

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título

Nivolumabe para carcinoma de células renais avançado

NATS responsável

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp - Diadema

Dezembro de 2023

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Nivolumabe para carcinoma de células renais avançado

Local e data: São Paulo, 06 de dezembro de 2023

Nome do NATS elaborador do PTC: Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp – Diadema (NUD)

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS-UNIFESP-D declaram não possuir qualquer conflito de interesse para elaboração deste Parecer-Técnico Científico.

CONTEXTO

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

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis riscos associados ao uso de uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

SOBRE ESTE *TEMPLATE*

Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio técnico-científico à tomada de decisão judicial em Saúde no Brasil’, 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 de adaptações das Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos, do Ministério da Saúde, versão publicada em 2021³.

O PTC elaborado a partir deste *template* tem como objetivo a avaliação da eficácia e segurança da tecnologia em questão e apresentação dos custos anuais, como ferramenta para subsidiar a tomada de decisão judicial em saúde.

As principais diferenças entre esse *template* e as recomendações das ‘Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos’, do Ministério da Saúde¹ incluem:

- Ausência de análises econômicas

Este documento não se presta à análise de juízo de valor dos custos por meio de análises econômicas completas, como a avaliação de custo-efetividade, custo-*utility*, bem como análises de impacto orçamentário. Esta abordagem segue em consonância com o contexto de utilização do PTC, que não envolve um cenário de incorporação ou desincorporação de tecnologias em sistemas ou serviços de saúde, mas de deferimento ou indeferimento de cessão frente a casos individuais concretos.

- Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos por meio da ferramenta de Risco de Viés da Cochrane².

Diferentemente das Diretrizes do Ministério da Saúde, que recomendam o uso da ferramenta de Risco de Viés da Cochrane versão 2.0 (RoB 2.0, do inglês *Risk of Bias*)⁴, para este *template* recomenda-se a primeira versão da ferramenta Cochrane⁵.

A opção pela primeira versão se justifica pela incompletude do domínio ‘relato seletivo dos desfechos’ na versão 2.0, que foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis), que, por sua vez, aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, esta ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor⁶. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 isoladamente pode denotar incompletude deste domínio, comprometendo a avaliação do risco de viés do estudo. Corroborando a opção pela versão anterior, um estudo meta-epidemiológico publicado em 2023 analisou 440 revisões sistemáticas Cochrane e 536 protocolos de revisões sistemáticas Cochrane e mostrou que apenas 4,8% das revisões sistemáticas e 28,5% dos protocolos usaram ou planejaram usar a RoB 2.0⁷.

Por fim, ressalta-se que este *template* foi elaborado para uso específico no âmbito da tomada de decisão judicial em saúde e sua aplicabilidade e adequação a diferentes contextos deve ser ponderada.

SUMÁRIO

CONTEXTO.....	3
1. RESUMO EXECUTIVO	9
2. OBJETIVO.....	12
3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO	12
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	12
3.2. Tratamento recomendado atualmente para a condição de saúde	14
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	15
4.1 Descrição técnica.....	15
4.2 Tecnologias comparadoras.....	20
4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS	20
4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores	21
5. MÉTODOS	23
5.1 Pergunta estruturada	23
5.2. Critérios de elegibilidade.....	24
5.3 Desfechos de interesse.....	24
5.4 Busca por estudos	25
5.5 Seleção dos estudos	25
5.6 Extração de dados	25
5.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	26
5.8 Apresentação e interpretação dos resultados.....	26
5.9 Avaliação da certeza da evidência	26
6. RESULTADOS	27
6.1 Resultados da busca	27
6.2 Características dos estudos incluídos	28
6.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos	33
6.4 Resultados dos estudos incluídos	38
6.5 Avaliação da certeza da evidência	45
7. DISCUSSÃO	49
8. CONCLUSÕES	52
9. REFERÊNCIAS	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APAC: Autorização de Procedimentos Ambulatoriais

CCR: Carcinoma de células renais

CCRa: Carcinoma de células renais avançado

CCRcc: Carcinoma de células renais de células claras

CCRm: Carcinoma de células renais metastático

CCRncc: Carcinoma de células renais de não células claras

CMED: Regulação do mercado de medicamentos

Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DATECAN: Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials

DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

DP: desvio padrão

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EMA: European Medicines Agency

EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version

EVA: escala visual analógica

FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General

FDA: Food and Drug Administration

FKSI-19: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19

FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms

GRADE: Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation

HR: *hazard ratio*

IC95%: intervalo de confiança de 95%

IFN-alfa: interferon-alfa

IL-2: interleucina-2

IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Renal Database Consortium

LDH: lactato desidrogenase

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

mTOR: *mammalian target of rapamycin*

PD-1: receptor de morte programada 1

PD-L1: ligantes de morte programada 1

PD-L2: ligantes de morte programada 2

PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

PTC: Parecer Técnico-Científico

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

RoB: *Risk of Bias* (risco de viés)

RR: Risco relativo

SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS

SUS: Sistema Único de Saúde

TKI: inibidor de tirosina quinase

TNM: *tumor – node – metastasis* (Tumor, Linfonodo e Metástase)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do processo de elegibilidade dos ensaios clínicos randomizados	28
---	-----------

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia	16
Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e suas associações previstas em bula	21
Quadro 3. Descrição de custos dos comparadores	22
Quadro 4. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS	23
Quadro 5. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos neste PTC.....	31
Quadro 6. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta <i>Cochrane Risk of Bias (RoB)</i>	33
Quadro 7. Resultados para os desfechos de interesse do estudo incluído sobre a associação de nivolumabe + ipilimumabe na primeira linha de tratamento.....	39
Quadro 8. Resultados para os desfechos de interesse do estudo incluído sobre a associação de nivolumabe + cabozantinibe na primeira linha de tratamento.	41
Quadro 9. Resultados para os desfechos de interesse dos estudos incluídos sobre nivolumabe em monoterapia, após terapia antiangiogênica prévia.	43
Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências referentes ao nivolumabe + ipilimumabe <i>versus</i> sunitinibe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa).	45
Quadro 11. Avaliação da certeza das evidências referentes ao nivolumabe + cabozantinibe <i>versus</i> sunitinibe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa).....	46
Quadro 12. Avaliação da certeza das evidências referentes ao nivolumabe <i>versus</i> everolimo para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa).	47
Quadro 13. Avaliação da certeza das evidências referentes ao nivolumabe <i>versus</i> sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa).....	48

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I.....	61
ANEXO II	64
ANEXO III	66

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: o nivolumabe é eficaz e seguro no tratamento de pessoas com carcinoma de células renais avançado (CCRa), em qualquer linha de cuidado?

Contextualização sobre a condição: o câncer renal é a 14ª neoplasia mais frequente no mundo, excluindo o câncer de pele não melanoma, sendo que o carcinoma de células renais (CCR) é o tipo mais comum, afetando 90% das pessoas com essa neoplasia. No Brasil, em 2020, foram registrados cerca de 12 mil novos casos de câncer renal e quase 3,6 mil óbitos relacionados a complicações da doença. De maneira geral, no momento do diagnóstico inicial, 19% a 21% das pessoas apresentam a doença no estágio III, enquanto 23% a 25% são diagnosticados no estágio IV. O tratamento do CCRa inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia citotóxica, antiangiogênicos e, mais recentemente, inibidores de *checkpoint* imunológico, como o nivolumabe.

Caracterização da tecnologia: o nivolumabe (OPDIVO®) é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o receptor de morte programada 1 (PD-1), uma proteína presente nas células T do sistema imunológico. Ele bloqueia a interação entre o PD-1 e os ligantes de morte programada 1 (PD-L1) e 2 (PD-L2), que são expressos na superfície de células apresentadoras de antígeno e células tumorais. Quando ativado pelos seus ligantes, o receptor PD-1 promove a supressão da atividade e produção das células T, que são responsáveis por combater patógenos e células tumorais, comprometendo a capacidade do sistema imunológico de combater as células neoplásicas. Assim, o bloqueio do receptor de PD-1 pelo nivolumabe interrompe a supressão das células T, permitindo que elas mantenham sua atividade de combate às células tumorais. O nivolumabe possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sendo indicado para o tratamento de CCRa após terapia antiangiogênica prévia; em combinação com ipilimumabe para o tratamento em primeira linha de adultos com CCRa ou metastático que possuem risco intermediário ou alto; e em combinação com cabozantinibe para o tratamento em primeira linha de adultos com CCRa.

Comparadores: no contexto de elaboração deste Parecer Técnico-Científico (PTC), foram considerados como comparadores alternativas farmacológicas incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do CCRa, placebo, tratamento de suporte ou nenhuma intervenção. Visto que o nivolumabe já está disponível na saúde suplementar, este cenário não foi considerado.

Avaliações prévias da tecnologia: em 2021, o nivolumabe foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para o tratamento de primeira linha (associado

ao ipilimumabe) e de segunda linha do CCRa. No entanto, a comissão optou por não recomendar sua incorporação no SUS.

Delineamento de estudos elegíveis: foram considerados os seguintes desenhos de estudos, listados em ordem de prioridade: ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados ou estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

Processo de busca e análise de evidências científicas: foi realizada uma busca sistematizada da literatura, direcionada a ensaios clínicos randomizados, nas bases MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS (via BVS) e Clinical Trials, em 22 de agosto de 2023. A elegibilidade dos estudos foi avaliada por dois revisores independentes. Os desfechos primários alvos dessa avaliação são sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves; enquanto os desfechos secundários são quaisquer eventos adversos, taxa de resposta tumoral e qualidade de vida. A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando o instrumento Cochrane RoB. A certeza da evidência foi avaliada pela abordagem *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Estudos incluídos: nesta revisão foram incluídos quatro ECR publicados em 44 referências. Os resultados avaliados sugerem que na primeira linha de tratamento do CCRa, quando comparado ao uso de **sunitinibe**:

- Sobrevida global:
 - O uso de nivolumabe + ipilimumabe resultou em redução de mortalidade (tempo até o evento) em 37% (evidência de alta certeza).
 - O uso de nivolumabe + cabozantinibe resultou em redução de mortalidade (tempo até o evento) em 30% (evidência de alta certeza).
- Sobrevida livre de progressão:
 - O uso de nivolumabe + ipilimumabe provavelmente reduz o risco de progressão da doença (tempo até o evento) em 18% (evidência de moderada certeza).
 - O uso de nivolumabe + cabozantinibe resultou em redução do risco de progressão da doença (tempo até o evento) em 44% (evidência de alta certeza).
- Eventos adversos graves:
 - O uso de nivolumabe + ipilimumabe provavelmente reduz o risco de eventos adversos graves em 28% (evidência de moderada certeza).
 - O uso de nivolumabe + cabozantinibe provavelmente aumenta o risco de eventos adversos graves em 20% (evidência de moderada certeza).

Para a segunda linha de tratamento do CCRa, os resultados avaliados sugerem que **o uso de nivolumabe em monoterapia:**

- Sobrevida global:
 - Resultou em redução de mortalidade (tempo até o evento) em 27% (evidência de alta certeza) em **comparação com o everolimo**.
 - Possui evidência muito incerta sobre o efeito em mortalidade (evidência de muito baixa certeza) quando **comparado ao sunitinibe ou pazopanibe**.
- Sobrevida livre de progressão:
 - Provavelmente reduz o risco de progressão da doença (tempo até o evento) em 12% (evidência de moderada certeza) em comparação com o **everolimo**.
 - Pode aumentar o risco de progressão da doença (tempo até o evento) em 72% (baixa certeza da evidência) quando **comparado ao sunitinibe ou pazopanibe**.
- Eventos adversos graves:
 - Provavelmente reduz o risco de eventos adversos graves em 49% (evidência de moderada certeza) **em comparação com o everolimo**.
 - Desfecho não relatado pelos estudos para a comparação com sunitinibe ou pazopanibe.

Conclusão: Os resultados sugerem que o uso do nivolumabe pode aumentar a sobrevida global e sobrevida livre de progressão em ambas as linhas de tratamento do CCRa avaliadas. Corroborando essas conclusões, os desfechos secundários deste PTC indicam que o uso do nivolumabe também pode resultar em um aumento na taxa de resposta objetiva e na redução do risco de deterioração da qualidade de vida relacionada à saúde tanto na primeira quanto na segunda linha de tratamento do CCRa. Em relação à segurança, é provável que haja um aumento na frequência de eventos adversos de qualquer grau e eventos graves apenas com o uso de nivolumabe + cabozantinibe. No contexto do SUS, é importante considerar que ipilimumabe e cabozantinibe, associações previstas em bula para o uso de nivolumabe na primeira linha de tratamento do CCRa, não estão disponíveis.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, efetividade e a segurança do nivolumabe para CCRa, em qualquer linha de tratamento. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do nivolumabe quando comparado a intervenções disponíveis no SUS e saúde suplementar, placebo ou nenhuma intervenção.

Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança do nivolumabe especificamente para CCRa, devendo considerar-se que a avaliação do nivolumabe para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste parecer.

3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

O carcinoma de células renais (CCR), conhecido também como câncer ou adenocarcinoma de células renais, é o tipo mais frequente de câncer renal, afetando 90% das pessoas com essa neoplasia⁸. O CCR é classificado em diferentes subtipos com base nas características das células tumorais, destacando-se os subtipos CCR de células claras (CCRcc), responsável por cerca de 70% a 80% dos casos; CCR papilar, presente em cerca de 10% a 15% das ocorrências; e CCR cromóforo, correspondendo a aproximadamente 5% dos diagnósticos^{8 9}. Estes dois últimos representam os principais tipo de CCR de não células claras (CCRncc)¹⁰.

Em 2020, câncer renal foi a 14ª neoplasia mais frequente na população mundial, excluindo o câncer de pele não melanoma¹¹. No Brasil, ocorreram cerca de 12 mil novos casos de câncer renal nesse ano, sendo mais de 7,1 mil em homens e quase 4,8 mil em mulheres¹². No mesmo período foram registrados aproximadamente 3,6 mil óbitos devido a complicações associadas a doença¹³. As estimativas apontam para cerca de 16 mil novos casos até 2030 no país¹².

A etiologia do CCR é desconhecida. No entanto, sabe-se que fatores individuais, ambientais e genéticos favorecem a ocorrência da doença. O CCR é duas vezes mais frequente em homens do que em mulheres e costuma ocorrer em indivíduos com idade superior a 55 anos¹⁴. Os fatores de risco modificáveis pelo estilo de vida são obesidade, tabagismo e consumo de álcool. Adicionalmente, fatores individuais também influenciam no aumento da suscetibilidade, como a hipertensão, doença renal crônica, formação de cálculos renais e histórico familiar de CCR.

Além disso, o risco também pode estar associado a fatores ocupacionais e à exposição a agentes cancerígenos, como pesticidas, arsênio e tricloroetileno^{14 15}.

O estadiamento do CCR é definido com base no sistema TNM (Tumor, Linfonodo e Metástase; do inglês, *tumor – node – metastasis*) que avalia o tamanho do tumor e a invasão nos tecidos perinéfricos e vasos sanguíneos locais (letra T; do inglês, *tumor*), a disseminação da doença para os linfonodos regionais (letra N; do inglês, *node*) e a presença de metástases (letra M; do inglês, *metastasis*). Uma vez definido o TNM, o CCR é classificado em estágios que variam de 0 a IV. Nos estágios 0 a II, o tumor é considerado localizado, sem disseminação para os linfonodos regionais e sem metástases. No estágio III, a doença é denominada localmente avançada ou apenas avançada, caracterizada pela disseminação para os linfonodos regionais e sem a presença de metástase. No estágio IV, chamado de metastático, a neoplasia se espalhou para outros órgãos distantes¹⁶.

