Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Lenvatinibe em combinação com pembrolizumabe no tratamento em primeira linha de adultos com carcinoma renal de células claras, localmente avançado irressecável e/ou metastático, independente da classificação de risco IMDC

Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto 'Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar', desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos[1], de revisões sistemáticas[2], de avaliações econômicas[3] e de análises de impacto orçamentário[4].

Em 2024, na vigência do projeto 'Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar', PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Lenvatinibe em combinação com pembrolizumabe no tratamento em primeira linha de adultos com carcinoma renal de células claras, localmente avançado irressecável e/ou metastático, independente da classificação de risco IMDC

Porto Alegre - RS

Agosto/2026

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO 9
2. CONTEXTUALIZAÇÃO 9
3. RESUMO EXECUTIVO 11
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL 20
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos 20
5.2. Tratamento recomendado 21
6. TECNOLOGIA 23
6.1. Fluxograma da linha de cuidado 23
6.2. Descrição 24
6.3. Ficha técnica 24
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA 27
7.1. Pergunta estruturada 27
7.2. Critérios de elegibilidade 31
7.3. Busca por evidências 32
7.4. Seleção de estudos e extração de dados 36
7.5. Resultados 50
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos 53
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos 59
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências 77
Risco IMDC favorável 81
Risco IMDC intermediário ou desfavorável 82
Eventos adversos relacionados ao tratamento na população total 84
7.6 Discussão e conclusões 87
7.7 Elementos pós-texto 91
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA 92
8.1 Métodos 92
8.2 Resultados 99
8.3 Discussão e conclusões 101
8.4 Elementos pós-texto 102
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 103
9.1 Métodos 103
9.2 Resultados 117
9.3 Discussão e conclusões 126
9.4 Elementos pós-texto 128
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS 129
10.1 Avaliação por outras agências de ATS 129
10.2 Considerações sobre a implementação 131
10.3. Conclusões 131

ANEXOS EXTERNOS

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist de* análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Produtos disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar para CCRa nas categorias de risco favorável e intermediário/desfavorável

Figura 2. Linha de cuidado para a incorporação da combinação pembrolizumabe e lenvatinibe no Sistema de Saúde Suplementar para CCRa.

Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento
Quadro 2. Resumo executivo
Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final
Quadro 4. Resumo em linguagem acessível
Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia
Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)
Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)
Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)
Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)
Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)
Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas)
Quadro 12. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)
Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE
Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS
Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE
Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia
Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança
Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE
Quadro 20. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS
Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE
Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS
Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões
Quadro 24. Componentes dos elementos pós-texto
Quadro 25. Parâmetros da avaliação econômica
Quadro 26. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE
Quadro 27. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE
Quadro 28. Componentes da discussão e conclusões
Quadro 29. Elementos pós-texto
Quadro 30. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas)
Quadro 31. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)
Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 33. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS
Quadro 34. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado para a tecnologia pembrolizumabe + lenvatinibe (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)
Quadro 35. Resumo dos resultados da AIO
Quadro 36. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas)
Quadro 37. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas)
Quadro 38. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas)
Quadro 39. Componentes da discussão e das conclusões
Quadro 40. Elementos pós-texto
Quadro 41. Avaliação de outras agências de ATS

1. IDENTIFICAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a custo-efetividade e ao impacto orçamentário do lenvatinibe em combinação com pembrolizumabe como tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais de células claras, localmente avançado irressecável e/ou metastático, independentemente do grupo de risco do International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	Proponente
2026.2.000375	216	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. (MSD)

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

A presente demanda refere-se à avaliação da associação lenvatinibe + pembrolizumabe, proposta pela Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais de células claras (CCRcc) localmente avançado irressecável e/ou metastático, independentemente da classificação de risco prognóstico pelo *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC), sem tratamento sistêmico prévio. A proposta se insere em um cenário terapêutico no qual diferentes estratégias de tratamento sistêmico já estão disponíveis no âmbito da saúde suplementar, incluindo monoterapias com inibidores de tirosina quinase (TKI) e combinações baseadas em imunoterapia.

Conforme o fluxograma de tratamento atualmente adotado para a saúde suplementar, as alternativas terapêuticas de primeira linha diferem segundo a estratificação de risco IMDC. Para pacientes classificados como risco favorável, encontram-se disponíveis sunitinibe, pazopanibe e cabozantinibe associado a nivolumabe. Para aqueles com risco intermediário ou desfavorável, o cenário de tratamento contempla sunitinibe, pazopanibe, nivolumabe associado a ipilimumabe, pembrolizumabe associado a axitinibe e cabozantinibe associado a nivolumabe. Dessa forma, a avaliação da associação lenvatinibe + pembrolizumabe ocorre em um contexto no qual já existem múltiplas alternativas

terapêuticas de primeira linha, particularmente combinações envolvendo inibidores de checkpoint imunológico e inibidores de tirosina quinase.

Embora sunitinibe e pazopanibe permaneçam entre as alternativas terapêuticas disponíveis no âmbito da saúde suplementar, para os pacientes classificados como de risco IMDC intermediário/desfavorável foram selecionadas, na pergunta PICOS desta avaliação, apenas as terapias combinadas atualmente disponíveis no Rol: pembrolizumabe associado a axitinibe, cabozantinibe associado a nivolumabe e nivolumabe associado a ipilimumabe. Essa escolha buscou refletir o manejo terapêutico atual para essa população. Essa abordagem também é consistente com as recomendações da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), que prioriza terapias combinadas para pacientes com carcinoma de células renais avançado/metastático de risco intermediário ou alto, enquanto sunitinibe e pazopanibe são posicionados sobretudo como alternativas em situações específicas, particularmente na impossibilidade de utilização de esquemas baseados em imunoterapia.

Diferentemente do cenário das primeiras avaliações de terapias combinadas, a presente proposta será analisada frente a um ambiente terapêutico mais diversificado, no qual já estão disponíveis diferentes combinações de imunoterapia e TKI e de imunoterapia dupla. Nesse contexto, a análise crítica da nova tecnologia deve considerar não apenas sua eficácia e segurança em relação às monoterapias historicamente utilizadas, mas também sua efetividade comparativa frente às demais terapias combinadas já disponíveis, bem como suas implicações econômicas e orçamentárias para a saúde suplementar.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA
Lenvatinibe em associação com pembrolizumabe
INDICAÇÃO
Tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma renal de células claras, localmente avançado irressecável e/ou metastático, independentemente do risco prognóstico IMDC
INTRODUÇÃO
O carcinoma de células renais de células claras é o subtipo mais frequente de câncer originado no rim (cerca de 70% a 80%). Quando a doença não pode ser removida cirurgicamente ou se

disseminou, o tratamento é sistêmico. O risco prognóstico é classificado como favorável, intermediário ou desfavorável pelo *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC).	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
Proponente	*Pareceristas*
P: adultos com carcinoma de células renais localmente avançado irressecável e/ou metastático, sem tratamento sistêmico prévio, independentemente do risco IMDC. I: pembrolizumabe + lenvatinibe. C: nivolumabe + cabozantinibe. O: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, resposta ao tratamento, segurança e qualidade de vida. S: ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise.	P: adultos com carcinoma renal de células claras localmente avançado irressecável e/ou metastático, sem tratamento sistêmico prévio para a doença avançada, independentemente do risco IMDC. I: lenvatinibe + pembrolizumabe. C: risco favorável — sunitinibe, pazopanibe e nivolumabe + cabozantinibe; risco intermediário/desfavorável — pembrolizumabe + axitinibe, nivolumabe + cabozantinibe e nivolumabe + ipilimumabe. O: 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 relacionada à saúde. S: ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise.
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
Proponente	*Pareceristas*
O PROPONENTE incluiu duas revisões sistemáticas com metanálise em rede. Para a comparação de pembrolizumabe + lenvatinibe com nivolumabe + cabozantinibe, relatou ausência de diferença estatisticamente significativa em sobrevida global, sobrevida livre de progressão e resposta objetiva; entre os eventos de segurança examinados, apontou diferença apenas para hipertireoidismo.	Os PARECERISTAS incluíram a revisão sistemática com metanálise em rede de Yanagisawa et al. (2026), que reuniu cinco ensaios clínicos de fase III e 4.206 participantes nos braços analisados. Não se observou diferença estatisticamente significativa em sobrevida global nas comparações de interesse em ambos os estratos IMDC (favorável e

Classificou como alta a certeza para sobrevida global e livre de progressão nas comparações diretas de cada combinação com sunitinibe, sem estratificação por risco IMDC, e de muito baixa a moderada para eventos imunorrelacionados.	intermediário/desfavorável). No risco IMDC favorável, os HR foram 0,94 frente a sunitinibe e 0,87 frente a nivolumabe + cabozantinibe; no risco intermediário/desfavorável, foram 0,97 frente a pembrolizumabe + axitinibe, 1,00 frente a nivolumabe + cabozantinibe e 1,07 frente a nivolumabe + ipilimumabe. Todos os intervalos de confiança de 95% incluíram 1. No risco favorável, lenvatinibe + pembrolizumabe reduziu o risco de progressão ou morte frente a sunitinibe (HR 0,50; IC95% 0,35–0,71) e aumentou as chances de resposta objetiva (OR 2,07; IC95% 1,22–3,54) e completa (OR 5,20; IC95% 2,03–13,31). Frente a nivolumabe + cabozantinibe, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em sobrevida livre de progressão (HR 0,75; IC95% 0,45–1,25), resposta objetiva (OR 0,80; IC95% 0,34–1,89) ou resposta completa (OR 2,00; IC95% 0,47–8,51). No risco intermediário/desfavorável, a combinação apresentou menor risco de progressão ou morte e maior chance de resposta objetiva frente a pembrolizumabe + axitinibe (HR 0,63; IC95% 0,46–0,86; e OR 2,64; IC95% 1,57–4,45, respectivamente) e a nivolumabe + ipilimumabe (HR 0,59; IC95% 0,44–0,79; e OR 3,35; IC95% 2,04–5,48). Frente a nivolumabe + cabozantinibe, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em sobrevida livre de progressão (HR 0,77; IC95% 0,56–1,05) ou resposta objetiva (OR 1,72; IC95% 0,99–3,00). Também não foram

	encontradas diferenças estatisticamente significativas em resposta completa frente às três combinações desse estrato. A ausência de diferença estatisticamente significativa frente a nivolumabe + cabozantinibe, em qualquer dos estratos e desfechos avaliados, não estabelece equivalência entre os tratamentos. A certeza da evidência de eficácia foi moderada frente a sunitinibe e baixa ou muito baixa frente a nivolumabe + cabozantinibe no risco favorável; no risco intermediário/desfavorável, variou de moderada a muito baixa. Na população total, sem estratificação por risco IMDC, lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos relacionados ao tratamento de maior gravidade frente a sunitinibe (OR 1,89), pembrolizumabe + axitinibe (OR 1,56) e nivolumabe + ipilimumabe (OR 3,59). O mesmo padrão foi observado para eventos de qualquer grau (OR 2,67; 4,30; e 6,67, respectivamente). Frente a nivolumabe + cabozantinibe, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para eventos de maior gravidade (OR 1,08; IC95% 0,68–1,70)
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
Foram conduzidas análises de custo-utilidade e custo-efetividade, empregando modelo de sobrevida particionado de três estados e horizonte temporal de 40 anos. A RCEI foi de R$ 1.778.257,05/AVAQ e R$ 1.406.305,95/AV, com Lenvatinibe + Pembrolizumabe apresentando custo e efetividade inferiores à Nivolumabe + cabozantinibe. O tipo de análise e a estrutura do modelo são considerados adequados ao contexto e aos dados clínicos disponíveis. Contudo, foram identificadas incertezas relevantes na extrapolação das curvas de sobrevida, na abordagem	

<table>
<tr><td colspan="2">adotada para estimar, indiretamente, as curvas do comparador, e em parâmetros empregados na análise.</td></tr>
<tr><td colspan="2">IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</td></tr>
<tr><td>Proponente</td><td>Pareceristas</td></tr>
<tr><td>O proponente apresentou uma análise de impacto orçamentário na perspectiva da saúde suplementar, com horizonte temporal de 5 anos, na qual utilizou o Modelo de Sobrevida Particionada para estimar o custo anual por paciente. A população incluiu pacientes adultos (≥18 anos), com confirmação histológica ou citológica de carcinoma de células renais e evidência documentada de doença avançada, virgens de tratamento, alinhados ao estudo pivotal de Fase III, KN-581. A estimativa epidemiológica de pacientes elegíveis teve média anual de 437 indivíduos.

No Cenário Projetado, com taxa de difusão da tecnologia de 30% a 50%, o impacto orçamentário foi de R$412.876.576,55 no 1º ano, R$810.253.721,02 no 5º ano e R$3.396.279.253,16 no total de 5 anos. O impacto incremental foi de -R$37.073.277,33 no 1º ano, -R$138.665.216,67 no 5º ano, -R$441.939.943,00 no total de 5 anos e média anual de -R$88.387.989,60.

.</td><td>As limitações relevantes constatadas pelos pareceristas na AIO apresentada pelo proponente foram as extrapolações e conversões realizadas para estimar os dados utilizados no Modelo de Sobrevida Particionada e a escolha de comparadores restritos às tecnologias com indicação tanto para risco baixo, como para intermediário/ desfavorável.

Os pareceristas elaboraram nova AIO utilizando modelo estático e estratificando a análise de acordo com a classificação de risco dos pacientes. Desta forma, foram incluídos todos os comparadores disponíveis na Saúde Suplementar, indicados no tratamento para cada grupo de risco. A estimativa epidemiológica dos pacientes elegíveis teve média anual de 109 indivíduos e 310 indivíduos, referente às análises incluindo pacientes com risco baixo/favorável e com risco intermediário/desfavorável, respectivamente.

Pacientes com risco baixo/favorável

No Cenário Alternativo, com taxa de difusão de 30% a 50%, o impacto orçamentário foi de R$112.796.922,28 no 1º ano, R$108.894.426,02 no 5º ano e R$540.618.862,84 no total de 5 anos. O impacto incremental foi de -R$10.664.841,18 no 1º ano, -R$18.314.164,31 no 5º ano, -R$86.172.449,09 no total de 5 anos e média anual de -R$17.234.489,82.</td></tr>
</table>

	Pacientes com risco intermediário/ desfavorável No Cenário Alternativo, com taxa de difusão de 30% a 50%, o impacto orçamentário foi de R$309.335.130,07 no 1º ano, R$311.286.635,65 no 5º ano e R$1.551.975.386,17 no total de 5 anos. O impacto incremental foi de -R$10.827.764,41 no 1º ano, -R$18.592.586,38 no 5º ano, -R$73.429.233,30 no total de 5 anos e média anual de -R$14.685.846,66.
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
Proponente	*Pareceristas*
O PROPONENTE relatou recomendações ou cobertura no Canadá, Inglaterra, Austrália, Escócia e França, e ausência de avaliação específica pela Conitec para esta indicação.	A avaliação dos PARECERISTAS identificou reembolso condicionado no Canadá (CDA-AMC), restrição à população de risco intermediário/desfavorável e acordo comercial na Inglaterra (NICE), aceitação vinculada a acordo de acesso ou preço na Escócia (SMC), listagem autorização/condições de uso na Austrália (PBS) e parecer favorável na França (HAS) para histologia de células claras ou com componente de células claras. Não foi identificada avaliação específica da Conitec para a combinação nessa indicação.
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
Proponente	*Pareceristas*
O PROPONENTE considera a associação uma alternativa eficaz e segura para a primeira linha, com potencial de ampliar as opções terapêuticas. Sua avaliação econômica estimou menor custo e menor efetividade que nivolumabe + cabozantinibe, e a análise	A evidência sobre pembrolizumabe associado a lenvatinibe como tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma renal de células claras localmente avançado irressecável e/ou metastático provém de uma revisão sistemática com metanálise em rede de cinco ensaios clínicos randomizados de fase III. No risco IMDC

orçamentária indicou economia incremental em cinco anos.	favorável, a certeza da evidência para os desfechos de eficácia foi moderada frente a sunitinibe e baixa ou muito baixa frente a nivolumabe + cabozantinibe. No risco intermediário/desfavorável, variou de moderada a muito baixa, conforme o desfecho e o comparador. Não foi demonstrada superioridade em sobrevida global em nenhuma das comparações de interesse. No risco favorável, a combinação reduziu o risco de progressão ou morte e aumentou as chances de resposta objetiva e resposta completa frente a sunitinibe. No risco intermediário/desfavorável, apresentou melhores resultados de sobrevida livre de progressão e resposta objetiva frente a pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe, sem diferença identificada em resposta completa. Frente a nivolumabe + cabozantinibe, não foi identificada diferença estatisticamente significativa em nenhum dos quatro desfechos de eficácia, em ambos os estratos; isso não demonstra equivalência entre os tratamentos. Na população total, eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau e de maior gravidade foram mais frequentes com lenvatinibe + pembrolizumabe frente a sunitinibe, pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe, sem diferença identificada frente a nivolumabe + cabozantinibe. A certeza da evidência de segurança variou de alta a muito baixa, conforme o desfecho e o comparador. As comparações entre combinações são indiretas,

	e a rede selecionada não forneceu resultados elegíveis para pazopanibe ou qualidade de vida estratificada pelo risco IMDC. Na avaliação econômica do PROPONENTE, houve menor custo e menor efetividade frente a nivolumabe + cabozantinibe (razões incrementais de R$ 1.778.257,05/AVAQ e R$ 1.406.305,95/AV), com incertezas na extrapolação das curvas de sobrevida e na abordagem adotada para estimar, indiretamente, as curvas do comparador. Na nova análise orçamentária dos PARECERISTAS, a economia incremental projetada em cinco anos foi de R$ 86,17 milhões no risco favorável e R$ 73,43 milhões no intermediário/desfavorável. Essas projeções dependem dos preços, da difusão e da escolha dos tratamentos substituídos.

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
Reunião Técnica nº 56, em 21/10/2026. Gravação: https://www.youtube.com/watch?v=8hGi0_Lwhq0.
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
Recomendação preliminar desfavorável, aprovada na 645ª Reunião Ordinária da Diretoria Colegiada, em 03/11/2026. Gravação: https://www.youtube.com/watch?v=TsGBV2itF5M.
CONSULTA PÚBLICA
Consulta Pública nº 180, aberta no período de 6 a 25/11/2026. Página: https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/180
AUDIÊNCIA PÚBLICA

Audiência Pública nº 71, em 16/11/2026, das 9h30 às 12h30. Página: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/audiencias-publicas/audiencia-publica-no-71.
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL
A informar, após a respectiva reunião técnica da COSAÚDE.
RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS
A informar, após a respectiva reunião da DICOL.

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

Por que este relatório foi feito? Para avaliar os benefícios, os riscos e os custos de usar pembrolizumabe com lenvatinibe no primeiro tratamento de adultos com câncer renal de células claras que não pode ser retirado por cirurgia ou que se espalhou.
O que é [condição clínica] e como ela é tratada? É o tipo mais comum de câncer que começa no rim. Quando está avançado, podem ser usados medicamentos que atuam no sistema de defesa do corpo ou dificultam o crescimento do tumor.
Como este relatório foi feito? Os pareceristas buscaram estudos, verificaram quais se aplicavam à pergunta e avaliaram a confiança nos resultados. Também examinaram os custos estimados e o possível efeito da cobertura pelos planos de saúde.
Quais foram os principais resultados encontrados? Uma revisão reuniu cinco estudos com 4.206 participantes nos grupos analisados. Não se demonstrou que a combinação aumente a sobrevida. Ela retardou a piora da doença e aumentou a chance de o tumor diminuir frente a alguns tratamentos; frente a nivolumabe com cabozantinibe, não houve diferença clara. Efeitos indesejados mais intensos foram mais frequentes do que com alguns tratamentos. A confiança nos resultados variou e muitas comparações foram indiretas. A análise do proponente estimou menor custo e menor benefício frente a nivolumabe com cabozantinibe. Os pareceristas projetaram uma redução de gastos dos planos de saúde com o

tratamento da doença em cinco anos, caso a combinação de pembrolizumabe e lenvatinibe passe a fazer parte do rol.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O carcinoma de células renais (CCR) é o principal grupo de neoplasias malignas originadas no rim. Trata-se de doença heterogênea; o subtipo de células claras representa aproximadamente 70% a 80% dos casos e constitui a população de interesse desta proposta. O diagnóstico depende da caracterização por imagem e, quando a definição histológica modificar a conduta, de confirmação anatomopatológica. A extensão é classificada pelo sistema TNM; doença avançada compreende situações localmente irressecáveis ou metastáticas, nas quais o tratamento sistêmico assume papel central (1–3).

Muitos tumores renais são identificados incidentalmente. Na apresentação sintomática podem ocorrer hematúria, dor em flanco, massa abdominal, manifestações paraneoplásicas ou sintomas relacionados a metástases. Pulmões, ossos, fígado e sistema nervoso central são sítios clinicamente relevantes. Na doença metastática, a carga tumoral e a localização das metástases repercutem em sintomas, funcionalidade e qualidade de vida; dor, fadiga, perda ponderal e complicações esqueléticas podem ser importantes (1,3,4).

Para o Brasil, as estimativas GLOBOCAN 2024 apontam 11.829 novos casos de câncer do rim e 4.646 mortes, correspondentes, respectivamente, a 1,8% dos casos novos e 1,6% das mortes por câncer no país. Esses percentuais expressam participação relativa entre todos os cânceres, não taxas de 1.800 e 1.600 por 100 mil habitantes, como interpretado no FormRol. A prevalência em cinco anos foi estimada em 34.325 pessoas (16,2 por 100 mil) (5,6).

O prognóstico é influenciado por estágio, histologia, grau, componentes sarcomatoide/rabdoide, necrose, invasão vascular e condição clínica. Na doença avançada, o IMDC utiliza seis fatores: intervalo inferior a um ano entre diagnóstico e início do tratamento sistêmico, Karnofsky <80%, anemia, hipercalcemia, neutrofilia e trombocitose. Nenhum fator define risco favorável; um ou dois, risco intermediário; e três ou mais, risco desfavorável. A estratificação é prognóstica e também informa a interpretação das alternativas terapêuticas (1–3).

A DDT do Ministério da Saúde foi aprovada em 2022 e é referência nacional para diagnóstico, estadiamento, organização do cuidado e monitoramento; contudo, antecede a avaliação desta combinação e não deve ser lida como síntese atualizada de todas as opções sistêmicas disponíveis. Por isso, os pareceristas utilizaram a diretriz SBOC 2026, disponível no sítio oficial, para contextualização terapêutica atual (1,2).

5.2. Tratamento recomendado

Na doença localizada, a cirurgia com preservação de néfrons quando tecnicamente possível é o tratamento principal. Em doença avançada, decisões sobre nefrectomia citorredutora, metastasectomia, radioterapia paliativa, vigilância ativa em situações selecionadas e terapia sistêmica devem ser individualizadas por equipe multidisciplinar. Para o CCR de células claras avançado/metastático sem tratamento sistêmico prévio, diretrizes atuais recomendam combinações baseadas em imunoterapia; escolha, sequência e intensidade dependem do risco IMDC, volume e ritmo da doença, sítios metastáticos, comorbidades, contraindicações, toxicidade esperada, preferências do paciente e acesso (1–4).

No contexto do Rol e da DUT vigente, o dossiê identifica sunitinibe, pazopanibe e nivolumabe + cabozantinibe como opções independentemente do risco IMDC; pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe são indicados para risco intermediário/desfavorável. A redação final deve ser cotejada com o Anexo II vigente da ANS no momento da deliberação (7).

A tecnologia proposta acrescentaria lenvatinibe + pembrolizumabe como opção de primeira linha para todos os grupos de risco IMDC. A SBOC 2026 inclui a combinação entre as opções preferenciais para CCR de células claras avançado/metastático e atribui nível de evidência alto/força de recomendação forte (2,8–10) (Figura 1).



Figura 1. Fluxograma linha de tratamento SBOC 2026.

6. TECNOLOGIA

As informações desta seção foram transcritas do FormRol, do PTC e da bula profissional anexada pelo PROPONENTE, com complementação crítica pelos PARECERISTAS (6,8).

6.1. Fluxograma da linha de cuidado

O PROPONENTE apresentou fluxogramas da linha de cuidado atual (Figura 1) e do cenário proposto (Figura 3). No cenário atual, as alternativas são distribuídas conforme o risco IMDC. No cenário proposto, lenvatinibe + pembrolizumabe é acrescentado na primeira linha para risco favorável, intermediário ou desfavorável.

Figura 2. Produtos disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar para CCRa nas categorias de risco favorável e intermediário/desfavorável.

