Nota Técnica 352735

Data de conclusão: 23/05/2025 16:15:54

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Novo Hamburgo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: A do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 352735-A

CID: C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

Diagnóstico: Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PEMBROLIZUMABE

Via de administração: endovenosa

Posologia: pembrolizumabe 100mg, aplicar 200mg EV 3/3 semanas

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: indeterminado. Esclarece-se que para o tratamento de câncer no Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos, uma vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O axitinibe é um inibidor, potente e seletivo, da tirosina-quinase do receptor do VEGF (do inglês, vascular endothelial growth factor), e com isso, promove a redução da proliferação do tumor (9). Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, reativando linfócitos T citotóxicos e restaurando a imunidade antitumoral (10).

O principal estudo avaliando a combinação de pembrolizumabe com axitinibe no tratamento de carcinoma de células claras de rim metastático é denominado KEYNOTE-426, publicado em 2019 (11). Trata-se de um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3, aberto, que incluiu 861 pacientes com diagnóstico de carcinoma de células claras de rim metastático, sem tratamentos prévios e com boa reserva funcional (ECOG 0-1). Os participantes foram randomizados em dois grupos: um grupo recebeu pembrolizumabe (200 mg) por via intravenosa, uma vez a cada 3 semanas, em combinação com axitinibe (5 mg) por via oral, duas vezes ao dia (n = 432); o outro grupo foi tratado com sunitinibe (50 mg) por via oral, uma vez ao dia, durante as primeiras 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (n = 429).

Os desfechos principais foram sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) da doença. Após 12 meses de seguimento, 89,9% (IC 95%: 86,4 a 92,4) dos pacientes tratados com pembrolizumabe-axitinibe estavam vivos, em comparação com 78,3% (IC 95%: 73,8 a 82,1) dos pacientes tratados com sunitinibe [Hazard Ratio (HR) de morte = 0,53, IC 95%: 0,38 a 0,74]. A mediana de SG não foi alcançada em nenhum dos grupos; contudo, a mediana de SLP foi de 15,1 meses (IC 95%: 12,6 a 17,7) no grupo pembrolizumabe-axitinibe e de 11,1 meses (IC 95%: 8,7 a 12,5) no grupo sunitinibe (HR para progressão da doença ou morte = 0,69, IC 95%: 0,57 a 0,84).

Eventos adversos moderados a graves foram mais frequentes no grupo pembrolizumabe-axitinibe (75,8% vs. 70,6%). Onze pacientes (2,6%) morreram em decorrência de eventos adversos, em comparação a 15 pacientes (3,5%) no grupo sunitinibe. Dentre eles, quatro (0,9%) morreram de eventos adversos relacionados ao tratamento, mais precisamente de miastenia gravis, miocardite, fasciite necrotizante e pneumonite (11).

Análise exploratória com acompanhamento estendido do estudo acima foi publicada em 2020, buscando avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo da associação em comparação ao sunitinibe em pacientes com CCR avançado (13). Depois de um acompanhamento médio de 30,6 meses foi observado benefício clínico com a combinação pembrolizumabe-axitinibe em termos de SG (mediana não alcançada com pembrolizumabe-axitinibe vs. 35,7 meses com sunitinibe; HR 0,68, IC95% de 0,55 a 0,85) e SLP da doença (mediana de 15,4 vs. 11,1 meses;

HR 0,71, IC95% de 0,60 a 0,84).
A CONITEC avaliou a questão da eficácia, segurança e custo-efetividade da associação de pembrolizumabe e axitinibe para o tratamento do CCR avançado ou metastático, comparada à imunoterapia com interferon ou à terapia com inibidores de tirosina quinase (sunitinibe ou pazopanibe), e publicou suas conclusões em relatório em 2021 (4). Como conclusões da revisão da literatura, que incluiu meta-análise em rede comparando a eficácia e a segurança de fármacos utilizados na quimioterapia paliativa de primeira linha para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma de células claras de rim metastático (13), tem-se que em pacientes classificados como baixo risco, a associação não mostrou benefícios quando comparada ao sunitinibe em nenhum dos desfechos avaliados.
Em pacientes classificados com risco intermediário/alto, a associação foi superior ao sunitinibe em todos os desfechos avaliados, embora a certeza da evidência tenha sido classificada como muito baixa a moderada (GRADE). A associação pembrolizumabe e axitinibe teve maior probabilidade de ser o melhor tratamento para proporcionar maior SLP e SG, embora estes dados devam ser interpretados com cautela, pois as meta-análises em rede incluíram uma população heterogênea, diferentes números de participantes e esquemas de tratamentos entre as tecnologias avaliadas (3,13).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML36 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.799,15	R$ 568.769,40
AXITINIBE	5 MG COM REV12 CT FR PLAS		R$ 20.583,35	R$ 247.000,20
Total				R$ 784.171,30