De maneira geral, no momento do diagnóstico inicial, 19% a 21% das pessoas apresentam a doença no estágio III, enquanto 23% a 25% são diagnosticados no estágio IV^{17 18}. Cerca de 20 a 30% das pessoas diagnosticados com a doença localizada sofrem metástase ou desenvolvem recorrência local, apesar do tratamento inicial¹⁹. O prognóstico da doença está intrinsecamente relacionado ao estágio da doença. Para o estágio I, a taxa de sobrevida em cinco anos é 80,9%, diminuindo para 8,2% em pessoas com carcinoma de células renais metastático (CCRm)¹⁶.

Além do estadiamento TNM, também é feita a estratificação prognóstica do CCRa em baixo, intermediário e alto, com base nos critérios de sistemas de predição como o Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) e o International Metastatic Renal Cell Carcinoma Renal Database Consortium (IMDC)²⁰. Os sistemas consideram fatores de risco como altos níveis sanguíneos de lactato desidrogenase (LDH), cálcio, plaquetas e/ou leucócitos, bem como a presença de anemia, a necessidade de tratamento sistêmico em menos de um ano após o diagnóstico e estado geral de saúde ruim. A doença é classificada como de baixo risco quando nenhum dos critérios de risco está presente, como risco intermediário quando há de um a dois fatores e como alto risco quando três ou mais fatores estão presentes^{20 21}. A taxa de sobrevida em dois anos é cerca de 75% para aqueles com baixo risco, 51,4% para risco intermediário e 7% para alto risco²².

3.2. Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde

Em 2022, o Ministério da Saúde estabeleceu as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o tratamento do CCR²³. De acordo com a DDT vigente, a abordagem terapêutica recomendada varia com base na histologia, extensão, localização, estágio e prognóstico da doença. As opções incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Para tratar a doença localizada, a abordagem recomendada é a nefrectomia radical ou parcial, visando a cura^{23 24}. Em casos de tumores pequenos ou pessoas inaptas para cirurgia devido à idade avançada ou condições médicas subjacentes, tratamentos como radioablação e crioablação são indicados. Pessoas com CCRa ou CCRm e uma massa tumoral potencialmente removível por cirurgia podem se beneficiar da nefrectomia citorrredutora para alívio paliativo. A radioterapia é apropriada para controlar sintomas locais como dor e sangramento tumoral, bem como para aliviar metástases ósseas ou cerebrais²³.

A quimioterapia é recomendada para pessoas que apresentam CCRa ou CCRm, oferecendo diferentes opções de regimes terapêuticos. Na literatura científica, esses regimes podem incluir agentes citotóxicos (5-fluoruracila, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina, vimblastina), citocinas (interleucina 2 (IL-2) e interferon alfa (IFN-alfa)), inibidores da via de sinalização da proteína *mammalian target of rapamycin* – mTOR (everolimo), antiangiogênico (como axitinibe, sunitinibe, pazopanibe, cabozantinibe, sorafenibe) e inibidores de *checkpoints* imunológicos (como pembrolizumabe, ipilimumabe, nivolumabe, avelumabe)^{21-23 25}.

A escolha do tratamento depende da histologia do tumor (CCRcc ou CCRncc) e da estratificação de risco (baixo, intermediário ou alto). Em geral, para o CCRcc, a literatura recomenda como regimes de primeira linha a combinação de um antiangiogênico isolado ou associado a um inibidor de *checkpoint*, como axitinibe + pembrolizumabe ou cabozantinibe + nivolumabe para baixo risco, ou uma combinação de dois inibidores de *checkpoints*, como ipilimumabe + nivolumabe, para risco intermediário ou alto. Para a segunda linha de tratamento do CCRcc, as opções podem incluir um antiangiogênico isolado ou combinado com everolimo, ou ainda everolimo ou inibidor de *checkpoint* isolado, dependendo do regime adotado na primeira linha^{21 22 25}.

O tratamento quimioterapêutico para o CCRncc abrange opções como sunitinibe, pembrolizumabe e a combinação de atezolizumabe com bevacizumabe, especialmente indicados para pessoas com histologia papilar ou cromofóbica. Por outro lado, para pessoas com

histologia sarcomatoide, as escolhas compreendem ipilimumabe + nivolumabe; axitinibe + pembrolizumabe ou axitinibe + avelumabe^{21 22 25}.

No âmbito do SUS, o pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe, nivolumabe e cabozantinibe receberam recomendação de não incorporação para CCRa pela Conitec^{26 27}. O sunitinibe e pazopanibe receberam a recomendação de incorporação no SUS para o tratamento de pessoas com CCRcc metastático virgens de tratamento²⁸. Outros medicamentos que compõem o arsenal terapêutico para CCR no SUS, além de agentes citotóxicos, são o IL-2, IFN-alfa e everolimo. O tensirolimo encontra-se, até o momento da publicação deste parecer, com registro caduco/cancelado na Anvisa.

Vale destacar que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde (municipais e estaduais) não são responsáveis pela padronização e fornecimento direto de medicamentos oncológicos a hospitais e usuários do SUS, exceto para casos previamente definidos. Essa responsabilidade fica a cargo dos hospitais credenciados e habilitados em oncologia que, livremente, padronizam, adquirem e fornecem os medicamentos oncológicos, recebendo ressarcimento pelo procedimento “quimioterapia”²³.

Na saúde suplementar, o nivolumabe está disponível como terapia oncológica com aplicação intravenosa, de acordo com o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde (RN 465/2021)²⁹. Em 2022, a Resolução Normativa DC/ANS Nº 550, regulamentou a cobertura obrigatória de cabozantinibe, em combinação com nivolumabe, para tratamento de primeira linha de adultos com CCRa³⁰.

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1 Descrição técnica

O nivolumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o receptor de morte programada 1 (PD-1), uma proteína presente nas células T do sistema imunológico. Ele bloqueia a interação entre o PD-1 e os ligantes de morte programada 1 (PD-L1) e 2 (PD-L2), que são expressos na superfície de células apresentadoras de antígeno e células tumorais. Quando ativado pelos seus ligantes, o receptor PD-1 promove a supressão da atividade e produção das células T, que são responsáveis por combater patógenos e células tumorais, comprometendo a capacidade do sistema imunológico de combater as células neoplásicas. Assim, o bloqueio do receptor de PD-1 pelo nivolumabe, interrompe a supressão das células T, permitindo que elas

mantenham sua atividade de combate às células tumorais. O **Quadro 1** apresenta a ficha técnica da tecnologia em avaliação.

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia

Item		Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Tecnologia	Nivolumabe
3	Nome comercial	Opdivo®
4	Fabricantes	Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company e Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
5	Detentor do registro	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA
6	Data e validade do registro	Opdivo® (101800408): Data do registro: 04/04/2016; validade do registro: 04/2026
7	Apresentação	Solução injetável para infusão - Frasco ampola com 40 mg em 4 mL (10 mg/mL); Solução injetável para infusão - Frasco ampola com 100 mg em 10 mL (10 mg/mL).
8	Indicação aprovada na Anvisa	USO ADULTO Melanoma Avançado Irressecável ou Metastático - em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe; Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas - em combinação com quimioterapia dupla à base de platina ou em combinação com ipilimumabe e dois ciclos de quimioterapia à base de platina; Carcinoma de Células Renais Avançado – para o tratamento de primeira linha do Carcinoma de Células Renais avançado ou metastático de risco intermediário ou alto (desfavorável), em combinação com ipilimumabe; para o tratamento do carcinoma de células renais avançado, em combinação com cabozantinibe para primeira linha de tratamento ou em monoterapia após terapia antiangiogênica prévia; Linfoma de Hodgkin Clássico - após recidiva ou refratariedade ao transplante autólogo de células-tronco seguido de tratamento com brentuximabe vedotina;

		Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço - após terapia à base de platina; Carcinoma Urotelial - após terapia prévia à base de platina; Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago - em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina ou em combinação com ipilimumabe; Câncer Esofágico ou de Câncer da Junção Gastroesofágica, completamente ressecados - após tratamento com quimiorradioterapia neoadjuvante; Carcinoma Hepatocelular - em combinação com ipilimumabe após terapia com sorafenibe e sem elegibilidade ao tratamento com regorafenibe ou ramucirumabe; Mesotelioma Pleural Maligno - em combinação com ipilimumabe; Câncer Gástrico, Câncer da Junção Gastroesofágica e Adenocarcinoma Esofágico, avançado ou metastático - em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina.
9	Indicação avaliada no PTC	Carcinoma de Células Renais Avançado, indicação prevista em bula.
10	Posologia e forma de administração	Posologia para carcinoma de células renais avançado descrita em bula: Tratamento de primeira linha: Em combinação com ipilimumabe: 3 mg/kg de nivolumabe (infusão intravenosa por 30 minutos) seguida por 1 mg/kg de ipilimumabe (infusão intravenosa por 30 minutos) no mesmo dia a cada três semanas até completar quatro doses de ipilimumabe. Após a fase de combinação, administrar como agente único 240 mg de nivolumabe a cada duas semanas OU 480 mg de nivolumabe a cada quatro semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A primeira dose como agente único deve ser administrada três semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe;

		- Em combinação com cabozantinibe: 240 mg de nivolumabe (infusão intravenosa por 30 minutos) a cada duas semanas OU 480 mg a cada quatro semanas de nivolumabe (infusão intravenosa por 30 minutos) em combinação com 40 mg de cabozantinibe administrados por via oral uma vez ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou até 24 meses em pessoas sem progressão da doença. Tratamento de segunda linha em monoterapia: 240 mg a cada duas semanas (infusão intravenosa de 30 minutos) OU 480 mg a cada quatro semanas (infusão intravenosa de 30 minutos) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
11	Contraindicações	- Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes. - Nivolumabe não é aprovado para uso em pessoas abaixo de 18 anos. A eficácia e a segurança em crianças e adolescentes com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas. - Nivolumabe é contraindicado para uso por lactantes. Não se sabe se nivolumabe é excretado no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos, inclusive anticorpos, podem ser secretados no leite humano, não pode ser excluído um risco aos recém-nascidos e bebês. Deve ser tomada uma decisão sobre descontinuar a amamentação ou a terapia com nivolumabe, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.
12	Precauções	Não é recomendado durante a gravidez. Estudos em animais demonstraram que a inibição da via PD-L1/PD-1 murina pode levar à rejeição imunorrelacionada do feto em desenvolvimento e resultar em morte fetal. Portanto, as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a usar

		métodos contraceptivos por no mínimo cinco meses após a última dose de nivolumabe. • Não há estudos relacionados ao prejuízo da fertilidade durante o uso do nivolumabe. • Quando administrado em combinação em combinação com ipilimumabe ou outros agentes terapêuticos está associado a reações adversas resultantes de atividade imunológica elevada ou excessiva.
13	Riscos associados	Entre os riscos associados estão reações associadas a exacerbação do sistema imunológico e relacionadas à infusão, além de efeitos adversos que podem variar de leves a graves.
14	Eventos adversos	Os eventos adversos mais comuns incluem pneumonia, infecção do trato respiratório superior, diabetes mellitus, reação relacionada à infusão, hipotireoidismo, hipertireoidismo, diarreia, vômito, náusea e edema. Dentre eventos adversos incomuns ou raros estão meningite asséptica, hipopituitarismo, acidose metabólica, neuropatia autoimune, miastenia grave, uveíte, síndrome de Stevens Johnson, vitiligo e psoríase.
15	Patente	O Opdivo® está sob proteção de patente no Brasil (WO2006121168/PI0610235-2) até 02/05/2023.

Fonte: sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); Patentscope; Instituto Nacional da Propriedade Intelectual.

O nivolumabe foi registrado no Food and Drug Administration (FDA)³¹ e na European Medicines Agency (EMA)³² em 2015 e na Anvisa³³ em 2016. Em todas as três agências o medicamento é aprovado para o tratamento de adultos com CCRa, em combinação com ipilimumabe ou cabozantinibe para primeira linha de tratamento e em monoterapia para segunda linha de tratamento.

Em 2021, o nivolumabe passou pela avaliação da Conitec para o tratamento de primeira linha e segunda linha do CCRa e CCRm. No entanto, a comissão optou por não recomendar sua incorporação ao SUS^{26 27}. Já na saúde suplementar, o nivolumabe está disponível, uma vez que os antineoplásicos administrados por infusão são automaticamente incorporados ao rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) após aprovação da Anvisa²⁹.

4.2 Tecnologias comparadoras

A DDT do CCR do Ministério da Saúde não apresenta detalhes sobre os regimes quimioterápicos recomendados. Entretanto, menciona que fazem parte do arsenal terapêutico disponível no SUS para CCRa: agentes citotóxicos, IL-2, IFN-alfa e everolimo. Sunitinibe e pazopanibe foram avaliados pela Conitec, e hoje compõem o tratamento de primeira linha de CCRcc metastático em pessoas virgens de tratamento²³. O tensiolimo encontra-se, até o momento da publicação deste parecer, com registro caduco/cancelado na Anvisa. As associações de axitinibe + pembrolizumabe e ipilimumabe + nivolumabe e cabozantinibe em monoterapia, para primeira linha de tratamento do CCR metastático, assim como nivolumabe ou cabozantinibe, para segunda linha de tratamento, tiveram parecer desfavorável à incorporação ao SUS pela Conitec, e, portanto, não serão incluídos como comparadores deste PTC. Uma vez que o nivolumabe faz parte do rol da ANS, não foram elencados comparadores disponíveis na saúde suplementar.

4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

O nivolumabe é um agente terapêutico oncológico classificado como inibidor de *checkpoint* imunológico. Trata-se de um anticorpo monoclonal que tem como alvo o receptor PD-1, um *checkpoint* imunológico presente na superfície de células T. Em circunstâncias normais, o receptor PD-1, ao ser ativado por ligantes como PD-L1 e PD-L2 presentes nas células apresentadoras de antígeno, regula a atividade das células T, induzindo a tolerância do sistema imunológico às células e substâncias do organismo. No entanto, em casos de câncer, células tumorais podem expressar em excesso a proteína PD-L1, a qual se liga ao receptor PD-1 nas células T. Isso resulta na supressão das células de defesa e, consequentemente, evita que as células tumorais sejam identificadas e eliminadas pelo sistema imunológico. O nivolumabe bloqueia a ação do PD-1, liberando as células imunológicas da inibição e possibilitando o reconhecimento e combate às células cancerígenas³⁴.

Apesar dos possíveis benefícios, o uso do nivolumabe pode desencadear reações adversas imunorrelacionadas, tais como dermatite, colite, hipertireoidismo, hipotireoidismo, diabetes mellitus, miocardite e pneumonite. Essas respostas adversas ocorrem devido à alteração na regulação imunológica resultante do bloqueio do PD-1³⁵. No tratamento de primeira linha para o CCRa, conforme previsto em bula, o nivolumabe é administrado em combinação com o

ipilimumabe ou cabozantinibe, o que aumenta a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos sobrepostos³⁶. A associação com o ipilimumabe, também um inibidor de *checkpoint*, intensifica o risco de reações imunorrelacionadas, o que torna imprescindível o monitoramento rigoroso para prevenir potenciais desdobramentos adversos³⁷. Por fim, o custo do tratamento com nivolumabe pode ser um obstáculo significativo, dificultando a viabilidade e o acesso ao medicamento.

4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

O **Quadro 2** apresenta o preço da tecnologia em avaliação e suas associações previstas em bula para a primeira linha de tratamento (ipilimumabe e cabozantinibe), juntamente com seus respectivos custos de tratamento. O preço da tecnologia e das suas associações foi estimado por meio da média ponderada das compras públicas de medicamentos realizadas no último ano. As doses utilizadas para estimar os custos de tratamento foram retiradas das bulas dos medicamentos. O peso médio das pessoas foi determinado em 65,8 kg, considerando a média de peso de brasileiros acima de 18 anos (IBGE)³⁸. Vale ressaltar que tanto o ipilimumabe quanto o cabozantinibe também não estão incorporados ao SUS para a indicação.

Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e suas associações previstas em bula

Quadro 2: Descrição de custos da tecnologia e suas associações previstas em sala					
Medicamento	Dose por ciclo de tratamento	Número de embalagens por ciclo de tratamento ^a	Preço da apresentação (R\$)	Custo por ciclo de tratamento (R\$)	Custo do tratamento anual (R\$)
Primeira linha: em combinação com ipilimumabe					
Nivolumabe ^b (10 mg/mL; 40 mg)	3 mg/kg a cada três semanas	5	2.574,63	12.873,15	449.149,01 ^c
	240 mg a cada duas semanas	6		15.447,78	
	480 mg a cada quatro semanas	12		30.895,56	
Ipilimumabe (5 mg/mL; 50 mg)	1 mg/kg a cada três semanas	2	13.984,06	27.968,12	
Primeira linha: em combinação com cabozantinibe					
Nivolumabe ^b (10 mg/mL; 40 mg)	240 mg a cada duas semanas	6	2.574,63	15.447,78	754.739,63 ^f
	480 mg a cada quatro semanas	12		30.895,56	
Cabozantinibe ^d (40 mg; embalagem com 30 comprimidos)	40 mg/dia	1	29.021,40	29.021,40 ^e	
Segunda linha: após terapia antiangiogênica prévia					

Nivolumabe ^b (10 mg/mL; 40 mg)	240 mg a cada duas semanas	6	2.574,63	15.447,78	401.642,28 ^g
	480 mg a cada quatro semanas	12		30.895,56	

Fonte: Banco de Preços em Saúde³⁹; bulas dos medicamentos⁴⁰⁻⁴². ^aFoi considerado o tratamento de uma pessoa sem compartilhamento de dose e com desperdício, conforme especificações das bulas dos medicamentos. ^bO menor custo de tratamento com nivolumabe foi aquele utilizando apenas o frasco de 4mL. ^cO custo de tratamento anual seguiu as determinações da bula do medicamento, considerando o uso de 3 mg/kg de nivolumabe seguida por 1 mg/kg de ipilimumabe a cada três semanas por quatro doses. Após a fase de combinação, foi considerada a administração do nivolumabe como agente único e em doses fixas, iniciando três semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe. ^dO custo do tratamento com cabozantinibe com dois comprimidos de 20 mg ao dia ou um comprimido de 40 mg ao dia é o mesmo, de acordo com os preços levantados. ^eCusto apresentado para ciclos mensais. ^fO custo de tratamento anual seguiu as determinações das bulas dos medicamentos, considerando o uso de nivolumabe em doses fixas, em combinação com 40 mg de cabozantinibe administrados por via oral 1 vez ao dia. ^gO custo de tratamento anual seguiu as determinações da bula do medicamento, considerando o uso de nivolumabe em monoterapia e em doses fixas.

A fim de complementar os dados previamente apresentados, destaca-se que na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) do nivolumabe é de R\$ 3.406,99 para a apresentação de 4mL e R\$ 8.517,46 para a apresentação de 10mL, considerando uma alíquota de 18%. O PMVG 18% do ipilimumabe (5 mg/mL) é R\$ 17.988,58 e do cabozantinibe é R\$ 16.221,95, R\$ 32.443,92 e R\$ 34.538,10 para as apresentações de 20, 40 e 60 mg, respectivamente.

Os custos para os medicamentos utilizados como comparadores nos estudos incluídos na síntese de evidência deste parecer estão disponíveis no **Quadro 3**. O Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), inclui um procedimento “03.04.02.016-8 - Quimioterapia do Carcinoma de Rim Avançado”, cujo valor da Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC) é de R\$ 3.311,50.

Quadro 3. Descrição de custos dos comparadores

Medicamento	Dose por ciclo de tratamento	Número de embalagens por ciclo de tratamento	Preço da apresentação (R\$)	Custo por ciclo de tratamento (R\$)	Custo do tratamento anual (R\$)
Sunitinibe ^a (50 mg; embalagem com 28 comprimidos)	50 mg/dia, no esquema 4/2 (ciclos de seis semanas)	1	11.932,76	11.932,76	107.394,84 ^b
Pazopanibe ^c (200 mg; embalagem com 30 comprimidos)	800 mg/dia (ciclo de 30 dias)	4	2.031,60	8.126,40	98.871,20
Everolimo ^d (10 mg; embalagem com 30 comprimidos)	10 mg/dia (ciclo de 30 dias)	1	6.398,70	6.398,70	77.850,85

Fonte: Banco de Preços em Saúde³⁹; bulas dos medicamentos⁴³⁻⁴⁵. ^aO menor custo de tratamento com sunitinibe foi aquele utilizando a embalagem com comprimidos de 50 mg. ^bO custo de tratamento anual seguiu as determinações da bula do medicamento, considerando nove ciclos ao ano. ^cO menor custo de tratamento com pazopanibe foi

aquele utilizando a embalagem com comprimidos de 200 mg. ⁴Devido ao grande número de apresentações para este medicamento, optou-se por apresentar o custo do tratamento para a apresentação com a dose mais próxima a recomendado em bula.

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta estruturada

O nivolumabe é eficaz e seguro para o tratamento do carcinoma de células renais avançado (CCRa), em qualquer linha de cuidado?

Tal pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Comparador, “Outcomes” ou desfechos e Tipo de estudo), de acordo com o exposto abaixo:

Quadro 4. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

P (população)	Pessoas de qualquer idade diagnosticadas com carcinoma de células renais avançado (CCRa)
I (intervenção)	Nivolumabe (Opdivo®) em qualquer linha de tratamento: Primeira linha: (1) em combinação com ipilimumabe: pessoas com risco intermediário ou alto (desfavorável) (2) em combinação com cabozantinibe Segunda linha: (1) após terapia antiangiogênica prévia
C (comparadores)	Intervenções disponíveis no SUS, placebo, tratamento de suporte ou nenhuma intervenção
O (desfechos – outcomes)	- Desfechos Primários: (I) Sobrevida global. (II) Sobrevida livre de progressão. (III) Eventos adversos graves. - Desfechos Secundários: (IV) Quaisquer eventos adversos. (V) Taxa de resposta tumoral. (VI) Qualidade de vida.

S (tipo de estudo)	Foram considerados, em ordem de prioridade: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos <i>quasi</i> -randomizados, ensaios clínicos não-randomizados ou estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).
---------------------------	--

5.2. Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas de qualquer idade diagnosticadas com CCRa, independente da severidade da doença.
- **Intervenção:** estudos cuja intervenção fosse nivolumabe com doses/esquemas de administração aprovados em bula (**Quadro 1**). As exceções são referentes aos estudos que usaram 3 mg/kg de nivolumabe a cada duas semanas em monoterapia. Isso se deve ao fato de que, de acordo com a bula do medicamento, análises abrangentes demonstraram que os perfis de benefício e risco associados às doses de 240 mg a cada duas semanas e 480 mg a cada quatro semanas de nivolumabe devem ser semelhantes àqueles do regime de 3 mg/kg a cada duas semanas⁴⁰. Não foram estabelecidas restrições quanto ao tempo de tratamento.
- **Comparador(es):** considerando que o nivolumabe está disponível na saúde suplementar, estudos com os seguintes comparadores foram considerados elegíveis: intervenções disponíveis no SUS, placebo ou nenhuma intervenção. Não foram estabelecidas restrições quanto à dose e tempo de tratamento.
- **Tipos de estudo incluídos no PTC:** Para inclusão dos estudos, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência de estudos primários. Foram considerados em ordem de prioridade: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados ou estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

5.3 Desfechos de interesse

Os desfechos considerados neste PTC foram:

Primários

- Sobrevida global.
- Sobrevida livre de progressão.

- Eventos adversos graves.

Secundários

- Quaisquer eventos adversos.
- Taxa de resposta tumoral.
- Qualidade de vida.

Esses desfechos estão alinhados com o que foi estabelecido pelo Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATECAN)⁴⁶.

5.4 Busca por estudos

Foi realizada uma busca sistematizada da literatura, direcionada a ensaios clínicos randomizados, nas bases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]) e Clinical Trials, em 22 de agosto de 2023, além da busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes. Não foram aplicados filtros de data e idioma.

5.5 Seleção dos estudos

A elegibilidade dos estudos foi avaliada em duas etapas, ambas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada um dos estudos obtidos através das estratégias de busca, utilizando a plataforma Rayyan QCR⁴⁷. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo dos estudos incluídos na fase anterior de elegibilidade. As divergências foram resolvidas por meio de consenso nas duas etapas da seleção. Os critérios de elegibilidade foram apresentados no tópico 5.2.

5.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes. Divergências foram resolvidas por meio de consenso. A extração das seguintes informações foi

realizada por meio de um formulário eletrônico próprio, construído no programa Microsoft Excel®:

- a. **Participantes:** condição clínica apresentada e idade dos participantes incluídos.
- b. **Grupos intervenção e controle:** linha de tratamento, número de participantes e tratamento em cada um dos grupos.
- c. **Desfechos:** medida de efeito sumário e respectiva medida de dispersão, e intervalo de confiança para cada um dos desfechos.
- d. **Estudo:** autor, ano, delineamento e fontes de financiamento.

5.7 Avaliação da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos no PTC foram avaliados pela versão original da ferramenta *Cochrane Risk of Bias tool* – RoB⁵. Essa etapa foi realizada por dois revisores, de forma independente, e as discrepâncias foram resolvidas por meio de consenso.

5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

As análises foram apresentadas de acordo com a linha de tratamento do CCRa e as associações com nivolumabe (ipilimumabe ou cabozantinibe). Foram descritas as características dos estudos incluídos, tais como desenho, braços dos estudos, desfechos avaliados, dose utilizada e participantes (n). Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos incluídos neste PTC. Quando disponíveis e homogêneos, os dados dos ECR seriam agrupados em metanálise, por meio do programa *Review Manager*. Devido ao número limitado de estudos, desfechos primários e secundários foram descritos de forma narrativa.

5.9 Avaliação da certeza da evidência

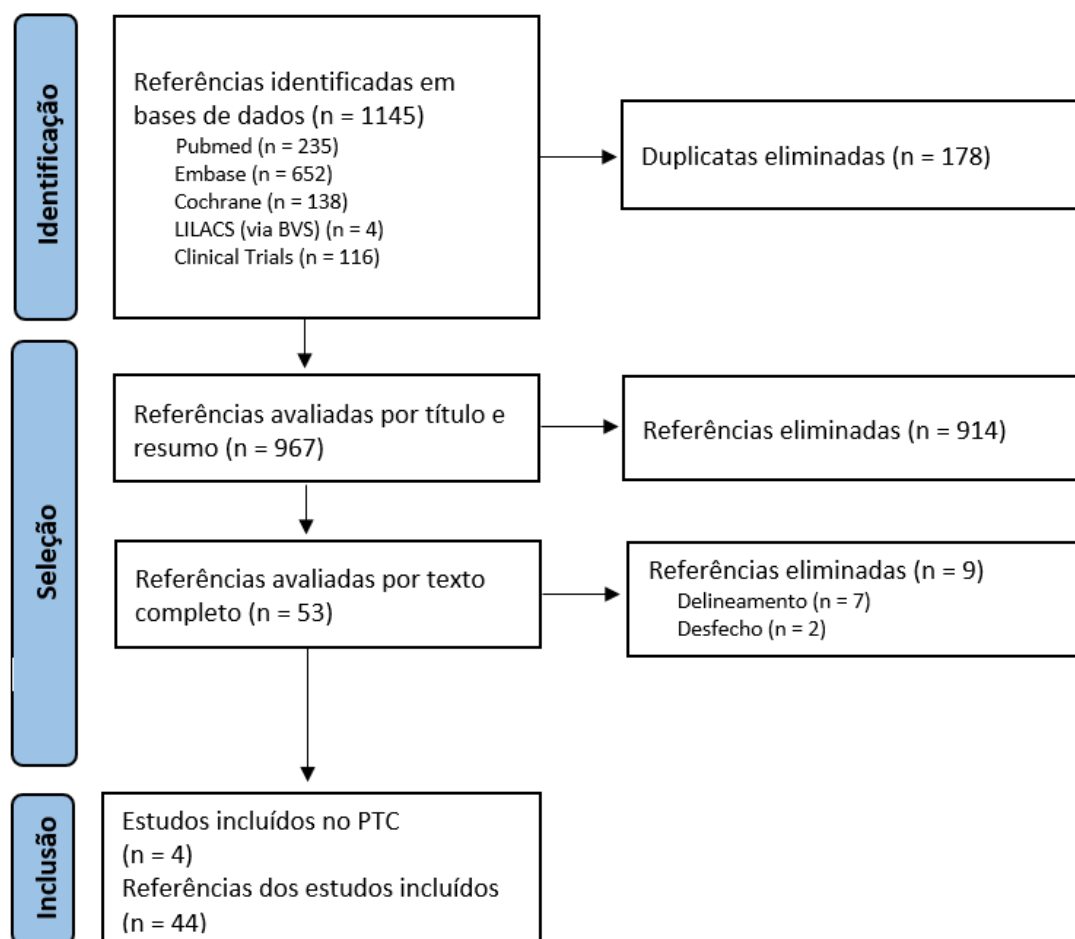
Foi utilizada a abordagem The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)⁴⁸ para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas para os desfechos primários.

6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Após uma busca sistematizada direcionada a ensaios clínicos randomizados foram encontradas 1.145 referências. Após a exclusão das duplicatas e leitura por título e resumo, restaram 53 publicações para a avaliação por texto completo. Após esta segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados publicados em 44 referências, sendo dois para primeira linha e dois para segunda linha de tratamento. Destas 44 referências, 19 são resumos ou artigos que não trazem informações adicionais aos artigos incluídos⁴⁹⁻⁶⁷ e sete são publicações com subgrupos dos estudos incluídos e que não fazem parte do escopo deste PTC⁶⁸⁻⁷⁴. A **Figura 1** resume o processo de elegibilidade dos ensaios clínicos randomizados. A lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com o motivo de exclusão, é apresentada no **Anexo II**.

Figura 1 – Fluxograma do processo de elegibilidade dos ensaios clínicos randomizados



6.2 Características dos estudos incluídos

O **Quadro 5** apresenta as principais características dos estudos incluídos neste parecer. Foram priorizados os resultados referentes às análises principais de cada estudo, e quando disponíveis, os resultados mais recentes do período de acompanhamento estendido também foram incluídos no parecer. Essa abordagem foi adotada porque, após a análise primária, emendas nos protocolos dos estudos *CheckMate 214* e *CheckMate 025* permitiram que participantes do grupo controle fossem considerados para uma transição para o tratamento com nivolumabe, desde que atendessem a todos os critérios de inclusão estabelecidos pelos pesquisadores.

Tratamento de primeira linha: nivolumabe + ipilimumabe

No estudo *CheckMate* 214, as avaliações da doença foram feitas usando tomografia computadorizada ou ressonância magnética, de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST; versão 1.1). Para avaliação da qualidade de vida foram utilizadas as pontuações do *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index* 19 (FKSI-19), *Functional Assessment of Cancer Therapy - General* (FACT-G) e a versão de três níveis do *European Quality of Life 5* (EQ-5D-3L). Para as três ferramentas, pontuações mais altas indicam melhora da qualidade de vida.

Neste parecer, os resultados de eficácia foram apresentados exclusivamente para a população indicada na bula, ou seja, aqueles com risco intermediário/alto de acordo com o Consórcio Internacional de Banco de Dados de CCRm (IMDC), sendo aplicada análise por intenção de tratar (n intervenção = 425; n controle = 422). Por outro lado, os desfechos de segurança foram apresentados para participantes que receberam pelo menos uma dose dos medicamentos do estudo, independentemente do nível de risco dos participantes, porque o estudo não apresentou resultados estratificados com base nesse critério (n intervenção = 547; n controle = 535).

A duração mediana do tratamento foi de 7,9 meses (IC 95% 6,5 – 8,4) no grupo intervenção e 7,8 meses (IC 95% 6,4 – 8,6) no grupo controle. Foram identificadas sete publicações do estudo *CheckMate* 214, com diferentes resultados de interesse e/ou tempos de seguimento⁷⁵⁻⁸¹.