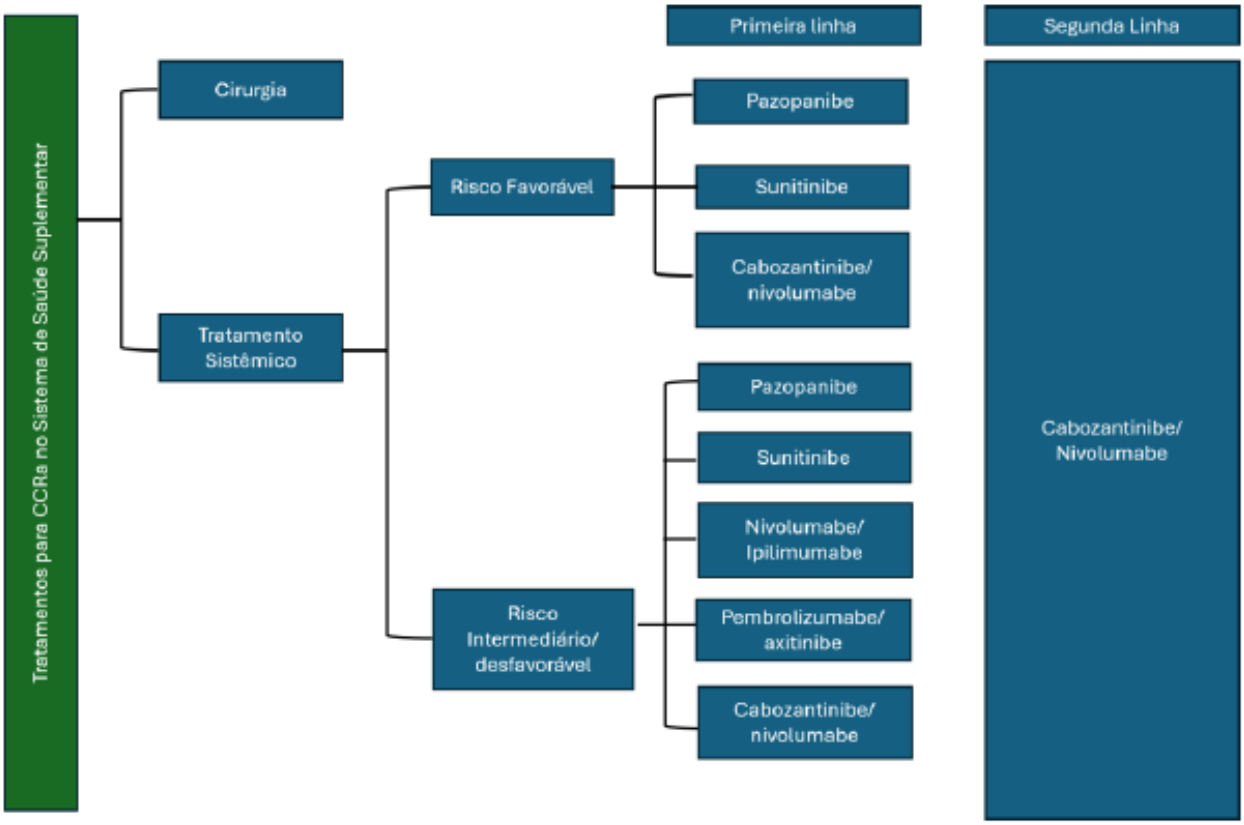
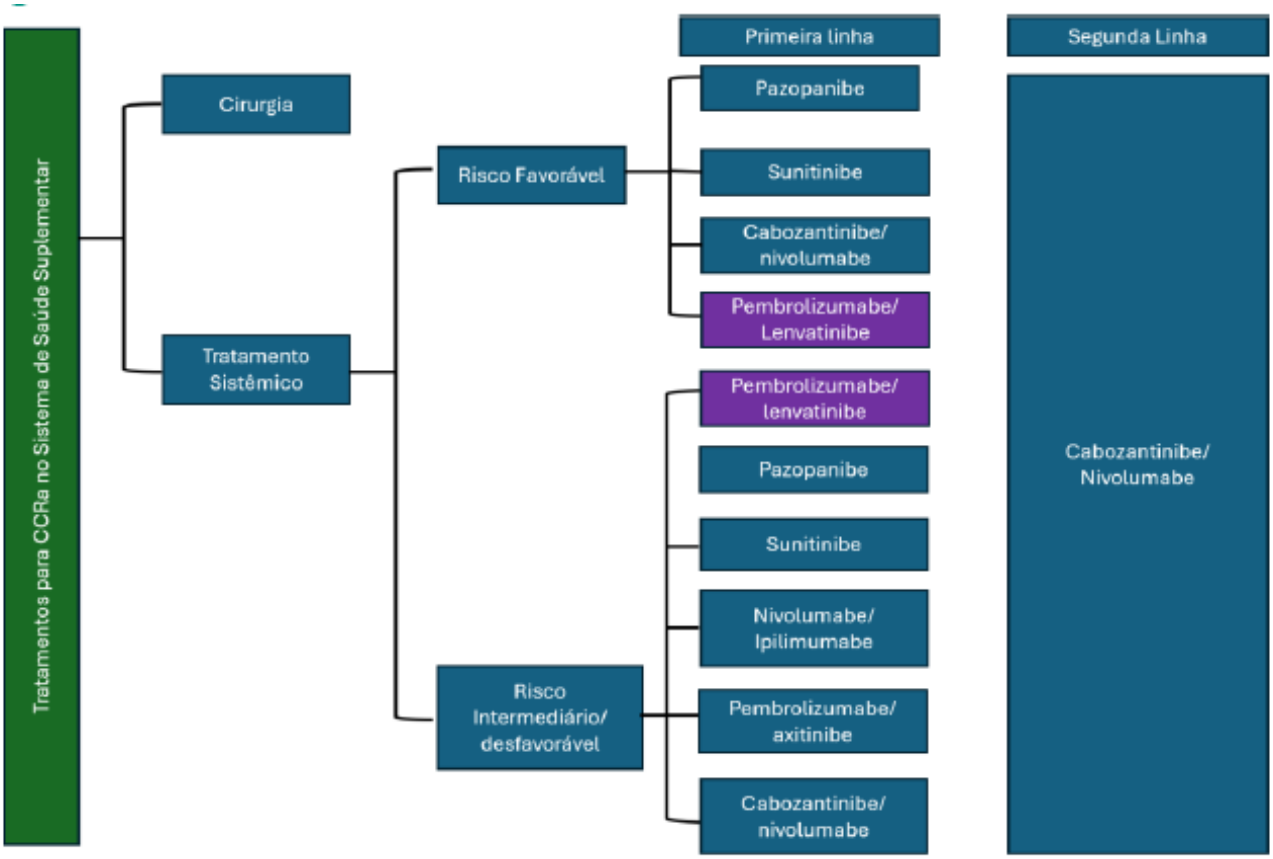


Figura 3. Linha de cuidado para a incorporação da combinação pembrolizumabe e lenvatinibe no Sistema de Saúde Suplementar para CCRa.



6.2. Descrição

Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a interação do receptor PD-1 com seus ligantes PD-L1 e PD-L2, restaurando a resposta antitumoral mediada por linfócitos T. Lenvatinibe é um inibidor oral de múltiplas tirosina-quinases, incluindo VEGFR1–3, FGFR1–4, PDGFRα, RET e KIT. A associação combina modulação imune e inibição da angiogênese tumoral (8,11).

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	**Tipo**	Medicamentos antineoplásicos: anticorpo monoclonal anti-PD-1 associado a inibidor multiquinase oral.
2	**Princípio ativo**	Levantinibe + pembrolizumabe.

3	**Nome comercial**	Keytruda® + Lenvima®
4	**Fabricante**	Pembrolizumabe: MSD. Lenvatinibe: United Medical, Adium e Sun Pharma
5	**Detentor do registro**	Pembrolizumabe: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Lenvatinibe: United Medical Ltda.; Adium S.A.; Sun Farmacêutica do Brasil Ltda.
6	**Apresentação**	Pembrolizumabe: solução para diluição para infusão, 100 mg/4 mL. Lenvatinibe: cápsulas de 4 mg e 10 mg; apresentações com 30 cápsulas, conforme produtos informados.
7	**Indicação aprovada na Anvisa**	Pembrolizumabe, em combinação com lenvatinibe, é indicado para tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais avançado.
8	**Indicação proposta pelo proponente**	Primeira linha de adultos com carcinoma renal de células claras localmente avançado irressecável e/ou metastático, independentemente do risco IMDC.
9	**Posologia e forma de administração**	Pembrolizumabe 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, associado a lenvatinibe 20 mg por via oral uma vez ao dia. Pembrolizumabe até progressão, toxicidade inaceitável ou máximo de 24 meses; lenvatinibe até progressão ou toxicidade inaceitável. Ajustes de dose aplicam-se ao lenvatinibe; pembrolizumabe é interrompido temporária ou definitivamente conforme toxicidade.
10	**Patente / registro na ANVISA**	Pembrolizumabe: registro Anvisa nº 1.0171.0209, vencimento informado 10/2026. Lenvatinibe: registros nº 1.2576.0027, 1.2214.0123, 1.2214.0129, 1.4682.0111 e 1.4682.0114, com validades informadas no dossiê.

11	**Requisitos obrigatórios**	Confirmação diagnóstica e estadiamento; tratamento sob supervisão de oncologista com experiência em antineoplásicos. Não há exigência de biomarcador PD-L1 para a indicação. Avaliação basal e monitoramento clínico-laboratorial são necessários.
12	**Contraindicações**	Hipersensibilidade aos princípios ativos ou excipientes. Devem ser observadas contraindicações e situações não estudadas descritas nas bulas dos dois componentes.
13	**Precauções**	Pembrolizumabe: eventos adversos imunomediados, reações infusionais, transplantes e gestação. Lenvatinibe: hipertensão, proteinúria/lesão renal, disfunção hepática e tireoidiana, prolongamento de QT, insuficiência cardíaca, eventos tromboembólicos arteriais, hemorragia, síndrome de encefalopatia posterior reversível e prejuízo da cicatrização. Monitorar pressão arterial, função renal/hepática/tireoidiana, eletrólitos e urina; avaliar risco cardiovascular e planejamento cirúrgico.
14	**Eventos adversos**	Muito comuns/comuns na combinação: diarreia, hipertensão, hipotireoidismo, fadiga, redução do apetite, náusea, artralgia, vômitos, redução de peso, disfonia, dor abdominal, proteinúria, eritrodisestesia palmoplantar, erupção cutânea, estomatite, constipação, dor musculoesquelética, cefaleia e tosse. Eventos graves podem decorrer tanto de toxicidade imunomediada quanto de toxicidade antiangiogênica .

Comentários gerais sobre a ficha técnica
Nenhum comentário adicional.

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas [1] ou de parecer técnico-científico (PTC) [2].

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( ) Revisão sistemática.

(x) Parecer técnico-científico (PTC).

( ) Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Adequado quanto à escolha geral do delineamento. O PROPONENTE apresentou PTC pois avalia inclusão de revisão sistemática e metanálises em rede para comparações não avaliadas diretamente (8).

7.1. Pergunta estruturada

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?

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

Componente	Proponente	Pareceristas
População	Pacientes adultos RCC localmente avançado irressecável e/ou metastático independentemente da classificação de risco IMDC em primeira linha de tratamento.	Pacientes adultos com carcinoma renal de células claras, localmente avançado irressecável e/ou metastático, independente da classificação de risco

		IMDC, sem tratamento prévio da doença
Intervenção (tecnologia)	Pembrolizumabe + lenvatinibe	Lenvatinibe associado a pembrolizumabe
Comparador	Cabozantinibe + nivolumabe	<u>Para pacientes com risco baixo:</u> •Sunitinibe •Pazopanibe •Cabozantinibe associado a nivolumabe <u>Para pacientes com risco intermediário ou alto:</u> •Pembrolizumabe associado a axitinibe •Cabozantinibe associado a nivolumabe •Ipilimumabe associado a nivolumabe
Desfechos (*outcomes*)	Eficácia (SG, SLP e taxa de resposta global), segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.	Primários; - SG em 2 e 5 anos -SLP -Eventos adversos graves Secundários: - Taxa de resposta objetiva - Resposta completa - Eventos adversos gerais -Qualidade de vida relacionada à saúde

Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.	Idem

Legenda: IMDC - *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO
Após a revisão do dossiê clínico apresentado pelo PROPONENTE, foram identificadas oportunidades de aprimoramento da pergunta estruturada, com o objetivo de conferir maior precisão aos componentes da PICOS e assegurar sua adequação à população e às estratégias terapêuticas de interesse. As seguintes observações e sugestões são apresentadas: <u>População:</u> A população foi redefinida como pacientes adultos com carcinoma renal de células claras, localmente avançado, irressecável e/ou metastático, independentemente da classificação de risco prognóstico segundo o IMDC, sem tratamento sistêmico prévio para a doença avançada. A redação inicialmente apresentada pelo proponente contemplava pacientes com carcinoma de células renais de forma ampla, sem especificação do subtipo histológico. A inclusão explícita do componente de células claras confere maior precisão à pergunta de pesquisa e maior correspondência com a população de interesse da avaliação. A expressão “em primeira linha de tratamento” foi substituída por “sem tratamento prévio da doença”, de modo a explicitar que a população elegível não deve ter recebido tratamento sistêmico prévio para a doença localmente avançada irressecável e/ou metastática. Não foram estabelecidas restrições quanto à classificação de risco IMDC. <u>Intervenção:</u> Adequado. <u>Comparador:</u> Os comparadores foram ampliados e estratificados de acordo com a classificação de risco prognóstico IMDC, considerando as alternativas terapêuticas pertinentes a cada grupo de pacientes. A redefinição foi realizada porque a indicação inicial de cabozantinibe associado a nivolumabe como único comparador não contemplava todas as principais alternativas terapêuticas relevantes para o tratamento de primeira linha do carcinoma renal de células claras avançado incorporados para o

tratamento desta população. Além disso, a classificação de risco IMDC apresenta relevância prognóstica e pode influenciar a seleção do tratamento.

Dessa forma, a estratificação dos comparadores busca assegurar maior correspondência entre a pergunta de pesquisa e as alternativas terapêuticas aplicáveis a cada grupo prognóstico.

Poderão ser incluídas revisões sistemáticas e meta-análises que avaliem outros regimes terapêuticos, desde que apresentem separadamente os resultados relativos à intervenção e aos comparadores definidos na PICOS. Resultados agregados, sem possibilidade de individualização das comparações de interesse, não serão considerados na análise.

Para o risco favorável todos os tratamentos disponíveis foram incluídos como comparador, entretanto, para a estratificação de risco intermediário/desfavorável apenas os tratamentos combinados foram incluídos na análise, em consenso ao que está preconizado na diretriz SBOC 2026.

Desfechos:

O conjunto de desfechos foi reorganizado e categorizado em primários, considerados críticos para a tomada de decisão, e secundários, considerados importantes, conforme preconizado pelas diretrizes metodológicas.

A reorganização prioriza desfechos relevantes para os pacientes.

Delineamento: Adequado.

Foram mantidos como delineamentos elegíveis as revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e os ensaios clínicos randomizados.

Poderão ser consideradas meta-análises convencionais ou em rede que incluam outros esquemas terapêuticos, desde que os resultados referentes à intervenção e aos comparadores definidos na PICOS sejam apresentados separadamente e permitam a extração das estimativas de interesse.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)

Critérios	Proponente	Pareceristas

Inclusão (PICOS)	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados que incluíssem adultos com CCR avançado/metastático em primeira linha, avaliassem pembrolizumabe + lenvatinibe e permitissem comparação direta ou indireta com nivolumabe + cabozantinibe.	Foram incluídos os estudos com delineamento elegível em forma de artigo completo que satisfizeram à pergunta PICO pormenorizada. Serão consideradas publicações secundárias de ECR elegíveis apenas quando apresentarem resultados de desfechos previstos na PICO e não suficientemente reportados na publicação principal.
Exclusão (PICOS)	Revisões narrativas; estudos observacionais; relatos/séries de casos; estudos pré-clínicos; estudos de farmacocinética/farmacodinâmica; análises de subgrupos; estudos sem população, intervenção, comparador ou desfecho de interesse.	Estudos não randomizados destinados à avaliação da eficácia comparativa; análises post hoc; análises agrupadas de dois ou mais estudos (*pooled analyses*); e análises secundárias exploratórias ou não previamente especificadas.
Outros critérios	Sem restrição de idioma ou data. Comparações indiretas aceitas. Busca até novembro de 2025.	Estudos publicados em alfabetos não latinos, sem tradução disponível; estudos com texto completo indisponível; revisões sistemáticas desatualizadas ou sobrepostas a revisões mais recentes, cujos estudos primários já tenham sido contemplados em evidências atualizadas.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Nenhum comentário adicional.

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	**Proponente**	176 [novembro/2025]
	(("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Renal Cell" OR "Carcinomas, Renal Cell" OR "Renal Cell Carcinomas" OR "Renal Carcinoma" OR "Carcinoma, Renal" OR "Renal Carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Carcinoma, Nephroid" OR "Nephroid Carcinomas" OR "Adenocarcinoma, Renal Cell" OR "Adenocarcinomas, Renal Cell" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinomas" OR "Renal Cell Carcinoma" OR "Renal Cell Cancer" OR "Cancer, Renal Cell" OR "Renal Cell Cancers" OR "Adenocarcinoma, Renal" OR "Renal Adenocarcinoma" OR "Renal Adenocarcinomas" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "Adenocarcinoma Of Kidneys" OR "Kidney, Adenocarcinoma Of" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Carcinoma, Hypernephroid" OR "Hypernephroid Carcinoma" OR "Hypernephroid Carcinomas" OR "Grawitz Tumor" OR "Tumor, Grawitz" OR "Hypernephroma" OR "Hypernephromas" OR "Clear Cell Renal Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Chromophil Renal Cell Carcinoma" OR "Renal Cell Carcinoma, Papillary" OR "Chromophobe Renal Cell Carcinoma" OR "Collecting Duct Carcinoma (Kidney)" OR "Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)" OR "Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)" OR "Collecting Duct Carcinomas (Kidney)" OR "Collecting Duct Carcinoma" OR "Carcinoma, Collecting Duct" OR "Carcinomas, Collecting Duct" OR "Collecting Duct Carcinomas" OR "Collecting Duct Carcinoma of the Kidney" OR "Renal Collecting Duct Carcinoma" OR "Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma") AND ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "Keytruda" OR "lambrolizumab" OR "SCH-900475") AND ("lenvatinib"[Supplementary Concept] OR "lenvatinib" OR "4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide" OR "4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide" OR "E 7080" OR "ER-203492-00" OR "E7080" OR "E-7080" OR "lenvatinib metabolite M2" OR "4-(3-chloro-4-(((cyclopropylamino)carbonyl)amino)phenoxy)-7-hydroxy-6-quinolinecarboxamide" OR "lenvatinib mesylate" OR "lenvatinib mesilate" OR "lenvatinib methanesulfonate" OR "N-(4-((6-carbamoyl-7-methoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-chlorophenyl)-N'-	

	cyclopropylurea monomethanesulfonate" OR "E-7080 mesylate" OR "E7080 mesylate" OR "Lenvima")))	
	Pareceristas	233 [02/09/2026]
	("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "renal cell carcinoma"[tiab] OR "renal cell carcinomas"[tiab] OR "renal cell cancer"[tiab] OR "kidney cancer"[tiab] OR "clear cell renal cell carcinoma"[tiab] OR "clear-cell renal cell carcinoma"[tiab]) AND (pembrolizumab[Supplementary Concept] OR pembrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab] OR "MK-3475"[tiab] OR lambrolizumab[tiab]) AND (lenvatinib[Supplementary Concept] OR lenvatinib[tiab] OR Lenvima[tiab] OR E7080[tiab] OR "E-7080"[tiab])	
Embase	**Proponente**	990 [novembro/2025]
	('renal cell carcinoma'/exp OR 'grawitz tumor' OR 'grawitz tumour' OR 'grawitz`s tumor' OR 'grawitz`s tumour' OR 'adenocarcinoma of the kidney' OR 'adenocarcinoma, kidney' OR 'carcinoma, renal cell' OR 'hyper-nephroma' OR 'hypernephroid cancer' OR 'hypernephroid carcinoma' OR 'hypernephroma' OR 'kidney (renal cell) cancer' OR 'kidney adenocarcinoma' OR 'kidney cell adenocarcinoma' OR 'kidney cell cancer' OR 'kidney cell carcinoma' OR 'kidney hypernephroma' OR 'renal adenocarcinoma' OR 'renal cell adenocarcinoma' OR 'renal cell cancer' OR 'renal cell carcinoma') AND ('pembrolizumab'/exp OR 'bcd 201' OR 'bcd201' OR 'keytruda' OR 'lambrolizumab' OR 'mk 3475' OR 'mk3475' OR 'pbp 2102' OR 'pbp2102' OR 'pembrolizumab' OR 'sch 900475' OR 'sch900475' OR 'xtrudane') AND ('lenvatinib'/exp OR '1 [4 [(6 carbamoyl 7 methoxy 4 quinolinyl) oxy] 2 chlorophenyl] 3 cyclopropylurea' OR '1 [4 [(6 carbamoyl 7 methoxy 4 quinolyl) oxy] 2 chlorophenyl] 3 cyclopropylurea' OR '1 [4 [(6 carbamoyl 7 methoxyquinolin 4 yl) oxy] 2 chlorophenyl] 3 cyclopropylurea' OR '4 [3 chloro 4 (3 cyclopropylureido) phenoxy] 7 methoxy 6 quinolinecarboxamide' OR '4 [3 chloro 4 (3 cyclopropylureido) phenoxy] 7 methoxyquinoline 6 carboxamide' OR '4 [3 chloro 4 [(cyclopropylcarbamoyl) amino] phenoxy] 7 methoxy 6 quinolinecarboxamide' OR '4 [3 chloro 4 [(cyclopropylcarbamoyl) amino] phenoxy] 7 methoxyquinoline 6 carboxamide' OR '4 [3 chloro 4 [[(cyclopropylamino) carbonyl] amino] phenoxy] 7 methoxy 6 quinolinecarboxamide' OR '4 [3 chloro 4 [[(cyclopropylamino) carbonyl] amino] phenoxy] 7 methoxyquinoline 6 carboxamide' OR 'aiv 007' OR 'aiv007' OR 'e 7080' OR 'e7080' OR 'er 203492-00' OR 'er203492-00' OR 'kisplyx' OR 'lenvatinib' OR 'lenvatinib mesilate' OR 'lenvatinib mesylate' OR 'lenvatinib methanesulfonate' OR	

	'lenvima' OR 'mk 7902' OR 'mk7902' OR 'n [4 [(6 carbamoyl 7 methoxyquinolin 4 yl) oxy] 2 chlorophenyl] n` cyclopropylurea' OR 'ro 7071618' OR 'ro7071618')	
	Pareceristas	1218 [02/09/2026]
	('renal cell carcinoma'/exp OR 'renal cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'renal cell cancer':ti,ab,kw OR 'kidney cancer':ti,ab,kw OR 'clear cell renal cell carcinoma':ti,ab,kw) AND ('pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab:ti,ab,kw OR keytruda:ti,ab,kw OR 'mk 3475':ti,ab,kw) AND ('lenvatinib'/exp OR lenvatinib:ti,ab,kw OR lenvima:ti,ab,kw OR e7080:ti,ab,kw) AND [embase]/lim	
Cochrane Library	**Proponente**	2 revisões completas [novembro/2025]
	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees #2 "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal Cell Carcinoma, Papillary" OR "Chromophil Renal Cell Carcinoma" OR "Hypernephroma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Hypernephromas" OR "Hypernephroid Carcinomas" OR "Hypernephroid Carcinoma" OR "Tumor, Grawitz" OR "Carcinoma, Hypernephroid" OR "Clear Cell Renal Carcinoma" OR "Grawitz Tumor" OR "Carcinomas, Collecting Duct" OR "Collecting Duct Carcinoma of the Kidney" OR "Collecting Duct Carcinomas" OR "Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)" OR "Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)" OR "Carcinoma, Collecting Duct" OR "Renal Collecting Duct Carcinoma" OR "Collecting Duct Carcinoma" OR "Collecting Duct Carcinomas (Kidney)" OR "Collecting Duct Carcinoma (Kidney)" OR "Renal Cell Adenocarcinomas" OR "Carcinomas, Renal Cell" OR "Renal Adenocarcinomas" OR "Renal Carcinomas" OR "Carcinoma, Renal" OR "Renal Carcinoma" OR "Kidney, Adenocarcinoma Of" OR "Carcinoma, Nephroid" OR "Renal Adenocarcinoma" OR "Adenocarcinoma, Renal Cell" OR "Cancer, Renal Cell" OR "Nephroid Carcinomas" OR "Renal Cell Carcinoma" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma, Renal" OR "Renal Cell Cancer" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "Renal Cell Cancers" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidneys" OR "Adenocarcinomas, Renal Cell" OR "Renal Cell Carcinomas" OR "Chromophobe Renal Cell Carcinoma" OR "Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma" #3 #1 OR #2 #4 "pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "Keytruda" OR "lambrolizumab" OR "SCH-900475"	

	#5 "lenvatinib" OR "4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide" OR "4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide" OR "E 7080" OR "ER-203492-00" OR "E7080" OR "E-7080" OR "lenvatinib metabolite M2" OR "4-(3-chloro-4-(((cyclopropylamino)carbonyl)amino)phenoxy)-7-hydroxy-6-quinolinecarboxamide" OR "lenvatinib mesylate" OR "lenvatinib mesilate" OR "lenvatinib methanesulfonate" OR "N-(4-((6-carbamoyl-7-methoxyquinolin-4-yl)oxy)-2-chlorophenyl)-N'-cyclopropylurea monomethanesulfonate" OR "E-7080 mesylate" OR "E7080 mesylate" OR "Lenvima" #6 #4 AND #5 #7 #3 AND #6	
	Pareceristas	105 [02/09/2026]
	("Carcinoma, Renal Cell"[MeSH] OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell cancer" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma") AND (pembrolizumab OR Keytruda OR MK-3475) AND (lenvatinib OR Lenvima OR E7080)	
LILACS via BVS	**Proponente**	0 [novembro/2025]
	(("Carcinoma de Células Renais" OR "Carcinoma, Renal Cell" OR "Carcinoma de Células Renales" OR "Adenocarcinoma de Células Renais" OR "Carcinoma Hipernefroide" OR "Carcinoma Renal" OR "Carcinoma de Células Renais de Células Claras" OR "Hipernefroma" OR "Tumor de Grawitz") AND (("pembrolizumabe" OR "pembrolizumab" OR "keytruda") AND ("lenvatinib" OR "lenvatinibe" OR "Lenvima"))	
	Pareceristas	01 [02/09/2026]
	(mh:("Carcinoma de Células Renais") OR tw:("carcinoma renal" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell cancer")) AND tw:(pembrolizumab OR pembrolizumabe OR keytruda) AND tw:(lenvatinib OR lenvatinibe OR lenvima), com filtro de base LILACS.	

