDC. Relatório de avaliação econômica em saúde. MSD. Projeto nº 2.10.2153. Agosto de 2026. Documento interno: ace_rcc_msd.docx.

31. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Apr 8;384(14):1289–1300.

32. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2014. 132 p.

33. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(9):829–841.

34. Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos. Vigência de 21 jul. 2026, conforme seção 1.2.10 do ACE. A bibliografia do documento registra 2025.

35. Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos: CBHPM 2020. São Paulo: AMB. 2020.

36. Martins Rozman L, Gonçalves Campolina A, González Patiño E, Coelho de Soárez P. Factors Associated with the Costs of Palliative Care: A Retrospective Cost Analysis at a University Cancer Hospital in Brazil. J Palliat Med. 2021;24(10):1481–1488.

37. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Relatório resumido de recomendação preliminar. UAT 193: olaparibe em monoterapia. Protocolo 2025.2.000312. Trecho sobre PF 18% fornecido pelo demandante.

38. Klok RM, Postma MJ. Four quadrants of the cost-effectiveness plane: some considerations on the south-west quadrant. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2004;4(6):599–601. doi:10.1586/14737167.4.6.599.

39. MSD. Pembrolizumabe + lenvatinibe no tratamento em primeira linha de carcinoma de células renais localmente avançado irressecável e/ou metastático independentemente da classificação de risco IMDC. Relatório de análise de impacto orçamentário. MSD. Projeto nº 2.10.2153. Agosto de 2026. Documento interno: aio_rcc_msd.docx. Seções 1.2.6–1.2.7 e 1.2.9, Tabelas 1–3 e 12.

40. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário – manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde. 2012. 76 p.

41. Motzer RJ et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. J Clin Oncol. 2024;42(11):1222–1228. doi:10.1200/JCO.23.01569.

PEMBROLIZUMABE + LENVATINIBE NO TRATAMENTO EM 1°LINHA DE CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS LOCALMENTE AVANÇADO IRRESSECÁVEL E/OU METASTÁTICO INDEPENDENTEMENTE DA CLASSIFICAÇÃO DE RISCO IMDC.

ROL – ANS
Outubro 2026

Unimed
Belo Horizonte

Mariana Michel Barbosa – Representante da Unimed do Brasil

Consultoria:

- CCATES/UFMG
- SCMED/ANVISA – OPAS

Outras fontes de remuneração:

- Especialista na UNIMED Belo Horizonte
- Professora no MBA em ATS do HAOC
- Professora substituta UFMG

Silvana M Bruschi Kelles– Representante da Unimed do Brasil

Coordenadora de ATS da Unimed-BH e Professora da PUC MInas

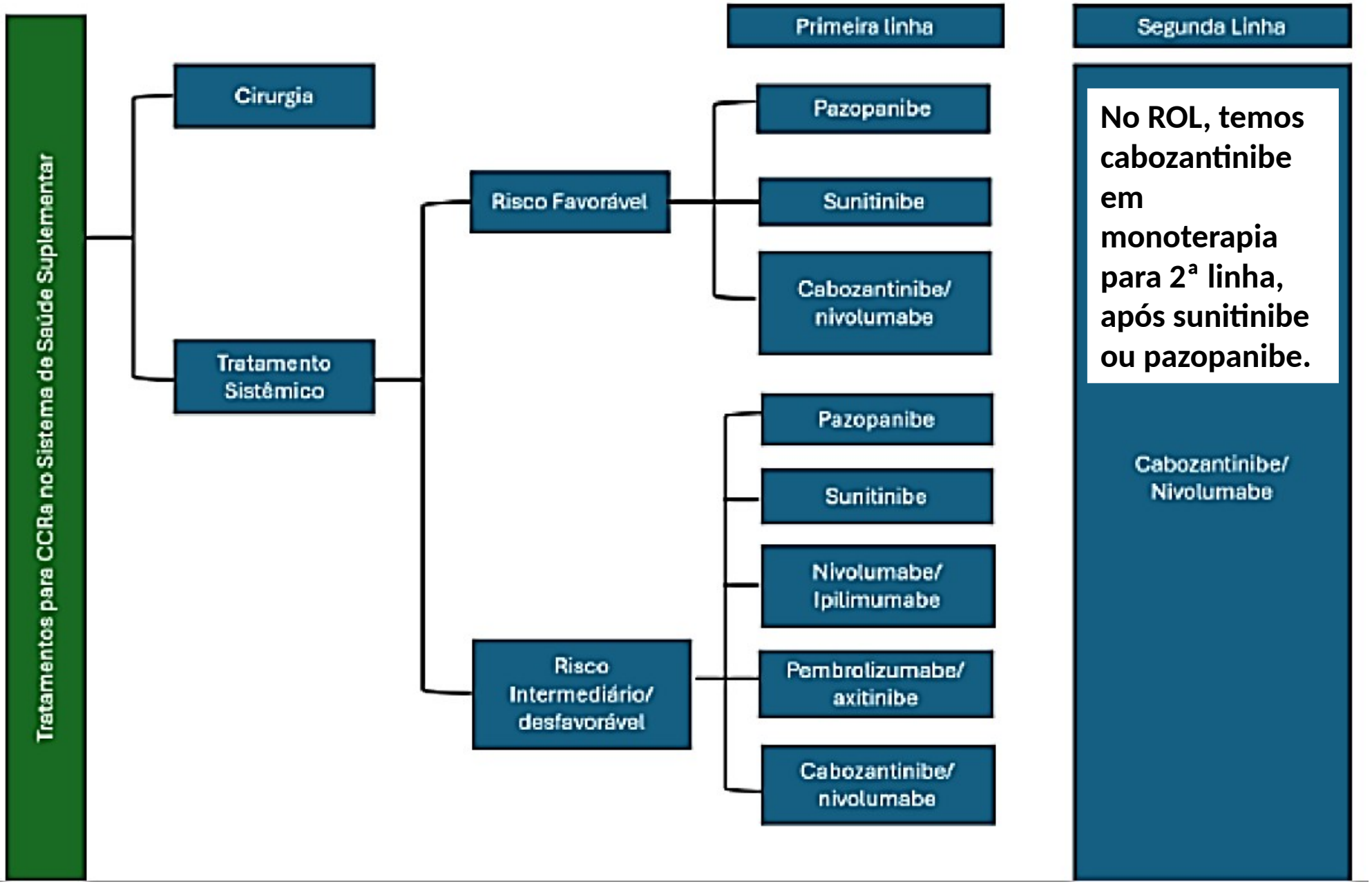
Resolução RDC 102/2000 (ANVISA)