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrig atório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em outubro de 2024, e considerando os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso da associação pleiteada.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido analisou a custo-efetividade da combinação de pembrolizumabe e axitinibe no tratamento de primeira linha de carcinoma de células claras de rim metastático (14) . Nesse contexto, o NICE não recomendou o reembolso dessa combinação de tratamentos. Justificou-se pela inexistência de evidências de longo prazo, que possibilitariam a adequada estimativa de custo-efetividade. Em acréscimo, frisou-se que, mesmo que a incerteza sobre sua eficácia seja reduzida, é improvável que a combinação venha a alcançar uma relação custo-benefício dentro dos limiares aceitáveis pelo NICE.

Nessa linha, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) indicou a possibilidade de reembolso do pembrolizumabe e axitinibe apenas após fornecimento de dados que embasem o cálculo de custo-efetividade (15) .
Para análise da CONITEC, foi realizado um modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para pembrolizumabe/axitinibe, sunitinibe, nivolumabe/ipilimumabe e pazopanibe para pacientes com CCRm. Para todos os pacientes com CCRm, comparado com o pazopanibe, o pembrolizumabe/axitinibe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 198.780,45 por QALY ganho. Em pacientes com risco intermediário/alto, a RCEI resultante para pembrolizumabe/axitinibe foi de R$143.871,02 por QALY ganho comparado ao sunitinibe. Cabe considerar que os dados de SG e SLP a longo prazo foram extrapolados a partir dos estudos clínicos, assim existe uma incerteza considerável devido à imaturidade das evidências. A análise de impacto orçamentário para incorporação somente de pembrolizumabe e axitinibe, numa progressão de mercado de 10% a 50% em cinco anos, estimou o impacto incremental variando de 26 a 118 milhões ao longo de cinco anos.
A recomendação da CONITEC foi desfavorável à incorporação de pembrolizumabe e axitinibe para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais metastático. Embora tenha apresentado eficácia superior ao sunitinibe/pazopanibe, que contam com avaliação favorável da CONITEC, a relação de custo-efetividade da combinação foi considerada desfavorável e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde (4).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sobrevida global e sobrevida livre de progressão superiores em comparação ao tratamento com sunitinibe para casos com risco intermediário/alto.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora as evidências disponíveis indiquem que a associação de pembrolizumabe e axitinibe apresenta eficácia superior, com aumento da sobrevida global e sobrevida livre de progressão em casos de risco intermediário ou alto de carcinoma de células claras de rim metastático, em comparação a pazopanibe e sunitinibe, a qualidade dessas evidências é baixa a moderada e existem incertezas quanto aos benefícios, especialmente em longo prazo.
Além destas limitações, o esquema terapêutico pleiteado tem perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo da paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma

doença grave, avançada e incurável. No entanto, frente às limitações das evidências; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada e à avaliação desfavorável pela CONITEC, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Atkins, MB, Bakouny Z, Choueiri, TK. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma
2. Choueriri, TK. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma
3. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de Células Renais [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221109_ddt_carcinoma_celulas_renais.pdf
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. [Internet]. 2021. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/09/1292097/20210830_relatorio_660_pembrolizumabe_axitinibe_ipilimumabe_ni_IL6veeQ.pdf
5. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
6. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. 2002;
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_sunitinibeepazopanibe_carcinomarenal.pdf
8. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
9. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6450551, Axitinib. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Axitinib.
10. National Center for Biotechnology Information. PubChem Substance Record for SID 187051801, pembrolizumab, Source: IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/187051801.
11. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779529.
12. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F,

Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Epub 2020 Oct 23. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):e553. PMID: 33284113.
13. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Xiang YY, et al. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2019;2(6):708–15.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta650
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pembrolizumab (Keytruda) for Renal Cell Carcinoma [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10185PembrolizumabRCC_fnRec_2020-03-31_ApprovedpERCChair_Post02Apr2020_final.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentação médica, a demandante tem diagnóstico de carcinoma renal de células claras. Foi submetida a nefrectomia em setembro de 2016. Em fevereiro de 2024, apresentou nódulos na loja renal esquerda, pulmões e mediastino, indicando recidiva retroperitoneal com metástase pulmonar. Apresenta hipertensão arterial sistêmica como comorbidade. Encontra-se com dispneia de esforço e dor lombar (Evento 1, LAUDO9, Página 1). Nesse contexto, pleitea tratamento paliativo com pembrolizumabe e axitinibe.
O carcinoma de células renais (CCR) é o tipo mais comum de neoplasia de rim (1,2). Afeta usualmente pessoas entre os 60 e 70 anos, com maior frequência nos homens. Representa cerca de 2,2% dos novos casos de neoplasias em adultos no mundo. No Brasil, estima-se uma incidência de 4,3 casos por 100.000 habitantes. Os principais fatores de risco modificáveis são tabagismo, hipertensão e obesidade. Usualmente são detectados de maneira incidental e os principais sintomas são dor lombar, hematúria e massa abdominal. O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células claras, que representa cerca de 80% dos casos (3).
O indicador mais significativo de prognóstico para o carcinoma de células renais é o estadiamento patológico. Pacientes com câncer em estágio I ou II no momento do diagnóstico têm taxa de sobrevida em cinco anos de 80% a 90%, em contrapartida, para doença metastática em estágio IV, a sobrevida em cinco anos é de 12% e a sobrevida global pode chegar a 28 meses com tratamentos mais recentes. Cerca de um terço dos casos terão metástases na apresentação e cerca de 20% a 50% irão progredir para doença metastática apesar do tratamento cirúrgico (2–4).
A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona-alfa, interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracila, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina, vimblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo, tensirolimo) (3,5–7). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo

elevado para os sistemas de saúde, e de quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide. O tratamento de pacientes com metástase pode envolver uma combinação de medicamentos, estando entre eles, recomendado pela CONITEC como primeira linha, o pazopanibe e o sunitibe (7).

Tecnologia 352735-B

CID: C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

Diagnóstico: Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: AXITINIBE

Via de administração: via oral

Posologia: axitinibe 5mg, 1cp VO de 12/12 horas.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: AXITINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: indeterminado. Esclarece-se que para o tratamento de câncer no Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos, uma vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme

os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: AXITINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: AXITINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: AXITINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O axitinibe é um inibidor, potente e seletivo, da tirosina-quinase do receptor do VEGF (do inglês, vascular endothelial growth factor), e com isso, promove a redução da proliferação do tumor (9). Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, reativando linfócitos T citotóxicos e restaurando a imunidade antitumoral (10).
O principal estudo avaliando a combinação de pembrolizumabe com axitinibe no tratamento de carcinoma de células claras de rim metastático é denominado KEYNOTE-426, publicado em 2019 (11). Trata-se de um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3, aberto, que incluiu 861

pacientes com diagnóstico de carcinoma de células claras de rim metastático, sem tratamentos prévios e com boa reserva funcional (ECOG 0-1). Os participantes foram randomizados em dois grupos: um grupo recebeu pembrolizumabe (200 mg) por via intravenosa, uma vez a cada 3 semanas, em combinação com axitinibe (5 mg) por via oral, duas vezes ao dia (n = 432); o outro grupo foi tratado com sunitinibe (50 mg) por via oral, uma vez ao dia, durante as primeiras 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (n = 429).

Os desfechos principais foram sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) da doença. Após 12 meses de seguimento, 89,9% (IC 95%: 86,4 a 92,4) dos pacientes tratados com pembrolizumabe-axitinibe estavam vivos, em comparação com 78,3% (IC 95%: 73,8 a 82,1) dos pacientes tratados com sunitinibe [Hazard Ratio (HR) de morte = 0,53, IC 95%: 0,38 a 0,74]. A mediana de SG não foi alcançada em nenhum dos grupos; contudo, a mediana de SLP foi de 15,1 meses (IC 95%: 12,6 a 17,7) no grupo pembrolizumabe-axitinibe e de 11,1 meses (IC 95%: 8,7 a 12,5) no grupo sunitinibe (HR para progressão da doença ou morte = 0,69, IC 95%: 0,57 a 0,84).