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

Fonte	Proponente	Pareceristas
1	Sites de agências de ATS; busca livre na internet; referências dos estudos incluídos; resumos de congressos.	Sites de agências de ATS e referência de estudos analisados.

2	Busca manual e Google	Consensus
3		ClinicalTrials.gov

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
A estratégia de busca apresentada pelo PROPONENTE foi considerada metodologicamente adequada e compatível com a pergunta de pesquisa proposta. Contudo, com o objetivo de maximizar a sensibilidade da estratégia e ampliar a recuperação de estudos potencialmente relevantes, os PARECERISTAS optaram por reproduzir as buscas delimitando os descritores utilizados e as palavras chaves. Ressalta-se que o PROPONENTE não descreveu a utilização de outras fontes adicionais de busca, tais como busca em registros de ensaios clínicos. Foram realizadas buscas complementares em ferramenta de busca acadêmica baseada em inteligência artificial (Consensus), com a finalidade de identificar eventuais estudos não recuperados nas bases de dados bibliográficas tradicionais, e também no Clinical.Trials para estudos em andamento.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

Seleção de estudos			
Critérios	**Proponente**	**Análise da proposta**	**Pareceristas**
Plataforma	JabRef® para organização/seleção das referências e Microsoft® Excel® para registro dos dados.	Adequado	Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores nas etapas de título/resumo e texto completo.	Adequado	Um revisor

Resolução divergências	Consulta a um terceiro revisor quando não houvesse consenso.	Adequado	Consenso com a equipe
Extração de dados			
Critérios	**Proponente**	**Análise da proposta**	**Pareceristas**
Organização dos dados	Planilha padronizada no Microsoft® Excel®; variáveis: autor, ano, país, desenho, população, intervenção, comparadores, desfechos, resultados e limitações.	Adequado	Planilha on-line
Revisores envolvidos	Dois revisores.	Adequado	Um revisor
Resolução divergências	Consulta a um terceiro revisor.	Adequado	Um revisor

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
Foi considerado adequado o processo de seleção dos estudos e extração de dados realizado pelo PROPONENTE. Por sua vez, os PARECERISTAS realizaram a triagem e seleção dos estudos na plataforma Rayyan e a organização dos dados em uma planilha on-line. Conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa), o processo de seleção dos estudos precisa ser realizado de forma transparente e facilitado pelo uso de ferramentas gratuitas (exemplo: plataforma Rayyan) e comerciais (exemplos: Covidence, EPPI-Reviewer etc.). Além disso, é recomendado por este documento que as discordâncias sejam resolvidas por consenso ou por um terceiro avaliador (essa sugestão se estende tanto para a fase de triagem de títulos e resumos como para a fase de leitura completa).

Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

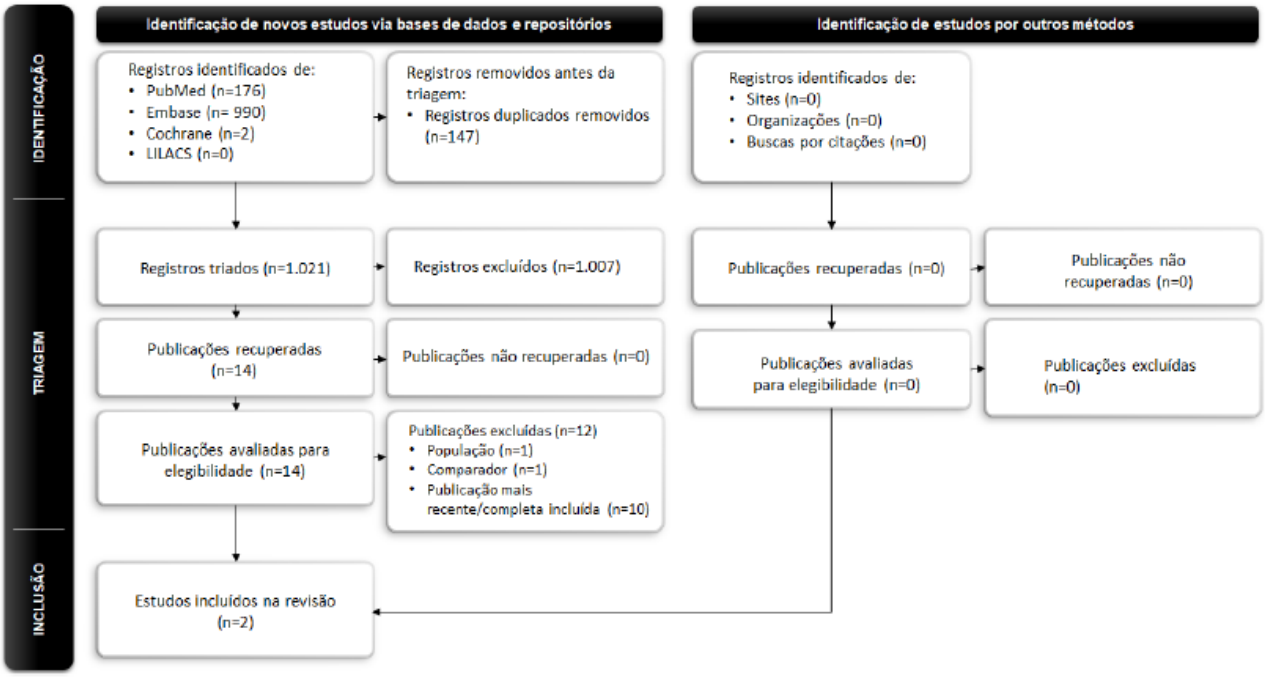
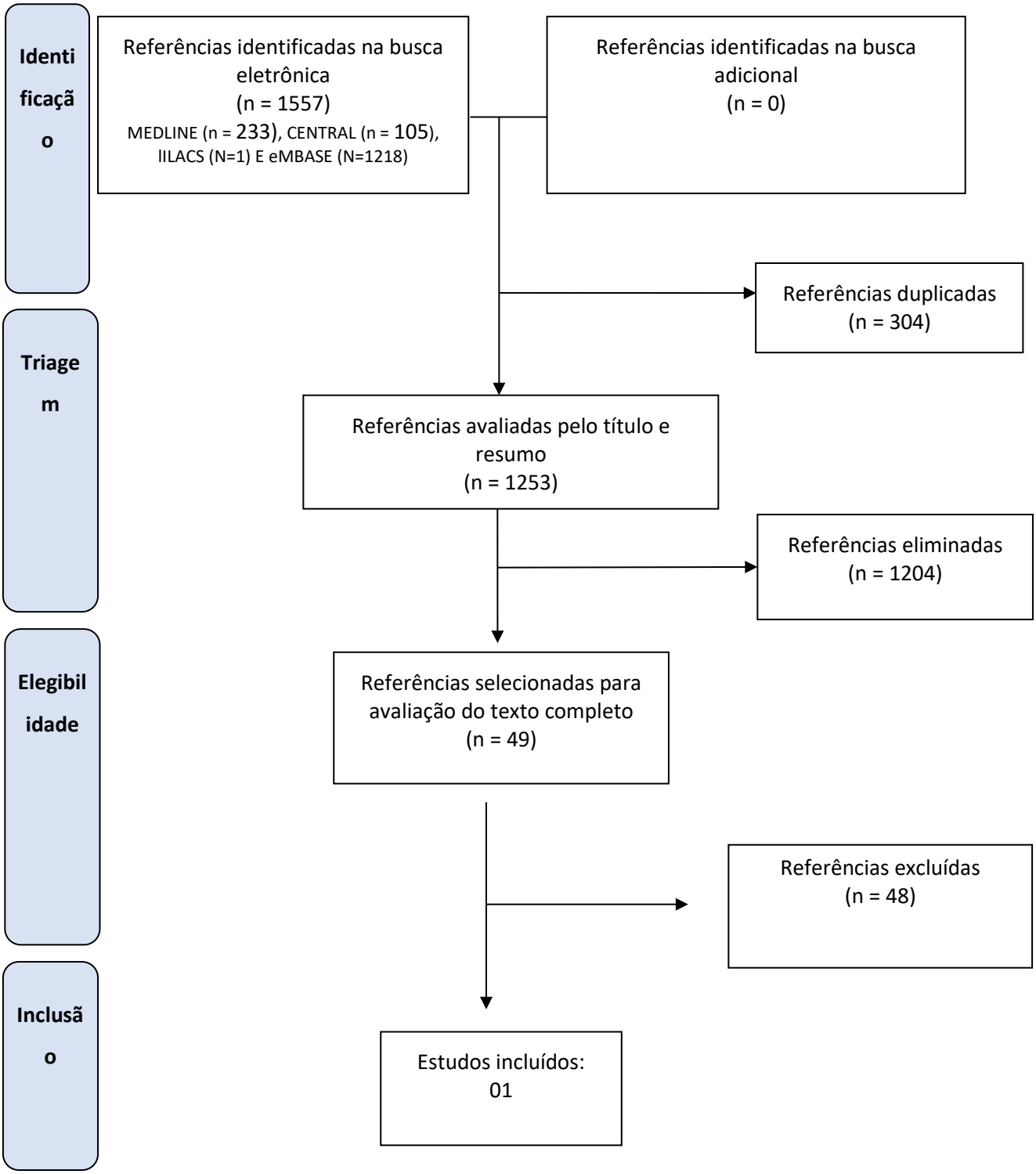


Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA
Após a reavaliação dos critérios de elegibilidade e dos ensaios que compunham cada rede, os PARECERISTAS incluíram uma publicação - Yanagisawa et al. (2026)(12). Em relação à seleção do PROPONENTE, foram excluídas as revisões de Wang et al. (2024)(13) e Schmidinger et al. (2025)(14). A primeira incorporava, em sete das oito redes, o ensaio IMmotion151, cuja população não se restringia ao carcinoma renal de células claras definido na PICOS. Na segunda, as redes para risco IMDC intermediário/desfavorável incluíam ensaios de fase II, enquanto as redes aproveitáveis para risco favorável se sobrepunham às análises da revisão mais recente de Yanagisawa et al. (2026)(12), sem acrescentar comparações ou desfechos elegíveis.

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	**Razão para exclusão**
Bosma et al., 2022	Revisão sistemática mais recente ou completa incluída.
Niewada et al., 2022	Revisão sistemática mais recente ou completa incluída.
Krawczyk et al., 2023	Revisão sistemática mais recente ou completa incluída.
Aldin et al., 2023	Revisão sistemática mais recente ou completa incluída; não apresenta comparações com nivolumabe + cabozantinibe para todos os grupos de risco.
Qin et al., 2023	Revisão sistemática mais recente ou completa incluída.
Ossato et al., 2023	Revisão sistemática mais recente ou completa incluída.
Cerrato et al., 2024	Comparador em desacordo com a PICO: comparação entre homens e mulheres para a mesma intervenção.
Chen et al., 2024	Revisão sistemática mais recente ou completa incluída.
Yanagisawa et al., 2024	Revisão sistemática mais recente ou completa incluída.
Charnley et al., 2025	População em desacordo com a PICO: incluiu pacientes em segunda linha.
Park et al., 2025	Revisão sistemática mais recente ou completa incluída.
Fawsitt et al., 2025	Revisão sistemática mais recente ou completa incluída.
PARECERISTAS	

Estudo	Razão para exclusão
Abidoye et al. 2024 (15)	Resumo de congresso
Aldin et al. 2023	As redes IMDC aproveitáveis estão cobertas pela revisão mais recente, outras redes usam MSKCC ou incluem ensaio de fase II.
Alsubait et al. 2021	Sem acesso
Ara et al. 2024 (16)	Revisão que inclui estudos que avaliam população com não células claras e estudos fase II ou sem grupo comparador. Os autores dizem que os pacientes com carcinoma de células claras foram excluídos da análise principal. A síntese se concentra em histologias papilífera, cromófoba e outras não células claras.
Ben Kridis et al. 2026(17)	Revisão sistemática que calcula um efeito conjunto de três combinações anti-PD-1 + TKI versus sunitinibe.
Bosma et al. 2022 (18)	A revisão adota, em sua abordagem metodológica, a premissa de equivalência entre as classificações prognósticas IMDC e MSKCC. Como a PICOS específica exclusivamente os grupos de risco definidos pelo IMDC, a revisão não atende ao critério de elegibilidade estabelecido para a síntese por risco.
Cattrini et al. 2021 (19)	Excluída por desatualização. A busca foi encerrada em março de 2021. Há revisões sistemáticas mais recentes disponíveis. Assim, optou-se por priorizar sínteses mais atuais e evitar a inclusão concomitante de revisões com estudos primários sobrepostos.
Chen et al. 2024 (20)	As análises por risco combinam dados globais com dados de subgrupos IMDC. s comparações globais aproveitáveis não acrescentam evidência à revisão mais recente.
Choueiri et al. 2023 (21)	Publicação de seguimento do ensaio fase III CLEAR, cuja análise final de sobrevida global foi publicada posteriormente por Motzer et al. (2024), com resultados para os estratos IMDC de interesse. As análises de sobrevida livre de progressão por IMDC apresentadas em

	Choueiri et al. (2023) são post hoc e não serão extraídas conforme os critérios estabelecidos.
Duan et al. 2026 (22)	A metanálise incluiu ensaios de fases II e III e pacientes com histologias de células claras e não claras. Os resultados apresentados como estratificados por IMDC incorporam estudos classificados por MSKCC e um ensaio fase II. Não foi apresentada uma rede restrita simultaneamente a carcinoma de células claras, ensaios fase III e grupos de risco IMDC que permita extrair as comparações de interesse.
Eto et al. 2023 (23)	Publicação secundária do ensaio CLEAR, restrita ao subgrupo japonês (n=73). Embora o ensaio seja fase III, inclua carcinoma renal com componente de células claras e compare lenvatinibe + pembrolizumabe versus sunitinibe em primeira linha, o artigo informa a classificação IMDC apenas na linha de base e apresenta os efeitos de SLP e SG para os participantes japoneses agregados, sem estimativas para risco favorável ou intermediário/desfavorável. O ajuste de SG por MSKCC não constitui análise de subgrupo IMDC. Os participantes integram o CLEAR, para o qual há publicação posterior com seguimento mais longo e resultados pertinentes por IMDC; a extração concomitante duplicaria dados do mesmo ensaio.
Farrukh et al. 2023 (24)	Revisão sistemática com síntese descritiva sobre inibidores de checkpoint em carcinoma renal de células claras. A busca terminou em 15 de junho de 2021. Os autores incluíram 10 ensaios randomizados e 10 estudos não randomizados, abrangendo primeira linha, pacientes previamente tratados e tratamento adjuvante após nefrectomia. Não realizaram metanálise em rede nem estimaram comparações indiretas

Fleeman et al. 2024 (25)	Embora apresente metanálises em rede por risco prognóstico, a análise de risco favorável versus pazopanibe combina dados IMDC do CLEAR com dados MSKCC do COMPARZ, sem análise inteiramente IMDC. As redes não incluem nivolumabe + cabozantinibe nem pembrolizumabe + axitinibe, comparadores previstos na PICOS. A rede intermediária/desfavorável inclui CABOSUN, ensaio de fase II de cabozantinibe em monoterapia. A busca da revisão ocorreu em 2021, antes de análises posteriores do CLEAR.
Fujiwara et al. 2023 (26)	Metanálise em rede de resultados extraídos do subgrupo de pacientes com 65 anos ou mais, sem disponibilizar estimativas separadas por categorias de risco IMDC nessa população. Embora inclua os ensaios de fase III CLEAR e CheckMate 9ER, a comparação indireta publicada entre lenvatinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + cabozantinibe reúne os estratos de risco. Além disso, a rede de SLP incorpora o ensaio CABOSUN de fase II e estudos anteriores classificados pelo MSKCC, em desacordo com os critérios predefinidos.
Grünwald et al., 2023a (27)	Analisa subgrupos clínicos do CLEAR, sem apresentar a comparação por risco IMDC necessária. Os resultados pertinentes do ensaio constam da atualização de Motzer et al. (2024).
Grünwald et al. 2023b (28)	Análise exploratória post-hoc do ECR Clear. Embora apresente SG, SLP e ORR para os grupos IMDC favorável e intermediário/desfavorável na comparação entre lenvatinibe + pembrolizumabe e sunitinibe, Grünwald et al. (2023b) descrevem suas análises como exploratórias post-hoc, em desacordo com o critério de elegibilidade adotado.
Grünwald et al. 2023c	Resumo de congresso
Grünwald et al. 2024a (29)	Resumo de congresso

Grünwald et al. 2024b (30)	Tradução e publicação duplicada. Grunwald et al. (2024b) é a versão em russo de Grünwald et al. (2023), Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms (DOI: 10.3389/fonc.2023.1223282). Não apresenta nova população, novo corte de dados ou resultados independentes.
Ged et al. 2022	Revisão narrativa artigo que apresenta uma visão geral da combinação lenvatinibe + pembrolizumabe no carcinoma de células renais metastático. Ele aborda mecanismo de ação, farmacocinética, eficácia e segurança.
Heo et al. 2021 (31)	Intervenção de interesse ausente e revisão desatualizada para a pergunta PICOS. Heo et al. realizaram metanálises em rede de tratamentos para carcinoma renal metastático com busca encerrada em junho de 2020, antes da publicação dos resultados dos ensaios CLEAR e CheckMate 9ER. A rede de primeira linha não inclui lenvatinibe + pembrolizumabe nem nivolumabe + cabozantinibe, impossibilitando as comparações de interesse. Também não apresenta estimativas estratificadas por risco IMDC e inclui ensaios de fase II.
Kridis, 2025	Registro duplicado e ausência de estimativas aplicáveis à PICOS. O artigo corresponde ao mesmo artigo identificado como Ben 2026 (DOI: 10.1097/UPJ.0000000000000963), diferindo apenas a referência ao ano de publicação on-line ou impressa. A metanálise agrupa os efeitos de três combinações distintas versus sunitinibe, sem apresentar comparações indiretas entre os esquemas de interesse nem resultados de eficácia estratificados por risco IMDC.
Lee et al. 2024 (32)	Publicação do estudo 111/KEYNOTE-146 (fase Ib/II, braço único) referente a pacientes com carcinoma renal de células claras previamente tratados com inibidores de

	checkpoint imunológico. Não avalia lenvatinibe + pembrolizumabe em primeira linha, não dispõe de comparador elegível e não fornece estimativas comparativas estratificadas por risco IMDC.
Lombardi et al. 2022 (33)	A rede global inclui população fora da histologia definida. As redes IMDC aproveitáveis estão contempladas na revisão mais recente.
Meirson et al. 2026 (34)	Trata-se de reanálise secundária e exploratória de curvas de Kaplan–Meier publicadas de quatro ECRs de fase III, sem estimativas comparativas formais entre lenvatinibe + pembrolizumabe e as combinações previstas na PICO.
Matsumoto et al. 2025	Estudo de caso
Motzer et al., 2022a (35)	Apresenta qualidade de vida para lenvatinibe + pembrolizumabe versus sunitinibe apenas na população total. Os resultados por IMDC são análises post hoc.
Motzer et al. 2022b	duplicata
Motzer et al., 2023 (36)	Análise post-hoc, descritiva e de um único braço dos eventos adversos observados nos 352 pacientes que receberam lenvatinibe + pembrolizumabe no ensaio CLEAR.
Motzer et al., 2024 — CLEAR (10)	Estudo incluído na revisão sistemática mais recente
Nocera et al. 2022 (37)	Excluída por desatualização dos dados e ausência de estimativas por estrato IMDC para as comparações dependentes de risco da PICOS. Embora a rede contenha apenas ECRs de fase III com componente de células claras e permita, em princípio
Nolla et al. 2023 (38)	Revisão narrativa
Ohba et al. 2024	Editorial
Ou et al. 2026 (39)	As redes amplas incluem ensaios fora dos critérios de elegibilidade.
Park et al. 2025 (40)	As redes com estudos elegíveis se sobrepõem à revisão selecionada. As outras redes incluem populações ou ensaios fora dos critérios da PICOS.

Plimack et al. 2023 (41)	Relato de seguimento, com análise final prevista em protocolo, de ECR de fase III em primeira linha. Embora apresente resultados estratificados por IMDC para desfechos de interesse, compara pembrolizumabe + axitinibe com sunitinibe e não avalia a intervenção da PICOS, lenvatinibe + pembrolizumabe.
Quhal et al. 2021a (42)	Revisão sistemática com metanálise em rede de ECR de fase III, com análises aplicáveis de SG e SLP por IMDC. Excluída por sobreposição dos ensaios e comparações de interesse com revisões mais atualizada.
Quhal et al. 2021b (43)	Revisão sistemática com metanálise em rede de seis ECRs de fase III em primeira linha. Embora inclua lenvatinibe + pembrolizumabe e comparadores de interesse, suas análises de segurança não são apresentadas por estrato de risco IMDC. O desfecho sintetizado é predominantemente evento adverso relacionado ao tratamento de grau ≥3, sem análise identificável de eventos adversos sérios conforme definidos na PICOS. A rede geral inclui ainda o IMmotion151, cuja população admitia componente de células claras ou sarcomatoide, sem sub-rede de segurança que permita restringir os resultados à população especificada. Os resultados de grau ≥3 sobrepostos já constam de revisão sistemática posterior incluída na seleção.
Rane et al. 2024	Resumo de congresso
Rha et al. 2023 (44)	Artigo original que apresenta análise exploratória post hoc do subgrupo de participantes do leste asiático do ECR de fase III CLEAR
Serzan et al. 2023 (45)	Revisão narrativa sobre tratamentos de primeira linha para carcinoma renal avançado ou metastático de células claras em pacientes de risco IMDC intermediário/desfavorável.

Schmidinger et al. 2025 (14)	As redes de risco intermediário/desfavorável incluem ensaios de fase II. As redes favoráveis aproveitáveis se sobrepõem à revisão selecionada.
Alekseev e Shevchuk, 2022 (46)	Artigo em russo. Artigo de discussão dos resultados previamente publicados do ECR CLEAR e de outras publicações
Wang et al. 2024 (13)	Embora a revisão sistemática inclua ensaios de fase III e tratamentos de interesse, sete das oito redes de metanálise incorporam o estudo IMmotion151, que admitiu pacientes com histologia não clara. A revisão não apresenta essas sete sínteses recalculadas exclusivamente para pacientes com carcinoma renal de células claras. A rede de eventos renais imuno relacionados constitui a exceção, pois não inclui o IMmotion151.
Yan et al. 2024	Resumo de congresso
Yanagisawa et al. 2024a (47)	As redes aproveitáveis foram atualizadas em Yanagisawa et al. (2026). As outras redes incluem ensaios com população fora da histologia definida.
Yanagisawa 2024b (48)	A revisão sistemática com metanálise em rede é pertinente à pergunta de pesquisa: reúne cinco ensaios clínicos de fase III de primeira linha e apresenta análises de SG, SLP e taxa de resposta objetiva estratificadas pelo risco IMDC favorável e intermediário/desfavorável. Sua exclusão decorre da priorização da revisão de Yanagisawa et al., 2026, que reanalisa os mesmos cinco ensaios com busca mais recente e dados de seguimento atualizados, preservando as análises por IMDC e os tratamentos de interesse. Assim, os resultados pertinentes da revisão de 2024b ficam cobertos por uma síntese posterior e mais atualizada.
Zhou et al. 2026 (49)	Revisão sistemática de ECR de fase III em primeira linha que apresenta resultados para risco favorável, incluindo o

	ensaio IMmotion151. Esse ensaio abrange histologias não claras.