PROPOSTA DE DUT

Proposta de Diretriz de Utilização

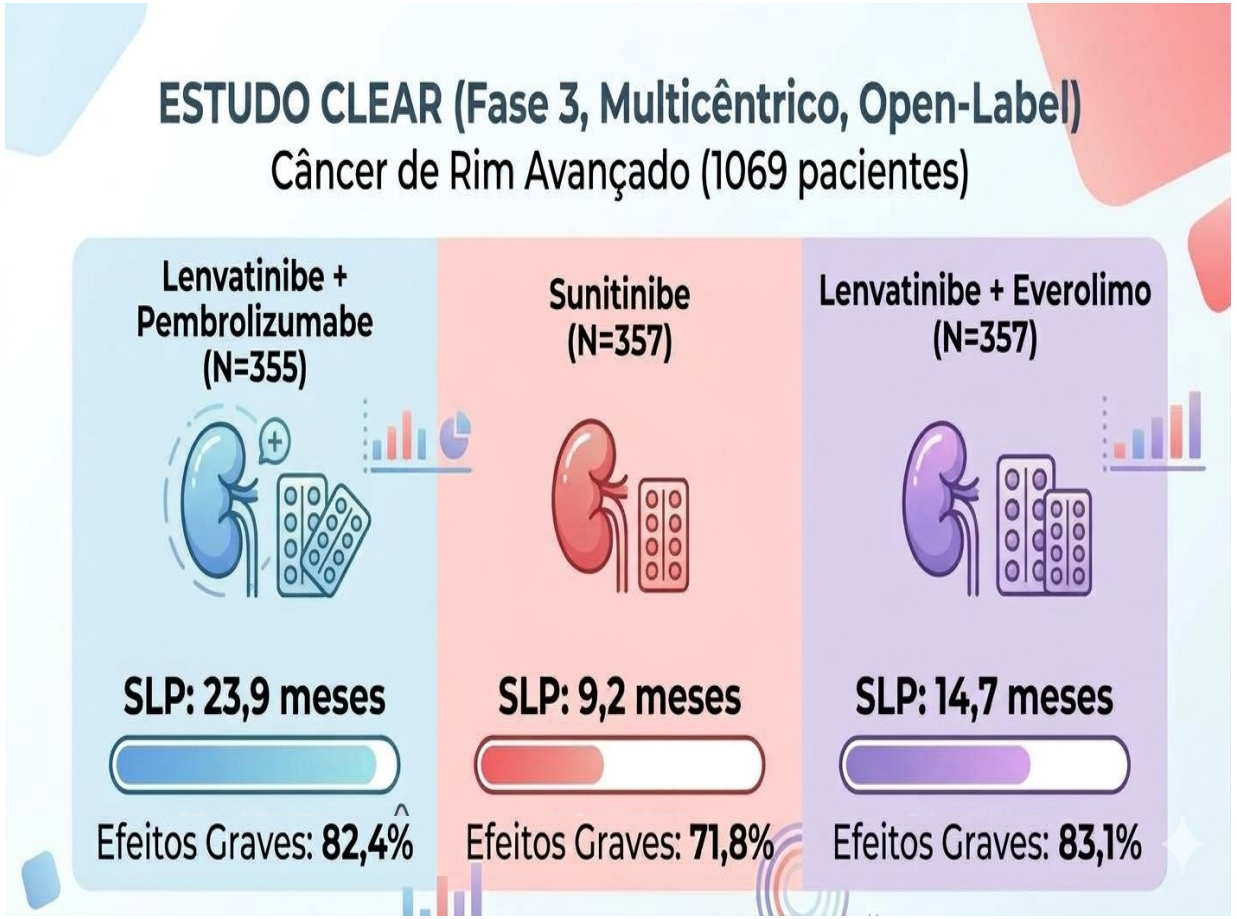
A cobertura para a terapia combinada pembrolizumabe mais lenvatinibe é obrigatória para pacientes adultos com carcinoma de células renais localmente avançado irressecável e/ou metastático, de histologia células claras, não tratados previamente, que possuam risco favorável, intermediário ou desfavorável mensurado com base em parâmetros clínicos e laboratoriais de acordo com a classificação IMDC (International Metastatic RCC Data base Consortium).

Unimed
Belo Horizonte



Qual alternativa para o paciente que progrediu, após primeira linha com a associação imuno+VEGF?

CLEAR



- **Ausência de comparação direta com**:

- nivolumabe + cabozantinibe
- nivolumabe + ipilimumabe
- pembrolizumabe + axitinibe

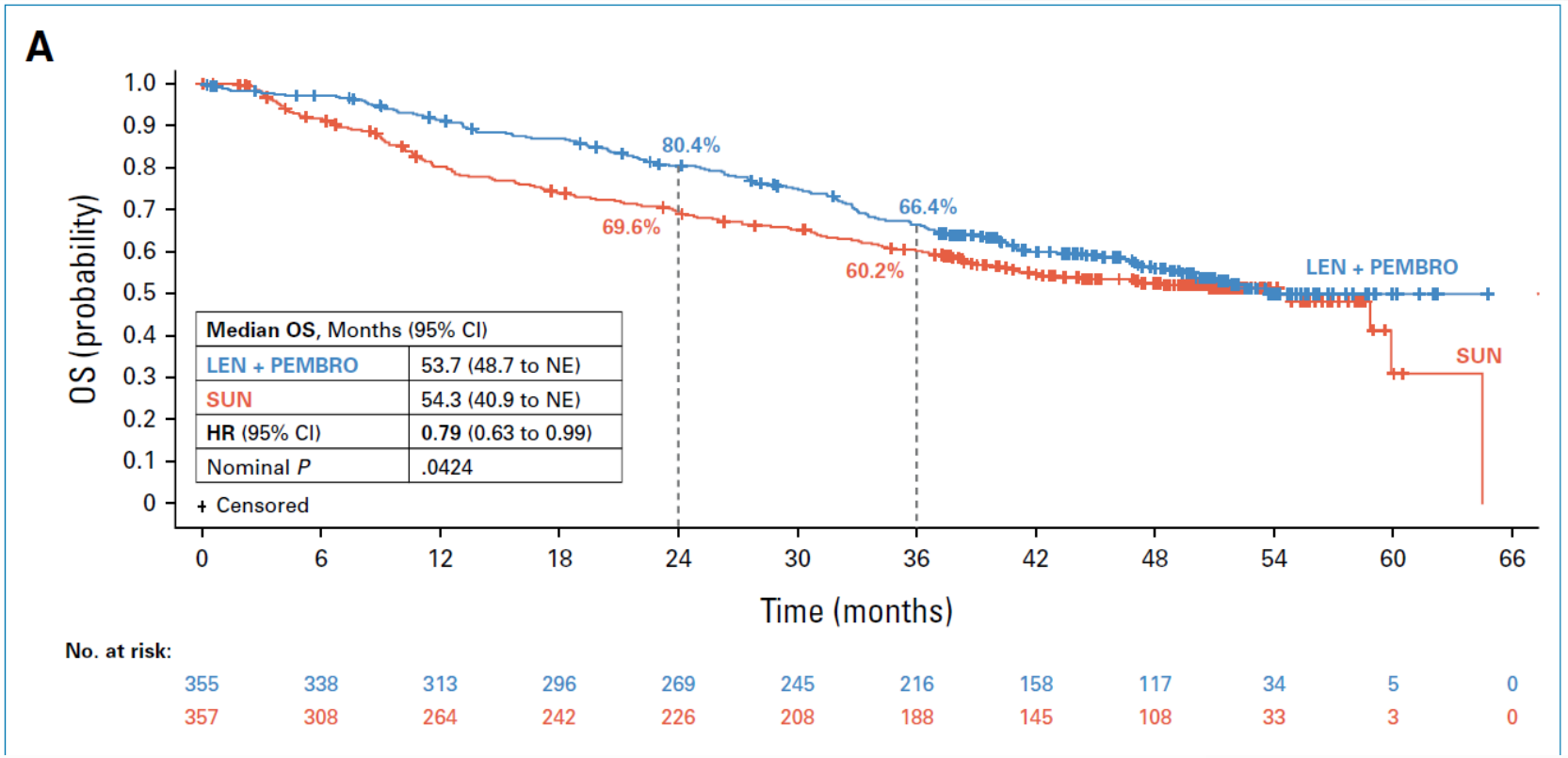
- Delineamento aberto (*open-label*);
- Alta frequência de EAG ≥3 e modificações de dose.

Estudo desenhado para demonstrar superioridade versus sunitinibe, não para demonstrar valor incremental frente às combinações imunoterápicas já disponíveis.