Tratamento de primeira linha: nivolumabe + cabozantinibe

No estudo *CheckMate* 9ER, as avaliações da doença foram realizadas através de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, de acordo com os critérios RECIST (versão 1.1). Para avaliação da qualidade de vida foram utilizadas as pontuações do FKSI-19 e do EQ-5D-3L. Para os desfechos de eficácia foi aplicada análise por intenção de tratar, incluindo 323 participantes no grupo intervenção e 328 no grupo controle; enquanto para os desfechos de segurança foram incluídos nas análises participantes que receberam pelo menos uma dose dos medicamentos do estudo (n=320, em cada grupo).

A mediana da duração do tratamento foi de 21,8 meses no grupo intervenção e 8,9 meses no grupo controle. Foram identificadas cinco publicações do *CheckMate* 9ER que reportaram diferentes resultados de interesse e/ou tempos de seguimento⁸²⁻⁸⁶.

Tratamento de segunda linha: nivolumabe em monoterapia, após terapia antiangiogênica prévia

No estudo *CheckMate* 025, as avaliações da doença foram realizadas com o uso de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, de acordo com os critérios RECIST (versão 1.1). A qualidade de vida foi avaliada através das pontuações do EQ-5D-3L e do *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms* (FKSI-DRS). O questionário FKSI-DRS compreende nove questões específicas sobre sintomas, voltadas para falta de energia, dor, perda de peso, dor óssea, fadiga, dificuldade respiratória, tosse, febre e presença de sangue na urina. Pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida.

Todos os participantes submetidos à randomização foram incluídos nas análises de eficácia (intervenção n = 410; controle n = 411). Os participantes que receberam ao menos uma dose do medicamento do estudo foram incluídos nas análises de segurança (intervenção n = 406; controle n = 397). Foram identificadas cinco publicações do estudo *CheckMate* 025, com diferentes resultados de interesse e/ou tempos de seguimento⁸⁷⁻⁹¹.

O estudo NIVOSWITCH tinha como objetivo avaliar o benefício em termos de sobrevida de uma abordagem de troca precoce de sunitinibe ou pazopanibe para nivolumabe. Entretanto, foi interrompido prematuramente devido à dificuldade em recrutar um número suficiente de participantes. Apenas 99 dos 244 participantes inicialmente planejados foram randomizados (intervenção n = 25; controle n = 24). Foi identificado um resumo em anais de congresso com resultados parciais do estudo NIVOSWITCH⁸⁹.

Quadro 5. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos neste PTC

Estudo	Autor, ano	Tempo de seguimento (meses)	Delineamento do estudo e local	Participantes	Intervenção	Comparador	Desfechos	Fontes de financiamento
CheckMate 214 (NCT02231749)	Motzer et al (2018) ⁷⁵	Mínimo: 17,5 Mediano: 25,2	Ensaio clínico randomizado aberto, de fase 3	Participantes ≥18 anos com CCRcc avançado ou metastático não tratados previamente	3 mg/kg de nivolumabe + 1 mg/kg de ipilimumabe, a cada três semanas, por quatro doses (fase de indução), seguido de monoterapia com 3 mg/kg de nivolumabe, a cada duas semanas (fase de manutenção) (n=550)	50 mg de sunitinibe (via oral), uma vez ao dia, durante quatro semanas de cada ciclo de seis semanas (n=546)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves e gerais, taxa de resposta tumoral e qualidade de vida	Bristol-Myers Squibb
	Cella et al (2019) ⁷⁶	Mediano: 25,2						
	Motzer et al (2019) ⁷⁷	Mínimo: 30 Mediano: 32,4						
	Motzer et al (2020) ⁷⁸	Mínimo: 42						
	Albiges et al (2020) ⁷⁹	Mínimo: 48 Mediano: 55						
	Motzer et al (2022) ⁸⁰	Mínimo: 60 Mediano: 67,7						
	Cella et al (2022) ⁸¹	Mínimo: 60						
CheckMate 9ER (NCT03141177)	Choueiri et al (2021) ⁸²	Mediano: 18,1	Ensaio clínico randomizado aberto, de fase 3	Participantes ≥18 anos com CCRcc avançado ou metastático não tratados previamente	240 mg de nivolumabe, a cada duas semanas, + 40 mg de cabozantinibe (via oral), uma vez ao dia (n=323)	50 mg de sunitinibe (via oral), uma vez ao dia, durante quatro semanas de cada ciclo de seis semanas (n=328)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves e gerais, taxa de resposta tumoral e qualidade de vida	Bristol-Myers Squibb
	Cella et al (2022) ⁸³	Mediano: 23,5						
	Motzer et al (2022) ⁸⁴	Mediano: 32,9						
	Cella et al (2022) ⁸⁵	Mediano: 32,9						
	Burotto et al (2023) ⁸⁶	Mínimo: 36,5 Mediano: 44						
CheckMate 025 (NCT01668784)	Motzer et al (2015) ⁹²	Mínimo: 14 Mediano: 25	Ensaio clínico randomizado aberto, de fase 3	Participantes ≥18 anos com CCRcc avançado ou metastático que receberam terapia antiangiogênica anterior	3 mg/kg de nivolumabe, a cada duas semanas (n = 410)	10 mg de everolimo (via oral), uma vez ao dia (n = 411)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves e gerais, taxa de resposta tumoral e qualidade de vida	Bristol-Myers Squibb
	Cella et al (2016) ⁹³	Máximo: 26						
	Motzer et al (2020) ⁹⁴	Mínimo: 51						
	Motzer et al (2020) ⁸⁷	Mínimo: 64 Mediano: 72						
	Escudier et al (2022) ⁸⁸	Mínimo: 87,7						

NIVOSWITCH (NCT02959554)	Grunwald et al (2020) ⁸⁹	--	Ensaio clínico randomizado aberto, de fase 2	Participantes ≥18 anos com CCRcc avançado ou metastático que receberam terapia antiangiogênica anterior	240 mg de nivolumabe, a cada duas semanas. Após 16 semanas, 480 mg de nivolumabe, a cada quatro semanas (n = 25)	50 mg de sunitinibe (via oral), uma vez ao dia, durante quatro semanas de cada ciclo de seis semanas (n = 2) OU 800 mg de pazopanibe (via oral), uma vez ao dia (n = 22)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos gerais e taxa de resposta tumoral	AIO-Studien-gGmbH/Bristol-Myers Squibb
-----------------------------	-------------------------------------	----	--	---	--	--	--	--

CCRcc: Carcinoma de Células Renais de células claras.

6.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos encontra-se detalhado no **Quadro 6**.

Quadro 6. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias (RoB)*

Estudo		CheckMate 214	CheckMate 9ER	CheckMate 025	NIVOSWITCH
Geração da sequência de randomização		Baixo risco Citação: “Patients were randomised in a 1:1 ratio to NIVO+IPI or SUN through an Interactive Voice Response System (IVRS).” Comentário: método de geração da sequência de randomização julgado como adequado	Baixo risco Citação: “Patients were randomly assigned 1:1 by use of an interactive response technology to treatment with nivolumab plus cabozantinib combination therapy or sunitinib monotherapy.” Comentário: método de geração da sequência de randomização julgado como adequado	Baixo risco Citação: “Patients were randomly assigned (1:1) to nivolumab or everolimus through an interactive voice response system.” Comentário: método de geração da sequência de randomização julgado como adequado	Risco incerto Citação: “1:1 randomization at 12 wks.: TKI continuation vs. switch to NIVO (240 or 480 mg IV q2-4wks).” Comentário: o método para geração da sequência de randomização não foi descrito
Sigilo de alocação		Baixo risco Citação: “Allocation and implementation was managed via IVRS.” Comentário: método de geração da sequência de randomização julgado como adequado	Baixo risco Citação: “The allocation sequence was generated by the Bristol Myers Squibb interactive response technology team. This allocation sequence was transferred to a third-party vendor for enrolment of patients and assignment to trial groups in collaboration with the investigators at the study sites.” Comentário: o estudo não menciona as medidas tomadas para garantir o sigilo de alocação	Baixo risco Citação: “Patients were randomly assigned (1:1) to nivolumab or everolimus through an interactive voice response system.” Comentário: método de geração da sequência de randomização julgado como adequado	Risco incerto Citação: “1:1 randomization at 12 wks.: TKI continuation vs. switch to NIVO (240 or 480 mg IV q2-4wks).” Comentário: o estudo não menciona as medidas tomadas para garantir o sigilo de alocação
Mascaramento dos participantes e equipe	Sobrevida global	Baixo risco Citação: “Patients and investigators were not masked to treatment assignment as this was an open-label trial.” Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve	Baixo risco Citação: “Because the trial was open-label, no masking occurred.” Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não	Baixo risco Citação: “Patients and investigators were not masked to treatment assignment because this was an open-label trial.” Comentário:	Baixo risco Citação: “This is a randomized, open-label, phase II trial.” Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento

		exercer um impacto substancial neste desfecho	deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	não deve exercer um impacto substancial neste desfecho
	Sobrevida livre de progressão	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>
	Eventos adversos graves	Alto risco Citação: "Patients and investigators were not masked to treatment assignment as this was an open-label trial." Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: "Because the trial was open-label, no masking occurred." Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: "Patients and investigators were not masked to treatment assignment because this was an open-label trial." Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Não avaliado pelo estudo
	Quaisquer eventos adversos	Alto risco <i>Idem acima</i>	Alto risco <i>Idem acima</i>	Alto risco <i>Idem acima</i>	Alto risco Citação: "This is a randomized, open-label, phase II trial." Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho
	Taxa de resposta tumoral	Baixo risco Citação: "Patients and investigators were not masked to treatment assignment as this was an open-label trial." Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Baixo risco Citação: "Because the trial was open-label, no masking occurred." Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Baixo risco Citação: "Patients and investigators were not masked to treatment assignment because this was an open-label trial." Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Baixo risco Citação: "This is a randomized, open-label, phase II trial." Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho
	Qualidade de vida	Alto risco Citação: "Patients and investigators were not masked to treatment assignment as this was an open-label trial." Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: "Because the trial was open-label, no masking occurred." Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: "Patients and investigators were not masked to treatment assignment because this was an open-label trial." Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Não avaliado pelo estudo

		<i>assignment as this was an open-label trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	<i>label, no masking occurred."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	<i>to treatment assignment because this was an open-label trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Sobrevida global	Baixo risco Citação: <i>"Patients and investigators were not masked to treatment assignment as this was an open-label trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Baixo risco Citação: <i>"Because the trial was open-label, no masking occurred."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Baixo risco Citação: <i>"Patients and investigators were not masked to treatment assignment because this was an open-label trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Baixo risco Citação: <i>"This is a randomized, open-label, phase II trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho
	Sobrevida livre de progressão	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco Citação: <i>"Progression-free survival and objective response were assessed by blinded independent central review."</i> Comentário: Adequado.	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>
	Eventos adversos graves	Alto risco Citação: <i>"Patients and investigators were not masked to treatment assignment as this was an open-label trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: <i>"Because the trial was open-label, no masking occurred."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: <i>"Patients and investigators were not masked to treatment assignment because this was an open-label trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Não avaliado pelo estudo
	Quaisquer eventos adversos	Alto risco <i>Idem acima</i>	Alto risco <i>Idem acima</i>	Alto risco <i>Idem acima</i>	Alto risco Citação: <i>"This is a randomized,</i>

					<i>open-label, phase II trial.</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho
	Taxa de resposta tumoral	Baixo risco Citação: <i>"Patients and investigators were not masked to treatment assignment as this was an open-label trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Baixo risco Citação: <i>"Progression-free survival and objective response were assessed by blinded independent central review."</i> Comentário: Adequado	Baixo risco Citação: <i>"Patients and investigators were not masked to treatment assignment because this was an open-label trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Baixo risco Citação: <i>"This is a randomized, open-label, phase II trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho
	Qualidade de vida	Alto risco Citação: <i>"Patients and investigators were not masked to treatment assignment as this was an open-label trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: <i>"Because the trial was open-label, no masking occurred."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: <i>"Patients and investigators were not masked to treatment assignment because this was an open-label trial."</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Não avaliado pelo estudo
Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida global	Baixo risco Citação: <i>"Secondary end points included the objective response rate, progression-free survival, and overall survival, all in the intention-to-treat population"</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Baixo risco Citação: <i>"The secondary end points were overall survival and objective response (including time to and duration of response) in the intention-to-treat (...)"</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Baixo risco Citação: <i>"All patients who underwent randomization were included in the efficacy analyses"</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Risco incerto Comentários: os dados apresentados estão incompletos e não permitem uma interpretação segura sobre este domínio
	Sobrevida livre de progressão	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Risco incerto <i>Idem acima</i>

			Citação: <i>"The primary end point was progression-free survival among all the patients who underwent randomization (intention-to-treat population)."</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas		
	Eventos adversos graves	Baixo risco Citação: <i>"(...) the incidence rate of adverse events among all treated patients."</i> Comentário: 535/546 participantes do grupo controle e 547/550 participantes do grupo intervenção receberam tratamento; considerou-se que as perdas foram pequenas e não devem introduzir viés à análise do desfecho	Baixo risco Citação: <i>"Safety was assessed in all treated patients."</i> Comentário: 320/328 participantes do grupo controle e 320/323 participantes do grupo intervenção receberam tratamento; considerou-se que as perdas foram pequenas e não devem introduzir viés à análise do desfecho	Baixo risco Citação: <i>"patients who received one or more doses of study drug were included in the safety analyses"</i> Comentário: 397/411 participantes do grupo controle e 406/410 participantes do grupo intervenção receberam tratamento; considerou-se que as perdas foram pequenas e não devem introduzir viés à análise dos desfechos	Não avaliado pelo estudo
	Quaisquer eventos adversos	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Risco incerto Comentários: os dados apresentados estão incompletos e não permitem uma interpretação segura sobre este domínio
	Taxa de resposta tumoral	Baixo risco Citação: <i>"Secondary end points included the objective response rate, progression-free survival, and overall survival, all in the intention-to-treat population"</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Baixo risco Citação: <i>"The secondary end points were overall survival and objective response (including time to and duration of response) in the intention-to-treat (...)"</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Baixo risco Citação: <i>"All patients who underwent randomization were included in the efficacy analyses"</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Risco incerto <i>Idem acima</i>

	Qualidade de vida	Baixo risco Citação: “We also report here the PRO results for the intention-to-treat population.” Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Baixo risco Citação: “Here, we report PRO analyses based on the intention-to-treat population (...)” Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Não avaliado pelo estudo
Relato seletivo dos desfechos		Baixo risco Comentário: todos os desfechos planejados no protocolo foram apresentados nos artigos localizados	Baixo risco Comentário: todos os desfechos planejados no protocolo foram apresentados nos artigos localizados	Baixo risco Comentário: todos os desfechos planejados no protocolo foram apresentados nos artigos localizados	Alto risco Comentário: parte dos desfechos previstos no protocolo não foram apresentados.
Outros vieses		Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada	Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada	Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada	Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada

6.4 Resultados dos estudos incluídos

Tratamento de primeira linha: nivolumabe + ipilimumabe

O estudo *CheckMate 214* mostrou que, comparado ao sunitinibe, o nivolumabe + ipilimumabe revelou melhora na sobrevida global, mas não na sobrevida livre de progressão, aos dois anos de acompanhamento. Em termos de sobrevida global o grupo que recebeu nivolumabe + ipilimumabe apresentou uma probabilidade de sobrevida aos 18 meses de 75%, enquanto o grupo que recebeu sunitinibe teve uma probabilidade de 60%. No entanto, a mediana da sobrevida global não foi atingida com nivolumabe + ipilimumabe neste tempo de acompanhamento⁷⁵.

A taxa de resposta objetiva foi estatisticamente maior no grupo que recebeu a intervenção, em comparação com o grupo controle (**Quadro 7**). No grupo intervenção, 40 (9%) participantes alcançaram taxa de resposta completa, enquanto no grupo controle, apenas cinco (1%) obtiveram esse resultado⁷⁵.