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
O PROPONENTE excluiu, predominantemente, revisões consideradas desatualizadas. Por sua vez, os PARECERISTAS adotaram critérios de exclusão adicionais, relacionados principalmente à atualidade das evidências e à adequação dos estudos aos critérios de elegibilidade previamente definidos. Foram excluídos estudos e revisões que incluíam ensaios clínicos com populações de histologias distintas das especificadas na pergunta de pesquisa, estudos de fase II ou participantes submetidos a tratamento em segunda linha (2L), em desacordo com a população de interesse. Nesse contexto, destaca-se o estudo de Wang et al. (2024) (13), que foi incluído pelo PROPONENTE, porém excluído pelos PARECERISTAS após avaliação de sua compatibilidade com os critérios de elegibilidade estabelecidos. O estudo de Schmidinger et al. 2025 (14) também foi excluído devido ao fato das redes da população favoráveis aproveitáveis se sobrepõem à revisão mais atual que foi selecionada pelos pareceristas.

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	**PICO**
-	-
-	-
PARECERISTAS	
Estudo	**PICO**
NCT02811861 (CLEAR) Ativo, sem recrutamento Término estimado: 03/2027	Ensaio multicêntrico de fase III, aberto e randomizado (1:1:1), com 1.069 participantes. O desfecho primário já foi analisado e os resultados foram publicados; o registro permanece ativo para acompanhamento. P: Adultos com carcinoma renal avançado com componente de células claras, sem tratamento antineoplásico sistêmico prévio para a doença. Inclui grupos prognósticos distintos. I: Lenvatinibe + pembrolizumabe.

	C: Sunitinibe (comparador previsto para risco IMDC favorável). Há um terceiro braço de lenvatinibe + everolimo, não pertinente à PICO. O: Sobrevida livre de progressão por revisão independente (RECIST 1.1), sobrevida global e resposta tumoral. OBS: Os principais estudos foram incluídos na revisão
NCT06364631 (CARE1) Em recrutamento	Ensaio pragmático multicêntrico de fase III, aberto e randomizado, que compara duas estratégias de primeira linha: dupla imunoterapia versus imunoterapia associada a inibidor de VEGFR. P: Adultos com carcinoma renal metastático com componente de células claras, sem tratamento sistêmico prévio para doença metastática, de risco IMDC intermediário ou desfavorável. Tratamento adjuvante anterior é permitido em condições especificadas no registro. I: lenvatinibe + pembrolizumabe é uma das opções no braço de imunoterapia + inibidor de VEGFR. C: Nivolumabe + ipilimumabe no braço oposto. Pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + cabozantinibe são outras opções dentro do mesmo braço de estratégia da intervenção. O: Sobrevida global conforme estrato de PD-L1, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, qualidade de vida e segurança.

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
O PROPONENTE não realizou busca na base de dados ClinicalTrials.gov para identificação de estudos clínicos em andamento. Considerando essa lacuna, os PARECERISTAS, conduziram uma busca complementar na base com o objetivo de identificar ensaios clínicos em andamento relacionados à população e à intervenção definidas na pergunta PICO. Foram identificados dois ensaios clínicos em andamento, sendo o CLEAR avaliado nesta análise crítica.

7.5. Resultados

O PROPONENTE descreveu os estudos incluídos nas Tabelas 12 e 13 do PTC (pp. 46–48).

7.5.1 Características dos estudos incluídos

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Autor, data	Wang, 2023	Schmidinger, 2025
Locais de condução do estudo	-	-
Fontes de financiamento	Autores declararam não terem recebido financiamento	Merck & Co., Inc
Desenho	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Revisão sistemática com meta-análise em rede
População	ECRs conduzidos em pacientes com RCC avançado (localmente avançado irressecável) e/ou metastático em primeira linha de tratamento	ECRs conduzidos em pacientes com RCC avançado (localmente avançado irressecável) e/ou metastático em primeira linha de tratamento
Intervenção e comparadores de interesse	Pembrolizumabe + lenvatinibe Cabozantinibe + nivolumabe	Pembrolizumabe + lenvatinibe Cabozantinibe + nivolumabe

Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

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 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

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos
Yanagisawa et al., 2026 (12) — revisão sistemática e metanálise em rede A revisão sistemática publicada por Yanagisawa et al. em 2026 (12) 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. Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados — CheckMate 214 (Nivolumabe + ipilimumabe x sunitinibe), KEYNOTE-426 (Pembrolizumabe + axitinibe x sunitinibe), JAVELIN Renal 101 (Avelumabe + axitinibe x sunitinibe), CheckMate 9ER (Nivolumabe + cabozantinibe x sunitinibe) e CLEAR — representados por 17 publicações, incluindo relatos atualizados de seus resultados. A rede reuniu dados de 4.206 participantes tratados em primeira linha para carcinoma renal metastático. A comparação entre lenvatinibe associado a pembrolizumabe e sunitinibe deriva dos 712 participantes dos respectivos braços do CLEAR, também descritos na publicação de Motzer et al. de 2024. Os critérios de elegibilidade da revisão contemplaram ensaios randomizados de fase III que comparassem combinações contendo inibidores de checkpoint imunológico com o tratamento considerado padrão à época de cada estudo e fornecessem dados para pelo menos um dos desfechos previstos. Os critérios de inclusão da revisão referem-se ao carcinoma renal metastático, sem estabelecer explicitamente, nessa seção, uma restrição à histologia de células claras. Assim, a correspondência histológica com a pergunta PICOS foi examinada nos ensaios que compõem cada comparação. As intervenções avaliadas compreenderam lenvatinibe associado a pembrolizumabe, pembrolizumabe associado a axitinibe, nivolumabe associado a cabozantinibe, nivolumabe associado a ipilimumabe e avelumabe associado a axitinibe, tendo o sunitinibe como comparador comum da rede. Para o ensaio CLEAR, os autores utilizaram somente os braços lenvatinibe associado a pembrolizumabe e sunitinibe, sem incorporar o braço lenvatinibe associado a everolimo. A rede permite estimar comparações indiretas entre combinações que não foram confrontadas diretamente nos ensaios incluídos. Entre os tratamentos da rede, avelumabe associado a axitinibe não integra os comparadores definidos na pergunta dos PICOS; 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 conforme o risco IMDC (favorável ou

intermediário/desfavorável) e a presença de metástases ósseas, hepáticas ou pulmonares. Como foram utilizados os dados de seguimento disponíveis para cada ensaio, não houve um ponto temporal único de avaliação aplicável a todas as comparações e a todos os desfechos.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou os resultados nas Tabelas 13 a 15 do PTC (pp. 47–50).

Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Autor, data	Wang, 2023	Schmidinger, 2025

Desfechos principais		
SG	-	***Pembrolizumabe + lenvatinibe versus nivolumabe + cabozantinibe – HR (ICr 95%)*** • 1,00 (0,74 a 1,35)
SLP	-	***Pembrolizumabe + lenvatinibe versus nivolumabe + cabozantinibe – HR (ICr 95%)*** • 0,81 (0,60 a 1,10)
Taxa de resposta objetiva	-	***Pembrolizumabe + lenvatinibe versus nivolumabe + cabozantinibe – HR (ICr 95%)*** • 1,29 (0,82 a 2,02)

Autor, data	**Wang, 2023**	**Schmidinger, 2025**
Segurança	***Nivolumabe + cabozantinibe versus pembrolizumabe + lenvatinibe – risco relativo (IC 95%)*** • Hipotireoidismo: 1,43 (0,92 a 2,22) • Insuficiência adrenal: 0,64 (0,01 a 34,52) • Hepatite: 0,15 (0,01 a 3,05) • Colite: 0,69 (0,02 a 23,84) ***Nivolumabe + cabozantinibe – risco relativo (IC 95%) versus Pembrolizumabe + lenvatinibe*** • Hipertiroidismo: 13,31 (1,64 a 107,94) • EA imunorelacionado dermatológico: 4,89 (0,87 a 27,39) • Pneumonite: 0,56 (0,01 a 29,99) • Nefrite imunorelacionada: 0,24 (0,01 a 9,23)	-

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; EA: evento adverso; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Yanagisawa et al., 2026 (12) **— metanálise em rede**				
Risco intermediário/desfavorável				
Comparação	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de Resposta objetiva	Resposta completa
lenvatinibe + pembrolizumabe × pembrolizumabe + axitinibe	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	Menor risco de progressão ou morte com lenvatinibe + pembrolizumabe.	Maior chance de resposta com lenvatinibe + pembrolizumabe.	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos
lenvatinibe + pembrolizumabe × nivolumabe + ipilimumabe	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	Menor risco de progressão ou morte com lenvatinibe + pembrolizumabe.	Maior chance de resposta com lenvatinibe + pembrolizumabe.	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos
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	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos
Risco favorável				
Comparação	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de Resposta objetiva	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	Menor risco de progressão ou morte com lenvatinibe + pembrolizumabe.	Maior chance de resposta com lenvatinibe + pembrolizumabe.	Maior chance de resposta com lenvatinibe + pembrolizumabe.
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	Não foi identificada diferença estatisticamente	Não foi identificada diferença estatisticamente	Não foi identificada diferença estatisticamente

	estatisticamente significativa entre os tratamentos	significativa entre os tratamentos	significativa entre os tratamentos	significativa entre os tratamentos

Fonte: Yanagisawa et al., 2026, Tabelas Suplementares 3 (SG), 4 (SLP), 5 (resposta objetiva). O negrito identifica estimativas cujo IC 95% excluiu 1. Pazopanibe não foi avaliado nessa rede. † Divergência entre o artigo e o suplemento: para resposta objetiva de lenvatinibe + pembrolizumabe versus ipilimumabe + nivolumabe no risco intermediário/desfavorável, o texto principal informa OR 3,26 (IC 95%: 1,99–5,35), enquanto a Tabela Suplementar 5 informa OR 3,35 (IC 95%: 2,04–5,48). A tabela acima transcreve o suplemento e registra a divergência; os dois valores não devem ser apresentados como se fossem resultados diferentes.

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Eventos adversos graves — OR (IC 95%)	Qualquer grau — OR (IC 95%)
Yanagisawa et al., 2026 (12)**— metanálise em rede**		
lenvatinibe + pembrolizumabe × sunitinibe	**OR 1,89 (IC95% 1,37–2,61)**	**OR 2,67 (IC95% 1,30–5,48)**
	lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos graves que sunitinibe.	lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos de qualquer grau que sunitinibe.
lenvatinibe + pembrolizumabe × Cabozantinibe + nivolumabe	OR 1,08 (IC95% 0,68–1,70)	OR 0,69 (IC95% 0,22–2,22)
	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para eventos adversos graves.	Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para eventos adversos de qualquer grau.
lenvatinibe + pembrolizumabe × Pembrolizumabe + axitinibe	**OR 1,56 (IC95% 1,02–2,40)**	**OR 4,30 (IC95% 1,47–12,61)**
	lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos graves que pembrolizumabe + axitinibe.	lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos de qualquer grau que pembrolizumabe + axitinibe.
lenvatinibe + pembrolizumabe × Ipilimumabe + nivolumabe	**OR 3,59 (IC95% 2,40–5,38)**	**OR 6,67 (IC95% 2,52–17,64)**
	lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos graves que ipilimumabe + nivolumabe.	lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maior chance de eventos adversos de qualquer grau que ipilimumabe + nivolumabe.

Nota: A Tabela Suplementar 7 fornece comparações para a população total, sem estratificação por risco IMDC. Os desfechos são eventos adversos relacionados ao tratamento.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos
Sobrevida global (SG): No grupo de risco favorável, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre lenvatinibe + pembrolizumabe e sunitinibe (HR 0,94; IC95% 0,58–1,52), nem entre

lenvatinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + cabozantinibe (HR 0,87; IC95% 0,46–1,66). No grupo de risco intermediário/desfavorável, os intervalos de confiança também incluíram a unidade nas três comparações de interesse: pembrolizumabe + axitinibe (HR 0,97; IC95% 0,70–1,36), nivolumabe + ipilimumabe (HR 1,07; IC95% 0,79–1,45) e nivolumabe + cabozantinibe (HR 1,00; IC95% 0,71–1,40). Assim, os dados apresentados não demonstram superioridade em SG de lenvatinibe + pembrolizumabe sobre esses comparadores em nenhum dos dois estratos de risco. A ausência de diferença estatisticamente identificada não estabelece equivalência entre os tratamentos.

Sobrevida livre de progressão (SLP): No risco favorável, lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou menor risco de progressão ou morte que sunitinibe (HR 0,50; IC95% 0,35–0,71). Em relação a nivolumabe + cabozantinibe, a estimativa foi numericamente favorável a lenvatinibe + pembrolizumabe, mas sem significância estatística (HR 0,75; IC95% 0,45–1,25). No risco intermediário/desfavorável, houve benefício estatisticamente significativo de lenvatinibe + pembrolizumabe frente a pembrolizumabe + axitinibe (HR 0,63; IC95% 0,46–0,86) e a nivolumabe + ipilimumabe (HR 0,59; IC95% 0,44–0,79). Frente a nivolumabe + cabozantinibe, também não apresentou significância estatística (HR 0,77; IC95% 0,56–1,05).

Resposta objetiva: No risco favorável, as chances de resposta foram maiores com lenvatinibe + pembrolizumabe do que com sunitinibe (OR 2,07; IC95% 1,22–3,54). Não foi identificada diferença estatisticamente significativa frente a nivolumabe + cabozantinibe (OR 0,80; IC95% 0,34–1,89). No risco intermediário/desfavorável, lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maiores chances de resposta que pembrolizumabe + axitinibe (OR 2,64; IC95% 1,57–4,45) e nivolumabe + ipilimumabe (OR 3,35; IC95% 2,04–5,48, conforme o material suplementar (tabela 5) reproduzido no quadro, o texto do artigo reporta OR 3,26; IC95% 1,99–5,35). A comparação com nivolumabe + cabozantinibe permaneceu sem significância estatística (OR 1,72; IC95% 0,99–3,00).

Resposta completa: No grupo de risco favorável, lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maiores chances de resposta completa que sunitinibe (OR 5,20; IC95% 2,03–13,31). Na comparação com nivolumabe + cabozantinibe, não foi identificada diferença estatisticamente significativa (OR 0,50; IC95% 0,12–2,12). No risco intermediário/desfavorável, também não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre lenvatinibe + pembrolizumabe e pembrolizumabe + axitinibe (OR 1,01; IC95% 0,35–2,96), nivolumabe + ipilimumabe (OR 1,25; IC95% 0,46–3,44) ou nivolumabe +

cabozantinibe (OR 0,95; IC95% 0,33–2,71). Os intervalos de confiança amplos dessas comparações indicam incerteza quanto às diferenças entre as combinações para esse desfecho.

Ordenação pelo SUCRA: O SUCRA resume a posição relativa dos tratamentos na rede completa de seis tratamentos, que incluiu avelumabe + axitinibe. Os percentuais apresentados a seguir foram selecionados por sua pertinência à PICOS, mas não foram recalculados para o subconjunto de comparadores de interesse. Eles não representam taxas de resposta ou de sobrevida, nem substituem as estimativas de efeito e seus intervalos de confiança.

No risco favorável, lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou SUCRA de 50% para SG, 96% para SLP, 56% para resposta objetiva e 91% para resposta completa. Os valores correspondentes foram 28%, 70%, 73% e 59% para nivolumabe + cabozantinibe; e 38%, 22%, 20% e 5,1% para sunitinibe. Entre esses tratamentos, lenvatinibe + pembrolizumabe teve a melhor ordenação em SLP e resposta completa, enquanto nivolumabe + cabozantinibe ficou à frente em resposta objetiva.

No risco intermediário/desfavorável, os SUCRA de lenvatinibe + pembrolizumabe foram 65% para SG, 99% para SLP, 99% para resposta objetiva e 67% para resposta completa. Os valores correspondentes foram 60%, 42%, 40% e 63% para pembrolizumabe + axitinibe; 65%, 75%, 74% e 67% para nivolumabe + cabozantinibe; e 83%, 30%, 23% e 81% para nivolumabe + ipilimumabe. lenvatinibe + pembrolizumabe ocupou a melhor posição entre esses tratamentos em SLP e resposta objetiva, enquanto nivolumabe + ipilimumabe apresentou a maior ordenação em SG e resposta completa. Essa ordenação exige cautela: as comparações diretas de efeito entre lenvatinibe + pembrolizumabe e as demais combinações não demonstraram diferenças estatisticamente significativas em SG ou resposta completa.

Table 2 – Summary of results of SUCRA analyses among ICI-based combinations and Sunitinib stratified by IMDC risk classification

	Outcomes	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab + Cabozantinib	Pembrolizumab + Lenvatinib	Pembrolizumab + Axitinib	Avelumab + Axitinib	Sunitinib
Overall patients	OS	87	65	62	47	35	2.3
	PFS	19	76	99	49	56	1.1
	ORR	20	74	96	42	68	0.2
	CR rates	74	55	87	61	22	1.6
	Any grade AEs	95	18	29	80	17	61
	Severe AEs	100	15	8.2	52	48	76
Favorable	OS	72	28	50	27	85	38
	PFS	0.1	70	96	55	57	22
	ORR	0	73	56	59	92	20
	CR rates	49	59	91	52	43	5.1
Inter/Poor	OS	83	65	65	60	24	3
	PFS	30	75	99	42	54	0
	ORR	23	74	99	40	63	0
	CR rates	81	67	67	63	20	3

Values are represented as %.
SUCRA = surface under the cumulative ranking; ICI = immune checkpoint inhibitor; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; ORR = objective response rate; CR = complete response.

Eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau: As estimativas de segurança referem-se à população total dos ensaios, sem estratificação por risco IMDC. lenvatinibe +

pembrolizumabe apresentou maiores chances de eventos adversos de qualquer grau que sunitinibe (OR 2,67; IC95% 1,30–5,48), pembrolizumabe + axitinibe (OR 4,30; IC95% 1,47–12,61) e nivolumabe + ipilimumabe (OR 6,67; IC95% 2,52–17,64). Na comparação com nivolumabe + cabozantinibe, não foi identificada diferença estatisticamente significativa (OR 0,69; IC95% 0,22–2,22). Portanto, os três resultados significativos favorecem os comparadores quanto à menor ocorrência de eventos adversos de qualquer grau.

Eventos adversos relacionados ao tratamento classificados como graves: Diferentemente dos resultados de eficácia, as estimativas de segurança do quadro referem-se à população total, sem estratificação por risco IMDC. lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou maiores chances desses eventos que sunitinibe (OR 1,89; IC95% 1,37–2,61), pembrolizumabe + axitinibe (OR 1,56; IC95% 1,02–2,40) e nivolumabe + ipilimumabe (OR 3,59; IC95% 2,40–5,38). Frente a nivolumabe + cabozantinibe, não foi identificada diferença estatisticamente significativa (OR 1,08; IC95% 0,68–1,70). Logo, os três resultados estatisticamente significativos favorecem os comparadores quanto à segurança, e não lenvatinibe + pembrolizumabe. A ausência de estratificação impede atribuir essas magnitudes especificamente aos pacientes de risco favorável ou intermediário/desfavorável.

Adequação da síntese e limitações: A revisão empregou metanálise em rede com modelo de efeitos aleatórios e apresentou análise de sensibilidade com modelo de efeitos fixos, descrita pelos autores como concordante com a análise principal. A comparação de lenvatinibe + pembrolizumabe com sunitinibe dispõe de evidência direta do CLEAR. Já suas comparações com as demais combinações do quadro são indiretas, conectadas pelo comparador sunitinibe. As análises por subgrupo IMDC foram consideradas exploratórias pelos autores, que também não fizeram ajuste formal para as múltiplas comparações. Não foram apresentados valores de I^2 específicos para os pares do quadro nem avaliação formal de viés de publicação.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas

Ferramenta	AMSTAR 2 para as duas revisões sistemáticas incluídas.	Adequado	AMSTAR 2
Revisores envolvidos	Dois revisores.	Adequado	Um revisor
Resolução divergências	Consulta a um terceiro revisor.	Adequado	Um revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
Foi considerado adequado o processo de avaliação da qualidade metodológica realizada pelo PROPONENTE. Os PARECERISTAS também procederam com a avaliação da revisão incluída utilizando a mesma ferramenta.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

	Wang, 2023		**Schmidinger, *2025***	
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?	(x) Sim ( ) Não	Para Sim: (x) População (x) Intervenção (x) Grupo comparador (x) Desfecho Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento	(x) Sim ( ) Não	Para Sim: (x) População (x) Intervenção (x) Grupo comparador (x) Desfecho Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significante do protocolo?*	( ) Sim (x) Sim parcial ( ) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? (x) Pergunta de pesquisa da revisão (x) Estratégia de busca (x) Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser	( ) Sim (x) Sim parcial ( ) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? (x) Pergunta de pesquisa da revisão (x) Estratégia de busca (x) Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser

		registrado e deve ter especificado: (x) Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e ( ) Um plano para investigar causas de heterogeneidade ( ) Justificativa para qualquer alteração do protocolo		registrado e deve ter especificado: () Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e ( ) Um plano para investigar causas de heterogeneidade ( ) Justificativa para qualquer alteração do protocolo
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	(x) Sim ( ) Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR ( ) ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados ( ) ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	(x) Sim ( ) Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR ( ) ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados ( ) ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	( ) Sim (x) Sim parcial ( ) Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca	( ) Sim (x) Sim parcial ( ) Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca

		(x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? ( ) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos (x) Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área		(x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? ( ) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos ( ) Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área
		(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta (x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão		(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta (x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	(x) Sim ( ) Não	Se sim, um dos seguintes: (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir ( ) OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(x) Sim ( ) Não	Se sim, um dos seguintes: (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir ( ) OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	(x) Sim ( ) Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos	(x) Sim ( ) Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos

		( ) OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor		( ) OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*	(x) Sim () Sim parcial () Não	Para Sim parcial: (x) Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: (x) Justificaram a exclusão da revisão de	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial: () Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de

		cada estudo potencialmente relevante		cada estudo potencialmente relevante
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	( ) Sim (x) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (x) Descreveram população (x) Descreveram intervenções (x) Descreveram comparadores (x) Descreveram desfechos (x) Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (x) Descreveram população em detalhes (x) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) (x) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) ( ) Descreveram o cenário do estudo ( ) Tempo de seguimento	( ) Sim (x) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (x) Descreveram população (x) Descreveram intervenções (x) Descreveram comparadores (x) Descreveram desfechos (x) Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: ( ) Descreveram população em detalhes ( ) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) ( ) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) ( ) Descreveram o cenário do estudo ( ) Tempo de seguimento

9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	ECR (x) Sim () Sim parcial () Não () Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaios clínicos não-randomizados ( ) Sim ( ) Sim Parcial	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: (x) Alocação não oculta, e (x) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	ECR (x) Sim () Sim parcial () Não () Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaios clínicos não-randomizados ( ) Sim ( ) Sim Parcial ( ) Não	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: (x) Alocação não oculta, e (x) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)

	( ) Não ( ) Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (x) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e (x) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico Ensaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: ( ) De confusão, e ( ) De viés de seleção Para Sim, deve ser avaliado também RoB: ( ) Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e ( ) Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico	( ) Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (x) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e (x) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico Ensaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: ( ) De confusão, e ( ) De viés de seleção Para Sim, deve ser avaliado também RoB: ( ) Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e ( ) Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico

10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	( ) Sim (x) Não	Para Sim: ( ) Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.	( ) Sim (x) Não	Para Sim: ( ) Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise	(X) Sim ( ) Não ( ) Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise
		(x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. ( ) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.		(x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. ( ) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.
		Ensaios clínicos não-randomizados Para Sim: ( ) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise ( ) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.		Ensaios clínicos não-randomizados Para Sim: ( ) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise ( ) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.

		( ) E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis ( ) E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		( ) E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis ( ) E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
12. Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados	(X) Sim ( ) Não ( ) Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ( ) incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. (X) OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-	(x) Sim ( ) Não ( ) Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ( ) incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. ( ) OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-

da meta-análise ou outra síntese de evidências?		randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.		randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?*	(x) Sim () Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés () OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.	(X) Sim () Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés () OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(X) Sim ( ) Não	Para Sim: ( ) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados ( ) OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	(x) Sim ( ) Não	Para Sim: ( ) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados ( ) OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.