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035716

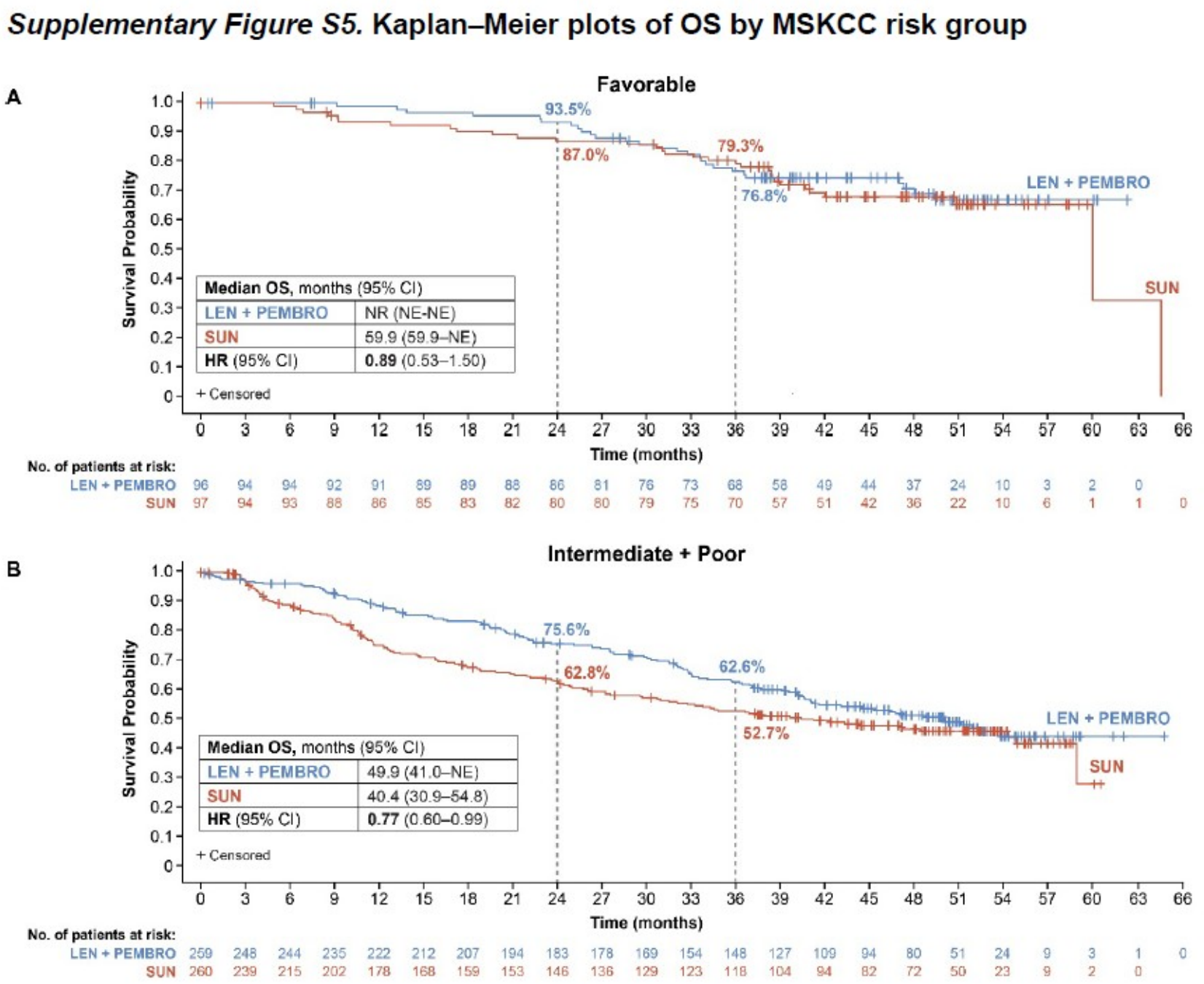
PÚBLICO

CLEAR



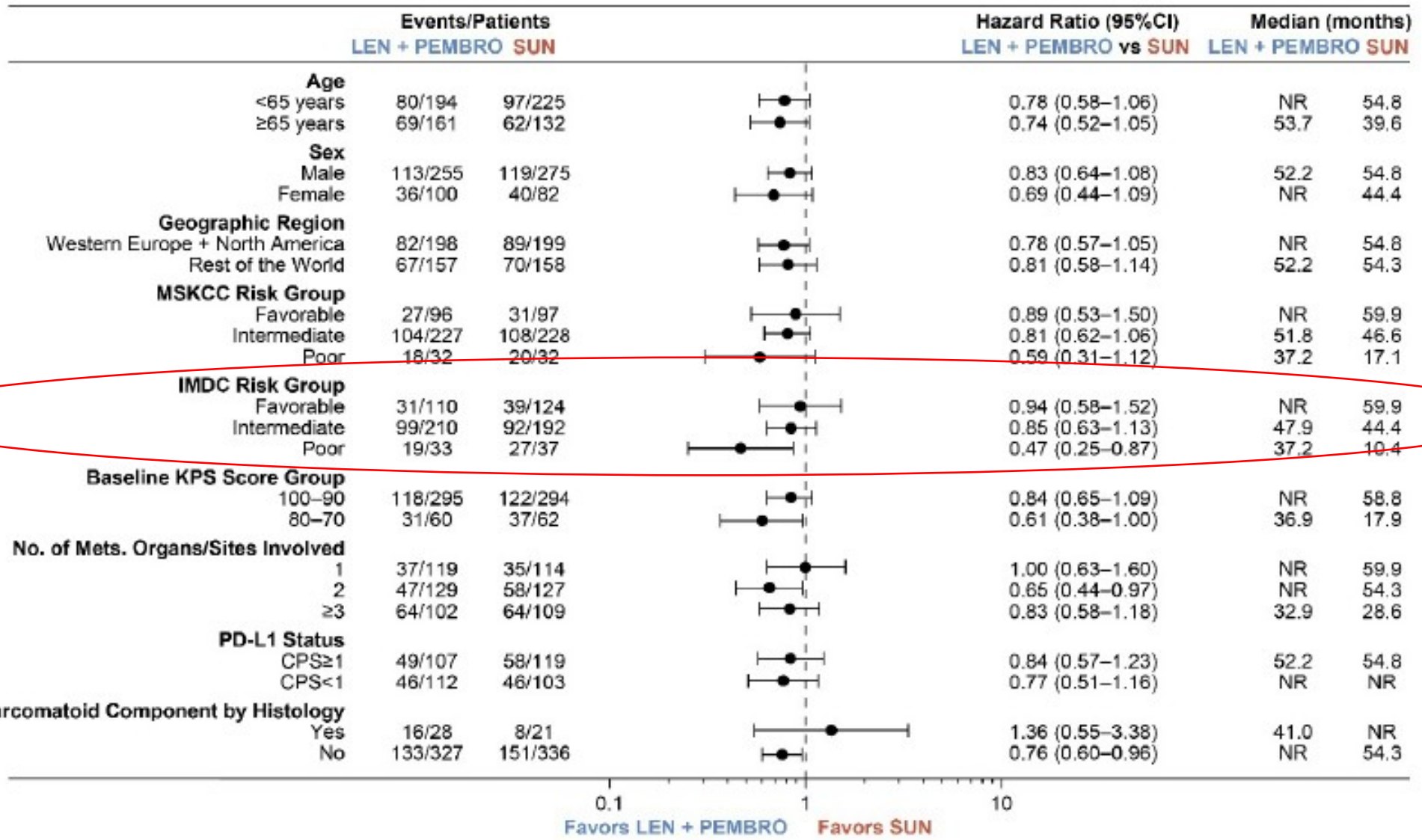
As curvas de Kaplan-Meier apresentam separação relativamente discreta ao longo do seguimento e medianas bastante semelhantes entre os grupos HR: 0,79 (IC95% 0,63 a 0,99) – Magnitude da diferença em relação ao sunitinibe: -18 dias.

Estudo Pivotal CLEAR: Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in 1L Treatment of aRCC. J Clin Oncol 42:1222-1228. 2024



Supplementary Figure S4. Subgroup (A) OS and (B) PFS analyses

A



CLEAR- Clin Oncol 42:1222-1228. 2024

Perfil de segurança

Supplementary Table S2. **Treatment-emergent adverse events of incidence ≥20% in either treatment group**

Preferred Term	Lenvatinib + Pembrolizumab (n = 352) n (%)		Sunitinib (n = 340) n (%)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Patients with any TEAEs	351 (99.7)	299 (84.9)	335 (98.5)	254 (74.7)

	Lenvatinib + Pembrolizumab	Sunitinib
Patients with any serious TEAEs[a]	194 (55.1)	122 (35.9)
Patients with any fatal TEAEs	16 (4.5)	12 (3.5)
TEAEs leading to study drug discontinuation[b]	154 (43.8)	57 (16.8)
TEAEs leading to study drug interruption[b]	288 (81.8)	192 (56.5)
TEAEs leading to dose modification[b,f]	314 (89.2)	247 (72.6)

CENÁRIO ATUAL DO ROL DA ANS e nova proposta de incorporação - o comparador foi sunitinibe.