Eventos adversos moderados a graves foram mais frequentes no grupo pembrolizumabe-axitinibe (75,8% vs. 70,6%). Onze pacientes (2,6%) morreram em decorrência de eventos adversos, em comparação a 15 pacientes (3,5%) no grupo sunitinibe. Dentre eles, quatro (0,9%) morreram de eventos adversos relacionados ao tratamento, mais precisamente de miastenia gravis, miocardite, fasciite necrotizante e pneumonite (11).

Análise exploratória com acompanhamento estendido do estudo acima foi publicada em 2020, buscando avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo da associação em comparação ao sunitinibe em pacientes com CCR avançado (13). Depois de um acompanhamento médio de 30,6 meses foi observado benefício clínico com a combinação pembrolizumabe-axitinibe em termos de SG (mediana não alcançada com pembrolizumabe-axitinibe vs. 35,7 meses com sunitinibe; HR 0,68, IC95% de 0,55 a 0,85) e SLP da doença (mediana de 15,4 vs. 11,1 meses; HR 0,71, IC95% de 0,60 a 0,84).

A CONITEC avaliou a questão da eficácia, segurança e custo-efetividade da associação de pembrolizumabe e axitinibe para o tratamento do CCR avançado ou metastático, comparada à imunoterapia com interferon ou à terapia com inibidores de tirosina quinase (sunitinibe ou pazopanibe), e publicou suas conclusões em relatório em 2021 (4). Como conclusões da revisão da literatura, que incluiu meta-análise em rede comparando a eficácia e a segurança de fármacos utilizados na quimioterapia paliativa de primeira linha para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma de células claras de rim metastático (13), tem-se que em pacientes classificados como baixo risco, a associação não mostrou benefícios quando comparada ao sunitinibe em nenhum dos desfechos avaliados.

Em pacientes classificados com risco intermediário/alto, a associação foi superior ao sunitinibe em todos os desfechos avaliados, embora a certeza da evidência tenha sido classificada como muito baixa a moderada (GRADE). A associação pembrolizumabe e axitinibe teve maior probabilidade de ser o melhor tratamento para proporcionar maior SLP e SG, embora estes dados devam ser interpretados com cautela, pois as meta-análises em rede incluíram uma população heterogênea, diferentes números de participantes e esquemas de tratamentos entre as tecnologias avaliadas (3,13).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	36	R$ 15.799,15	R$ 568.769,40

AXITINIBE	5 MG COM REV12 CT FR PLAS	R$ 20.583,35	R$ 247.000,20
Total			R$ 784.171,30

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrig atório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em outubro de 2024, e considerando os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso da associação pleiteada.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido analisou a custo-efetividade da combinação de pembrolizumabe e axitinibe no tratamento de primeira linha de carcinoma de células claras de rim metastático (14) . Nesse contexto, o NICE não recomendou o reembolso dessa combinação de tratamentos. Justificou-se pela inexistência de evidências de longo prazo, que possibilitariam a adequada estimativa de custo-efetividade. Em acréscimo, frisou-se que, mesmo que a incerteza sobre sua eficácia seja reduzida, é improvável que a combinação venha a alcançar uma relação custo-benefício dentro dos limiares aceitáveis pelo NICE.
Nessa linha, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) indicou a possibilidade de reembolso do pembrolizumabe e axitinibe apenas após fornecimento de dados que embasem o cálculo de custo-efetividade (15) .
Para análise da CONITEC, foi realizado um modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para pembrolizumabe/axitinibe, sunitinibe, nivolumabe/ipilimumabe e pazopanibe para pacientes com CCRm. Para todos os pacientes com CCRm, comparado com o pazopanibe, o pembrolizumabe/axitinibe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 198.780,45 por QALY ganho. Em pacientes com risco intermediário/alto, a RCEI resultante para pembrolizumabe/axitinibe foi de R$143.871,02 por QALY ganho comparado ao sunitinibe. Cabe considerar que os dados de SG e SLP a longo prazo foram extrapolados a partir dos estudos clínicos, assim existe uma incerteza considerável devido à imaturidade das evidências.
A análise de impacto orçamentário para incorporação somente de pembrolizumabe e axitinibe, numa progressão de mercado de 10% a 50% em cinco anos, estimou o impacto incremental variando de 26 a 118 milhões ao longo de cinco anos.
A recomendação da CONITEC foi desfavorável à incorporação de pembrolizumabe e axitinibe para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais metastático. Embora tenha apresentado eficácia superior ao sunitinibe/pazopanibe, que contam com avaliação favorável da CONITEC, a relação de custo-efetividade da combinação foi considerada desfavorável e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde (4).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sobrevida global e sobrevida livre de