15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	(x) Sim ( ) Não ( ) Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: (x) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	( ) Sim (x) Não ( ) Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ( ) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	(x) Sim ( ) Não	Para SIM: (x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	(x) Sim ( ) Não	Para SIM: ( ) Os autores relataram não conflitos de interesse OU (x) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

Fonte: Shea, 2017. (59) * Questões que indicam falhas críticas.

Quadro 20. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Item do AMSTAR 2	**Yanagisawa et al., 2026**
1. A pergunta e os critérios de inclusão contemplaram os componentes PICO?	**Sim.** A população com carcinoma renal metastático, as combinações com inibidores de checkpoint, o comparador sunitinibe e os desfechos de eficácia e segurança são identificáveis. A revisão restringiu o desenho a ECR de fase 3.
2. Os métodos foram definidos antes da revisão, com justificativa para desvios do protocolo? ★	**Sim.** O artigo declara registro no PRÓSPERO (número informado: 1112893).

3. A escolha dos desenhos dos estudos foi explicada?	**Sim.** A síntese foi delimitada a ECR de fase 3 com seguimento final, para comparações de eficácia e segurança em primeira linha. A motivação para a metanálise em rede é a ausência de comparações diretas entre todas as combinações; a justificativa para o desenho é inferida do objetivo e dos critérios, sem discussão extensa de estudos não randomizados.
4. A estratégia de busca foi abrangente? ★	**Não.** Foram pesquisadas PubMed, Web of Science e Scopus em junho de 2025, além de referências e resumos de congressos. Entretanto, não há busca informada em registros de ensaios; o texto exclui publicações não redigidas em inglês sem justificativa, apesar de o suplemento afirmar ausência de limite de idioma na busca. Assim, nem todos os requisitos para "Sim parcial" da lista de verificação estão demonstrados.
5. A seleção dos estudos ocorreu em duplicata?	**Sim.** Dois revisores avaliaram títulos, resumos e textos completos independentemente; divergências foram resolvidas por discussão e consenso.
6. A extração de dados ocorreu em duplicata?	**Sim.** Dois autores extraíram os dados de forma independente e resolveram discrepâncias por consenso.
7. Houve lista dos estudos excluídos após texto completo com justificativa individual? ★	**Não.** O fluxograma informa 58 exclusões após a leitura integral com um motivo agregado e inespecífico, sem identificar os artigos nem justificar cada exclusão. Não atende ao requisito de lista individual; o "Sim parcial" marcado pelos autores no próprio suplemento não é sustentado pelo material fornecido. Fonte: suplemento, figura 1 e apêndice 2.

8. Os estudos incluídos foram descritos em detalhe suficiente?	**Sim.** O artigo identifica ensaios, braços, tamanho das amostras, características basais, risco IMDC, desfechos e seguimento.
9. Foi usada técnica satisfatória de avaliação do risco de viés dos estudos? ★	**Sim.** Dois revisores aplicaram o RoB 2, abrangendo seus cinco domínios, com julgamento por ensaio na figura suplementar. Quatro ECR receberam baixo risco global; CheckMate 214 recebeu "algumas preocupações" em seleção do resultado relatado. A figura não discrimina os julgamentos por desfecho, limitação da apresentação.
10. Foram informadas as fontes de financiamento de cada estudo incluído?	**Não.** As características e referências dos cinco ECR são apresentadas sem quadro ou declaração de financiamento para cada ensaio.
11. A combinação estatística dos resultados foi apropriada e suficientemente fundamentada? ★	**Não.** Descreve metanálise em rede com efeitos aleatórios, estimativas de HR/OR e análise de sensibilidade com efeitos fixos. Contudo, não documenta avaliação quantitativa de heterogeneidade nem examina os pressupostos de transitividade que sustentam as comparações indiretas; a justificativa da combinação entre populações, seguimentos e tratamentos é insuficiente. A rede em estrela limita testes formais de incoerência, o que deveria ser explicitado.
12. A influência do risco de viés dos estudos foi avaliada nos resultados da síntese?	**Não.** A análise de sensibilidade troca o modelo de efeitos aleatórios pelo de efeitos fixos, mas não exclui ou estratifica CheckMate 214, classificado com algumas preocupações, nem apresenta outra análise do impacto desse julgamento nas estimativas. Fonte: artigo, seção 2.5, p. 3; suplemento, figuras 2 e 4.

13. O risco de viés dos estudos foi considerado na interpretação dos resultados? ★	**Não.** Os autores reconhecem genericamente a dependência da qualidade dos ensaios, porém não relacionam o julgamento de "algumas preocupações" do CheckMate 214 aos desfechos ou às conclusões clínicas. Essa menção geral é insuficiente para demonstrar consideração explícita do risco de viés individual.
14. A heterogeneidade observada foi explicada e discutida satisfatoriamente?	**Não.** A discussão aborda diferenças de risco IMDC, duração do seguimento e tratamentos posteriores, mas não quantifica a heterogeneidade das sínteses; afirma que a heterogeneidade dos eventos adversos de qualquer grau e graves permaneceu sem explicação.
15. O viés de publicação ou efeito de estudos pequenos foi investigado e discutido? ★	**Não.** Não se descrevem teste, gráfico ou análise alternativa do viés de publicação, nem sua possível repercussão nos achados. Apenas cinco ECR compõem a rede, de modo que testes convencionais teriam baixa utilidade, essa limitação não foi tratada de forma suficiente.
16. Conflitos de interesse e financiamento da revisão foram informados?	**Sim.** O artigo declara apoio por bolsa EUSP para um autor e divulga relações financeiras de outros autores com fabricantes, além de explicitar a ausência de financiamento obtido no item de contribuições.

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
As revisões incluídas pelo PROPONENTE apresentaram qualidade metodológica baixa. A revisão sistemática incluída pelos PARECERISTAS apresentou qualidade metodológica criticamente baixa. Confiança global: criticamente baixa. Há mais de uma falha em domínios críticos (itens 2, 4, 7, 11, 13 e 15), conforme as regras originais do AMSTAR 2. Essa classificação se refere à confiança na revisão como síntese metodológica e não é uma pontuação numérica nem uma avaliação GRADE de cada desfecho.

Notas metodológicas. ★ Domínio crítico predefinido na publicação do AMSTAR 2. “Sim parcial” é opção formal somente para os itens que a contemplam. O instrumento não foi desenvolvido especificamente para metanálises em rede; por isso, a avaliação de transitividade e coerência da rede requer apreciação metodológica complementar. O registro PRÓSPERO foi reproduzido como informado no artigo; o protocolo não foi disponibilizado entre os arquivos analisados.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 16. Certeza da evidência para a comparação pembrolizumabe mais lenvatinibe *versus* sunitinibe (loop de primeira ordem – estudo KN 581).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	pembrolizumabe mais lenvatinibe	sunitinibe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza da evidência
SLP											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	355 pacientes	357 pacientes	**HR 0,39** (0,32 para 0,49) [progressão ou morte]	**325 mais por 1.000** (de 242 mais para 393 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta
							-	14.2%		**325 mais por 1.000** (de 242 mais para 393 mais)	
SG											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	355 pacientes	357 pacientes	**HR 0,66** (0,44 para 0,88) [morte]	**105 mais por 1.000** (de 35 mais para 182 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta
							-	64.0%		**105 mais por 1.000** (de 35 mais para 182 mais)	

Fonte: elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

Tabela 17. Certeza da evidência para a comparação nivolumabe mais cabozantinibe *versus* sunitinibe (loop de primeira ordem - estudo CM 9ER).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	nivolumabe mais cabozantinibe	sunitinibe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
SLP											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	323 pacientes	328 pacientes	**HR 0,51** (0,41 para 0,64) [progressão ou morte]	**198 mais por 1.000** (de 120 mais para 277 mais)	⨁⨁⨁⨁ Alta
							-	8.3%		**198 mais por 1.000** (de 120 mais para 277 mais)	
SG											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	323 participantes	328 participantes	**HR 0,60** (0,40 para 0,89) [morte]	**139 mais por 1.000** (de 35 mais para 220 mais)	⨁⨁⨁⨁ Alta
							-	59.0%		**139 mais por 1.000** (de 35 mais para 220 mais)	

Fonte: elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

Tabela 18. Certeza da evidência para o estudo de Wang et al., 2024 avaliada com o framework GRADE para os desfechos de segurança.

Comparação (*versus* controle)	RR (IC 95%)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	GRADE
Hipotireoidismo							
Nivolumabe + cabozantinibe	2,55 (1,73 a 3,75)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Qualidade moderada
Pembrolizumabe + lenvantinibe	1,78 (1,45 a 2,20)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Qualidade moderada
Hipertireoidismo							
Nivolumabe + cabozantinibe	30,00 (4,12 a 218,66)	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave	Grave	Muito baixa qualidade
Pembrolizumabe + lenvantinibe	2,25 (1,17 a 4,36)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Qualidade moderada
Insuficiência adrenal							
Nivolumabe + cabozantinibe	23,00 (1,36 a 388,65)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito baixa qualidade
Pembrolizumabe + lenvantinibe	35,74 (2,16 a 590,76)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito baixa qualidade
EAs imunorrelacionados dermatológicos							
Nivolumabe + cabozantinibe	17,00 (4,12 a 70,17)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito baixa qualidade
Pembrolizumabe + lenvantinibe	3,48 (1,31 a 9,26)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Grave	Baixa qualidade

Hepatites							
Nivolumabe + cabozantinibe	2,17 (0,83 a 5,63)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Qualidade moderada
Pembrolizumabe + lenvantinibe	14,49 (0,83 a 252,73)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito baixa qualidade
Pneumonites							
Nivolumabe + cabozantinibe	21,00 (1,24 a 356,86)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito baixa qualidade
Pembrolizumabe + lenvantinibe	37,67 (2,28 a 621,51)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito baixa qualidade
Colites							
Nivolumabe + cabozantinibe	3,00 (0,12 a 73,37)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito baixa qualidade
Pembrolizumabe + lenvantinibe	4,35 (0,95 a 19,97)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito baixa qualidade
Nefrites imunomediadas							
Nivolumabe + cabozantinibe	3,00 (0,31 a 28,69)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito baixa qualidade
Pembrolizumabe + lenvantinibe	12,56 (0,71 a 222,06)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito baixa qualidade

Fonte: Wang, 2024 (55). EA: evento adverso; RR: risco relativo.

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Risco IMDC favorável

Comparação (P+L versus)	HR ou OR (IC 95%)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	GRADE
Sobrevida global							
Sunitinibe	HR 0,94 (0,58–1,52)	Não grave	Não avaliável[b]	Não grave	grave[d]	Não detectado[f]	**Moderada**
Sobrevida livre de progressão							
Sunitinibe	HR 0,50 (0,35–0,71)	Não grave	Não avaliável[b]	Não grave	grave[d]	Não detectado[f]	**Moderada**
Resposta objetiva							
Sunitinibe	OR 2,07 (1,22–3,54)	Não grave	Não avaliável[b]	Não grave	grave[d]	Não detectado[f]	**Moderada**
Resposta completa							
Sunitinibe	OR 5,20 (2,03–13,31)	Não grave	Não avaliável[b]	Não grave	grave[d]	Não detectado[f]	**Moderada**
Sobrevida global							
Nivolumabe + cabozantinibe	HR 0,87 (0,46–1,66)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	grave[d]	Não detectado[f]	**Baixa**
Sobrevida livre de progressão							

Nivolumabe + cabozantinibe	HR 0,75 (0,45–1,25)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	grave[d]	Não detectado[f]	**Baixa**
Resposta objetiva							
Nivolumabe + cabozantinibe	OR 0,80 (0,34–1,89)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	grave[d]	Não detectado[f]	**Baixa**
Resposta Completa							
Nivolumabe + cabozantinibe	OR 2,00 (0,47–8,51)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	muito grave[g]	Não detectado[f]	**Muito baixa**

Risco IMDC intermediário ou desfavorável

Comparação (P+L versus)	HR ou OR (IC 95%)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	GRADE
Sobrevida global							
Pembrolizumabe + axitinibe	HR 0,97 (0,70–1,36)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	grave[e]	Não detectado[f]	**Baixa**
Sobrevida livre de progressão							
Pembrolizumabe + axitinibe	HR 0,63 (0,46–0,86)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	Não grave	Não detectado[f]	**Moderada**
Resposta objetiva							

Pembrolizumabe + axitinibe	OR 2,64 (1,57–4,45)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	Muito grave[e]	Não detectado[f]	**Muito baixa**
Resposta completa							
Pembrolizumabe + axitinibe	OR 1,01 (0,35–2,96)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	Muito grave[g]	Não detectado[f]	**Muito baixa**
Sobrevida global							
Nivolumabe + cabozantinibe	HR 1,00 (0,71–1,40)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	grave[e]	Não detectado[f]	**Baixa**
Sobrevida livre de progressão							
Nivolumabe + cabozantinibe	HR 0,77 (0,56–1,05)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	Grave[e]	Não detectado[f]	**Baixa**
Resposta objetiva							
Nivolumabe + cabozantinibe	OR 1,72 (0,99–3,00)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	Muito grave[e]	Não detectado[f]	**Muito baixa**
Resposta completa							
Nivolumabe + cabozantinibe	OR 1,06 (0,37–3,03)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	Muito grave[g]	Não detectado[f]	**Muito baixa**
Sobrevida global							
Nivolumabe + ipilimumabe	HR 1,07 (0,79–1,45)	Grave[a]	Não avaliável[b]	Grave[c]	grave[e]	Não detectado[f]	**Muito baixa**
Sobrevida livre de progressão							

Nivolumabe + ipilimumabe	HR 0,59 (0,44–0,79)	Grave[a]	Não avaliável[b]	Grave[c]	Não grave	Não detectado[f]	**Baixa**
Resposta objetiva							
Nivolumabe + ipilimumabe	OR 3,35 (2,04–5,48)	Grave[a]	Não avaliável[b]	Grave[c]	Muito grave[g]	Não detectado[f]	**Muito baixa**
Resposta completa							
Nivolumabe + ipilimumabe	OR 0,80 (0,29–2,19)	Grave[a]	Não avaliável[b]	Grave[c]	Muito grave[g]	Não detectado[f]	**Muito baixa**

Eventos adversos relacionados ao tratamento na população total

Comparação (P+L versus)	HR ou OR (IC 95%)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	GRADE
Eventos adversos de maior gravidade relacionados ao tratamento							
Sunitinibe	OR 1,89 (1,37–2,61)	Não grave	Não avaliável[b]	Não grave	Não grave	Não detectado[f]	**Alta**
Nivolumabe + cabozantinibe	OR 1,08 (0,68–1,70)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	grave[e]	Não detectado[f]	**Baixa**
Pembrolizumabe + axitinibe	OR 1,56 (1,02–2,40)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	grave[e]	Não detectado[f]	**Baixa**

Nivolumabe + ipilimumabe	OR 3,59 (2,40–5,38)	Grave[a]	Não avaliável[b]	Grave[c]	grave[e]	Não detectado[f]	**Muito baixa**
Eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau							
Sunitinibe	OR 2,67 (1,30–5,48)	Não grave	Não avaliável[b]	Não grave	muito grave[h]	Não detectado[f]	**Baixa**
Nivolumabe + cabozantinibe	OR 0,69 (0,22–2,22)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	muito grave[h]	Não detectado[f]	**Muito baixa**
Pembrolizumabe + axitinibe	OR 4,30 (1,47–12,61)	Não grave	Não avaliável[b]	Grave[c]	muito grave[h]	Não detectado[f]	**Muito baixa**
Nivolumabe + ipilimumabe	OR 6,67 (2,52–17,64)	Grave[a]	Não avaliável[b]	Grave[c]	muito grave[h]	Não detectado[f]	**Muito baixa**

Legenda: P+L = lenvatinibe + pembrolizumabe. Não avaliável em inconsistência significa que a rede não dispõe de ciclos fechados nem de medidas de heterogeneidade por par; não houve rebaixamento por esse domínio.

Justificativas

[a] CheckMate 214, elo único para nivolumabe + ipilimumabe, teve “algumas preocupações” em seleção do resultado (RoB 2) na apresentação da revisão sistemática; −1 nível. Falta RoB 2 por desfecho.

[b] Um ECR por elo direto; rede sem ciclos e sem heterogeneidade quantificada por par. A ausência de teste não demonstra consistência.

[c] Transitividade não demonstrada entre os ensaios ligados por sunitinibe; diferenças de seguimento, características e terapias posteriores podem modificar efeitos. −1 nível, sujeito à revisão. A evidência indireta não é rebaixada automaticamente.

[d] IC 95% em relação ao efeito nulo e a benefício ou dano relevantes; −2 quando ambos são plausíveis. No estrato favorável direto (n=234), −1 em SLP e RO por tamanho ótimo da informação não demonstrado.

[e] Intervalo de confiança amplo justificando o rebaixamento em um nível.

[f] Sem evidência suficiente para rebaixar por viés de publicação; a busca sem registros e apenas cinco ECR não permitem afastá-lo.

Riscos absolutos: faltam risco basal e tempo comparável para SG/SLP e risco basal por IMDC para RO. A segurança só está disponível na população total. Nos pares indiretos, n é o máximo dos dois ECR, sem comparação randomizada entre as combinações. EAG é “severe treatment-related AEs”, distinto de “serious AEs”. Pazopanibe não integra as redes analisadas. Para RO versus nivolumabe + ipilimumabe no risco intermediário/desfavorável, suplemento: OR 3,35 (2,04–5,48); artigo: OR 3,26 (1,99–5,35).

[g] em resposta completa, os intervalos muito amplos e, nas comparações indiretas, compatíveis com efeitos relevantes em sentidos opostos justificam os rebaixamentos indicados. Para eventos adversos de qualquer grau, a amplitude dos intervalos deixa incerta a magnitude do aumento, mesmo quando eles permanecem acima de 1. Confirmação pelo número de eventos e pelo risco basal ainda é necessária; uma OR elevada não informa, sozinha, a diferença absoluta de risco.

[h] Intervalo de confiança extremamente amplo, mais de 2,5x a diferença entre o mínimo e máximo, justificando o rebaixamento em dois níveis.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
O PROPONENTE atribuiu certeza alta à sobrevida global e à sobrevida livre de progressão nas comparações diretas de lenvatinibe + pembrolizumabe e de nivolumabe + cabozantinibe, separadamente, com sunitinibe, sem estratificação por risco IMDC. Para eventos imunorrelacionados na revisão de Wang et al. (2024)(13), a certeza variou de moderada a muito baixa. Essa revisão foi excluída pelos PARECERISTAS, porque sete das oito redes incorporaram um ensaio cuja população não se restringia à histologia de células claras. Na revisão de Yanagisawa et al. (2026)(12), selecionada pelos PARECERISTAS, a certeza no risco IMDC favorável foi moderada para os quatro desfechos de eficácia — sobrevida global, sobrevida livre de progressão, resposta objetiva e resposta completa — na comparação com sunitinibe. Frente a nivolumabe + cabozantinibe, foi baixa para os três primeiros desfechos e muito baixa para resposta completa. No risco intermediário ou desfavorável, a certeza variou de moderada a muito baixa nas comparações com pembrolizumabe + axitinibe, nivolumabe + cabozantinibe e nivolumabe + ipilimumabe. Para eventos adversos de maior gravidade relacionados ao tratamento, avaliados na população total, a certeza foi alta na comparação com sunitinibe, baixa frente a nivolumabe + cabozantinibe e pembrolizumabe + axitinibe, e muito baixa frente a nivolumabe + ipilimumabe. Para eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau, foi baixa frente a sunitinibe e muito baixa frente às três combinações. Os conjuntos de estudos, os desfechos de segurança e a estratificação das análises diferem entre as avaliações.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	O PROPONENTE incluiu duas revisões sistemáticas com metanálise em rede. Relatou ausência de diferença	O sumário do PROPONENTE concentra-se na comparação com nivolumabe + cabozantinibe, sem sintetizar todas as alternativas

	significativa entre lenvatinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + cabozantinibe para sobrevida global, sobrevida livre de progressão e resposta objetiva; para segurança, relatou diferença apenas em hipertireoidismo.	pertinentes a cada grupo de risco ou relacionar sistematicamente os resultados à certeza da evidência. Na revisão incluída pelos PARECERISTAS, não foi identificada diferença estatisticamente significativa em sobrevida global nas comparações de interesse. No risco favorável, lenvatinibe + pembrolizumabe apresentou melhores resultados de sobrevida livre de progressão, resposta objetiva e resposta completa frente a sunitinibe. No risco intermediário/desfavorável, apresentou melhores resultados de sobrevida livre de progressão e resposta objetiva frente a pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe, sem diferença identificada em resposta completa. Frente a nivolumabe + cabozantinibe, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos quatro desfechos de eficácia avaliados, em ambos os estratos de risco. Também não foi identificada diferença nos eventos adversos relacionados ao tratamento, de qualquer grau ou de maior gravidade, avaliados na população total. Esses resultados não demonstram equivalência entre os tratamentos. A chance de eventos

		adversos de qualquer grau e de maior gravidade foi maior com lenvatinibe + pembrolizumabe frente aos outros três comparadores avaliados. A certeza da evidência variou de moderada a muito baixa para eficácia e de alta a muito baixa para segurança, conforme o desfecho e a comparação.
Limitações	O PTC reconheceu ausência de evidência direta entre as combinações, necessidade de assumir transitividade e imprecisão para diversos eventos de segurança. As duas revisões incluídas foram classificadas com confiança global baixa pelo AMSTAR 2.	O PROPONENTE reconhece a ausência de comparação direta entre as combinações e a incerteza sobre transitividade, mas a conclusão não reflete plenamente as restrições de elegibilidade e a precisão variável dos resultados. Wang et al. (2024) foi excluída por incorporar população fora da histologia de interesse na maioria das redes; Schmidinger et al. (2025), por ensaios de fase II nas redes intermediário/desfavorável e sobreposição das redes favoráveis. A revisão de Yanagisawa et al. (2026) tem confiança metodológica global criticamente baixa no AMSTAR 2. A rede não avalia pazopanibe, não avalia qualidade de vida por risco nem segurança estratificada, e reporta eventos de maior gravidade relacionados ao tratamento, não necessariamente eventos adversos graves.
Conclusões	O PROPONENTE concluiu que lenvatinibe + pembrolizumabe	A evidência sobre pembrolizumabe associado a lenvatinibe como

	constitui alternativa eficaz e segura para primeira linha de adultos com CCR localmente avançado irressecável e/ou metastático na saúde suplementar.	tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma renal de células claras localmente avançado irressecável e/ou metastático provém de uma revisão sistemática com metanálise em rede de cinco ensaios clínicos randomizados de fase III. No risco IMDC favorável, a certeza da evidência para os desfechos de eficácia foi moderada frente a sunitinibe e baixa ou muito baixa frente a nivolumabe + cabozantinibe. No risco intermediário/desfavorável, variou de moderada a muito baixa, conforme o desfecho e o comparador. Não foi demonstrada superioridade em sobrevida global em nenhuma das comparações de interesse. No risco favorável, a combinação reduziu o risco de progressão ou morte e aumentou as chances de resposta objetiva e resposta completa frente a sunitinibe. No risco intermediário/desfavorável, apresentou melhores resultados de sobrevida livre de progressão e resposta objetiva frente a pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe, sem diferença identificada em resposta completa. Frente a nivolumabe + cabozantinibe, não foi identificada diferença estatisticamente

		significativa em nenhum dos quatro desfechos de eficácia, em ambos os estratos; isso não demonstra equivalência entre os tratamentos. Na população total, eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau e de maior gravidade foram mais frequentes com lenvatinibe + pembrolizumabe frente a sunitinibe, pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe, sem diferença identificada frente a nivolumabe + cabozantinibe. A certeza da evidência de segurança variou de alta a muito baixa, conforme o desfecho e o comparador. As comparações entre combinações são indiretas, e a rede selecionada não forneceu resultados elegíveis para pazopanibe ou qualidade de vida estratificada pelo risco IMDC.