Droga/associação	Estudo/data publicação	Tempo follow up	Benefício SG estudo – intervenção HR (IC95%)	Benefício risco IMDC estudo	Linha ROL/ perfil de risco
Cabozantinibe + nivolumabe (1ª linha)	CHECKMATE 9ER - 2025	5,6 anos	0,79 (0,65 a 0,95) Mediana 46,5 vs 35,5 m Diferença: 11 meses	Intermediário e desfavorável	1ª - favorável, intermediário, desfavorável
Ipilimumabe + nivolumabe (1ª linha)	CHECKMATE 214 – Abstract ASCO: 2025	9 anos	0,69 (0,59 a 0,81) Mediana: 46,7 vs 26 m Diferença: 26,7 meses	Intermediário e desfavorável	1ª - intermediário, desfavorável
Axitinibe + pembrolizumabe (1ª linha)	KEYNOTE 426 2025	5 anos	0,84 (0,71 a 0,99) Mediana:47,2 vs 40,8m Diferença: 6,4 meses	**Intermediário e desfavorável**	**1ª - intermediário ou desfavorável**
lenvatinibe + pembrolizumabe (1ª linha)	Clear trial – 2024 – Término previsto 03/2027	4 anos	0,79 (0,63 a 0,99) Mediana: 53,7 vs 54,3m Diferença: -18 dias	**desfavorável**	1ª - favorável, intermediário, desfavorável

COMPARADORES
Viés no grupo controle

JAMA Network | Open

Original Investigation | Oncology

Use of Second-line Immunotherapy in Control Arms of Randomized Clinical Trials in Kidney Cancer
A Systematic Review

John Sharp, MD[1]; Ali Raza Khaki, MD, MS[2]; Vinay Prasad, MD, MPH[3,4]

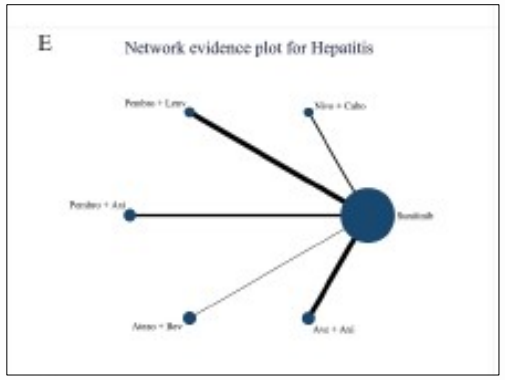
Revisão sistemática, incluídos 5.478 pacientes, CCR de primeira linha que compararam imunoterapia combinada com sunitinibe:

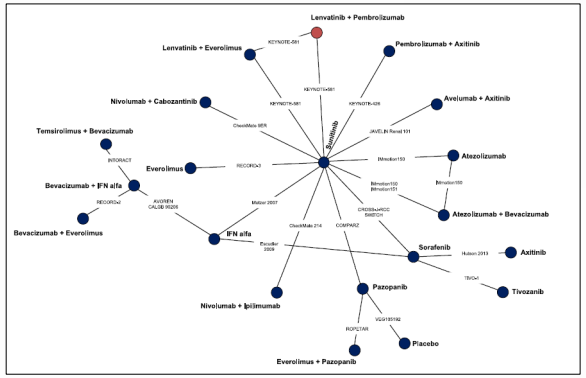
Só **45,0%** dos pacientes do braço de controle que interromperam o tratamento desse braço **receberam imunoterapia** em linhas subsequentes.

Significado: O uso de imunoterapia após o tratamento previsto no protocolo entre os pacientes do braço de controle foi baixo, o que pode **superestimar o benefício clínico** do esquema combinado com imunoterapia.
O uso adequado de tratamento após o protocolo é essencial para responder qual a melhor estratégia: **tratamento combinado ou sequencial**.

ESTUDOS ENVIADOS PELO SOLICITANTE

	Título e ano	Tipo de estudo	Incluído
1.	Efficacy of first-line treatments for advanced renal cell carcinoma: A Bayesian network meta-analysis of objective response, progression-free survival, and overall survival, 2024	Revisão Sistemática com metanálise em rede	NÃO
2.	Efficacy of First-Line Treatments for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Bayesian Network Meta-analysis of Objective Response, Progression-Free Survival, and Overall Survival		
3.	Immune-related adverse events associated with first-line immune checkpoint inhibitors for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network *meta*-analysis	Revisão Sistemática com metanálise em rede	NÃO
4.	Supplementary Materials		



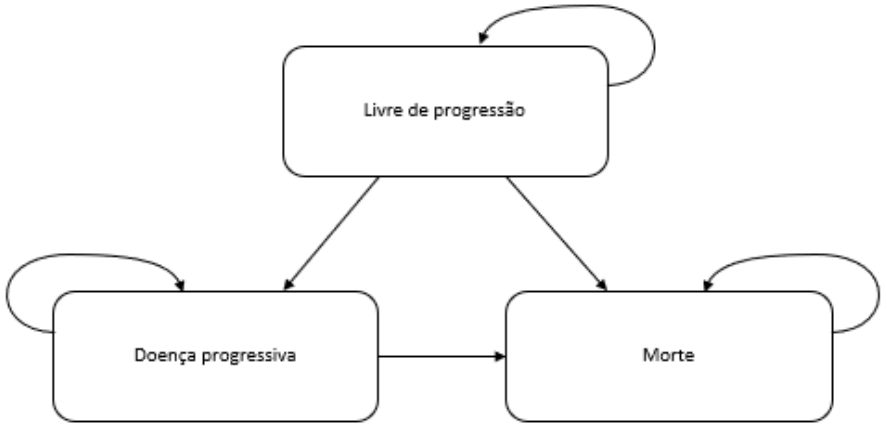


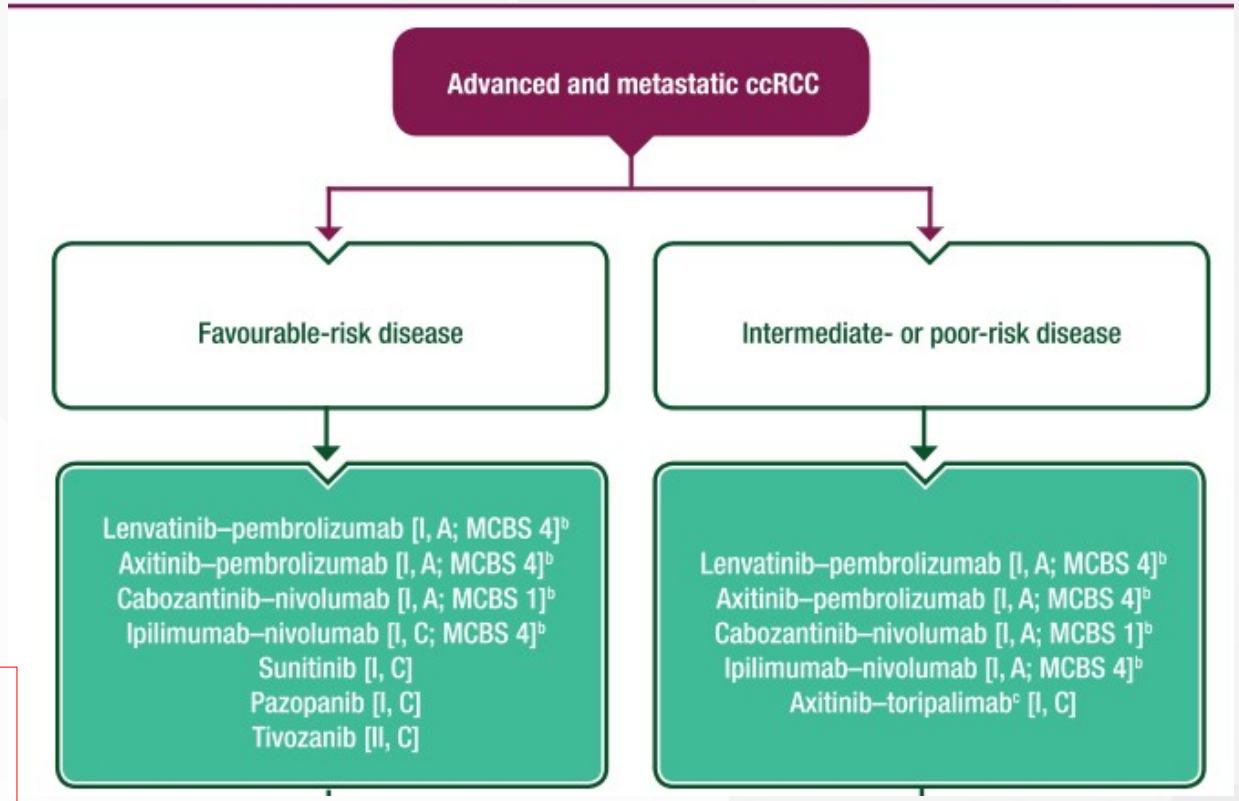
Sem circuito fechado → não é possível testar consistência (ou seja, não se sabe se evidência direta e indireta concordariam)

PÚBLICO

Unimed Belo Horizonte

AVALIAÇÃO ECONÔMICA





Nem todas as combinações imunoterápicas apresentam a mesma magnitude de benefício clínico segundo a ESMO-MCBS

A escolha de cabozantinibe + nivolumabe como principal comparador pode não refletir a alternativa de maior valor clínico atualmente disponível no sistema, limitando a relevância decisória dos resultados apresentados.