progressão superiores em comparação ao tratamento com sunitinibe para casos com risco intermediário/alto.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: AXITINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora as evidências disponíveis indiquem que a associação de pembrolizumabe e axitinibe apresenta eficácia superior, com aumento da sobrevida global e sobrevida livre de progressão em casos de risco intermediário ou alto de carcinoma de células claras de rim metastático, em comparação a pazopanibe e sunitinibe, a qualidade dessas evidências é baixa a moderada e existem incertezas quanto aos benefícios, especialmente em longo prazo.
Além destas limitações, o esquema terapêutico pleiteado tem perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo da paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave, avançada e incurável. No entanto, frente às limitações das evidências; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada e à avaliação desfavorável pela CONITEC, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Atkins, MB, Bakouny Z, Choueiri, TK. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma
2. Choueriri, TK. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma
3. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de Células Renais [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221109_ddt_carcinoma_celulas_renais.pdf
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. [Internet]. 2021. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/09/1292097/2021

0830_relatorio_660_pembrolizumabe_axitinibe_ipilimumabe_ni_IL6veeQ.pdf
5. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
6. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. 2002;
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_sunitinibeepazopanibe_carcinomarenal.pdf
8. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
9. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6450551, Axitinib. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Axitinib.
10. National Center for Biotechnology Information. PubChem Substance Record for SID 187051801, pembrolizumab, Source: IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/187051801.
11. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779529.
12. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F, Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Epub 2020 Oct 23. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):e553. PMID: 33284113.
13. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Xiang YY, et al. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2019;2(6):708–15.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta650
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pembrolizumab (Keytruda) for Renal Cell Carcinoma [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10185PembrolizumabRCC_fnRec_2020-03-31_ApprovedpERCChair_Post02Apr2020_final.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentação médica, a demandante tem diagnóstico de carcinoma renal de células claras. Foi submetida a nefrectomia em setembro de 2016. Em fevereiro de 2024, apresentou nódulos na loja renal esquerda, pulmões e mediastino, indicando recidiva retroperitoneal com metástase pulmonar. Apresenta hipertensão arterial sistêmica como comorbidade. Encontra-se com dispneia de esforço e dor lombar (Evento 1, LAUDO9, Página 1). Nesse contexto, pleitea tratamento paliativo com pembrolizumabe e axitinibe.

O carcinoma de células renais (CCR) é o tipo mais comum de neoplasia de rim (1,2). Afeta usualmente pessoas entre os 60 e 70 anos, com maior frequência nos homens. Representa cerca de 2,2% dos novos casos de neoplasias em adultos no mundo. No Brasil, estima-se uma incidência de 4,3 casos por 100.000 habitantes. Os principais fatores de risco modificáveis são tabagismo, hipertensão e obesidade. Usualmente são detectados de maneira incidental e os principais sintomas são dor lombar, hematúria e massa abdominal. O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células claras, que representa cerca de 80% dos casos (3).

O indicador mais significativo de prognóstico para o carcinoma de células renais é o estadiamento patológico. Pacientes com câncer em estágio I ou II no momento do diagnóstico têm taxa de sobrevida em cinco anos de 80% a 90%, em contrapartida, para doença metastática em estágio IV, a sobrevida em cinco anos é de 12% e a sobrevida global pode chegar a 28 meses com tratamentos mais recentes. Cerca de um terço dos casos terão metástases na apresentação e cerca de 20% a 50% irão progredir para doença metastática apesar do tratamento cirúrgico (2–4).

A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona-alfa, interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracila, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina, vimblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo, tensirolimo) (3,5–7). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e de quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide. O tratamento de pacientes com metástase pode envolver uma combinação de medicamentos, estando entre eles, recomendado pela CONITEC como primeira linha, o pazopanibe e o sunitibe (7).