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Nenhum comentário adicional.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 24. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à

		proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências relevantes foram citadas

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas [3] e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

( ) Custos (análise parcial)

(x) Custo-efetividade

(x) Custo-utilidade

( ) Custo-benefício

( ) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 25.**

Quadro 25. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado
Horizonte temporal	40 anos (*life-time*)	Tempo adequado: sim.
População-alvo	Pacientes adultos com RCC localmente avançado irressecável e/ou metastático independentemente da classificação de risco IMDC em primeira linha de tratamento.	Alinhada à PICO: sim
Tecnologia	Lenvatinibe + Pembrolizumabe	Alinhado à PICO: Sim
Comparador	Cabozantinibe + nivolumabe	Alinhado à PICO: Sim Comparador da análise econômica alinhado à PICO do proponente, porém em desacordo com o comparador proposto pelo parecerista. Proponente justifica que adotou cabozantinibe + nivolumabe como comparador por ser a única opção considerada no Rol da ANS, com superioridade ao sunitinibe e ao pazopanibe para a população de interesse. O parecerista considera que os comparadores devem ser definidos por risco, considerando as opções disponíveis no Rol, sendo: <u>Para pacientes com risco baixo:</u> •Sunitinibe •Pazopanibe •Cabozantinibe associado a nivolumabe

		<u>Para pacientes com risco intermediário ou alto:</u> •Pembrolizumabe associado a axitinibe •Cabozantinibe associado a nivolumabe •Ipilimumabe associado a nivolumabe
Taxa de desconto anual	5 %	Apropriado: Sim
Desfechos de saúde	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e Anos de vida (AV)	Apropriado: Sim
Mensuração da efetividade	Curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) extrapoladas foram utilizadas para definir a ocupação dos estados de saúde que compõem o modelo econômico ao longo do horizonte temporal utilizado na simulação, considerando uma abordagem de área sob a curva. Os dados utilizados para a parametrização das curvas de L+P basearam-se no estudo KN581, que comparou L+P e S. Já as curvas de N+C foram estimadas a partir dos *hazard ratios* (HR) entre N+C e S extraídos da NMA de Schmidinger, 2025 (14). Estes valores foram aplicados diretamente nas curvas parametrizadas de S, extraídas do estudo KN581, assumindo a	- Quanto à estimativa de SG e SLP de L+P: há incertezas inerentes à extrapolação por 40 anos das curvas obtidas a partir de um estudo com seguimento mediano de 26,6 meses para SG. A seleção das curvas utilizadas para a modelagem se deu a partir da plausibilidade clínica das extrapolações de longo prazo, em detrimento da adequação estatística. Apesar dos valores de AIC e BIC não terem sido empregados na escolha das curvas, o parecerista aponta que os respectivos valores descritos no relatório para as curvas de SLP de L+P e S são divergentes dos valores da planilha. - Quanto à estimativa de SG e SLP de N+C: o dossiê aplicou os HR da comparação indireta de N+C e S às curvas parametrizadas do braço S do KN581, sob a premissa de riscos proporcionais. A validade dessa abordagem depende da comparabilidade entre as populações dos estudos que compõem a comparação indireta e da plausibilidade da hipótese de riscos proporcionais ao longo do horizonte de modelagem. Adicionalmente, a

	premissa de riscos proporcionais.	utilização da curva de S do KN581 como base para a projeção de N+C implica que as características e a extrapolação dessa curva são incorporadas à estimativa do comparador. Observa-se ainda inconsistência entre a fonte referenciada no dossiê e o parâmetro empregado no modelo. Enquanto a comparação de N+C versus S reportada na NMA apresenta HR para SG de 0,79, o modelo utiliza HR de 0,70. Não foi identificada justificativa para a seleção desse valor ou esclarecimento quanto à população, análise ou estimativa da qual foi obtido. Todos esses fatores agregam incertezas aos resultados da análise de custo-efetividade.
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)	Os valores de utilidade por estado de saúde foram calculados com base em um modelo linear de efeitos mistos calculado com base na coleta de dados de qualidade de vida colhidos ao longo do estudo KN581 e das características dos pacientes incluídos no estudo.	O dossiê informa que os dados de qualidade de vida utilizados no cálculo das utilidades foram obtidos do estudo KN581, porém não apresenta a fonte específica desses dados. O estudo é referenciado no dossiê como Motzer et al. (2021); contudo, na análise realizada pelo parecerista, não foram identificados dados de qualidade de vida nessa publicação. Adicionalmente, destaca-se a ausência de dados de utilidade derivados da população brasileira, o que representa uma limitação.

Estimativa de recursos e custos	Os seguintes custos foram considerados: - Aquisição dos medicamentos: PF 18% da CMED, considerando os menores preços dos medicamentos genéricos quando disponíveis. Quantidade de uso estimada a partir das posologias descritas em bula. - Administração intravenosa: valor da CBHPM relativo à Terapia imunobiológica intravenosa (código 20104391) - Tratamento subsequente: custo imputado uma única vez no modelo, calculado com base na distribuição presumida dos tratamentos pós progressão obtida a partir da opinião de especialistas, tempo médio de cada um desses tratamentos e a proporção de eventos em SLP que são progressão. - Acompanhamento dos pacientes: custo com consultas e exames, definidos a partir da opinião de especialistas e precificados conforme a CBHPM. - Manejo de eventos adversos: EA de grau $\geq$ 3 foram extraídos dos estudos KN581 e Choueiri et al. (2021), cujos manejos	- Custos relacionados à aquisição e administração dos medicamentos: apropriados - Tratamento subsequente: O parecerista aponta incerteza na definição e proporção de uso dos tratamentos subsequentes (opinião de especialista); e na estimativa do tempo de uso desses tratamentos (dossiê não informa a referência adotada, planilha atribui ao estudo KN581, porém essas informações não foram encontradas na referida publicação. Há inconsistência quanto ao tempo estimado para a combinação Everolimo + Lenvatinibe, com tempos distintos para cada um dos medicamentos, ao invés de um tempo único para a combinação) - Acompanhamento: encontramos divergência entre os códigos CBHPM e os valores informados para PET CT e Radiografia simples do tórax. Sugerimos que os códigos corretos sejam, respectivamente, 40708128 e 40805018. - Manejo de EA: Nos estudos utilizados como fonte para a incidência de EA (KN581 e Choueiri et al. 2021), foram reportados EA de grau ≥3 frequentes que não foram considerados na composição dos custos relacionados aos EA. O dossiê não apresenta o racional para a seleção dos EA incluídos na análise de custos. As premissas utilizadas para a valoração dos EA são, em geral, plausíveis; contudo, para a proteinúria, cujo custo atribuído é relativamente elevado (R$ 479,00), não é

	propostos foram precificados conforme a CBHPM. - Custo de fim da vida: adotado um valor fixo, referenciando o estudo de Rozman et al., 2021(50).	apresentada a premissa ou fonte utilizada para sua estimativa. - Custo de fim da vida: Há incerteza e falta de transparência quanto ao valor adotado pelo Proponente. No estudo indicado, estimou-se o custo com cuidados paliativos em pacientes oncológicos em um hospital público brasileiro, empregando taxas cambiais de 2018 para conversão dos valores obtidos em Real (R$) para Dólar ($). O proponente não esclarece o critério adotado para conversão em Real (R$) e para a atualização desse valor ao ano de 2026.

Unidade monetária	Real (R$)	Adequado
Método de modelagem	Modelo de Sobrevida Particionado de 3 estados (Sobrevida livre de progressão, Progressão, Morte)	Modelo adequado para avaliar o desenho de estudo incluído: Sim
Pressupostos do modelo	O modelo considerou a perda de utilidade por evento adverso, calculado a partir da duração do EA observado durante o estudo KN581. O tempo de descontinuação do tratamento (TTD) foi inserido no modelo. Para L+P, foi considerada a curva de KM do TTD com regra de interrupção do tratamento com 24 meses para pembrolizumabe; TTD extrapolado a partir de uma função gamma generalizada para lenvatinibe. Para N+C: considerado o tratamento até a progressão da doença.	O parecerista considera a abordagem adotada no cálculo da desutilidade por EA adequada, porém não encontrou no estudo citado dados de duração do EA para conferência. Para o tempo de descontinuação do tratamento de N+C, os cálculos foram feitos com interrupção de Nivolumabe aos 24 meses, conforme bula, apesar do dossiê descrever a abordagem não adequada de tratamento até a progressão da doença.
Métodos analíticos	Análise de sensibilidade determinística (ASD) foi executada considerando-se os intervalos de confiança dos parâmetros, quando disponíveis, ou variação padrão de ±10% em relação ao valor utilizado no cenário base. Análise de sensibilidade probabilística (ASP) foi executada considerando-se	Apropriado: Sim Na análise de sensibilidade, o parecerista identificou incerteza quanto ao parâmetro HR de SG para N + C versus S, com alteração do parâmetro de 0,79 para 0,70. Nas publicações referentes ao estudo KN581 não foi identificado HR de 0,70 para SG nessa comparação. Na análise de cenários, o parecerista identificou incerteza quanto ao parâmetro HR

	1.000 iterações. Análise de cenários foi conduzida considerando, dentre outros parâmetros, taxa de desconto e horizonte temporal.	de SG para L+P versus S, o proponente descreve alteração do parâmetro de 0,70 para 0,79, no entanto o HR L+P versus S é 0,79.
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Planilha apresentada e reprodutível	Parcialmente adequada. Planilha contém dados e análises que não pertencem ao escopo do dossiê.

[ASD: análise de sensibilidade determinística; ASP: análise de sensibilidade probabilística; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AV: anos de vida; C: cabozantinibe; EA: evento adverso; HR: hazard ratio; IMDC: *International Metastatic RCC Database Consortium*; L: lenvatinibe; N: nivolumabe; P: pembrolizumabe; RCC: carcinoma de células renais; S: sunitinibe; SG; sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TTD: tempo até a descontinuação do tratamento]

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente
De modo geral, os métodos empregados são adequados à avaliação proposta, entretanto, foram identificadas incertezas relevantes na estimativa da efetividade, da utilidade e dos custos. 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. Para Nivolumabe + cabozantinibe, a construção das curvas a partir dos HR versus sunitinibe pressupõe comparabilidade entre os estudos e riscos proporcionais, além de incorporar as incertezas da curva de sunitinibe do KN581. Soma-se a isso a inconsistência entre o HR de SG identificado na fonte citada (0,79) e o valor de 0,70 utilizado no modelo, sem justificativa apresentada. Também foram identificadas limitações na rastreabilidade dos parâmetros de custos, especialmente para tratamento subsequente e manejo de eventos adversos.

8.2 Resultados

Quadro 26. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta

Parâmetros do estudo	Todos os parâmetros utilizados na análise foram apresentados pelo Proponente.	Adequado
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	São apresentadas as estimativas de custo e efetividade incremental para o caso base (chamado no dossiê de resultado agregado) e segmentado conforme o estado de saúde (livre de progressão e progressão)	O dossiê não apresenta o ICER, limitando-se a relatar uma economia de R$ 841 mil por paciente, acompanhada de redução de 0,47 AVAQ por paciente no caso base. A análise segregada por estado de saúde, apresentada para destacar os resultados de AV e AVAQ no estado livre de progressão, não agrega informação à avaliação de custo-efetividade e pode desviar a interpretação do resultado incremental global. O parecerista considera necessária a apresentação explícita do ICER para a adequada interpretação dos resultados.
Análise de sensibilidade	Apresenta o resultado da ASD (gráfico de tornado), no qual o HR da SG de N+C foi o parâmetro de maior impacto. Não discute os achados. Para a ASP, apresenta o Plano de custo-efetividade, o Plano de custo-efetividade incremental e as Curvas de aceitabilidade. 100% das iterações estão localizadas abaixo do eixo x, representando economia de recursos, sendo que 18,5% das iterações estão no quadrante IV, onde há dominância de L+P sobre N+C. Os resultados da análise de	Na ASD, o parecerista destaca a elevada influência do HR de SG de N+C, parâmetro que apresenta incerteza relevante e cujo valor utilizado no caso base não está adequadamente fundamentado. A variação do parâmetro resultou em ICER de −R$ 6.188.043, indicando dominância de L+P. Foram utilizados os limites do IC95% do HR de 0,70 (0,58–0,85), estimativa que, conforme discutido anteriormente, não foi identificada nas referências citadas pelo dossiê. A estimativa identificada pelo parecerista para N+C versus S é HR 0,79 (IC95%: 0,65–0,96). A partir da ASP, o dossiê sugere que L+P é custo-efetivo em relação a N+C independentemente do limiar de custo-

	cenário são apresentados em uma tabela com os respectivos impactos em relação ao cenário base. Nenhum dos parâmetros foi capaz de modificar o resultado de menor efetividade e redução de custo de L+P quando comparado ao N+C.	efetividade adotado. Essa interpretação requer cautela, pois L+P apresenta menor custo, mas também menor benefício. Nessa situação, a conclusão de custo-efetividade depende da disposição a pagar pelo benefício incremental e da avaliação do custo de oportunidade, e não pode ser inferida apenas pela economia de custos. Na análise de cenários, o terceiro parâmetro de maior impacto foi o HR de SG de L+P versus S. O proponente descreve na Tabela 18: "Alteração do HR de 0,70 para 0,79", no entanto o HR de SG de L+P versus S é de 0,79.
Caracterização da heterogeneidade	Não se aplica	Não se aplica

[ASD: análise de sensibilidade determinística; ASP: análise de sensibilidade probabilística; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AV: anos de vida; C: cabozantinibe; HR: hazard ratio; L: lenvatinibe; N: nivolumabe; P: pembrolizumabe; S: sunitinibe; SG; sobrevida global]

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Dossiê não apresenta o valor do ICER do caso base, e afirma que L+P demonstra-se uma opção custo-efetiva no contexto da análise. O resultado do ICER, apresentado na planilha, encontra-se no quadrante sudoeste do plano de custo-efetividade, no qual a interpretação da RCEI depende da relação entre a economia gerada, a perda de efetividade, o custo de oportunidade e do limiar de custo-efetividade adotado. A redução dos custos, isoladamente, não permite concluir pela custo-efetividade de Lenvatinibe + Pembrolizumabe *versus* Cabozantinibe + Nivolumabe.

Quadro 27. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Efetividade (AVAQ)	Diferença de efetividade (AVAQ)	Custo (R$)	Diferença de custo	RCEI
Lenvatinibe + Pembrolizumabe	4,27		1.628.109,10		

Cabozantinibe + nivolumabe	4,74	-0,47	2.469.588,64	- R$ 841.479,54	R$ 1.778.257,05/AVAQ
Item	**Efetividade (AV)**	**Diferença de efetividade (AV)**	**Custo (R$)**	**Diferença de custo**	**RCEI**
Lenvatinibe + Pembrolizumabe	5,36		1.628.109,10		
Cabozantinibe + nivolumabe	5,96	-0,60	2.469.588,64	- R$ 841.479,54	R$ 1.406.305,95/AV

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 28. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	"Os resultados do modelo sugerem que P+L é custo-efetivo em relação a N+C, com 18,5% das iterações sendo dominantes. P+L apresentou uma pequena redução em AVAQ por paciente com uma economia significativa de recursos, o que pode beneficiar economicamente o sistema de saúde privado no país. Os resultados da análise foram confirmados em análise de sensibilidade determinística e	Apresenta sumarização dos achados. No entanto, falha em não apontar dados relevantes, como o ICER. Afirmação de que L+P é custo-efetivo em relação ao N+C não é adequada diante de menor custo atrelado a menor efetividade.

	probabilística, reforçando, assim, a robustez e integridade interna da avaliação econômica em saúde.”	
Limitações	Proponente não discute as limitações da análise	Inadequada
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não reportado	Inadequada

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
A interpretação do resultado da análise requer cautela, pois Lenvatinibe + Pembrolizumabe apresenta menor custo e menor efetividade que Cabozantinibe + Nivolumabe. A economia de recursos, isoladamente, não permite concluir pela custo-efetividade, devendo-se ponderar a economia gerada frente à perda de efetividade em termos de AVAQ e AV.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 29. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Parcialmente adequadas	Há incerteza quanto à origem de alguns dados empregados na análise, que não foram identificados nas referências citadas.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Sem comentários adicionais

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário[3] e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 30. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Informações Gerais			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Dinâmico	Adequado	Estático (planilha padrão ANS)
Perspectiva	Saúde Suplementar	Adequado	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos (2026-2030)	Adequado	5 anos (2026-2030)
Tecnologia e comparadores			
Tecnologia	Lenvatinibe + pembrolizumabe Lenvatinibe: 20mg VO/1x ao dia Pembrolizumabe: 200mg IV/cada 3 semanas	Parcialmente adequado O proponente adotou o esquema de menor dose e menor intervalo de administração para o	Lenvatinibe + pembrolizumabe Lenvatinibe: 20mg VO/1x ao dia, uso contínuo por 12 meses Pembrolizumabe: 400mg IV/cada 6 semanas, por 12 meses

		pembrolizumabe. A dinâmica referente ao tempo de uso do tratamento, em função do modelo adotado, não está descrita no relatório da AIO. Os pareceristas adotaram o esquema de maior dose e maior intervalo de administração para o pembrolizumabe, definido com base em opinião de especialista. O tempo de tratamento foi definido com base nos dados de resultados do estudo KN-581 (10), mantendo a mesma duração já estabelecida nos RACs anteriores, referentes à incorporação de medicamentos para câncer renal no rol da ANS.	
Comparador	Sunitinibe: 50mg VO/1x ao dia por 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso (1 ciclo de 6 semanas) Pazopanibe: 800mg/1x ao dia Nivolumabe + cabozantinibe: Nivolumabe: 240mg IV a cada 2 semanas	Parcialmente adequado O proponente selecionou como comparadores, apenas as tecnologias com indicação tanto para risco baixo, como para intermediário/ desfavorável. Para os	**Risco baixo** Sunitinibe: 50mg VO/1x ao dia por 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso (1 ciclo de 6 semanas), uso contínuo por 12 meses Pazopanibe: 800mg/1x ao dia, uso contínuo por 12 meses Nivolumabe + cabozantinibe:

	Cabozantinibe: 40mg VO/1x ao dia	tratamentos que permitem variação do esquema de administração, foi adotado o esquema de menor dose e menor intervalo de administração. A dinâmica referente ao tempo de uso dos tratamentos, em função do modelo adotado, não está descrita no relatório da AIO. Os pareceristas estratificaram a AIO por grupo de risco, baixo/favorável e intermediário/alto, de modo a incluir todos os comparadores disponíveis na Saúde Suplementar que são, de fato, utilizados na prática clínica para o tratamento da doença. A escolha dos comparadores foi baseada na opinião de especialista e na diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (51). Para os tratamentos que permitem variação do esquema de administração, os pareceristas adotaram o esquema de maior dose e maior intervalo de	Nivolumabe: 480mg IV a cada 4 semanas, por 12 meses Cabozantinibe: 40mg VO/1x ao dia, uso contínuo por 12 meses **Risco intermediário/desfavorável** <u>Nivolumabe + cabozantinibe</u>: Nivolumabe: 480mg IV a cada 4 semanas, por 12 meses Cabozantinibe: 40mg VO/1x ao dia, uso contínuo por 12 meses <u>Pembrolizumabe + axitinibe:</u> Pembrolizumabe: 400mg IV/cada 6 semanas, por 12 meses Axitinibe: 5mg VO/2x ao dia, uso contínuo por 12 meses <u>Nivolumabe + Ipilimumabe:</u> Nivolumabe: 1mg/kg a cada 3 semanas, por 4 doses Ipilimumabe: 3mg/kg a cada 3 semanas, por 4 doses, seguindo como agente único na dosagem de 480mg IV/cada 4 semanas por 12 meses; a 1ª dose como agente único administrada 3 semanas após a última dose da combinação

		administração, definido com base em opinião de especialista. Tais esquemas são preferíveis para os pacientes por evitarem um procedimento de infusão do medicamento, bem como o deslocamento até o local de realização do procedimento. O tempo de tratamento foi definido com base nos dados de resultados dos estudos disponíveis (52–55), mantendo a mesma duração já estabelecida nos RACs anteriores, referentes à incorporação de medicamentos para câncer renal no rol da ANS.	
Cenários	**Cenário base** Cenário referência: (atual) sem lenvatinibe + prembrolizumabe Cenário projetado: com incorporação de lenvatinibe + prembrolizumabe (difusão 30% a 50% em 5 anos) **Cenário de Difusão lenta** Cenário projetado: com incorporação de lenvatinibe +	Adequado O proponente apresentou adequadamente os cenários que compõem o Cenário base (Cenário referência e Cenário projetado). Os cenários de difusão lenta, rápida e máxima foram apresentados na análise de sensibilidade.	Cenário sem L+P: (atual) sem lenvatinibe + prembrolizumabe Cenário com L+P: com incorporação de lenvatinibe + prembrolizumabe (difusão 30% a 50% em 5 anos)

	prembrolizumabe (difusão 10% a 30% em 5 anos) **Cenário de Difusão rápida** Cenário projetado: com incorporação de lenvatinibe + prembrolizumabe (difusão 40% a 60% em 5 anos) **Cenário de Difusão máxima** Cenário projetado: com 100% da incorporação de lenvatinibe + prembrolizumabe já no primeiro ano		
Participação no mercado	Cenário referência: (atual) 0% em tratamento com lenvatinibe + prembrolizumabe, 5% em tratamento com sunitinibe, 5% em tratamento com pazopanibe, 90% em tratamento com nivolumabe + cabozantinibe Cenário projetado: incorporação de lenvatinibe + prembrolizumabe de 30 a 50% em 5 anos, 5% em tratamento com sunitinibe, 5% em tratamento com pazopanibe, redução de 60% a 40% em 5 anos de nivolumabe + cabozantinibe **Cenário de Difusão lenta**	Adequado O proponente apresentou justificativa para a distribuição das quotas de mercado adotada para os comparadores e assumiu valores hipotéticos em relação à intervenção. Os pareceristas consideraram a distribuição de quotas do Cenário base adequada e mantiveram na sua análise, os mesmos percentuais adotados pelo proponente. Na AIO do grupo com risco intermediário/desfavorável optou-se por uma abordagem conservadora e	**Risco baixo/favorável** Cenário sem L+P: (atual) 0% em tratamento com lenvatinibe + prembrolizumabe, 5% em tratamento com sunitinibe, 5% em tratamento com pazopanibe, 90% em tratamento com nivolumabe + cabozantinibe Cenário com L+P: incorporação de lenvatinibe + prembrolizumabe de 30 a 50% em 5 anos, 5% em tratamento com sunitinibe, 5% em tratamento com pazopanibe, redução de 60% a 40% em 5 anos de nivolumabe + cabozantinibe **Risco intermediário/desfavorável** Cenário sem L+P: (atual) 0% em tratamento com lenvatinibe + prembrolizumabe, 33% em

	Cenário projetado: com incorporação de lenvatinibe + prembrolizumabe (difusão 10% a 30% em 5 anos) **Cenário de Difusão rápida** Cenário projetado: com incorporação de lenvatinibe + prembrolizumabe (difusão 40% a 60% em 5 anos) **Cenário de Difusão máxima** Cenário projetado: com 100% da incorporação de lenvatinibe + prembrolizumabe já no primeiro ano	as quotas foram igualmente distribuídas entre as tecnologias comparadoras. Não foram realizadas simulações com outras variações para as quotas de mercado.	tratatamento com nivolumabe + cabozantinibe, 33% em tratamento com ipilimumabe + nivolumabe, 33% em tratamento com pembrolizumabe + axitinibe Cenário com L+P: incorporação de lenvatinibe + prembrolizumabe de 30 a 50% em 5 anos, redução de 23% a 16% em 5 anos de nivolumabe + cabozantinibe, redução de 23% a 16% em 5 anos de ipilimumabe + nivolumabe, redução de 23% a 16% em 5 anos de pembrolizumabe + axitinibe
População			
População	Pacientes adultos (≥18 anos), com confirmação histológica ou citológica de carcinoma de células renais e evidência documentada de doença avançada, virgens de tratamento, alinhados ao estudo pivotal de Fase III, KN-581	Parcialmente adequado Ainda que o proponente tenha mencionado que a população está alinhada aos pacientes do estudo pivotal de Fase III KN-581, a definição completa da população elegível não foi descrita no relatório da AIO.	Pacientes adultos (≥18 anos), com carcinoma renal de células claras, localmente avançado irressecável e/ou metastático, independente da classificação de risco IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) e sem tratamento prévio da doença

Cálculo da população elegível	O proponente realizou estimativa do tamanho da população alvo com base na aplicação de funil epidemiológico: (1) População de beneficiários de planos de saúde (ANS TABNET 2024): 1º ano: 52.331.258 Taxa de crescimento anual: 0,52% (https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/37237-de-2010-a-2022-populacao-brasileira-cresce-6-5-e-chega-a-203-1-milhoes) (2) Incidência de carcinoma de células renais: 0,0051% (56) (3) Proporção com doença avançada/ metastática: 20,3% (57) (4) Proporção em tratamento ativo em 1ª linha (58)	Parcialmente adequado Não foi possível acessar o link utilizado pelo proponente para obter a taxa de crescimento populacional anual. Quanto aos parâmetros do funil epidemiológico, o que se refere à incidência de carcinoma de células renais, na verdade, corresponde à incidência de carcinoma de rim, que inclui outros tipos de câncer além do carcinoma de células renais. O proponente não considerou a proporção de pacientes com câncer de rim das células renais, nem a proporção de pacientes com câncer de rim das células renais claras, condição que é referida na DUT. Como não foi realizada a análise com estratificação do risco, a proporção de pacientes com risco baixo/favorável e intermediário/desfavorável também não foi considerada. O estudo que embasou o parâmetro para	Os pareceristas estimaram o tamanho da população alvo com base na aplicação de funil epidemiológico: (1) Incidência de câncer renal no Brasil: 0,0056% (Global Cancer Observatory, Globocan 2026, disponível em: https://gco.iarc.who.int/today/en/) (2) Proporção de pacientes com câncer metastático: 24,1% (Aproximação de Cancer Statistics Explorer Network/SEER*Explorer, Updated June 22, 2026, disponível em https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=72&data_type=1&graph_type=4&compareBy=sex&chk_sex_1=1&race=1&age_range=15&advopt_precision=1&advopt_show_count=on&advopt_toggle_transpose=on) (3) Proporção de Carcinoma de Células Renais (CCR): 85% (Aproximação de SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis http://seer.cancer.g

		doença avançada/metastática foi conduzido na população de pacientes referidos para nefrectomia e que, portanto, são menos graves. Consequentemente, este parâmetro pode estar subestimado. Os pareceristas optaram por manter os mesmos parâmetros adotados nos RACs anteriores, referentes à incorporação de medicamentos para câncer renal no rol da ANS, porém com as devidas atualizações. Em relação aos parâmetros considerados pelo proponente, foram inseridos no funil epidemiológico a proporção de pacientes com câncer renal de células claras, bem como a proporção de pacientes com risco baixo/favorável e intermediário/ desfavorável. Pelo fato da análise ser baseada apenas na incidência de câncer	ov/statfacts/html/kidrp.html.) (4) Proporção de pacientes com câncer renal de células claras: 87% (59) (5) Proporção de pacientes com risco baixo/favorável e intermediário/desfavorável: 26% e 74%, respectivamente (58)

		renal, não se faz necessário um parâmetro com a proporção de pacientes em primeira linha de tratamento.	