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS)

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Tecnologias	Custo mensal (considerando preço CMED PF ICMS 18%)
Pazopanibe	R$ 15.015,11
Sunitinibe	R$ 21.022,14
Pembrolizumabe + Axitinibe	R$ 69.825,17
Nivolumabe + Cabozantinibe	R$ 99.714,61
Nivolumabe + ipilimumabe	R$ 105.294,58

Comparador do estudo pivotal

Comparador da ACE

≈ 5 VEZES

A escolha do comparador influencia diretamente os resultados da avaliação, o que pode ter contribuído para a demonstração de economia.

Unimed Belo Horizonte

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Tabela 9. Valores de utilidade por estado de saúde.

Parâmetro	Utilidade
Pré-progressão (em tratamento)	0,818
Pré-progressão (sem tratamento)	0,813
Progressão (em tratamento)	0,806
Progressão (sem tratamento)	0,783

Fonte: elaboração própria.

Table 3 Mean utility values stratified by age group

Age	N	Mean	Sd
18–19	321	0.873	0.13
20–24	675	0.876	0.13
25–29	747	0.859	0.148
30–34	728	0.85	0.151
35–39	649	0.834	0.155
40–44	615	0.817	0.179
45–49	613	0.801	0.182
50–54	574	0.765	0.187
55–59	487	0.762	0.198
60–64	365	0.761	0.212
Total	5774	0.824	0.172

- Pacientes com câncer renal metastático em tratamento apresentaram utilidades superiores às observadas na população brasileira saudável da mesma faixa etária.

⇩

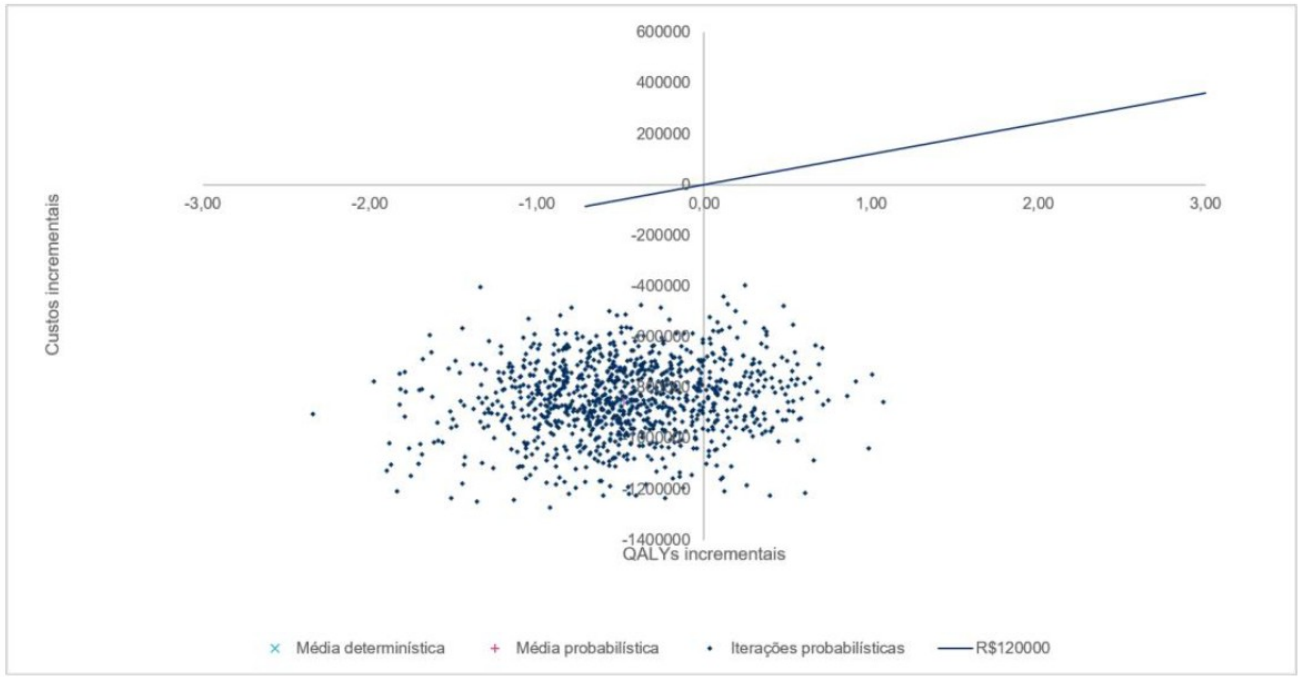
Esse pressuposto tende a maximizar artificialmente os ganhos em QALY

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Tabela 20. Resultado agregados da análise de custo-efetividade.

Desfechos	P+L	N+C	Incremental
Custo total	R$1.628.109,10	R$2.469.588,64	-R$841.479,54
AVAQs	4,27	4,74	-0,47
AVs	5,36	5,96	-0,60

Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental – P+L *vs.* N+C.



Fonte: Elaboração própria.

Questão ético-alocativa: decisão implica discutir se é aceitável substituir uma tecnologia mais efetiva por outra menos efetiva em função da redução de custos.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

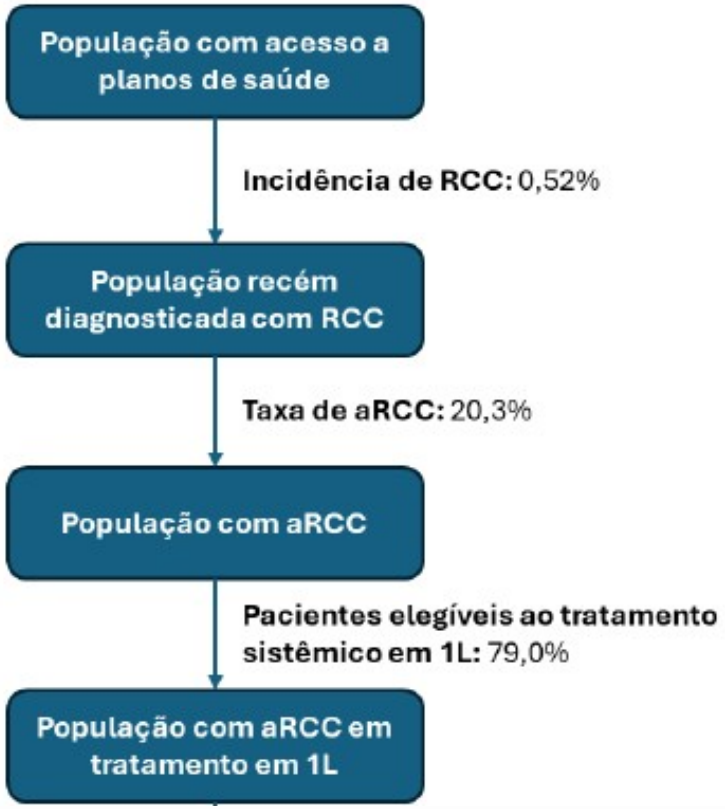


Tabela 1. Funil epidemiológico.

Parâmetro	Base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Beneficiários de planos de saúde (3)	52.331.258	52.331.258	52.603.381	52.876.918	53.151.878	53.428.268
Incidência de carcinoma de células renais (por 100 mil) (4)	5,15	2.695	2.709	2.723	2.737	2.751
Com doença avançada/metastática (5)	20,3%	547	550	553	556	559
Em tratamento ativo em 1L (6)	79%	432	434	437	439	441
População elegível		**432**	**434**	**437**	**439**	**441**

Fonte: elaboração própria.

Abordagem *top-down* sem calibração com dados aferidos → **potencial superestimação** da população-alvo e, consequentemente, da **magnitude dos resultados econômicos**.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tabela 2. Cenário Referência.