Quadro 7. Resultados para os desfechos de interesse do estudo incluído sobre a associação de nivolumabe + ipilimumabe na primeira linha de tratamento.

Desfechos de interesse	Resultados
Sobrevida global	HR 0,63 (IC 99,8% 0,44 a 0,89; $p < 0,001$); 1 ECR; 847 participantes IC 99,8% compatível com aumento na sobrevida global variando de 11% a 56% com o uso de nivolumabe + ipilimumabe <i>versus</i> sunitinibe, aos dois anos de acompanhamento ⁷⁵ .
Sobrevida livre de progressão	HR 0,82 (IC 99,1% 0,64 a 1,05; $p = 0,03^*$); 1 ECR; 847 participantes IC 99,1% compatível com redução de 5% a um aumento de 36% na sobrevida livre de progressão com o uso de nivolumabe + ipilimumabe <i>versus</i> sunitinibe, aos dois anos de acompanhamento ⁷⁵ .
Eventos adversos graves^a	RR 0,72 (IC 95% 0,65 a 0,81; $p < 0,0001$); 1 ECR; 1.082 participantes IC 95% compatível com redução de 19% a 35% no risco de eventos adversos graves com o uso de nivolumabe + ipilimumabe <i>versus</i> sunitinibe, aos dois anos de acompanhamento ⁷⁵ .
Quaisquer eventos adversos^a	RR: 0,95 (IC 95% 0,93 a 0,98; $p = 0,0009$); 1 ECR; 1.082 participantes IC 95% compatível com redução de 2% a 7% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de nivolumabe + ipilimumabe <i>versus</i> sunitinibe, aos dois anos de acompanhamento ⁷⁵ .
Taxa de resposta tumoral	A taxa de resposta tumoral variou de 37% a 47% no grupo intervenção e 22% a 31% no grupo controle ($p < 0,001$), aos dois anos de acompanhamento ⁷⁵ .
Qualidade de vida^b	- O uso de nivolumabe + ipilimumabe foi associado a benefícios na qualidade de vida quando comparado ao sunitinibe, usando a pontuação total do FKS-19 ($p < 0,0001$) e pontuação total do FACT-G ($p = 0,0005$)⁷⁶. - Não foram observadas diferenças significativas na qualidade de vida entre os grupos intervenção e controle, usando a EVA do EQ-5D-3L e do Índice de Utilidade do Reino Unido do EQ-5D-3L ($p = 0,45$ e $0,07$, respectivamente)⁷⁶. - O tratamento com nivolumabe + ipilimumabe levou a uma redução significativa no tempo de deterioração da qualidade de vida no FKS-19 (HR: 0,54; IC 95% 0,46 a 0,63), FACT-G (HR: 0,63; IC 95% 0,52 a 0,75), EVA do EQ-5D-3L (HR: 0,75; IC 95% 0,63 a 0,89) e índice de utilidade do Reino Unido (HR: 0,67; IC 95% 0,57 a 0,80)⁷⁶.

IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risco Relativo; FKS-19: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; EVA: Escala Visual Analógica; a. Foram apresentados eventos adversos relacionados ao tratamento, ocorridos entre a primeira dose e 30 dias após a última dose do medicamento do estudo; b. Os valores apresentados para o desfecho qualidade de vida são referentes à alteração média na semana 103, em relação ao início do estudo; *a diferença entre os grupos não alcançou o limite pré-estabelecido ($p = 0,009$) para significância estatística.

Ainda, em relação à qualidade de vida, foram identificadas diferenças significativas em quatro dos cinco domínios do FKS-19 (sintomas associados à doença, sintomas físicos relacionados à doença, efeitos colaterais do tratamento e bem-estar funcional), assim como nos domínios de bem-estar físico e funcional do FACT-G⁷⁶.

Após um acompanhamento mínimo de cinco anos, os benefícios para sobrevida global foram mantidos e a diferença entre os grupos para sobrevida livre de progressão foi significativa (11,6 meses [IC95% 8,4 – 16,5] *versus* 8,3 meses [IC 95% 7,0 – 10,4]; HR: 0,73, IC 95%: 0,61 a 0,87; $p = 0,0004$)⁸⁰.

Um resumo publicado em anais de congresso de 2023⁸¹, apresentou os resultados de qualidade de vida relacionada à saúde do acompanhamento de cinco anos do estudo *CheckMate 214*, revelando que os participantes do grupo intervenção relataram melhora nas pontuações totais

médias do FKS-19 ao longo do tempo, em comparação com um declínio observado no grupo controle. Os autores do estudo apenas mencionam no resumo que a mediana do tempo até o declínio da qualidade de vida foi significativamente maior com nivolumabe + ipilimumabe do que com sunitinibe para todos os escores do FKS-19, bem como para os domínios total e físico do FACT-G ($p < 0,05$), porém não apresentam seus valores.

Em relação à segurança, é importante destacar que a maioria dos eventos adversos graves, no grupo intervenção, ocorreu durante a fase de indução, quando os participantes estavam recebendo nivolumabe + ipilimumabe, em comparação com a fase de manutenção, quando estavam em monoterapia com nivolumabe⁷⁷. O número de descontinuações de tratamento foi mais elevado no grupo intervenção (118/547; 22%) em comparação com o grupo controle (63/535; 12%)⁷⁵. No grupo intervenção, esses eventos adversos incluíram aumento da alanina aminotransferase, pneumonite, diarreia, aumento da aspartato aminotransferase, colite, hipofisite, insuficiência adrenal e fadiga; no grupo controle, fadiga, diarreia, aumento da alanina aminotransferase, pancreatite e trombocitopenia^{77 78}.

Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns no grupo intervenção ($\geq 5\%$ da amostra) incluíram fadiga, prurido, diarreia, *rash*, náusea, aumento da lipase, hipotireoidismo, diminuição do apetite, astenia, vômito, anemia e disgeusia. Eventos adversos potencialmente imunomediados relacionados ao tratamento (inclui categorias cutânea, endócrina, gastrointestinal, pulmonar, hepática e renal), de qualquer gravidade, foram relatados por 436/547 (80%) dos participantes, a maioria dos quais eram de grau 1 ou 2. A incidência e o tipo de eventos adversos relacionados com o tratamento permaneceu consistente em todos os tempos de seguimento avaliados (mínimo: 60 meses)⁷⁷⁻⁸⁰.

Tratamento de primeira linha: nivolumabe + cabozantinibe

Os resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão demonstram uma melhora para o grupo nivolumabe + cabozantinibe em relação ao grupo sunitinibe, mesmo após um acompanhamento mediano de 32,9 meses (**Quadro 8**). Aos 24 meses, a probabilidade de sobrevida global foi superior no grupo intervenção em comparação com o controle, com uma diferença de 10 pontos percentuais (70% *versus* 60%, respectivamente). Além disso, a probabilidade de sobrevida livre de progressão aos 24 meses foi de 39,5% para a intervenção, em contraste com 20,9% para sunitinibe⁸⁴.

Em um acompanhamento mediano de 32,9 meses, a taxa de resposta objetiva foi superior no grupo que recebeu a intervenção em comparação com o grupo controle (**Quadro 8**), assim como uma proporção maior de participantes obteve uma resposta completa com nivolumabe + cabozantinibe (40/323; 12%) comparado ao sunitinibe (17/328; 5%)⁸⁴.

Quadro 8. Resultados para os desfechos de interesse do estudo incluído sobre a associação de nivolumabe + cabozantinibe na primeira linha de tratamento.

Desfechos de interesse	Resultados
Sobrevida global	HR 0,70 (IC 95% 0,55 a 0,90; p = 0,0043); 1 ECR; 651 participantes IC 95% compatível com aumento na sobrevida global variando de 10% a 45% com o uso de nivolumabe + cabozantinibe <i>versus</i> sunitinibe, após um acompanhamento mediano de 32,9 meses ⁸⁴ .
Sobrevida livre de progressão	HR 0,56 (IC 95% 0,46 a 0,68; p < 0,0001); 1 ECR; 651 participantes IC 95% compatível com aumento na sobrevida livre de progressão variando de 32% a 54% com o uso de nivolumabe + cabozantinibe <i>versus</i> sunitinibe, após um acompanhamento mediano de 32,9 meses ⁸⁴ .
Eventos adversos graves^a	RR 1,20 (IC 95% 1,06 a 1,37; p = 0,0040); 1 ECR; 640 participantes IC 95% compatível com aumento de 6% a 37% no risco de eventos adversos graves com o uso de nivolumabe + cabozantinibe <i>versus</i> sunitinibe, após um acompanhamento mediano de 32,9 meses ⁸⁴ .
Quaisquer eventos adversos^a	RR 1,04 (IC 95% 1,00 a 1,08; p = 0,0172); 1 ECR; 640 participantes IC 95% compatível com nenhum aumento a um aumento de 8% no risco de quaisquer eventos adversos graves com o uso de nivolumabe + cabozantinibe <i>versus</i> sunitinibe, após um acompanhamento mediano de 32,9 meses ⁸⁴ .
Taxa de resposta tumoral	A taxa de resposta tumoral variou de 50% a 61% no grupo intervenção e 24% a 34% no grupo controle, após um acompanhamento mediano de 32,9 meses ⁸⁴ .
Qualidade de vida^b	- A diferença geral na alteração da pontuação de qualidade de vida foi significativa em favor do nivolumabe + cabozantinibe <i>versus</i> sunitinibe para a pontuação total do FCSI-19 (p < 0,0001), FCSI-DRS (p < 0,0001), EVA do EQ-5D-3L (p 0,0004) e Índice de Utilidade do Reino Unido do EQ-5D-3L (0,0036)⁸³. - O tratamento com nivolumabe + cabozantinibe levou a uma redução significativa no tempo de deterioração da qualidade de vida no FCSI-19 (HR: 0,70; IC 95% 0,56 a 0,86; p = 0,0007), FCSI-DRS (HR: 0,68; IC 95% 0,54 a 0,86; p = 0,0009), EVA do EQ-5D-3L (HR: 0,73 IC 95% 0,59 a 0,92; p = 0,0060). Não foram observadas diferenças significativas para o tempo até a primeira deterioração da qualidade de vida para a escala Índice de Utilidade do Reino Unido do EQ-5D-3L (HR: 0,87; IC 95% 0,71 a 1,07; p = 0,19)⁸³.

IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risco Relativo; FCSI-19: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19; FCSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19 disease-related symptoms; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; EVA: Escala Visual Analógica; a. Foram apresentados eventos adversos relacionados ao tratamento, ocorridos entre a primeira dose e 30 dias após a última dose do medicamento do estudo; b. Os valores apresentados para o desfecho qualidade de vida são referentes à alteração média na semana 115, em relação ao início do estudo.

Um resumo de anais de congresso publicado em 2023, que apresenta resultados do estudo *CheckMate 9ER* após um acompanhamento mediano de 44 meses, sugere que os benefícios sobre a sobrevida global (49,5 *versus* 35,5 meses; HR: 0,70; IC95% 0,56 a 0,87; p = 0,0014) e

sobrevida livre de progressão (16,6 *versus* 8,4 meses; HR: 0,58; IC95% 0,48 a 0,71, p = 0,0001) foram mantidos⁸⁶.

Um resumo publicado em anais de congresso em 2022, avaliou a qualidade de vida dos participantes do estudo CheckMate 9ER até a semana 151 (acompanhamento mediano de 32,9 meses). As pontuações médias do grupo nivolumabe + cabozantinibe ao longo do tempo mostram que a qualidade de vida foi mantida ou melhorou, quando comparada à pontuação inicial, enquanto foram observadas reduções na pontuação com sunitinibe⁸⁵. Esses resultados estão em consonância com os desfechos de qualidade de vida observados até a semana 115.

Quanto à segurança, eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento que resultaram na descontinuação do uso do medicamento experimental foram relatados por 87/320 participantes (27%) no grupo que recebeu nivolumabe + cabozantinibe. Dentre esses participantes, 34 interromperam apenas o nivolumabe, 29 interromperam apenas o cabozantinibe, 20 interromperam ambos simultaneamente e quatro interromperam ambos sequencialmente. No grupo tratado com sunitinibe, 33/320 participantes (10%) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos relacionados ao tratamento⁸⁴.

Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns no grupo intervenção ($\geq 5\%$ da amostra) foram diarreia, hipotireoidismo, eritrodismestesia palmar-plantar, fadiga, náusea, aumento de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, disgeusia, hipertensão, diminuição do apetite, inflamação da mucosa, irritação na pele, prurido, astenia, estomatite, vômito, disfonia, hipomagnesemia, lipase aumentada, anemia, amilase aumentada, artralgia, dispepsia, trombocitopenia, contagem de plaquetas diminuída, doença do refluxo gastroesofágico e neutropenia. Eventos adversos imunomediados de grau 3 e 4 foram incomuns em todos os participantes tratados com nivolumabe + cabozantinibe, os mais comuns foram aumento da alanina aminotransferase (9/320; 3%), diarreia (8/320; 3%) e hepatotoxicidade (7/320; 2%)⁸⁴.

Tratamento de segunda linha: nivolumabe em monoterapia, após terapia antiangiogênica prévia

Em aproximadamente dois anos de acompanhamento, a sobrevida global mediana foi maior no grupo nivolumabe que no grupo everolimo, mas não houve diferença entre os grupos para sobrevida livre de progressão (**Quadro 9**)⁹². A taxa de resposta objetiva foi superior (25% vs 5%, $p < 0,001$) no grupo nivolumabe quando comparado ao everolimo (**Quadro 9**). Respostas

completas foram observadas em quatro participantes (1%) no grupo nivolumabe e em dois participantes (<1%) no grupo everolimo⁹².

Por outro lado, os resultados parciais do estudo NIVOSWITCH sugerem resultados a favor da continuação do uso de sunitinibe ou pazopanibe, em termos de sobrevida livre de progressão. Para os desfechos sobrevida global e taxa de resposta tumoral não houve diferença na comparação entre nivolumabe e a continuação do uso de sunitinibe ou pazopanibe (**Quadro 9**).

Quadro 9. Resultados para os desfechos de interesse dos estudos incluídos sobre nivolumabe em monoterapia, após terapia antiangiogênica prévia.

Desfechos de interesse	Resultados
Sobrevida global	- Nivolumabe <i>versus</i> everolimo HR 0,73 (IC 98,5% 0,57 a 0,93; p = 0,002); 1 ECR; 821 participantes IC 98,5% compatível com aumento na sobrevida global variando de 7% a 43% com o uso de nivolumabe <i>versus</i> everolimo, em aproximadamente dois anos de acompanhamento⁹². - Nivolumabe <i>versus</i> sunitinibe ou pazopanibe HR: 1,86 (IC 95% 0,85 a 4,07; p = 0,10); 1 ECR; 99 participantes IC 95% compatível com uma redução de 15% a um aumento de 307% na sobrevida global com o uso de nivolumabe⁸⁹.
Sobrevida livre de progressão	- Nivolumabe <i>versus</i> everolimo HR 0,88 (IC 95% 0,75 a 1,03; p = 0,11); 1 ECR; 821 participantes IC 95% compatível com uma redução de 3% a um aumento de 25% na sobrevida livre de progressão com o uso de nivolumabe <i>versus</i> everolimo, em aproximadamente dois anos de acompanhamento⁹². - Nivolumabe <i>versus</i> sunitinibe ou pazopanibe HR 1,72 (IC 95% 1,19 a 2,48; p = 0,0026); 1 ECR; 99 participantes IC 95% compatível com uma redução de 19% a 148% na sobrevida livre de progressão com o uso de nivolumabe⁸⁹.
Eventos adversos graves^a	- Nivolumabe <i>versus</i> everolimo RR: 0,51 (IC 95% 0,40 a 0,65; p<0,0001); 1 ECR; 803 participantes IC 95% compatível com uma redução de 35% a 60% no risco de eventos adversos graves com o uso de nivolumabe <i>versus</i> everolimo, em aproximadamente dois anos de acompanhamento⁹². - Nivolumabe <i>versus</i> sunitinibe ou pazopanibe Não avaliado.
Quaisquer eventos adversos^a	- Nivolumabe <i>versus</i> everolimo RR 0,89 (IC 95% 0,83 a 0,95; p = 0,0004); 1 ECR; 803 participantes IC 95% compatível com uma redução de 5% a 17% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de nivolumabe <i>versus</i> everolimo, em aproximadamente dois anos de acompanhamento⁹². - Nivolumabe <i>versus</i> sunitinibe ou pazopanibe

	RR 0,96 (IC 95% 0,88 a 1,04; p = 0,3173); 1 ECR; 99 participantes IC 95% compatível com uma redução de 12% a um aumento de 4% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de nivolumabe ⁸⁹ .
Taxa de resposta tumoral	- Nivolumabe <i>versus</i> everolimo OR 5,98 (IC 95% 3,68 a 9,72; p<0,001); 1 ECR; 821 participantes IC 95% compatível com uma chance de resposta tumoral entre 3,68 e 9,72 vezes maior com o uso de nivolumabe <i>versus</i> everolimo, em aproximadamente dois anos de acompanhamento⁹². - Nivolumabe <i>versus</i> sunitinibe ou pazopanibe Não houve diferença entre os grupos (p = 0,76).
Qualidade de vida^b	- Nivolumabe <i>versus</i> everolimo A diferença geral na alteração da pontuação de qualidade de vida foi significativa em favor do nivolumabe para a pontuação FKS-DRS (p < 0,001), EVA do EQ-5D-3L (p < 0,001) e Índice de Utilidade do Reino Unido do EQ-5D-3L (p < 0,001). - Nivolumabe <i>versus</i> sunitinibe ou pazopanibe Não avaliado.

IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risco Relativo; OR: *Odds Ratio*; FKS-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19 disease-related symptoms; EVA: Escala Visual Analógica; a. Foram apresentados eventos adversos relacionados ao tratamento, ocorridos entre a primeira dose e 30 dias após a última dose do medicamento do estudo; b. Os valores apresentados para o desfecho qualidade de vida são referentes à alteração média em diferentes semanas, em relação ao início do estudo.

No acompanhamento de 7 anos do estudo *CheckMate* 025, os benefícios para sobrevida global foram mantidos (HR 0,84, IC95% 0,72 – 0,99)⁸⁸. As probabilidades de sobrevida em 36, 48 meses e 60 meses com nivolumabe em comparação com everolimo foram de 9% (IC 95% 6 a 12) *versus* 2% (IC 95% 1 a 4), 6% (IC 95% 4 a 9) *versus* 1% (IC 95% 0 a 3) e 5% (IC 95% 3 a 8) *versus* 1% (IC 95% 0 a 3), respectivamente⁸⁷.

No estudo *CheckMate* 025, eventos adversos relacionados ao medicamento que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram em 31/406 participantes (8%) tratados com nivolumabe e em 52/397 participantes (13%) tratados com everolimo. Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns no grupo intervenção (≥ 5% da amostra) foram fadiga, náusea, prurido, diarreia, diminuição do apetite, *rash*, tosse, anemia e dispneia⁹². A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento permaneceu consistente em todos os tempos de seguimento avaliados e não surgiram novos sinais de segurança (intervenção n = 406; controle n = 397)^{87 94}. No estudo NIVOSWITCH, não houve diferença na comparação entre nivolumabe e a continuação do uso de sunitinibe ou pazopanibe para quaisquer eventos adversos, e não foram apresentados os eventos adversos mais frequentes.

6.5 Avaliação da certeza da evidência

Foi adotada a abordagem GRADE^{48 90} para avaliar a certeza das evidências relacionadas aos desfechos primários deste parecer estão apresentados nos **Quadros 10, 11, 12 e 13**.

Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências referentes ao nivolumabe + ipilimumabe *versus* sunitinibe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa).

Nivolumabe + ipilimumabe <i>versus</i> sunitinibe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa)					
População: adultos com CCRa Intervenção: nivolumabe + ipilimumabe Comparador: sunitinibe					
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)	Efeito relativo (IC)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Interpretação
Sobrevida Global	-	HR 0,63 (IC 99,8% 0,44 a 0,89)	847 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nivolumabe + ipilimumabe resulta no aumento da sobrevida global quando comparado ao sunitinibe na primeira linha de tratamento
Sobrevida Livre de Progressão	-	HR 0,82 (IC 99,1% 0,64 a 1,05)	847 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Nivolumabe + ipilimumabe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão quando comparado ao sunitinibe na primeira linha de tratamento
Eventos Adversos Graves	175 por 1.000 (119 - 219)	RR 0,72 (IC 95% 0,65 a 0,81)	1.082 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Nivolumabe + ipilimumabe provavelmente resulta em redução do risco de eventos adversos graves, quando comparado ao sunitinibe na primeira linha de tratamento
IC: intervalo de confiança; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; RR: Risco Relativo; ECR: Ensaios Clínicos Randomizados.					
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada. Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.					
Explicações a. Imprecisão: o intervalo de confiança cruzou a linha de efeito nulo (rebaixado um nível); b. Risco de viés: ausência de mascaramento (rebaixado um nível).					

Quadro 11. Avaliação da certeza das evidências referentes ao nivolumabe + cabozantinibe *versus* sunitinibe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa).

Nivolumabe + cabozantinibe <i>versus</i> sunitinibe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa)					
População: adultos com CCRa					
Intervenção: nivolumabe + cabozantinibe					
Comparador: sunitinibe					
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)	Efeito relativo (IC)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Interpretação
Sobrevida Global	-	HR 0,70 (IC 95% 0,55 a 0,90)	651 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nivolumabe + cabozantinibe resulta no aumento da sobrevida global quando comparado ao sunitinibe na primeira linha de tratamento
Sobrevida Livre de Progressão	-	HR 0,56 (IC 95% 0,46 a 0,68)	651 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nivolumabe + cabozantinibe resulta no aumento da sobrevida livre de progressão quando comparado ao sunitinibe na primeira linha de tratamento
Eventos Adversos Graves	107 por 1.000 (32 - 199)	RR 1,20 (IC 95% 1,06 – 1,37)	640 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Nivolumabe + cabozantinibe provavelmente resulta em aumento do risco de eventos adversos graves, quando comparado ao sunitinibe na primeira linha de tratamento
IC: intervalo de confiança; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; RR: Risco Relativo; ECR: Ensaios Clínicos Randomizados.					
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group					
Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito					
Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.					
Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.					
Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.					
Explicações					
a. Risco de viés: ausência de mascaramento (rebaixado um nível)					

Quadro 12. Avaliação da certeza das evidências referentes ao nivolumabe *versus* everolimo para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa).

Nivolumabe versus everolimo para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa).					
População: adultos com CCRa Intervenção: nivolumabe Comparador: everolimo					
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)	Efeito relativo (IC)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Interpretação
Sobrevida Global	-	HR: 0,73 (IC 98,5% 0,57 a 0,93)	821 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nivolumabe resulta no aumento da sobrevida global quando comparado ao everolimo na segunda linha de tratamento
Sobrevida Livre de Progressão	-	HR: 0,88 (IC 95% 0,75 a 1,03)	821 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Nivolumabe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão quando comparado ao everolimo na segunda linha de tratamento
Eventos Adversos Graves	179 por 1.000 (128 - 219)	RR: 0,51 (IC 95% 0,40 a 0,65)	803 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Nivolumabe provavelmente resulta em redução do risco de eventos adversos graves, quando comparado ao everolimo na segunda linha de tratamento
IC: intervalo de confiança; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; RR: Risco Relativo; ECR: Ensaios Clínicos Randomizados.					
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada. Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.					
Explicações a. Imprecisão: o intervalo de confiança cruzou a linha de efeito nulo (rebaixado um nível); b. Risco de viés: ausência de mascaramento (rebaixado um nível).					

Quadro 13. Avaliação da certeza das evidências referentes ao nivolumabe *versus* sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa).

Nivolumabe versus sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais avançado (CCRa).					
População: adultos com CCRa					
Intervenção: nivolumabe					
Comparador: sunitinibe ou pazopanibe					
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)	Efeito relativo (IC)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Interpretação
Sobrevida Global	-	HR: 1,86 (IC 95% 0,85 a 4,07)	99 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Há incertezas quanto ao efeito do nivolumabe na sobrevida global quando comparado ao sunitinibe ou pazopanibe na segunda linha de tratamento
Sobrevida Livre de Progressão	-	HR: 1,72 (IC 95% 1,19 a 2,48)	99 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^a	Nivolumabe pode reduzir a sobrevida livre de progressão quando comparado ao sunitinibe ou pazopanibe na segunda linha de tratamento
Eventos Adversos Graves	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.

IC: intervalo de confiança; HR: *Hazard Ratio*; ECR: Ensaios Clínicos Randomizados.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

a. Risco de viés: relacionado à falta de cegamento nos estudos, à discrepância entre os desfechos previstos no protocolo e os resultados publicados, à falta de clareza sobre a geração da sequência de randomização e à manutenção do sigilo de alocação e à perda de participantes (rebaixado dois níveis) b. Imprecisão: devido ao pequeno tamanho amostral e ao intervalo de confiança ter cruzado a linha de efeito nulo (rebaixado dois níveis)

7. DISCUSSÃO

Nos últimos vinte anos, o tratamento do CCRa passou por uma intensa transformação, migrando de abordagens terapêuticas que se baseavam em altas doses de IL-2 e IFN- α em favor de estratégias mais precisas e direcionadas. Este avanço inclui adoção de antiangiogênicos, inibidores de mTOR e imunoterapia com inibidores de *checkpoint*. Essa evolução é evidenciada pelo aumento da média de sobrevida dos participantes, que, nas décadas de 1990, era inferior a um ano e, em estudos recentes, ultrapassa os quatro anos⁹¹.

A presente investigação sugere que o uso de nivolumabe na primeira e segunda linha de tratamento do CCRa resulta em um aumento da sobrevida global, com uma certeza alta no corpo de evidências. A exceção se deve ao estudo NIVOSWITCH, no qual não houve diferença na comparação entre nivolumabe e a continuação do uso de sunitinibe ou pazopanibe esse desfecho, com certeza muito baixa da evidência.

Para sobrevida livre de progressão, os resultados em primeira linha evidenciam benefícios com o uso de nivolumabe + cabozantinibe em comparação com o sunitinibe no estudo *CheckMate* 9ER (evidência de alta certeza). Adicionalmente, o nivolumabe + ipilimumabe em comparação com o sunitinibe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão no estudo *CheckMate* 214 (evidência de moderada certeza). Para a segunda linha de tratamento, o nivolumabe em comparação com o everolimo também provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão.

No sentido oposto desses resultados, o NIVOSWITCH sugere que pode haver piora na sobrevida livre de progressão do uso do nivolumabe em comparação com o uso de sunitinibe ou pazopanibe. A certeza para esse achado foi baixa.

Cabe destacar que após a conclusão das avaliações principais nos estudos *CheckMate* 214 e *CheckMate* 025, houve uma modificação no protocolo que permitiu que participantes do grupo controle passassem a receber o tratamento com nivolumabe, desde que cumprissem critérios de inclusão estabelecidos. No entanto, os resultados das análises de acompanhamento estendido não foram ajustados para acomodar essa mudança no tratamento. Embora a ausência deste ajuste possa introduzir viés nos resultados, o número de participantes que efetuaram essa transição foi considerado pequeno pelos autores. Além disso, a falta de ajuste pode ter favorecido o tratamento comparador. Portanto, o impacto destas alterações no protocolo foi

considerado pequeno e os dados do acompanhamento estendido foram complementares às avaliações principais dos estudos supracitados.

A taxa de resposta objetiva também foi maior no grupo intervenção em todos os estudos *CheckMate* avaliados. No estudo NIVOSWITCH, a taxa de resposta objetiva foi maior no grupo controle, mas essa diferença não alcançou significância estatística.

De modo geral, o tratamento com nivolumabe aparenta reduzir o risco de deterioração significativa nos escores de qualidade de vida relacionada à saúde em relação aos comparadores, em todos os cenários avaliados.

Cabe destacar, ainda, que os benefícios do nivolumabe parecem ser independentes da expressão tumoral de PD-L1 em todos os cenários avaliados^{77 84 87}. Além disso, embora os estudos sobre o nivolumabe no CCRa tenham se concentrado em participantes com componentes de células claras, a bula não restringe seu uso apenas a esses participantes, o que sugere que não há recomendação específica contra sua utilização em casos de CCRncc. As Diretrizes de tratamentos oncológicos indicados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica para câncer de rim recomendam o uso de ipilimumabe + nivolumabe na primeira linha de tratamento do CCRncc avançado ou metastático, com componente sarcomatóide²¹.

Os resultados de segurança indicam que há um provável aumento na frequência de eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau e graves (graus 3 e 4) apenas com o uso de nivolumabe associado à cabozantinibe. A certeza da evidência para eventos adversos graves foi moderada em todos os cenários avaliados. Entre os eventos adversos mais comuns estão fadiga, prurido, diarreia, *rash*, náusea, vômito, hipotireoidismo, eritrodisestesia palmar-plantar e diminuição do apetite. Eventos adversos imunomediados estão associados ao nivolumabe e ao ipilimumabe. Embora a maioria desses eventos seja classificada como grau 1 ou 2, eles podem ser graves, exigindo detecção e tratamento precoces⁷⁵.

Cabe destacar que o nivolumabe é recomendado para o tratamento de primeira linha de CCRa, em associação com ipilimumabe, e em monoterapia após terapia antiangiogênica pelas agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*⁹⁵ (Canadá; com restrição referente à redução do preço do medicamento), o *National Institute for Clinical Excellence* (Reino Unido)⁹⁶, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Austrália)^{97 98}, *The Haute Autorité de santé* (França)^{99 100}, *Agency for Care Effectiveness* (Singapura)¹⁰¹ e *Scottish Medicines Consortium*

(Escócia)^{102 103}. O nivolumabe em associação com o cabozantinibe na primeira linha de tratamento do CCRa, a indicação mais recente aprovada em bula, é recomendado pela *The Haute Autorité de santé*¹⁰⁴ e pela *Scottish Medicines Consortium*¹⁰⁵, mas não é recomendado pela *Agency for Care Effectiveness*^{101 106}. O nivolumabe também é recomendado em diretriz clínica nacional (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica)²¹ e internacional (*European Society for Medical Oncology*)¹⁰⁷.

A Conitec avaliou a combinação de nivolumabe e ipilimumabe na primeira linha de tratamento e em monoterapia na segunda linha e não recomendou a tecnologia em nenhum dos dois cenários, uma vez que considerou a relação de custo-efetividade desfavorável e que a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao SUS^{26 27}. Não foram identificados registros de avaliação da associação de nivolumabe e cabozantinibe pela Conitec. Mais informações sobre as recomendações dessas agências podem ser consultadas no **Anexo III**.

A presente avaliação foi realizada com base em uma busca sistematizada abrangente, sem restrições de idioma, data ou tamanho amostral. Apesar disso, foi identificado apenas um ensaio clínico randomizado para a combinação de nivolumabe + ipilimumabe e nivolumabe + cabozantinibe. Para o uso de nivolumabe em monoterapia após terapia antiangiogênica foram identificados dois estudos^{89 92 93}, sendo um deles⁸⁹ um pequeno ensaio clínico, que foi interrompido devido à dificuldade em recrutar um número suficiente de participantes e, portanto, apenas resultados parciais foram publicados em um resumo de congresso. O número limitado de estudos impede conclusões mais robustas sobre a tecnologia e exige cautela ao interpretar os resultados acerca da certeza no corpo de evidências.

Por fim, ainda que não faça parte do escopo deste parecer uma avaliação de impacto orçamentário e de custo-efetividade, vale ressaltar que recomendações de agências de avaliação de tecnologia em saúde citadas acima destacaram o custo do tratamento com nivolumabe como um fator limitante para o acesso à tecnologia. Além disso, ipilimumabe e cabozantinibe, que, conforme a bula do medicamento, devem ser associados ao nivolumabe na primeira linha de tratamento do CCRa, não estão incorporados ao SUS para a indicação.

8. CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que o uso do nivolumabe pode aumentar a sobrevida global e sobrevida livre de progressão em ambas as linhas de tratamento do CCRa avaliadas. Corroborando essas conclusões, os desfechos secundários deste PTC indicam que o uso do nivolumabe também pode resultar em um aumento na taxa de resposta objetiva e na redução do risco de deterioração da qualidade de vida relacionada à saúde tanto na primeira quanto na segunda linha de tratamento do CCRa. Em relação à segurança, é provável que haja um aumento na frequência de eventos adversos de qualquer grau e eventos graves apenas com o uso de nivolumabe + cabozantinibe. No contexto do SUS, é importante considerar que ipilimumabe e cabozantinibe, associações previstas em bula para o uso de nivolumabe na primeira linha de tratamento do CCRa, não estão disponíveis.

9. REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, et al. Criteria for distinguishing effectiveness from efficacy trials in systematic reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville (MD) 2006 [published Online First: Rockville]
2. Palmer S, Torgerson DJ. Economics notes: Definitions of efficiency. *BMJ* 1999;318(7191):1136-36. doi: 10.1136/bmj.318.7191.1136
3. 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. 124 p.: il [1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_ptc.pdf. Acessado em 22 de fevereiro de 2023.
4. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2019;366:l4898-l98. doi: 10.1136/bmj.l4898
5. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011], 2011.
6. Page MP, Sterne JAC, Boutron I, et al. ROB-ME A tool for assessing Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis, 2020.
7. Martimbianco ALC, Sá KMM, Santos GM, et al. Most Cochrane systematic reviews and protocols did not adhere to the Cochrane's risk of bias 2.0 tool. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2023;69(3):469-72. doi: 10.1590/1806-9282.20221593
8. American Cancer Society. What is kidney cancer? 2023. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/kidney-cancer/about/what-is-kidney-cancer.html>. Acessado em 22 de agosto de 2023.
9. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, et al. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *International Journal of Urology* 2009;16(5):432-43.
10. Non-clear cell renal cancer: disease-based management and opportunities for targeted therapeutic approaches. Seminars in oncology; 2013. Elsevier.
11. World Cancer Research Fund Internacional. Worldwide cancer data. Disponível em: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>. Acessado em 22 de agosto de 2023.
12. International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow. Disponível em: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?single_unit=500&years=2030&cancers=29&populations=76&types=0&sexes=1. Acessado em 22 de agosto de 2023.
13. Instituto Nacional de câncer (INCA). Atlas on-line de mortalidade. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml>. Acessado em 22 de agosto de 2023.
14. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. *International journal of nephrology and renovascular disease* 2016;45-52.
15. Scelo G, Larose TL. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(36):3574.

16. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. Seventh Edition. 2010. Disponível em: https://www.facs.org/media/j30havyf/ajcc_7th_ed_cancer_staging_manual.pdf. Acessado em 21 de junho de 2023.
17. Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ open* 2020;10(5):e035938.
18. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer biomarkers* 2011;9(1-6):461-73.
19. Grimm M-O, Leucht K, Foller S. Risk stratification and treatment algorithm of metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(22):5339.
20. Kim JK, Kim SH, Song MK, et al. Application of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium and Memorial Sloan Kettering Cancer Center risk models in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: a multi-institutional retrospective study using the Korean metastatic renal cell carcinoma registry. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association* 2019;51(2):758-68.
21. Fay A, Bastos D, Oliveira F, et al. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica–Rim. Diretrizes 2021–Atualização. 2021.[cited 2021 July 28].
22. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2022;20(1):71-90.
23. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 20, de 27 de outubro de 2022 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221109_ddt_carcinoma_celulas_renais.pdf. Acessado em 27 de agosto de 2023.
24. National Cancer Institute. Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. Disponível em: https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/kidney-treatment-pdq#_638_toc. Acessado em 27 de agosto de 2023.
25. Powles T, Albiges L, Bex A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2021;32(12):1511-19.
26. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Cabozantinibe ou nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210903_relatorio_cabozantinibe_nivolumabe_ccr_segunda_linha.pdf.
27. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210830_relatorio_660_pembrolizumabe_axitinibe_ipilimumabe_nivolumabe_ccr_1_linha_final.pdf.
28. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_sunitinibeepazopanibe_carcinomarenal.pdf.
29. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE. RN nº 465 de 24 de fevereiro de 2021. ANEXO 1. 2021.

30. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Atualização do Rol de Procedimentos. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos-1/PAR_Elegveis_Status_2023.11.21.pdf.
31. Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs. Opdivo (Nivolumab). Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125527>. Acessado em 25 de agosto de 2023.
32. European Medicines Agency. Opdivo (Nivolumab). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>. Acessado em 25 de agosto de 2023.
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Opdivo (Nivolumabe). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?substancia=25853>. Acessado em 25 de agosto de 2023.
34. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer discovery* 2018;8(9):1069-86.
35. Sanchez K, Page DB, Urba W. Immunotherapy toxicities. *Surgical Oncology Clinics* 2019;28(3):387-401.
36. McGregor B, Mortazavi A, Cordes L, et al. Management of adverse events associated with cabozantinib plus nivolumab in renal cell carcinoma: a review. *Cancer treatment reviews* 2022;103:102333.
37. Xing P, Zhang F, Wang G, et al. Incidence rates of immune-related adverse events and their correlation with response in advanced solid tumours treated with NIVO or NIVO+ IPI: a systematic review and meta-analysis. *Journal for immunotherapy of cancer* 2019;7:1-10.
38. Instituto Brasileiro de Geografia e E. Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões, 2008.
39. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS).
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Opdivo (Nivolumabe). Disponível em: https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/bulas-pacientes-otimizadas/Date-OPDIVO_SOL_INJ_VP_v25_22082020-25-05-2021.pdf.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Yervoy (ipilimumabe). Disponível em: https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/YERVOY_SOL_INJ_VPS_v20_11022020_Reduzida.pdf.
42. European Medicines Agency. Bula Cabometyx (Cabozatinibe). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pt.pdf.
43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Sutent (Sunitinibe). Disponível em: https://www.pfizer.com.br/files/Sutent_Profissional_de_Saude_33.pdf.
44. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Votrient (Pazopanibe). Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-VOTRIENT-Comprimido-Revestido-Medico.pdf>.
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Afinitor (Everolimo). Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-AFINITOR-Comprimido-Medico.pdf>.
46. Kramar A, Negrier S, Sylvester R, et al. Guidelines for the definition of time-to-event end points in renal cell cancer clinical trials: results of the DATECAN project. *Annals of Oncology* 2015;26(12):2392-98.

47. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 5 de dezembro de 2016;5(1):210. Disponível em: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>.
48. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)* 2008;336(7650):924-26. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
49. Cella D, Choueiri TK, Blum SI, Ejzykowicz F, Hamilton M, Zhang J, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) treated with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib: The CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol* 2021;39:285. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.285.
50. Cella D, Escudier B, Saggi SS, Blum S, Ejzykowicz F, Ivanescu C. 714P Time to deterioration in quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214. *Ann Oncol* 2020;31:S562. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.786>.
51. Grunwald, V. and Cella, D. and Escudier, B. J. and Hammers, H. J. and George, S. and Nathan, P. and Grimm, M. O. and Rini, B. I. and Doan, J. and Ivanescu, C. and Paty, J. and Mekan, S. and Motzer RJ. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. *Oncol Res Treat* 2018;41:1–358. <https://doi.org/10.1159/000492737>.
52. Grünwald, V. and Cella, D. and Nathan, P. and Doan, J. and Dastani, H. and Taylor, F. and Bennett, B. and DeRosa, M. and Berry, S. and Broglio, K. and Berghorn, E. and Motzer RJ. Improvements in quality of life and overall survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab vs everolimus in the phase III CheckMate 025 study. *Oncol Res Treat* 2016;39:1–348. <https://doi.org/10.1159/000449050>.
53. Grunwald, V. and Grulich, C. and Ivanyi, P. and Wirth, M. and Staib, P. and Schostak, M. and Dargatz, P. and Muller, L. and Metz, M. and Bergmann, L. and Steiner, T. and Welslau, M. and Lorch, A. and Schutt, P. and Rafiyan, M. R. and Hellmis, E. and Hink A. TKI induction followed by a randomized comparison between nivolumab or TKI continuation in renal cell carcinoma (NiVOSWiTCH). *Oncol Res Treat* 2020;43:V388. <https://doi.org/10.1159/000506491>.
54. Grünwald V, Grulich C, Ivanyi P, Wirth M, Staib P, Schostak M, et al. A phase II trial of TKI induction followed by a randomized comparison between nivolumab or TKI continuation in renal cell carcinoma (NIVOSWITCH). *Ann Oncol* 2019;30:v388. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz249.055>.
55. Motzer, R. J. and Tannir, N. M. and McDermott, D. F. and Frontera, O. A. and Melichar, B. and Plimack, E. R. and Barthelemy, P. and George, S. and Neiman, V. and Porta, C. and Choueiri, T. K. and Powles, T. and Donskov, F. and Salman, P. and Kollmannsberg B. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): Results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. *J Immunother Cancer* 2017;5:89. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0297-3>.
56. Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Boursion MT, Hsieh JJ, et al. Nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. *J Clin Oncol* 2021;39:308. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.308.
57. Motzer RJ, Sharma P, Escudier BJ, McDermott DF, George S, Srinivas S, et al. Correlation of response with overall survival (OS) for nivolumab vs everolimus in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from the phase III CheckMate 025 study. *J Clin Oncol* 2016a;34:4552–4552. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4552.

58. Motzer RJ, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. CheckMate 025 phase III trial: Outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2016b;34:498–498. https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.2_suppl.498.
59. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2020;38:617–617. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.617.
60. Pook, D. and Powles, T. and Burotto, M. and Bourlon, M. T. and Hsieh, J. J. and Basso, U. and Shah, A. Y. and Suarez, C. and Porta, C. and Barrios, C. and Gurney, H. and Kessler, E. R. and Retz, M. and George, S. and Escudier, B. and Zhang, J. and Simsek, AB. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 2021;17:110–208. <https://doi.org/10.1111/ajco.13716>.
61. Rini B, Tannir N, Escudier B, McDermott D, Grimm M-O, Porta C, et al. 875P Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (arcc): Checkmate 214. *Ann Oncol* 2018;29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy283.084>.
62. Sharma P, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. 3LBA CheckMate 025: a randomized, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur J Cancer* 2015;51:S708. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)31926-8](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)31926-8).
63. Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci MA, McDermott DF, Salman P, et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37:547–547. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.547.
64. Tarigopula V. Long-term follow-up results of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal cell cancer: Checkmate 9ER trial. *Indian J Urol* 2022;38:317. https://doi.org/10.4103/iju.iju_219_22.
65. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *European urology* 2017;72(6):962-71.
66. Scholz A, Harbell M, Millare B, et al. 33rd Annual Meeting & Pre-Conference Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2018). *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2018;6(1):114.
67. Regan MM, Jegede OA, Mantia CM, et al. Treatment-free survival after immune checkpoint inhibitor therapy versus targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: 42-month results of the CheckMate 214 trial. *Clinical Cancer Research* 2021;27(24):6687-95.
68. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. First-line Nivolumab plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Patients Without Nephrectomy and With an Evaluable Primary Renal Tumor in the CheckMate 214 Trial. *Eur Urol* 2022;81:266–71. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.10.001>.
69. Rini BI, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, George S, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2022;10:e005445. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005445>.

70. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, Flaifel A, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res* 2021;27:78–86. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2063>.
71. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, George S, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) for first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma (sRCC) in the phase 3 CheckMate 214 trial with extended 5-year minimum follow-up. *J Clin Oncol* 2022;40:352–352. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.352.
72. Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Kitamura H, Oya M, Eto M, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup 3-year follow-up analysis from the Phase III CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49:506–14. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz026>.
73. Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Kitamura H, Oya M, Eto M, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:639–46. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx049>.
74. Tomita Y, Kondo T, Kimura G, Inoue T, Wakumoto Y, Yao M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced renal-cell carcinoma: analysis of Japanese patients in CheckMate 214 with extended follow-up. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50:12–9. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz132>.
75. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2018;378(14):1277-90.
76. Cella D, Grünwald V, Escudier B, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019;20(2):297-310.
77. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019;20(10):1370-85.
78. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *Journal for immunotherapy of cancer* 2020;8(2)
79. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO open* 2020;5(6):e001079.
80. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2022;128(11):2085-97.
81. Cella D, Choueiri TK, Hamilton M, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: Five-year follow-up results: American Society of Clinical Oncology, 2022.
82. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2021;384(9):829-41.
83. Cella D, Motzer RJ, Suarez C, et al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2022;23(2):292-303.

84. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2022;23(7):888-98.
85. Cella D, Motzer RJ, Blum SI, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): CheckMate 9ER updated results: American Society of Clinical Oncology, 2022.
86. Burotto M, Powles T, Escudier B, et al. Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial: American Society of Clinical Oncology, 2023.
87. Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer* 2020;126(18):4156-67.
88. Escudier B, Motzer R, Dyer M, et al. 1459P Analysis of long-term efficacy outcomes from the CheckMate 025 (CM 025) trial comparing nivolumab (NIVO) vs everolimus (EVE) based on ≥ 7 years (yrs) of follow-up in pre-treated patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Annals of Oncology* 2022;33:S1212.
89. Grünwald V, Grüllich C, Ivanyi P, et al. A randomized phase II trial comparing switch to nivolumab with TKI continuation after 12 weeks of TKI induction therapy in metastatic renal cell carcinoma patients (NIVOSWITCH): American Society of Clinical Oncology, 2020.
90. Santesso N, Glenton C, Dahm P, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *Journal of Clinical Epidemiology* 2020;119:126-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.10.014
91. Tran J, Ornstein MC. Clinical review on the management of metastatic renal cell carcinoma. *JCO Oncology Practice* 2022;18(3):187-96.
92. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2015;373(19):1803-13.
93. Cella D, Grünwald V, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(7):994-1003.
94. Long-Term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: the phase 3 CheckMate 025 trial. 18th International Kidney Cancer Symposium (IKCS), Miami, FL, USA; 2019.
95. Drugs CAF, Health Ti. pan-Canadian oncology drug review (pCODR). *Pan-Canadian Oncology Drug Review Submission Guidelines* 2020
96. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma. 2022.
97. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Nivolumab for the treatment of renal cell carcinoma: 24 month predicted versus actual analysis. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/participants/public-release-docs/2020-06/nivolumab-for-RCC-24-month-review-DUSC-PRD-2020-06-final.pdf>. Acessado em 04 de setembro de 2023.
98. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Nivolumab + Ipilimumab for the first line treatment of renal cell carcinoma: 24 month predicted versus actual analysis. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/participants/public-release-docs/2021-10/Nivolumab%2BIpilimumab-for-RCC-24-month-review-DUSC-PRD-2021-10-final.PDF>. Acessado em 04 de setembro de 2023.