Subgrupos	Não aplicável	Não há restrição de acesso à intervenção avaliada.	Não aplicável
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	Custo lenvatinibe (CMED PF 18% ICMS) Custo pembrolizumabe (CMED PF 18% ICMS)	Adequado	Custo lenvatinibe (CMED PF 18% ICMS) Custo pembrolizumabe (CMED PF 18% ICMS)
Componentes e fontes (comparadores)	Custo sunitinibe (CMED PF 18% ICMS) Custo pazopanibe (CMED PF 18% ICMS) Custo cabozantinibe (CMED PF 18% ICMS) Custo nivolumabe (CMED PF 18% ICMS)	Adequado Em ambas as análises (proponente e pareceristas) foram adotados os menores preços dos medicamentos, disponíveis na tabela CMED.	Custo sunitinibe (CMED PF 18% ICMS) Custo pazopanibe (CMED PF 18% ICMS) Custo cabozantinibe (CMED PF 18% ICMS) Custo nivolumabe (CMED PF 18% ICMS) Custo ipilimumabe (CMED PF 18% ICMS) Custo pembrolizumabe (CMED PF 18% ICMS) Custo axitinibe (CMED PF 18% ICMS)
Custos associados	Custos da administração dos medicamentos (Tabela CBHPM, código 20104391, faixa original: Terapia imunológica intravenosa) Custos de tratamento subsequente (CMED PF 18% ICMS) Custos de acompanhamento do paciente - exames e consultas médicas (Tabela CBHPM)	Parcialmente adequado O proponente descreve os custos incluídos, com seus respectivos valores, apresentados no relatório por meio de tabelas. Porém, não foram apresentadas as fontes nas quais foram obtidos os dados de incidência referentes a eventos adversos associados aos tratamentos. Tais	Custos da administração dos medicamentos (Tabela CBHPM, código 20104391, faixa original: Terapia imunológica intravenosa)

	Custos de manejo de eventos adversos Custos de fim de vida (50)	referências também não foram encontradas na planilha de Excel (aba Custos EA). Em conformidade com os RACs anteriores, referentes à incorporação de medicamentos para câncer renal no rol da ANS, os pareceristas optaram por não incluir custos associados, exceto o referente à administração de medicamentos.	
Custos não incluídos	NA	Adequado Em conformidade com os RACs anteriores, referentes à incorporação de medicamentos para câncer renal no rol da ANS, os pareceristas optaram por não incluir os custos referentes ao acompanhamento do paciente e manejo de eventos adversos. Custos associados a tratamento subsequente e cuidados paliativos (fim de vida) não são aplicáveis ao modelo estático, no qual a descontinuação dos tratamentos por	Custos referentes a tratamento subsequente, acompanhamento do paciente, manejo de eventos adversos e fim de vida não foram incluídos na AIO apresentada pelos pareceristas.

		intolerância ou progressão da doença não são considerados.	
Ajustes	Não aplicável	Não foram adotados ajustes econômicos.	Não aplicável

IV: intravenoso; VO: via oral; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS: Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e sobre Prestações de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação; PF: preço fábrica.

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente
● Na análise apresentada pelo proponente, a estimativa de custo por paciente, referente a cada esquema terapêutico, foi modelada ao longo do horizonte temporal de 5 anos, utilizando o Modelo de Sobrevida Particionada. A respeito da modelagem, os pareceristas reiteram as considerações e críticas já realizadas neste RAC para a Avaliação Econômica. A extrapolação e conversão de dados introduz incertezas nos resultados, a exemplo da estimativa de curvas de sobrevida para o uso de nivolumabe + cabozantinibe a partir das curvas de sobrevida de sunitinibe, aplicando a medida de *hazard ratio* obtida por comparação indireta entre sunitinibe e nivolumabe + cabozantinibe. Subsequentemente, os dados ainda foram extrapolados, de acordo com a distribuição paramétrica. ● A análise apresentada pelo proponente não foi estratificada por grupo de risco e incluiu como comparadores, apenas três das tecnologias disponíveis na Saúde Suplementar para o tratamento da condição de saúde em questão. ● Os pareceristas adotaram o modelo estático para estimar o impacto orçamentário e, portanto, a descontinuação anual dos tratamentos não foi considerada. Dessa maneira, assumiu-se que todos os pacientes fariam o tratamento por 12 meses, contabilizando a estimativa de custo dos medicamentos e administração das terapias imunológicas referente a este período. ● A estratificação da análise de acordo com o grupo de risco, além de contabilizar todas as opções de tratamento disponíveis na Saúde Suplementar, possibilita a avaliação dos recursos demandados para cada subgrupo, separadamente.

Quadro 31. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente		Pareceristas		
Ano	**População**	**Ano**	**População (AIO risco baixo/favorável**	**População (AIO risco intermediário/desfavorável**
Ano 1	432	Ano 1	107	305
Ano 2	434	Ano 2	108	307
Ano 3	437	Ano 3	109	310
Ano 4	439	Ano 4	110	312
Ano 5	441	Ano 5	110	314
Total	2.183	Total	544	1.548
Média anual	437	Média anual	109	310

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais aos já mencionados no Quadro 30.

Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	**Ano 1**	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**
Com lenvatinibe + prembrolizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem lenvatinibe + prembrolizumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	**Ano 1**	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**
Com lenvatinibe + prembrolizumabe	30%	35%	40%	45%	50%
Sem lenvatinibe + prembrolizumabe	70%	65%	60%	55%	50%

Quadro 33. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com lenvatinibe + prembrolizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem lenvatinibe + prembrolizumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	**Ano 1**	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**
Com lenvatinibe + prembrolizumabe	30%	35%	40%	45%	50%
Sem lenvatinibe + prembrolizumabe	70%	65%	60%	55%	50%

Quadro 34. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado para a tecnologia lenvatinibe + prembrolizumabe (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente		Pareceristas		
Ano	População	Ano	População (AIO risco baixo/favorável	População (AIO risco intermediário/desfavorável
Ano 1	130	Ano 1	32	91
Ano 2	152	Ano 2	38	108
Ano 3	175	Ano 3	44	124
Ano 4	198	Ano 4	49	140
Ano 5	221	Ano 5	55	157
Total	876	Total	218	620
Média anual	175	Média anual	44	124

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente
• Os pareceristas consideraram adequados os percentuais hipotéticos de quotas de mercado assumidos pelo proponente para lenvatinibe + prembrolizumabe no cenário base, com a difusão até 50% em 5 anos, dado o menor custo e os resultados de eficácia e segurança mostrados no estudo selecionado pelos pareceristas. As quotas de mercado fixadas em 5%, tanto no cenário referência como no projetado, também foram consideradas adequadas, dado que a monoterapia é recomendada apenas para uma pequena fração de pacientes, os que não tem acesso a tratamento com imunoterapia baseada em anti-PD-1 (PD-L1), ou com baixo desempenho, ou que moram distante, ou com baixo volume de doença (51). • Com relação aos cenários apresentados na análise de sensibilidade, o proponente não apresentou justificativa para os percentuais utilizados nas simulações. Os pareceristas salientam que é improvável uma tecnologia alcançar 100% das quotas de mercado quando já existem outras opções terapêuticas disponíveis, que permanecerão no mercado nos próximos anos. Além disso, a tendência de participação máxima no mercado é 50%.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente
A planilha de AIO enviada pelo proponente não é reprodutível. O proponente optou por modelar o custo por paciente, utilizando o Modelo de Sobrevida Particionada, cujos dados são provenientes de extrapolações e conversões. Além destas limitações, a escolha de comparadores restritos às tecnologias com indicação tanto para risco baixo, como para intermediário/ desfavorável não representa adequadamente a demanda por recursos referentes à prescrição dos tratamentos na prática clínica.

Os pareceristas salientam que o modelo padrão e unificado da planilha de Excel enviada pelo proponente exige a conferência de abas interligadas, contendo dados que não foram utilizados na análise, a exemplo da tabela com a correção de meio ciclo. Tal organização e apresentação dificulta a localização dos parâmetros imputados e a visualização das funções utilizadas nos cálculos, o que compromete a transparência da análise. Neste caso, um relatório que contenha descrição detalhada da metodologia de obtenção e imputação de dados, bem como dos pressupostos do modelo, poderia esclarecer aspectos metodológicos e contribuir com a transparência do dossiê. No entanto, o relatório basicamente apresenta tabelas mostrando os valores dos parâmetros. Os pressupostos assumidos não estão todos descritos e a totalidade da descrição da metodologia adotada é superficial. Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis no **Quadro 36** (quarta coluna).

Quadro 35. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Preço da tecnologia	Lenvatinibe: R$ 3.099,95 por 30 cápsulas de 4mg R$ 7.637,01 por 30 cápsulas de 10mg Pembrolizumabe: R$ 20.616,76 por frasco com 4mL (25mg/mL)	Adequado	Lenvatinibe: R$ 2.545,63 por 10 cápsulas de 10mg R$ 5.091,27 por 20 cápsulas de 10mg R$ 7.637,01 por 30 cápsulas de 10mg Pembrolizumabe: R$ 20.616,76 por frasco com 4mL (25mg/mL)
Impacto por cenário	**Cenário base** Acumulado em 5 anos Atual: R$ 3.838.219.196,15 Alternativo: R$ 3.396.279.253,16	Na planilha de Excel enviada pelo proponente, constam os resultados da estimativa do impacto anual e do impacto anual cumulativo por cenário. No	**Risco baixo/favorável** Acumulado em 5 anos Atual: R$ 626.791.311,93 Alternativo: R$ 540.618.862,84

		relatório, é apresentado apenas o impacto anual cumulativo por cenário na tabela 14. Os valores referentes ao custo total com pembrolizumabe + lenvatinibe e ao impacto orçamentário incremental apresentados na Figura 2 do relatório não correspondem aos que constam na planilha de Excel.	**Risco intermediário/desfavorável** Acumulado em 5 anos Atual: R$ 1.625.404.619,47 Alternativo: R$ 1.551.975.386,17
Impacto incremental	**Cenário base** Acumulado em 5 anos -R$ 441.939.943,00	Na planilha de Excel enviada pelo proponente, constam os resultados da estimativa do impacto anual incremental e do impacto anual incremental cumulativo por cenário. No relatório, é apresentado apenas o impacto anual cumulativo por cenário na tabela 14.	**Risco baixo/favorável** Acumulado em 5 anos -R$ 86.172.449,09 **Risco intermediário/desfavorável** Acumulado em 5 anos: -R$ 73.429.233,30
Caracterização da incerteza	**Variação da incidência de câncer de células renais entre 0,00463% e 0,00566%** Impacto incremental acumulado em 5 anos: -R$ 397.342.310 e -R$ 485. 735.955 **Cenário de difusão lenta** Impacto incremental acumulado em 5 anos: -R$ 209.315.095	Os pareceristas não encontraram os resultados da análise de sensibilidade na planilha de Excel enviada pelo solicitante e os transcreveram do relatório, onde **constam apenas os resultados do impacto incremental**.	Os pareceristas não realizaram análise de sensibilidade, considerando as críticas já mencionadas em relação às quotas de mercado e à variação arbitrária da incidência

	Cenário de difusão rápida Impacto incremental acumulado em 5 anos: -R$ 558.252.367 **Cenário de difusão máxima** Impacto incremental acumulado em 5 anos: -R$ 829.002.664	O proponente adotou a variação arbitrária de ±10% na incidência de câncer de células renais, e não valores de limites inferior e superior do intervalo de confiança de um estudo de incidência. Os pareceristas consideram que tal variação introduz ainda mais incerteza na caracterização da incerteza, visto que esta pode não corresponder à variação da incidência da doença observada na população brasileira.	de câncer de células renais.

Quadro 36. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente			
Custo	**Valor**	**Intervalo (se pertinente)**	**Referência**
Lenvatinibe 4mg, 30 cps.	R$3.099,95		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Lenvatinibe 10mg, 30 cps.	R$7.637,01		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Pembrolizumabe	R$20.616,76		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Cabozantinibe 20mg, 30 comp.	R$22.368,24		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Cabozantinibe 40mg, 30 comp.	R$44.736,49		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026

Cabozantinibe 60mg, 30 comp.	R$47.624,13		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Nivolumabe 10mg/mL, FR 4mL	R$4.581,51		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Nivolumabe 10mg/mL, FR 10mL	R$11.453,73		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Everolimo 2,5mg, 30 comp.	R$4.775,19		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Everolimo 5mg, 30 comp.	R$6.207,86		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Everolimo 10mg, 30 comp.	R$12.415,75		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Sunitinibe 12,5mg, 28cps.	R$5.255,54		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Sunitinibe 25mg, 28cps.	R$10.511,11		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Sunitinibe 50mg, 28cps.	R$21.022,14		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Pazopanibe 200mg, 30 comp.	R$2.439,17		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Pazopanibe 400mg, 30 comp.	R$4.879,91		Tabela CMED PF 18% ICMS, julho 2026
Custo de administração de terapia intravenosa	R$467,49		Tabela CBHPM, código 20104391, faixa original: Terapia imunológica intravenosa
Consulta com clínico geral	R$134,21		Tabela CBHPM, código 1.01.01.01-2
Consulta com especialista	R$134,21		Tabela CBHPM, código 1.01.01.01-2
Hemograma	R$24,92		Tabela CBHPM, código 4.03.04.36-1
Glicose	R$11,23		Tabela CBHPM, código 4,03,02,04-0
Ureia	R$11,23		Tabela CBHPM, código 4.03.02.58-0
Creatinina	R$11,23		Tabela CBHPM, código 4,03,01,63-0
Sódio	R$11,23		Tabela CBHPM, código 4.03.02.42-3

Potássio	R$11,23		Tabela CBHPM, código 4.03.02.31-8
Transaminase glutâmico pirúvica	R$20,67		Tabela CBHPM, código 4.03.02.50-4
Glutamato oxalacético	R$20,67		Tabela CBHPM, código 4,03,02,51-2
Fosfatase alcalina	R$20,67		Tabela CBHPM, código 4.03.01.88-5
Gama GT	R$20,67		Tabela CBHPM, código 4.03.01.99-0
Tempo de protrombina	R$16,33		Tabela CBHPM, código 4,03,04,59-0
Tomografia computadorizada de abdômen	R$1,480,54		Tabela CBHPM, código 4.10.01.09-5
PET-CT	R$4.469,04		Tabela CBHPM, código 41001222
Radiografia simples de tórax	R$80,66		Tabela CBHPM, código 4.08.05.02-6
RNM do tórax	R$1919,18		Tabela CBHPM, código 4.11.01.12-0
Tomografia computadorizada de tórax	R$972,56		Tabela CBHPM, código 4.10.01.07-9
US do tórax	R$287,67		Tabela CBHPM, código 4.09.01.04-1
Manejo de eventos adversos			
Anemia	R$ 159,13		-
Neutropenia	R$ 159,13		-
Trombocitopenia	R$ 159,13		-
Diarreia	R$ 268,42		-
Estomatite	R$ 268,42		-
Aumento da amilase	R$ 159,13		-
Aumento da lipase	R$ 159,13		-
Diminuição da contagem de plaquetas	R$ 159,13		-
Hiponatremia	R$ 145,44		-
Proteinúria	R$ 278,96		-
Hipertensão	R$ 576,22		-
Custo de fim da vida	R$ 2.776,05		(50)
Pareceristas			
Custo	**Valor**	**Intervalo (se pertinente)**	**Referência**

Lenvatinibe 10mg, 10 cps.	R$2.545,63		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Lenvatinibe 10mg, 20 cps.	R$ 5.091,27		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Lenvatinibe 30mg, 10 cps.	R$ 7.637,01		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Pembrolizumabe	R$20.616,76		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Cabozantinibe 20mg, 30 comp.	R$ 22.368,24		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Cabozantinibe 40mg, 30 comp.	R$ 44.736,49		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Nivolumabe 10mg/mL, FR 4mL	R$ 4.581,51		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Nivolumabe 10mg/mL, FR 10mL	R$11.453,73		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Sunitinibe 50mg, 28cps.	R$ 21.022,14		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Pazopanibe 400mg, 30 comp.	R$ 4.821,37		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Axitinibe 5mg, 60 comp.	R$ 28.591,65		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Ipilimumabe 5mg/mL, FR 10mL	R$ 25.158,24		Tabela CMED PF 18% ICMS, agosto 2026
Custo de administração de terapia intravenosa	R$ 467,68		Tabela CBHPM, código 20104391, faixa original: Terapia imunológica intravenosa

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
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.

Quadro 37. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente			
Cenário base			
Período	**Cenário de Referência**	**Cenário projetado**	**Cenário 2**
Ano 1	R$ 449.949.853,88	R$ 412.876.576,55	-
Ano 2	R$ 725.280.467,63	R$ 660.983.106,72	-
Ano 3	R$ 820.748.761,85	R$ 732.385.870,19	-
Ano 4	R$ 893.321.175,11	R$ 779.779.978,67	-
Ano 5	R$ 948.918.937,69	R$ 810.253.721,02	-
Total	**R$ R$ 3.838.219.196,15**	**R$ R$ 3.396.279.253,16**	**-**
Pareceristas			
Risco baixo/favorável			
Período	**Cenário de Referência**	**Cenário 1**	**Cenário 2**
2026	R$ 123.461.763,46	R$ 112.796.922,28	-
2027	R$ 124.443.605,17	R$ 111.902.341,73	-
2028	R$ 125.378.789,01	R$ 110.938.206,11	-
2029	R$ 126.298.563,96	R$ 96.086.966,69	-
2030	R$ 127.208.590,33	R$ 108.894.426,02	-
Total	R$ 626.791.311,93	R$ 540.618.862,84	**-**
Pareceristas			
Risco intermediário/desfavorável			
Período	**Cenário de Referência**	**Cenário 1**	**Cenário 2**
2026	R$ 320.162.894,48	R$ 309.335.130,07	**-**
2027	R$ 322.709.021,10	R$ 309.977.496,77	**-**
2028	325.134.153,84	R$ 310.471.629,16	**-**
2029	R$ 327.519.328,02	R$ 310.904.494,51	**-**
2030	R$ 329.879.222,04	R$ 311.286.635,65	**-**
Total	R$ 1.625.404.619,47	R$ 1.551.975.386,17	**-**

Comentários sobre o impacto orçamentário total

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.

Quadro 38. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente		
Cenário base		
Período	**Cenário 1 - Referência**	**Cenário 2 - Referência**
Ano 1	-R$ 37.073.277,33	-
Ano 2	-R$ 64.297.360,91	-
Ano 3	-R$ 88.362.891,65	-
Ano 4	-R$ 113.541.196,43	-
Ano 5	-R$ 138.665.216,67	-
Total	**-R$ 441.939.943,00**	**-**
Médio	**-R$ 88.387.989**	**-**
Pareceristas		
Risco baixo/favorável		
Período	**Cenário 1 - Referência**	**Cenário 2 - Referência**
2026	-R$ 10.664.841,18	-
2027	-R$ 12.541.263,43	-
2028	-R$ 14.440.582,90	-
2029	-R$ 30.211.597,27	-
2030	-R$ 18.314.164,31	-
Total	**-R$ 86.172.449,09**	**-**
Médio	**-R$ 17.234.489,82**	
Risco intermediário/desfavorável		
2026	-R$ 10.827.764,41	-
2027	-R$ 12.731.524,33	-
2028	-R$ 14.662.524,67	-
2029	-R$ 16.614.833,51	-
2030	-R$ 18.592.586,38	-

Total	**-R$ 73.429.233,30**	**-**
Médio	**-R$ 14.685.846,66**	**-**

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

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 39. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	Texto transcrito do relatório enviado pelo proponente: "A análise de impacto orçamentário foi conduzida considerando uma população elegível definida através do método epidemiológico, variando de 432 pacientes no primeiro ano até 441 pacientes ao final de cinco anos aptos a iniciar o tratamento com P+L. Considerando uma participação de mercado progressiva e gradual, que atinge cerca de 50% da população elegível no quinto ano após a incorporação,	Adequada

	estimou-se que a incorporação do regime de tratamento ao Rol da ANS proporcionaria uma economia de recursos de aproximadamente R$ 442 milhões em cinco anos. A análise de cenários estimou que essa economia pode variar entre R$ 209 e R$ 829 milhões no mesmo período, a depender do parâmetro variado, com economia de recursos potencializada com a adoção rápida do regime de tratamento ao SSS.	
Limitações	Não foram abordadas.	Não há discussão sobre as limitações referentes aos métodos, que potencialmente inserem incertezas aos resultados estimados.
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não foram abordadas.	Não há discussão sobre a capacidade de generalização dos resultados e integração dos achados com o conhecimento já existente e as recomendações para a prática.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Sem comentários adicionais.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 40. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Inadequadas	As referências utilizadas para obter os dados de incidência de eventos adversos associados aos tratamentos não foram citadas e apresentadas, o que compromete a transparência dos dados.

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 41. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
CDA, Canadá http://www.cadthca/	O PROPONENTE informou recomendação de reembolso para adultos com CCR avançado/metastático sem terapia sistêmica prévia.	A CDA-AMC recomendou reembolso com condições, incluindo elegibilidade clínica, prescrição por especialista e redução de preço/viabilidade do impacto [acesso em 02/09/2026] https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PH0037-Renal-Cell-Carcinoma.pdf.(60).
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	O PROPONENTE informou que a combinação não foi avaliada pela Conitec para esta indicação.	Não foi identificada avaliação específica da Conitec para lenvatinibe + pembrolizumabe em primeira linha de CCR avançado. [acesso em 02/09/2026].
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	O PROPONENTE informou recomendação para primeira linha de adultos com CCR avançado.	NICE TA858: recomendada apenas para doença avançada não tratada, risco IMDC intermediário/desfavorável, quando nivolumabe + ipilimumabe seria alternativa, e condicionada aos acordos comerciais [acesso em 02/09/2026] https://www.nice.org.uk/guidance/ta858.(61).

PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home	O PROPONENTE informou incorporação no PBS em 2022 para primeira linha de CCR de células claras localmente avançado irressecável/metastático.	Há listagem no PBS com autorização/condições de uso [acesso em 02/09/2026] https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2022/03/pembrolizumab-march-2022-a490 (62).
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	O PROPONENTE informou aceitação para primeira linha de adultos com CCR avançado.	SMC 2476: aceita para primeira linha de adultos com CCR avançado, aplicável somente no contexto do *Patient Access Scheme* aprovado ou preço equivalente/inferior [acesso em 02/09/2026] https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatinib-kisplyx-abb-smc2476/ (63).
HAS, França Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)	O PROPONENTE informou parecer favorável ao reembolso na primeira linha.	HAS: parecer favorável para primeira linha de CCR avançado com histologia de células claras ou componente de células claras; reconhece ausência de dados para posicionar a combinação frente às outras combinações e recomenda escolha multidisciplinar segundo perfil de segurança e preferências [acesso em 02/09/2026] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3321831/fr/kisplyx-lenvatinib-cancer-du-rein-uniquement-a-cellules-claires (64,65).