Regimes de tratametno	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
P+L	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Sunitinibe	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%
Pazopanibe	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%
N+C	90,00%	90,00%	90,00%	90,00%	90,00%

Fonte: elaboração própria. P+L: pembrolizumabe + lenvatinibe; N+C: nivolumabe + cabozantinibe.

Resultados econômicos **altamente dependentes** da premissa de 90% de participação de mercado do nivolumabe + cabozantinibe em ambiente que existem diversas opções consolidadas, não avaliada em análise de sensibilidade.

Unimed Belo Horizonte

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tabela 3. Cenário Projetado.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
P+L	30,00%	35,00%	40,00%	45,00%	50,00%
Sunitinibe	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%
Pazopanibe	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%
N+C	60,00%	55,00%	50,00%	45,00%	40,00%

Fonte: elaboração própria. P+L: pembrolizumabe + lenvatinibe; N+C: nivolumabe + cabozantinibe.

Tabela 14. Impacto orçamentário (em R$).

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030
Referência	449.949.854	1.175.230.322	1.995.979.083	2.889.300.258	3.838.219.196
Projetado	412.876.577	1.073.859.683	1.806.245.553	2.586.025.532	3.396.279.253
Incremental	-37.073.277	-101.370.638	-189.733.530	-303.274.726	-441.939.943

Fonte: elaboração própria.

Market share pouco plausível sob a perspectiva clínica, considerando a redução de efetividade frente ao N + C na própria ACE do demandante.

Unimed Belo Horizonte

AGENCIAS INTERNACIONAIS

Lenvatinib plus pembrolizumab is only cost effective when compared with nivolumab plus ipilimumab

NICE (Reino Unido) – janeiro/2023

- Diferentemente da proposta de DUT, o NICE restringiu a recomendação aos pacientes com risco intermediário ou desfavorável, não recomendando seu uso para pacientes de risco favorável por não considerá-lo custo-efetivo. Adicionalmente, a recomendação foi condicionada à disponibilização da tecnologia por meio de acordo comercial confidencial de preço.

SMC (Escócia) – maio/2022

- Aceitou L + P para uso restrito, condicionado à existência de um acordo de acesso com desconto (*Patient Access Scheme*) e à interrupção do pembrolizumabe após 2 anos de tratamento.

CADTH (Canadá) – julho/2022.

- Condicionou a incorporação de L + P a redução significativa de preço, após concluir que a tecnologia não era custo-efetiva ao preço proposto pelo fabricante.

HAS (FRANÇA) – março/2022.

- Reconheceu benefício clínico apenas versus sunitinibe.

Unimed Belo Horizonte



NÃO MOSTROU BENEFÍCIO EM SG EM PACIENTES DE RISCO FAVORÁVEL OU INTERMEDIÁRIO COMPARADO AO SUNITINIBE, COM PERFIL DE TOXICIDADE PREOCUPANTE. AS COMPARAÇÃO INDIRETAS FORAM CONSIDERADAS DE BAIXA QUALIDADE E INCERTEZAS INERENTES ÀS COMPARAÇÕES INDIRETAS.



DIFERENTEMENTE DA SUBMISSÃO À ANS, AGÊNCIAS INTERNACIONAIS AVALIARAM L + P FRENTE A MÚLTIPLOS COMPARADORES RELEVANTES, NÃO APENAS COM N + C. RESTRINGIRAM OU CONDICIONARAM A INCORPORAÇÃO DA TECNOLOGIA A PACIENTES DE RISCO DESFAVORÁVEL OU INTERMEDIÁRIO E COM ACORDOS COMERCIAIS.



RESULTADOS ECONÔMICOS DEVEM SER INTERPRETADOS COM CAUTELA, UMA VEZ QUE A ECONOMIA OBSERVADA É EXPLICADA, EM GRANDE PARTE, PELA ESCOLHA DE UM COMPARADOR DE ELEVADO CUSTO E POR PREMISSAS INCERTAS DE PARTICIPAÇÃO DE MERCADO. ADEMAIS, ESSA HIPOTÉTICA ECONOMIA É ACOMPANHADA DE PERDA DE EFETIVIDADE, INDESEJÁVEL EM UM AMBIENTE DE VÁRIAS ALTERNATIVAS JÁ DISPONÍVEIS NO ROL.

Recomendação desfavorável à inclusão do pembrolizumabe + lenvatinibe


Unimed
Belo Horizonte

UAT 216

LENVATINIBE EM COMBINAÇÃO COM PEMBROLIZUMABE PARA O TRATAMENTO EM PRIMEIRA LINHA DO CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS LOCALMENTE AVANÇADO IRRESSECÁVEL E/OU METASTÁTICO

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

56ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

21/10/2026

PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO

- **Protocolo:** 2026.2.000375
- **Proponente:** MSD BRASIL LTDA.
- **Nº UAT:** 216
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Lenvatinibe em combinação com pembrolizumabe
- **Indicação de uso em análise:** Tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma renal de células claras localmente avançado irressecável e/ou metastático, independente da classificação de risco IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium)*.

- No âmbito da saúde suplementar, no presente, cobertura relacionada ao o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma renal de células claras, localmente avançado irressecável e/ou metastático:

Cobertura no âmbito da saúde suplementar	
Risco IMDC favorável	Risco IMDC intermediário/desfavorável
▪ Sunitinibe ▪ Pazopanibe ▪ Cabozantinibe associado a nivolumabe	▪ Sunitinibe ▪ Pazopanibe ▪ Axitinibe associado a pembrolizumabe ▪ Cabozantinibe associado a nivolumabe ▪ Nivolumabe associado a ipilimumabe

- No presente, as alternativas terapêuticas disponíveis no Rol estão organizadas conforme os estratos de risco IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*).

- O risco IMDC é uma ferramenta de classificação prognóstica utilizada para avaliar pacientes com cancer renal metastático. Ajuda a prever a resposta ao tratamento e a estimar a sobrevida, além de orientar a escolha dos medicamentos mais adequados (como imunoterapias e terapias-alvo).

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – AVALIAÇÃO DE ACURÁCIA

PERGUNTA DE PESQUISA O uso de lenvatinibe associado a pembrolizumabe é eficaz e seguro para o tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma renal de células claras localmente avançado irressecável e/ou metastático, independentemente do risco IMDC, quando comparado às alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação?	
P (população)	Pacientes adultos com carcinoma renal de células claras localmente avançado irressecável e/ou metastático, independente da classificação de risco IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium).
I (intervenção)	Lenvatinibe em combinação com pembrolizumabe
C (comparador)	Risco favorável — sunitinibe, pazopanibe e nivolumabe + cabozantinibe. Risco intermediário/desfavorável — pembrolizumabe + axitinibe, nivolumabe + cabozantinibe e nivolumabe + ipilimumabe.
O (desfecho)	Primários — Sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves. Secundários — Taxa de resposta objetiva, resposta completa, eventos adversos gerais e qualidade de vida.
T (tipos de estudos)	Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise.

- Conforme o Relatório de Análise Crítica, foi selecionada **uma revisão sistemática (RS) com metanálise em rede**, de Yanagisawa et al. (2026), que reuniu **cinco ensaios clínicos de fase III e 4.206 participantes** nos braços analisados.

- A revisão sistemática publicada por Yanagisawa et al. em 2026 teve como objetivo **comparar a eficácia e a segurança de combinações de primeira linha contendo inibidores de checkpoint imunológico em pacientes com carcinoma de células renais metastático**. Os autores realizaram uma metanálise em rede com dados atualizados de seguimento de ensaios clínicos randomizados de fase III.