99. The Haute Autorité de santé (HAS). OPDIVO - YERVOY carcinoma rénal 1ère ligne (nivolumab). Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3097610/en/opdivo-yervoy-carcinome-renal-1ere-ligne-nivolumab. Acessado em 05 de setembro de 2023.
100. The Haute Autorité de santé (HAS). OPDIVO (nivolumab), anti-PD1 antibody. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2682094/en/opdivo-nivolumab-anti-pd1-antibody. Acessado em 05 de setembro de 2023.
101. Agency for Care Effectiveness (ACE). Update of MOH List of Subsidised Drugs to include treatments for various cancer conditions. Disponível em: [https://www.ace-hta.gov.sg/docs/default-source/drug-guidances/update-of-moh-list-of-subsidised-drugs-for-various-cancer-conditions-\(updated-1-aug-2023\).pdf](https://www.ace-hta.gov.sg/docs/default-source/drug-guidances/update-of-moh-list-of-subsidised-drugs-for-various-cancer-conditions-(updated-1-aug-2023).pdf). Acessado em 04 de setembro de 2023.
102. Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab (Opdivo) In combination with ipilimumab for the first-line treatment of adult patients with intermediate/poor-risk advanced renal cell carcinoma. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-smc2153/>. Acessado em 04 de setembro de 2023.
103. Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab (Opdivo) as monotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma after prior therapy in adults. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-resubmission-118816/>. Acessado em 04 de setembro de 2023.
104. The Haute Autorité de santé (HAS). OPDIVO 10 mg/ml (nivolumab) (carcinome à cellules rénales avancé, en association cabozantinib). Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297501/en/opdivo-10-mg/ml-nivolumab-carcinome-a-cellules-renales-avance-en-association-cabozantinib#ancreDocAss. Acessado em 05 de setembro de 2023.
105. Scottish Medicines Consortium (SMC). Cabozantinib (Cabometyx) in combination with nivolumab for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-114416/>. Acessado em 04 de setembro de 2023.
106. Agency for Care Effectiveness (ACE). Cabozantinib in combination with nivolumab for previously untreated advanced renal cell cancer. Disponível em: [https://www.ace-hta.gov.sg/docs/default-source/drug-guidances/cabozantinib-with-nivolumab-for-previously-untreated-advanced-rc-\(updated-1-aug-2023\).pdf](https://www.ace-hta.gov.sg/docs/default-source/drug-guidances/cabozantinib-with-nivolumab-for-previously-untreated-advanced-rc-(updated-1-aug-2023).pdf). Acessado em 04 de setembro de 2023.
107. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019;30(5):706-20.

ANEXO I

Estratégias de busca direcionada para ensaios clínicos randomizados

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de resultados da busca
MEDLINE (via Pubmed)	("Nivolumab"[Mesh] OR (Opdivo) OR (ONO-4538) OR (ONO 4538) OR (ONO4538) OR (MDX-1106) OR (MDX 1106) OR (MDX1106) OR (BMS-936558) OR (BMS 936558) OR (BMS936558)) AND ("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR (Carcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Carcinomas) OR (Nephroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Nephroid) OR (Nephroid Carcinomas) OR (Adenocarcinoma Of Kidney) OR (Adenocarcinoma Of Kidneys) OR (Kidney, Adenocarcinoma Of) 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 (Renal Carcinoma) OR (Carcinoma, Renal) OR (Renal Carcinomas) OR (Adenocarcinoma, Renal Cell) OR (Adenocarcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Adenocarcinoma) OR (Chromophobe Renal Cell Carcinoma) OR (Renal Cell Adenocarcinomas) OR (Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma) OR (Papillary Renal Cell Carcinoma) OR (Renal Cell Carcinoma, Papillary) OR (Chromophil Renal Cell Carcinoma) OR (Clear Cell Renal Cell Carcinoma) OR (Grawitz Tumor) OR (Tumor, Grawitz) OR (Hypernephroid Carcinomas) OR (Hypernephroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Hypernephroid) OR (Clear Cell Renal Carcinoma) OR (Hypernephroma) OR (Collecting Duct Carcinoma (Kidney)) OR (Hypernephromas) OR (Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)) OR (Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)) OR (Collecting Duct Carcinomas (Kidney)) OR (Collecting Duct Carcinoma of the Kidney) OR (Renal Collecting Duct Carcinoma) OR (Collecting Duct Carcinoma) OR (Carcinoma, Collecting Duct) OR (Carcinomas, Collecting Duct) OR (Collecting Duct Carcinomas)) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	235
EMBASE (via Elsevier)	'nivolumab'/syn AND 'renal cell carcinoma'/syn AND (('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt) AND 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt OR (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt)) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	652
Central (via	#1 MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees #2 (Opdivo) OR (ONO-4538) OR (ONO 4538) OR (ONO4538) OR (MDX-1106) OR (MDX 1106) OR (MDX1106) OR (BMS-936558) OR (BMS 936558) OR (BMS936558)	138

ochrane Library) Trials	#3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees #5 (Carcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Carcinomas) OR (Nephroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Nephroid) OR (Nephroid Carcinomas) OR (Adenocarcinoma Of Kidney) OR (Adenocarcinoma Of Kidneys) OR (Kidney, Adenocarcinoma Of) 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 (Renal Carcinoma) OR (Carcinoma, Renal) OR (Renal Carcinomas) OR (Adenocarcinoma, Renal Cell) OR (Adenocarcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Adenocarcinoma) OR (Chromophobe Renal Cell Carcinoma) OR (Renal Cell Adenocarcinomas) OR (Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma) OR (Papillary Renal Cell Carcinoma) OR (Renal Cell Carcinoma, Papillary) OR (Chromophil Renal Cell Carcinoma) OR (Clear Cell Renal Cell Carcinoma) OR (Grawitz Tumor) OR (Tumor, Grawitz) OR (Hypernephroid Carcinomas) OR (Hypernephroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Hypernephroid) OR (Clear Cell Renal Carcinoma) OR (Hypernephroma) OR (Collecting Duct Carcinoma (Kidney)) OR (Hypernephromas) OR (Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)) OR (Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)) OR (Collecting Duct Carcinomas (Kidney)) OR (Collecting Duct Carcinoma of the Kidney) OR (Renal Collecting Duct Carcinoma) OR (Collecting Duct Carcinoma) OR (Carcinoma, Collecting Duct) OR (Carcinomas, Collecting Duct) OR (Collecting Duct Carcinomas) #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6	
LILACS (via BVS)	(MH:nivolumab OR nivolumab OR nivolumabe OR Opdivo OR ONO-4538 OR MDX-1106 OR BMS-936558 OR MH:D12.776.124.486.485.114.224.060.829 OR MH:D12.776.124.790.651.114.224.060.829 OR MH:D12.776.377.715.548.114.224.200.829) AND (MH:"Carcinoma de Células Renais" OR "Carcinoma de Células Renais" OR "Carcinoma de Células Renais" OR "Carcinoma Renal" OR "Carcinoma Hipernefroide" OR Hipernefroide OR "Tumor de Grawitz" OR "Carcinoma de Células Renais de Células Claras" OR MH:C04.557.470.200.025.390 OR MH:C04.588.945.947.535.160 OR MH:C12.050.351.937.820.535.160 OR MH:C12.050.351.968.419.473.160 OR MH:C12.200.758.820.750.160 OR MH:C12.200.777.419.473.160 OR MH:C12.900.820.535.160 OR MH:C12.950.419.473.160 OR MH:C12.950.983.535.160)	4
Clinical Trials	Intervention: (Nivolumab) OR (Opdivo) OR (ONO-4538) OR (ONO 4538) OR (ONO4538) OR (MDX-1106) OR (MDX 1106) OR (MDX1106) OR (BMS-936558) OR (BMS 936558) OR (BMS936558) Condition or disease: (Carcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Carcinomas) OR (Nephroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Nephroid) OR (Nephroid Carcinomas) OR (Adenocarcinoma Of Kidney) OR (Adenocarcinoma Of Kidneys) OR (Kidney, Adenocarcinoma Of) 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 (Renal Carcinoma) OR (Carcinoma, Renal) OR (Renal Carcinomas) OR (Adenocarcinoma, Renal Cell) OR (Adenocarcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Adenocarcinoma) OR (Chromophobe Renal Cell Carcinoma) OR (Renal Cell Adenocarcinomas) OR (Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma) OR (Papillary Renal Cell Carcinoma) OR (Renal Cell Carcinoma, Papillary) OR (Chromophil Renal Cell Carcinoma) OR (Clear Cell Renal Cell Carcinoma) OR (Grawitz Tumor) OR (Tumor, Grawitz) OR (Hypernephroid Carcinomas) OR (Hypernephroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Hypernephroid) OR (Clear Cell Renal Carcinoma) OR (Hypernephroma) OR (Collecting Duct Carcinoma (Kidney)) OR (Hypernephromas) OR (Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)) OR (Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)) OR (Collecting Duct Carcinomas (Kidney)) OR (Collecting Duct Carcinoma of the Kidney) OR (Renal Collecting Duct Carcinoma) OR (Collecting	116

	Duct Carcinoma) OR (Carcinoma, Collecting Duct) OR (Carcinomas, Collecting Duct) OR (Collecting Duct Carcinomas) Filters: Phase 2 OR Phase 3 Interventional	
Total		1145



HOSPITAL
SÍRIO-LIBANÊS



PROADI-SUS
Programa de Apoio ao Desenvolvimento
Institucional do Sistema Único de Saúde



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



ANEXO II

Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com o motivo de exclusão, para a busca direcionada a ensaios clínicos randomizados

Delineamento	
1.	Choueiri TK, Apolo AB, Powles T, Escudier B, Aren OR, Shah A, et al. A phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with cabozantinib vs sunitinib in patients with previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC; CheckMate 9ER). J Clin Oncol 2018;36:TPS4598–TPS4598. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4598 .
2.	Hammers HJ, Plimack ER, Sternberg C, McDermott DF, Larkin JMG, Ravaud A, et al. CheckMate 214: A phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:TPS4578–TPS4578. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps4578 .
3.	Motzer RJ, Bono P, Hudes GR, Tomita Y, Ravaud A, Waxman I, et al. A phase III comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus everolimus in patients (pts) with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) previously treated with antiangiogenic therapy. J Clin Oncol 2013;31:TPS4592–TPS4592. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.tps4592 .
4.	Rexer H. [Therapy of untreated local advanced or metastatic renal cell carcinoma. Phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, local advanced or metastatic renal c. Urologe 2015;54:1443–5. https://doi.org/10.1007/s00120-015-3946-5 .
5.	Rexer H, Bergmann L, Steiner T. [A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated and Advanced (unresectable or metastatic) non-clear Cell Renal Cell Carcinoma - SUNNIFORECAST AN 41/16 der AU. Aktuelle Urol 2020;51:236–8. https://doi.org/10.1055/a-1079-7621 .
6.	Rexer H, Steiner T, Bergmann L. [Nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy-SUNNIFORECAST AN 41/16 of the AUO : A phase 2, randomized, open-label study in subjects with previously untreated and advanced (unresectable or metastatic) non-clear cell renal cell carcinom. Urologe 2017a;56:802–3. https://doi.org/10.1007/s00120-017-0397-1 .
7.	Rexer H, Steiner T, Grünwald V. [First-line therapy in advanced renal cell carcinoma : A randomized phase II study to examine early switch of tyrosine kinase inhibitors to nivolumab compared to continued tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced or metastatic renal ce. Urologe 2017b;56:509–11. https://doi.org/10.1007/s00120-017-0343-2 .
Desfecho	
1.	Branchoux S, Sofeu CL, Kurt M, Gaudin AF, Italiano A, Rondeau V, et al. EX3 Investigating Time to Next Treatment As a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Previously Untreated Intermediate- to Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma Patients: An Insight from the Phase III CheckMate-214. Value Heal 2020;23:S402. https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.028 .

2. Kurt M, May J, Malcolm B, Gooden KM, Borrill J, Holdgate O, et al. PCN146 VALIDATION OF PREDICTED SURVIVAL ESTIMATES FROM PREVIOUS DATA CUTS OF THE PHASE III CHECKMATE 025 STUDY IN ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. Value Heal 2019;22:S463–4. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.342>.



HOSPITAL
SÍRIO-LIBANÊS



PROADI-SUS
Programa de Apoio ao Desenvolvimento
Institucional do Sistema Único de Saúde



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



ANEXO III

Recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde

Agência	Ano de avaliação	Indicação	Recomendação	Justificativa
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) ^{26 27}	2021	Tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais metastático/avançado, em associação com ipilimumabe.	Não recomenda	O Comitê considerou que o nivolumabe associado ao ipilimumabe e o nivolumabe em monoterapia, para o tratamento de primeira e segunda linha do carcinoma de células renais metastático, respectivamente, apresentam eficácia superior em relação ao tratamento disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, os tratamentos avaliados possuem custos elevados, resultando em uma relação custo-efetividade desfavorável, e a sua incorporação acarretaria um impacto orçamentário elevado para o SUS.
		Tratamento de segunda linha de carcinoma de células renais metastático após terapia antiangiogênica.		
National Institute for Clinical Excellence (NICE) ⁹⁶	2016 e 2022	Tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais avançado com risco intermediário/alto, em combinação com ipilimumabe.	Recomenda	O comitê concluiu que o nivolumabe em associação com o ipilimumabe, assim como o nivolumabe em monoterapia, são tratamentos eficazes e seguros para o carcinoma de células renais avançado em primeira e segunda linha, respectivamente. No entanto, o fornecimento do nivolumabe ao <i>National Health Service (NHS)</i> está condicionado a um acordo comercial com a empresa fabricante para redução de custos, a fim de tornar o tratamento custo-efetivo.
		Tratamento de segunda linha de carcinoma de células renais avançado.		
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) ⁹⁵	2016 e 2018	Tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais avançado/metastático com risco intermediário/alto, em combinação com ipilimumabe.	Recomenda com restrições	O Comitê concluiu que pode haver benefício clínico com a utilização do nivolumabe associado ao ipilimumabe em primeira linha e nivolumabe em monoterapia em segunda linha. Contudo, o comitê só recomendou a tecnologia após redução de preço concedida pelo fabricante.
		Tratamento de segunda linha de carcinoma de células renais avançado/metastático após terapia antiangiogênica.		
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ^{97 98}	2020 e 2022	Tratamento de primeira linha de carcinoma células renais de células claras Estágio IV com risco intermediário/alto, em combinação com ipilimumabe.	Recomenda	O Comitê recomendou o uso do nivolumabe para carcinoma células renais de células claras Estágio IV em associação ao ipilimumabe para primeira linha e em monoterapia para segunda linha, após redução do preço do medicamento.
		Tratamento de segunda linha de carcinoma de células renais de células claras Estágio IV após terapia antiangiogênica.		

The Haute Autorité de santé (HAS) ^{99 100 104}	2016, 2019 e 2021	Tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais de células claras ou com componentes de célula clara avançado, em associação com cabozantinibe.	Recomenda	O Comitê recomendou o uso do nivolumabe em associação com o ipilimumabe ou cabozantinibe (primeira linha) e em monoterapia (segunda linha) apenas para o tratamento de carcinoma células renais de células claras ou com componentes de célula clara avançado.
		Tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais de células claras ou com componentes de célula clara avançado com risco intermediário/alto, em combinação com ipilimumabe.		
		Tratamento de segunda linha de carcinoma de células renais de células claras ou com componentes de célula clara avançado após terapia antiangiogênica.		
Agency for Care Effectiveness (ACE) ^{101 106}	2022 e 2023	Tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais avançado, em associação com cabozantinibe.	Não recomenda	O Comitê não recomendou a inclusão do nivolumabe associado ao cabozantinibe para tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais avançado, devido a relação de custo-efetividade desfavorável.
		Tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais avançado com risco intermediário/alto, em combinação com ipilimumabe.	Recomenda	O Comitê recomendou o uso do nivolumabe para carcinoma células avançado em associação ao ipilimumabe para primeira linha e em monoterapia para segunda linha.
		Tratamento de segunda linha de carcinoma de células renais avançado.		
Scottish Medicines Consortium (SMC) ^{102 103 105}	2017, 2019 e 2021	Tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais avançado, em associação com cabozantinibe.	Recomenda	O Comitê recomendou o uso de nivolumabe no <i>National Health Service (NHS) Scotland</i> para o tratamento de carcinoma de células renais avançado em combinação com o ipilimumabe ou cabozantinibe para primeira linha e em monoterapia para a segunda linha, desde que seja mantido ou reduzido o preço estabelecido no Esquema de Acesso ao Paciente (em inglês <i>Patient Access Scheme</i> ; PAS) que melhora a relação custo-benefício do nivolumabe.
		Tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais avançado com risco intermediário/alto, em combinação com ipilimumabe.		
		Tratamento de segunda linha de carcinoma de células renais avançado.		