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Conitec: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS;* NICE: *National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé)*

10.2 Considerações sobre a implementação

A implementação não exige nova plataforma diagnóstica específica nem teste de PD-L1. Requer confirmação histológica do componente de células claras, estadiamento, estratificação IMDC.

10.3. Conclusões

A evidência sobre pembrolizumabe associado a lenvatinibe como tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma renal de células claras localmente avançado irressecável e/ou metastático provém de uma revisão sistemática com metanálise em rede de cinco ensaios clínicos randomizados de fase III. No risco IMDC favorável, a certeza da evidência para os desfechos de eficácia foi moderada frente a sunitinibe e baixa ou muito baixa frente a nivolumabe + cabozantinibe. No risco intermediário/desfavorável, variou de moderada a muito baixa, conforme o desfecho e o comparador. Não foi demonstrada superioridade em sobrevida global em nenhuma das comparações de interesse. No risco favorável, a combinação reduziu o risco de progressão ou morte e aumentou as chances de resposta objetiva e resposta completa frente a sunitinibe. No risco intermediário/desfavorável, apresentou melhores resultados de sobrevida livre de progressão e resposta objetiva frente a pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe, sem diferença identificada em resposta completa. Frente a nivolumabe + cabozantinibe, não foi identificada diferença estatisticamente significativa em nenhum dos quatro desfechos de eficácia, em ambos os estratos; isso não demonstra equivalência entre os tratamentos. Na população total, eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau e de maior gravidade foram mais frequentes com lenvatinibe + pembrolizumabe frente a sunitinibe, pembrolizumabe + axitinibe e nivolumabe + ipilimumabe, sem diferença identificada frente a nivolumabe + cabozantinibe. A certeza da evidência de segurança variou de alta a muito baixa, conforme o desfecho e o comparador. As comparações entre combinações são indiretas, e a rede selecionada não forneceu resultados elegíveis para pazopanibe ou qualidade de vida estratificada pelo risco IMDC.

O estudo de custo-utilidade e custo-efetividade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 1.778.257,05/AVAQ e R$ 1.406.305,95/AV com o uso de Lenvatinibe + Pembrolizumabe em comparação com Cabozantinibe + Nivolumabe, considerando a perspectiva da saúde suplementar.

No grupo de pacientes com risco baixo/favorável, o impacto orçamentário com o cenário projetado considerando a disponibilização do Pembrolizumabe + Lenvatinibe foi de R$ -86.172.449,09 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos, correspondente a uma

economia média anual de R$ -17.234.489,82 para uma população elegível de 109 pessoas, em média, ao ano. No grupo de pacientes com risco intermediário/desfavorável, o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do Pembrolizumabe + Lenvatinibe foi de R$ -73.429.233,30 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos, correspondente a uma economia média anual de R$ -14.685.846,66 para uma população elegível de 310 pessoas, em média, ao ano.

12. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia,

Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.

2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.

Referências mencionadas no RAC:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 20, de 27 de outubro de 2022. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

2. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos 2026: rim [Internet]. São Paulo: SBOC; 2026 [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://sboc.org.br/wp-content/uploads/2026/04/Diretrizes-SBOC-2026-Rim-v4-VERS%E2%94%9CaO-FINAL.pdf.

3. European Association of Urology. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma [Internet]. Arnhem: EAU; 2026 [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma.

4. National Cancer Institute. Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version [Internet]. Bethesda: NCI; 2025 [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/kidney-treatment-pdq.

5. Ervik M, Laversanne M, Lam F, Colombet M, Ferlay J, Miranda-Filho A, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today (2024 estimates, version 1.0) [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2026 [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheet.pdf.

6. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. FormRol nº 2026.2.000375: pembrolizumabe associado a lenvatinibe para carcinoma de células renais avançado [documento do proponente]. São Paulo: MSD; 2026.

7. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Anexo II: Diretrizes de Utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar, RN nº 465/2021, atualizada pela RN nº 627/2025 [Internet]. Rio de Janeiro: ANS; 2025 [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br.

8. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Parecer técnico-científico e revisão sistemática: pembrolizumabe associado a lenvatinibe para carcinoma de células renais avançado [documento do proponente]. São Paulo: MSD; 2026.

9. 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;384(14):1289-300. doi:10.1056/NEJMoa2035716.

10. Motzer RJ, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE, 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. JCO. 10 de abril de 2024;42(11):1222–8. doi:10.1200/JCO.23.01569

11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Keytruda® (pembrolizumabe): bula profissional, registro nº 1.0171.0209 [documento do proponente]. Brasília: Anvisa; 2026.

12. Yanagisawa T, Mori K, Fukuokaya W, Matsukawa A, Miyajima K, Kawada T, et al. First-line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Updated Network Meta-analysis using Final Follow-up Data. European Urology Focus. junho de 2026;S2405456926000982. doi:10.1016/j.euf.2026.06.003

13. 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. International Immunopharmacology. abril de 2024;131:111884. doi:10.1016/j.intimp.2024.111884

14. Schmidinger M, Rane PP, Yan K, Druyts E, Burgents J, Sundaram 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. Targ Oncol. maio de 2025;20(3):375–87. doi:10.1007/s11523-025-01147-3

15. Abidoye O, Naqvi SAA, Faisal KS, Imran M, Khakwani KZR, Raina A, et al. Health-related quality of life (HrQoL) of first-line treatments in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A network meta-analysis. JCO. 1º de fevereiro de 2024;42(4_suppl):412–412. doi:10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.412

16. Ara B, Babar A, Atif D, Ghafoor B, Shah M, Abdullah SM, et al. Systemic therapy for non–clear cell renal cell carcinomas: A systematic review. J Oncol Pharm Pract. fevereiro de 2025;31(1):128–40. doi:10.1177/10781552241289920

17. Ben Kridis W, Khanfir A. First-Line Anti–PD-1 Immunotherapy With Tyrosine Kinase Inhibitors in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis by PD-1 Subtype. Urol Pract. maio de 2026;13(3):331–8. doi:10.1097/UPJ.0000000000000963

18. Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL, Karim S, Heng DYC, Brenner DR, et al. Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. European Urology Open Science. março de 2022;37:14–26. doi:10.1016/j.euros.2021.12.007

19. Cattrini C, Messina C, Airoldi C, Buti S, Roviello G, Mennitto A, et al. Is there a preferred first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma? A network meta-analysis. Therapeutic Advances in Urology. janeiro de 2021;13:17562872211053189. doi:10.1177/17562872211053189

20. Chen X, Xu Z, Wu C, Xie L, Wang P, Liu X. Efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors combination therapy for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Front Immunol. 8 de fevereiro de 2024;15:1255577. doi:10.3389/fimmu.2024.1255577

21. Choueiri TK, Eto M, Motzer R, De Giorgi U, Buchler T, Basappa NS, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. The Lancet Oncology. março de 2023;24(3):228–38. doi:10.1016/S1470-2045(23)00049-9

22. Duan M, Liu Y, Qiao K, Li Z, Zong D. Efficacy and safety of anti-VEGF/VEGFR monotherapy and combination with immune checkpoint inhibitors for advanced or metastatic renal cell carcinoma: a network meta-analysis. BMC Cancer. 21 de janeiro de 2026;26(1):369. doi:10.1186/s12885-026-15579-1

23. Eto M, Takagi T, Kimura G, Fukasawa S, Tamada S, Miura Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma: Japanese patients from the CLEAR study. Cancer Medicine. março de 2023;12(6):6902–12. doi:10.1002/cam4.5483

24. Farrukh M, Ali MA, Naveed M, Habib R, Khan H, Kashif T, et al. Efficacy and Safety of Checkpoint Inhibitors in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Trials. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. julho de 2023;16(3):170–85. doi:10.56875/2589-0646.1027

25. Fleeman N, Houten R, Nevitt S, Mahon J, Beale S, Boland A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for untreated advanced renal cell carcinoma: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. agosto de 2024;1–190. doi:10.3310/TRRM4238

26. Fujiwara Y, Miyashita H, Liaw BC. First-line therapy for elderly patients with advanced renal cell carcinoma in the immuno-oncology era: a network meta-analysis. Cancer Immunol Immunother. junho de 2023;72(6):1355–64. doi:10.1007/s00262-022-03341-y

27. Grünwald V, Powles T, Eto M, Kopyltsov E, Rha SY, Porta C, et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. Front Oncol. 16 de agosto de 2023;13:1223282. doi:10.3389/fonc.2023.1223282

28. Grünwald V, Powles T, Kopyltsov E, Kozlov V, Alonso-Gordoa T, Eto M, et al. Survival by Depth of Response and Efficacy by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Subgroup with Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma: Analysis of the Phase 3 Randomized CLEAR Study. European Urology Oncology. agosto de 2023;6(4):437–46. doi:10.1016/j.euo.2023.01.010

29. Grünwald V, Motzer RJ, Haanen JBAG, Schmidinger M, Staehler MD, Goh JC, et al. Subgroup analyses of efficacy outcomes by baseline tumor size in the phase 3, open-label CLEAR trial. JCO. 1º de fevereiro de 2024;42(4_suppl):364–364. doi:10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.364

30. Grünwald V, Winquist E, Peer A, Schmidinger M, Procopio G, Barthelemy P, et al. Network meta-analysis (NMA) to assess comparative efficacy of lenvatinib plus pembrolizumab compared with other first-line treatments for management of advanced renal cell carcinoma (aRCC). JCO. 1º de fevereiro de 2024;42(4_suppl):482–482. doi:10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.482

31. Heo JH, Park C, Ghosh S, Park S, Zivkovic M, Rascati KL. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Pharm Ther. fevereiro de 2021;46(1):35–49. doi:10.1111/jcpt.13282

32. Lee CH, Yogesh Shah A, Rao A, Taylor MH, Di Simone C, Hsieh JJ, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Results from Study 111/KEYNOTE-146. European Urology. novembro de 2024;86(5):470–3. doi:10.1016/j.eururo.2024.05.003

33. Lombardi P, Filetti M, Falcone R, Di Bidino R, Iacovelli R, Ciccarese C, et al. New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Cancer Treatment Reviews. maio de 2022;106:102377. doi:10.1016/j.ctrv.2022.102377

34. Meirson T, Mutti L, Goldstein DA, Barkan T, Mutai R, Markel G, et al. Comparative and Critical Analysis of Immune-based Combinations for First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clinical Genitourinary Cancer. agosto de 2026;24(5):102561. doi:10.1016/j.clgc.2026.102561

35. Motzer R, Porta C, Alekseev B, Rha SY, Choueiri TK, Mendez-Vidal MJ, et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study.

36. Motzer R, George S, Merchan JR, Hutson TE, Song X, Perini RF, et al. Characterization and Management of Adverse Reactions From the CLEAR Study in Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Lenvatinib Plus Pembrolizumab. The Oncologist. 2 de junho de 2023;28(6):501–9. doi:10.1093/oncolo/oyac269

37. Nocera L, Karakiewicz PI, Wenzel M, Tian Z, Shariat SF, Saad F, et al. Clinical Outcomes and Adverse Events after First-Line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Journal of Urology. janeiro de 2022;207(1):16–24. doi:10.1097/JU.0000000000002252

38. Nolla K, Benjamin DJ, Cella D. Patient-reported outcomes in metastatic renal cell carcinoma trials using combinations versus sunitinib as first-line treatment. Nat Rev Urol. julho de 2023;20(7):420–33. doi:10.1038/s41585-023-00747-w

39. Ou X, Li Y, Zhan M, Tao T, Chen P. Efficacy and safety of immunotherapy-based combination therapy as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Med Oncol. 22 de julho de 2026;43(9):228. doi:10.1007/s12032-026-03343-1

40. Park S, Park K, Kim C, Rhie SJ. Optimization of immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology. abril de 2025;208:104630. doi:10.1016/j.critrevonc.2025.104630

41. Plimack ER, Powles T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Waddell T, et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. European Urology. novembro de 2023;84(5):449–54. doi:10.1016/j.eururo.2023.06.006

42. Quhal F, Mori K, Bruchbacher A, Resch I, Mostafaei H, Pradere B, et al. First-line Immunotherapy-based Combinations for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. European Urology Oncology. outubro de 2021;4(5):755–65. doi:10.1016/j.euo.2021.03.001

43. Quhal F, Mori K, Remzi M, Fajkovic H, Shariat SF, Schmidinger M. Adverse events of systemic immune-based combination therapies in the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. Current Opinion in Urology. julho de 2021;31(4):332–9. doi:10.1097/MOU.0000000000000889

44. Rha SY, Choueiri TK, Matveev VB, Alyasova A, Hong S, Gordoa TA, et al. Efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab vs sunitinib in the East Asian subset of patients with advanced renal cell carcinoma from the CLEAR trial. Intl Journal of Cancer. 15 de setembro de 2023;153(6):1241–50. doi:10.1002/ijc.34608

45. Serzan MT, Xu W, Berg SA. First-Line Treatment for Intermediate and Poor Risk Advanced or Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Hematology/Oncology Clinics of North America. outubro de 2023;37(5):951–64. doi:10.1016/j.hoc.2023.04.018

46. Alekseev BYa, Shevchuk IM. New lenvatinib and pembrolizumab combination for metastatic renal cell carcinoma in 1st line drug treatment: comparative effectiveness and safety. Cancer Urology. 8 de dezembro de 2022;18(3):51–9. doi:10.17650/1726-9776-2022-18-3-51-59

47. Yanagisawa T, Kawada T, Bekku K, Laukhtina E, Rajwa P, Von Deimling M, et al. First-line immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma: an updated network meta-analysis including triplet therapy. BJU International. setembro de 2024;134(3):323–36. doi:10.1111/bju.16336

48. Yanagisawa T, Mori K, Matsukawa A, Kawada T, Katayama S, Bekku K, et al. Updated systematic review and network meta-analysis of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma with extended follow-up data. Cancer Immunol Immunother. 30 de janeiro de 2024;73(2):38. doi:10.1007/s00262-023-03621-1

49. Zhou S, Rao SRGG, Patel V, Kishi N, Benjamin S, Homsi J, et al. Long-Term Survival Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies in Favorable-Risk Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Updated Pairwise and Network Meta-Analysis. Clinical Genitourinary Cancer. agosto de 2026;24(5):102593. doi:10.1016/j.clgc.2026.102593

50. 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 Sep 1;24(10):1481–8.

51. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos 2025: rim [arquivo fornecido; versão marcada como não vigente]. São Paulo: SBOC; 2025.

52. Choueiri TK, Powles T, Burigotto M, Escudier B, Bourlon MT et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384:829-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982.

53. 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;369:722-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989.

54. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378:1277-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126.

55. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D et al. Pembrolizumab plus axitinibe versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1116-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.

56. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May 4;71(3):209–49.

57. Ornellas AA, Andrade DM, Ornellas P, Wisnescky A, Schwindt AB de S. Prognostic factors in renal cell carcinoma: analysis of 227 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. International braz j urol. 2012 Apr;38(2):185–94.

58. Bergerot PG, Bergerot CD, Dizman N, Zequi S, Fay A, Dara Y, et al. Assessment of Treatment Patterns for Metastatic Renal Cell Carcinoma in Brazil. J Glob Oncol. 2018 Dec;(4):1–8.

59. Leite L de M, Bergerot PG, Dettino ALA, Augusto R. Júnior J, Zequi S de C, Formiga MN da C. Influence of treatment access on survival of metastatic renal cell carcinoma in brazilian cancer center. International braz j urol. 2021 Jun;47(3):566–73.

60. Canada's Drug Agency. Lenvatinib and pembrolizumab for advanced renal cell carcinoma: reimbursement recommendation [Internet]. Ottawa: CDA-AMC; 2022 [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PH0037-Renal-Cell-Carcinoma.pdf.

61. National Institute for Health and Care Excellence. Lenvatinib with pembrolizumab for untreated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance TA858 [Internet]. London: NICE; 2023 [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta858.

62. Pharmaceutical Benefits Scheme. Lenvatinib: PBS medicine listing [Internet]. Canberra: Australian Government; [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10965D-13253M-13283D.

63. Scottish Medicines Consortium. Lenvatinib (Kisplyx), SMC2476 [Internet]. Glasgow: SMC; 2022 [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatinib-kisplyx-abb-smc2476/.

64. Haute Autorité de Santé. Kisplyx (lenvatinib): cancer du rein uniquement à cellules claires [Internet]. Saint-Denis: HAS; 2022 [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3321831/fr/kisplyx-lenvatinib-cancer-du-rein-uniquement-a-cellules-claires.

65. Haute Autorité de Santé. Keytruda (pembrolizumab): carcinome à cellules rénales [Internet]. Saint-Denis: HAS; 2024 [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3498750/fr/keytruda-pembrolizumab-carcinome-a-cellules-renales.

ANEXOS EXTERNOS

[Enviar os cinco Anexos externos em documentos separados.]

[Ao nomear os arquivos externos, seguir como padrão:

- *UAT [número da UAT] - Check list AE*
- *UAT [número da UAT] - Check list AIO*
- *UAT [número da UAT] - Planilha AIO*
- *UAT [número da UAT] - Declaração Conflito*
- *UAT [número da UAT] - Resumo Executivo Língua Estrangeira]*

Anexo. UAT 216 - *Checklist* de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				11
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				11
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				12
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.			x		12
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				11
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	x				15
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	x				15

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	x				12
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.			x		16-23
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.			x		25-26
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				27-29
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				27-29
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.			x		29-33

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				x	
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.				x	
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.			x		24-27
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	x				13-15
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.	x				33-34

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.			x		35-37
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			x		37-40
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	x				37-40
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		x			
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.			x		41

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				3
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.			x		42-43
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.			x		

Fontes:

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

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

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

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
4	Parcial	Comparador alinhado à PICO do proponente, porém considerado inadequado pelo parecerista, que propõe a inclusão de outros comparadores disponíveis no Rol, de acordo com a classificação de risco.
9	Parcial	Incertezas quanto à extrapolação das curvas de SG e SLP, à abordagem adotada na construção das curvas do comparador, e inconsistência entre o dados de eficácia (HR de SG) identificado na fonte citada e o valor utilizado no modelo, sem justificativa apresentada.
10	Parcial	Dados de qualidade de vida empregados na análise não foram identificados na publicação citada como fonte.
13	Parcial	Incertezas nas estimativas de custo do tratamento subsequente e de manejo dos eventos adversos.
16	Parcial	Incerteza no cálculo da desutilidade por evento adverso, uma vez que não constam no estudo citado os dados de duração dos eventos.
19	Parcial	O dossiê não apresenta o resultado do ICER.
20	Parcial	Incertezas nas estimativas adotadas na ASD para o parâmetro de maior influência (HR de SG de N+C), e na estimativa de HR de SG de L+P versus S na análise de cenários. Interpretação equivocada do resultado da ASP.
22	Não	Não são apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade e a generalização dos achados.
23	Parcial	Apresenta sumarização dos achados, mas falha em não apontar dados relevantes, como o ICER. Afirmação de que L+P é custo-efetivo em relação ao N+C não é adequada diante de menor custo atrelado a menor efetividade.
25	Parcial	Incerteza quanto à origem de alguns dados empregados na análise, que não foram identificados nas referências citadas.

26	Parcial	Planilha contém dados e análises que não pertencem ao escopo do dossiê.

Anexo. UAT 216 - *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.			X		9
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		9,12
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				17
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.			X		9,17
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				9
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	X				10
Seção/Item	**Item n°**	**Conteúdo para verificação**	**Sim**	**Não**	**Parcial**	**NA**	**Pág.nº**
Cenários							

Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	X				
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.			X		23,26
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.			X		23,26
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.			X		23,26
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.			X		13
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				16
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				16
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.			X		17,19 20-23
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				X	

Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				X	
Seção/Item	**Item n°**	**Conteúdo para verificação**	**Sim**	**Não**	**Parcial**	**NA**	**Pág.nº**
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (*software*, modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.			X		9
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.			X		25
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.			X		25
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		26
Seção/Item	**Item n°**	**Conteúdo para verificação**	**Sim**	**Não**	**Parcial**	**NA**	**Pág.nº**
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		X			

Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				27
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.	X				3
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.			X		20,21
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.		X			

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

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
1	Parcial	Não há menção de que a condição de saúde é o carcinoma de células renais **claras**, conforme definido na DUT.
2	Parcial	Não há menção de que se tratam de pacientes com carcinoma de células renais **claras**, conforme definido na DUT.
4	Parcial	Não foram incluídos todos os comparadores relevantes, disponíveis na Saúde Suplementar, utilizados na prática clínica para o tratamento da doença.
9	Parcial	As quotas de mercado adotadas no cenário de difusão lenta não foram justificadas. Este cenário está apresentado na análise de sensibilidade.

10	Parcial	As quotas de mercado adotadas no cenário de difusão rápida não foram justificadas. Este cenário está apresentado na análise de sensibilidade.
11	Parcial	A quota de difusão máxima não foi justificada. Este cenário está apresentado na análise de sensibilidade.
12	Parcial	O proponente não considerou todos os parâmetros relevantes para a estimativa da população. Por outro lado, um parâmetro foi incluído desnecessariamente.
15	Parcial	As fontes utilizadas para estimar os custos de eventos adversos não foram apresentadas.
18	Parcial	O método não foi adequadamente apresentado e descrito e a justificativa para seu uso não consta no relatório.
19	Parcial	O resultado do impacto orçamentário acumulado em 5 anos não foi apresentado. Os valores apresentados na figura 2 não correspondem aos mostrados na planilha.
20	Parcial	O resultado do impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos não foi apresentado. Os valores apresentados na figura 2 não correspondem aos mostrados na planilha.
21	Parcial	Somente os resultados do impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foram apresentados na análise de sensibilidade.
22	Não	O proponente não apresentou discussão sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.
25	Parcial	Não há referência ao estudo que embasou a incidência de eventos adversos.
26	Não	A planilha de AIO não mostra as estimativas dos cenários simulados na análise de sensibilidade e, definitivamente, não é reprodutível.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo. UAT [nº] - Declaração de potenciais conflitos de interesses.

Nome da tecnologia e indicação clínica	
1. Você já aceitou de alguma instituição, que pode ser beneficiada ou prejudicada financeiramente pela análise técnica da tecnologia, algum dos benefícios abaixo?	
• Reembolso por comparecimento a eventos relacionados à tecnologia • Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino • Financiamento para redação de artigos ou editoriais • Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área • Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe • Algum outro benefício financeiro	◯ Sim ◯ Não ◯ Sim ◯ Não ◯ Sim ◯ Não ◯ Sim ◯ Não ◯ Sim ◯ Não ◯ Sim ◯ Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa, de alguma forma, ser beneficiada ou prejudicada pela análise técnica da tecnologia?	◯ Sim ◯ Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada à proposta em análise?	◯ Sim ◯ Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da tecnologia em análise?	◯ Sim ◯ Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na análise técnica da tecnologia?	
• Instituição privada com ou sem fins lucrativos • Organização governamental ou não governamental • Produtor, distribuidor ou detentor de registro • Partido político • Comitê, sociedade ou grupo de trabalho • Outro grupo de interesse	◯ Sim ◯ Não ◯ Sim ◯ Não ◯ Sim ◯ Não ◯ Sim ◯ Não ◯ Sim ◯ Não ◯ Sim ◯ Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico com a análise técnica da tecnologia?	◯ Sim ◯ Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados com a análise técnica da tecnologia?	◯ Sim ◯ Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	◯ Sim ◯ Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	◯ Sim ◯ Não
10. Sua família ou pessoas que mantenham relações próximas possui(em) alguns dos conflitos de interesse listados acima?	◯ Sim ◯ Não

Caso você tenha respondido “sim” a qualquer uma das perguntas anteriores, favor especificar: _____ _____ _____
Nome: _____
Confirmo que todas as informações declaradas são verdadeiras e completas. Comprometo-me a informar se houver qualquer mudança em alguma das questões deste formulário que possa influenciar o interesse durante o desenvolvimento das atividades. Data: _____ Assinatura: _____

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas (Apêndice A: Modelo de declaração de potenciais conflitos de interesses). Brasília, Ministério da Saúde, 2016. (adaptado).

Anexo. UAT [nº] - Resumo executivo em outros idiomas (inglês e espanhol)

[Traduzir a versão dos pareceristas do resumo executivo para os idiomas inglês e espanhol, conforme indicado abaixo.]

EXECUTIVE SUMMARY

STRUCTURED RESEARCH QUESTION (PICO ACRONYM)
MAIN FINDINGS
ECONOMIC ASSESSMENT
[valores em US$ com data de conversão]
BUDGET IMPACT
[valores em US$ com data de conversão]
INTERNATIONAL EXPERIENCE
FINAL CONSIDERATIONS

RESUMEN EJECUTIVO

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ESTRUCTURADA
RESULTADOS PRINCIPALES
EVALUACIÓN ECONÓMICA
[valores em US$ com data de conversão]
IMPACTO PRESUPUESTARIO
[valores em US$ com data de conversão]
EXPERIENCIA INTERNACIONAL

CONSIDERACIONES FINALES