- Estudos incluídos na RS selecionada:

Ensaio	Combinação	Comparador	n (T/C)	Seguimento (meses)
CheckMate 9ER	Cabozantinibe + Nivolumabe	Sunitinibe	323/328	67,6
JAVELIN Renal 101	Axitinibe + Avelumabe	Sunitinibe	442/444	73,6
KEYNOTE-426	Axitinibe + Pembrolizumabe	Sunitinibe	432/429	67
CheckMate 214	Nivolumabe + ipilimumabe	Sunitinibe	550/546	99,1
CLEAR	Lenvatinibe + pembrolizumabe	Sunitinibe	355/357	49,6

Yanagisawa et al. (2026)

Estudo (NCT)	Publicação (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Principais critérios de inclusão e exclusão	Financiamento
Revisão sistemática e metanálise em rede	Yanagisawa et al., 2026 (12)	-	Revisão sistemática com metanálise em rede	Pacientes com carcinoma renal metastático sem tratamento sistêmico prévio, incluídos em 5 ECRs de fase III (17 publicações atualizadas). N=4.206 na rede, somados os braços analisados;	lenvatinibe + pembrolizumabe (CLEAR), comparado indiretamente e na rede com outros esquemas de primeira linha.	-Sunitinibe (comparador comum); -Pembrolizumabe + axitinibe; -Nivolumabe + cabozantinibe; -Nivolumabe + ipilimumabe. A rede também contém avelumabe + axitinibe (fora da PICO dos pareceristas). Pazopanibe não foi avaliado.	Desfecho primário da revisão: - Sobrevida global. Secundários: - Sobrevida livre de progressão, -Taxa de resposta objetiva, -Resposta completa - Eventos adversos relacionados ao tratamento (qualquer grau e graves)	Inclusão: ECRs de fase III de tratamentos combinados com inibidores de checkpoint imunológico para primeira linha de carcinoma renal metastático; comparação com padrão de tratamento e dados de efeitos para os desfechos previstos. Exclusão: publicações não originais, idiomas diferentes do inglês, ausência de dados necessários para extração e ausência de HR, probabilidades ou proporções. O braço lenvatinibe + everolimo do CLEAR não foi incorporado à rede.	A revisão não declara financiamento específico.

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; VO - Via oral; IV - Intravenosa

- **A rede tem o sunitinibe como comparador comum.** Entre os tratamentos da rede, avelumabe associado a axitinibe não integra os comparadores definidos na pergunta de pesquisa, uma vez que a combinação não tem cobertura estabelecida no Rol, e o pazopanibe, por sua vez, não foi avaliado.

- **O desfecho primário da revisão foi a sobrevida global**. Os desfechos secundários compreenderam sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, taxa de resposta completa e eventos adversos relacionados ao tratamento, considerados para qualquer grau e para eventos graves. **Os autores realizaram análises de subgrupos, entre elas, conforme o risco IMDC (favorável ou intermediário/desfavorável).**

- **A qualidade metodológica da RS foi considerada criticamente baixa, conforme avaliação realizada pela ferramenta AMSTAR 2.**

- Antes da apresentação dos resultados, cabe reiterar os comparadores definidos na pergunta de pesquisa do RAC:

  - **Risco IMDC favorável**
    - Sunitinibe
    - Pazopanibe
    - Cabozantinibe associado a nivolumabe

  - **Risco IMDC intermediário/desfavorável**
    - Axitinibe associado a pembrolizumabe
    - Cabozantinibe associado a nivolumabe
    - Nivolumabe associado a ipilimumabe

❑ Desfechos de eficácia - Risco IMDC favorável:

Yanagisawa et al., 2026 — metanálise em rede				
Comparação	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta objetiva	Taxa de resposta completa
Lenvatinibe + pembrolizumabe × Sunitinibe	HR: 0,94 (IC 95%: 0,58–1,52)	**HR: 0,50 (IC 95%: 0,35–0,71)**	**OR: 2,07 (IC95% 1,22–3,54)**	**OR: 5,20 (IC95%: 2,03–13,31)**
	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Moderada	**Menor risco de progressão ou morte com lenvatinibe + pembrolizumabe** **Certeza da evidência: Moderada**	**Maior chance de resposta objetiva com lenvatinibe + pembrolizumabe** **Certeza da evidência: Moderada**	**Maior chance de resposta completa com lenvatinibe + pembrolizumabe** **Certeza da evidência: Moderada**

É a única comparação direta da rede.

❑ Desfechos de eficácia - Risco IMDC favorável:

Yanagisawa et al., 2026 — metanálise em rede				
Comparação	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta objetiva	Taxa de resposta completa
Lenvatinibe + pembrolizumabe × Cabozantinibe + nivolumabe	HR: 0,87 (IC95% 0,46–1,66)	HR: 0,75 (IC95% 0,45–1,25)	OR: 0,80 (IC95% 0,34–1,89)	OR: 2,00 (IC95%: 0,47–8,51)
	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Baixa	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Baixa	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Baixa	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Muito baixa

❑ Desfechos de eficácia - Risco IMDC intermediário/desfavorável:

Yanagisawa et al., 2026 — metanálise em rede				
Comparação	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta objetiva	Taxa de resposta completa
Lenvatinibe + pembrolizumabe × Axitinibe + pembrolizumabe	HR: 0,97 (IC 95%: 0,70–1,36)	**HR: 0,63 (IC 95%: 0,46–0,86)**	**OR: 2,64 (IC 95%: 1,57–4,45)**	OR: 1,01 (IC95%: 0,35–2,96)
	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Baixa	**Menor risco de progressão ou morte com lenvatinibe + pembrolizumabe** **Certeza da evidência: Moderada**	**Maior chance de resposta objetiva com lenvatinibe + pembrolizumabe** **Certeza da evidência: Muito baixa**	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Muito baixa

❑ Desfechos de eficácia - Risco IMDC intermediário/desfavorável:

Yanagisawa et al., 2026 — metanálise em rede				
Comparação	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta objetiva	Taxa de resposta completa
Lenvatinibe + pembrolizumabe × Ipilimumabe + nivolumabe	HR: 1,07 (IC 95%: 0,79–1,45)	**HR: 0,59 (IC 95%: 0,44–0,79)**	**OR 3,35 (IC 95%: 2,04–5,48)**	OR: 0,80 (IC95% 0,29–2,19)
	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Muito baixa	**Menor risco de progressão ou morte com lenvatinibe + pembrolizumabe** **Certeza da evidência: Baixa**	**Maior chance de resposta objetiva com lenvatinibe + pembrolizumabe** **Certeza da evidência: Muito baixa**	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Muito baixa

❑ Desfechos de eficácia - Risco IMDC intermediário/desfavorável:

Yanagisawa et al., 2026 — metanálise em rede				
Comparação	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta objetiva	Taxa de resposta completa
Lenvatinibe + pembrolizumabe × Cabozantinibe + nivolumabe	HR: 1,00 (IC 95% 0,71–1,40)	HR: 0,77 (IC 95% 0,56–1,05)	OR: 1,72 (IC 95% 0,99–3,00)	OR: 1,06 (IC95%: 0,37–3,03)
	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Baixa	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Baixa	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Muito baixa	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos Certeza da evidência: Muito baixa

❑ Eventos adversos relacionados ao tratamento – População geral:

Yanagisawa et al., 2026 — metanálise em rede		
Comparação	De maior gravidade	Qualquer grau
Lenvatinibe + pembrolizumabe × Sunitinibe	**OR: 1,89 (IC 95% 1,37–2,61)**	**OR: 2,67 (IC 95% 1,30–5,48)**
	Lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos de maior gravidade que sunitinibe **Certeza da evidência: Alta**	**Lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos de qualquer grau que sunitinibe** **Certeza da evidência: Baixa**
Lenvatinibe + pembrolizumabe × Axitinibe +pembrolizumabe	**OR: 1,56 (IC 95% 1,02–2,40)**	**OR: 4,30 (IC 95% 1,47–12,61)**
	Lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos de maior gravidade que pembrolizumabe + axitinibe **Certeza da evidência: Baixa**	**Lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos de qualquer grau que pembrolizumabe + axitinibe** **Certeza da evidência: Muito baixa**
Lenvatinibe + pembrolizumabe × Ipilimumabe + nivolumabe	**OR: 3,59 (IC 95% 2,40–5,38)**	**OR: 6,67 (IC 95% 2,52–17,64)**
	Lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos de maior gravidade que ipilimumabe + nivolumabe **Certeza da evidência: Muito baixa**	**Lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos de qualquer grau que ipilimumabe + nivolumabe** **Certeza da evidência: Muito baixa**
Lenvatinibe + pembrolizumabe × Cabozantinibe + nivolumabe	OR: 1,08 (IC 95% 0,68–1,70)	OR: 0,69 (IC 95% 0,22–2,22)
	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para eventos adversos de maior gravidade Certeza da evidência: Baixa	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para eventos adversos de qualquer grau Certeza da evidência: Muito baixa

- Quanto aos achados, em resumo:

  - **Em ambos os estratos de risco IMDC**, para os desfechos de eficácia, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na comparação entre **lenvatinibe + pembrolizumabe e cabozantinibe + nivolumabe**.

  - No estrato de **risco IMDC favorável**, lenvatinibe + pembrolizumabe está associado a menor risco de progressão ou morte e a maior chance de resposta tumoral, em comparação com sunitinibe, com certeza da evidência moderada para os desfechos relatados.

  - No estrato de **risco IMDC intermediário/desfavorável**, lenvatinibe + pembrolizumabe está associado a menor risco de progressão ou morte (certeza da evidência moderada) e a maior chance de resposta tumoral objetiva (certeza da evidência muito baixa), em comparação com axitinibe + pembrolizumabe.

  - No estrato de **risco IMDC intermediário/desfavorável**, lenvatinibe + pembrolizumabe está associado a menor risco de progressão ou morte (certeza da evidência baixa) e a maior chance de resposta tumoral objetiva (certeza da evidência muito baixa), em comparação com ipilimumabe + nivolumabe.

  - Cabe destacar que **em ambos os estratos de risco IMDC, não foram, então, observadas diferenças estatisticamente significativas em sobrevida global** entre lenvatinibe + pembrolizumabe e as comparações avaliadas no RAC.

Obs.: A ausência de diferença estatisticamente significativa não demonstra equivalência entre os tratamentos. Exceto a comparação com sunitinibe, os resultados derivam de comparações indiretas, e as análises por estrato de risco IMDC foram consideradas exploratórias pelos autores da revisão.

- Quanto aos achados, em resumo (continuação):
  - Considerando a **população geral do estudo** (sem estratificação por risco IMDC), lenvatinibe + pembrolizumabe está associado a maior chance de eventos adversos relacionados ao tratamento, de qualquer grau e de maior gravidade, em comparação com sunitinibe, axitinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe.
  - Em comparação com cabozantinibe + nivolumabe, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em eventos adversos, de qualquer grau e de maior gravidade, considerando a **população geral do estudo** (sem estratificação por risco IMDC).
  - A depender da comparação, do desfecho e do estrato, a certeza da evidência foi rebaixada em função de risco de viés, evidência indireta e/ou imprecisão. Os quadros com a avaliação (GRADE) podem ser mais bem apreciados no RAC.
  - A metanálise não avaliou o desfecho qualidade de vida.
  - Não há resultados para pazopanibe, comparador pertinente no risco favorável, conforme pergunta de pesquisa formulada no RAC, pois ele não integra a rede da metanálise.

Obs.: A ausência de diferença estatisticamente significativa não demonstra equivalência entre os tratamentos. Exceto a comparação com sunitinibe, os resultados derivam de comparações indiretas, e as análises por estrato de risco IMDC foram consideradas exploratórias pelos autores da revisão.

- **Conitec**: Não foi identificada avaliação.
- **CDA (Canadá)**: recomendou reembolso com condições, incluindo elegibilidade clínica, prescrição por especialista e redução de preço.
- **NICE (Reino Unido)**: recomendou apenas para doença avançada não tratada, risco IMDC intermediário/desfavorável, quando nivolumabe + ipilimumabe seria uma alternativa terapêutica, e condicionada aos acordos comerciais.
- **SMC (Escócia**): aplicável somente no contexto do *Patient Access Scheme* (acordo de precificação e acesso para tornar medicamentos caros ou inicialmente considerados não custo-efetivos pelo SMC viáveis para o sistema de saúde), uso do pembrolizumabe limitado a dois anos.
- **HAS (França):** parecer favorável, reconheceu que os dados disponíveis não permitem definir a posição da combinação frente às demais combinações e recomendou que a escolha do tratamento seja feita em reunião multidisciplinar, considerando o perfil de tolerância e as preferências do paciente.
- **PBS (Austrália**): foi possível verificar que há listagem no PBS, com condições de uso.

Resultado dos estudos de custo-utilidade e custo-efetividade apresentados pelo PROPONENTE:

Comparador	Resultado
Nivolumabe + cabozantinibe	R$ 1.778.257,05/AVAQ R$ 1.406.305,95/AV

- Foram identificadas incertezas relevantes na extrapolação das curvas de sobrevida, na abordagem adotada para estimar, indiretamente, as curvas do comparador, e em parâmetros empregados na análise.
- A principal limitação refere-se à extrapolação, por 40 anos, das curvas de SG e SLP do estudo KN581, com seguimento ainda limitado, tornando os resultados sensíveis às distribuições paramétricas selecionadas.
- Também foram identificadas limitações na rastreabilidade dos parâmetros de custos, especialmente para tratamento subsequente e manejo de eventos adversos.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:

Itens	Resultados
Comparador:	**Sunitinibe, Pazopanibe, Nivolumabe + cabozantinibe -** (risco baixo/favorável) **Nivolumabe + cabozantinibe, Pembrolizumabe + axitinibe, Nivolumabe + Ipilimumabe -** (intermediário/desfavorável)
População-alvo:	Média anual de 109 pacientes (risco baixo/favorável) Média anual de 310 pacientes (intermediário/desfavorável)
Difusão:	De 30% a 50% no 5º ano Média anual 44 pacientes (risco baixo/favorável) Média anual 124 pacientes (intermediário/desfavorável)
Impacto orçamentário incremental:	**Risco baixo/favorável** -R$ 86,2 milhões (média anual de -R$ 17,2 milhões) **Risco intermediário/desfavorável** -R$ 73,4 milhões (média anual de -R$ 14,7 milhões)

Observações

- O proponente não descreve como foram realizadas as estimativas da demanda dos recursos considerados nos custos referentes a eventos adversos e não cita a referência que embasou a incidência destes eventos.

- As principais diferenças nos resultados obtidos no impacto orçamentário total estimados pelo proponente e pelos pareceristas são decorrentes do modelo utilizado, da escolha dos comparadores e dos custos associados que foram incluídos.

DISQUE ANS
0800 701 9656

Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

---

ans.reguladora @ANS_reguladora company/ans_reguladora @ans.reguladora ansreguladorao

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

Lista de Presença

56ª Reunião Técnica da COSAÚDE - 21/10

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANO GONCALVES E SILVA	ICTR CURITIBA
2	AILIME PERITO FEIBER HECK	COFFITO
3	ALINE DE LIMA NOGARE	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS)
4	ANA LÚCIA S M PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
5	ANA ZILLES SCHUCH	ANS
6	ANTONIO PAZIN FILHO	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA (CNI)
7	BEATRIZ AMARAL	ABRAMGE
8	BEATRIZ TORRES	BIORED BRASIL
9	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
10	CARALA VALÉRIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
12	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
13	CÁSSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CLARICE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CLAUDIA SOARES ZOUAIN	ANS
16	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISEIRCÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES
17	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
18	FLAVIA HARUMI RAMOS TANAKA	ANS
19	GRACCHO BOGEA DE MELO E ALVIM NETO	FBH

20	HALITON ALVES DE OLIVEIRA JUNIOR	MSD
21	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
22	JOAO HENRIQUE VOGADO ABRAHAO	CONASS
23	JOÃO PAULO DIAS DE ARAÚJO	ANS
24	JULIANA AMARAL DE MIRANDA	ANS
25	JULIANA MARTINHO BUSCH	UNIDAS
26	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE - CNSEG
27	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
28	MARCELO FERNANDES DE QUEIROZ	CONFEDERAÇÃO DO COMÉRCIO DE BENS, SERVIÇOS E TURISMO
29	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMED
30	MARTA SUNDFELD	ANS
31	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
32	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
33	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
34	NADIA SPADA FIORI	ABRASCO
35	NATHALIA VANESSA DE LIMA CALDAS E SOUSA	CFO
36	PERLA SACHS KINDI	ONCOGUIA
37	RENATA RODRIGUES DA CUNHA COLOMBO BONADIO	SBOC
38	SERGIO CORDEIRO DE OLIVEIRA	EXACT SCIENCES/ABBOTT
39	SILVANA MÁRCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED DO BRASIL/UNIMED BH
40	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
41	TALITA BARBOSA GOMES	CFF

42	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
43	WANDERSON RODRIGUES	ANS