Nota Técnica 353041

Data de conclusão: 24/05/2025 15:06:51

Paciente

Idade: 56 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 353041-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: EV

Posologia: pembrolizumabe 100 mg - Uso contínuo. Aplicar 2 frascos, EV, a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade limitante. Axitinibe 5 mg - Uso contínuo. Tomar 1 comprimido de 12/12h diariamente até progressão da doença ou toxicidade limitante.

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: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: indeterminado. No tratamento do CCR metastático, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do carcinoma de células renais citam que a quimioterapia paliativa pode ser realizada com citocinas (interferona-alfa, interleucina-2), agentes citotóxicos (5-fluoruracila, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina, vimblastina) e antiangiogênicos (sunitinibe e pazopanibe) (3). Contudo, 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 (8). O 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 (9). 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 (8). Trata-se de 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) e 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% (IC95% de 86,4 a 92,4) dos pacientes tratados com pembrolizumabe-axitinibe estavam vivos em comparação com 78,3% (IC95% de 73,8 a 82,1) dos pacientes tratados com sunitinibe (HR de morte de 0,53; IC95% de 0,38 a 0,74). A mediana de SG não foi alcançada em nenhum dos grupos, contudo, a mediana de SLP da doença foi de 15,1 meses (IC95% de 12,6 a 17,7) no grupo pembrolizumabe-axitinibe e de 11,1 meses (IC95% de 8,7 a 12,5) no grupo sunitinibe (HR para progressão da doença ou morte de 0,69; IC95% de 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 de sunitinibe. Dentre eles, quatro (0,9%) morreram de eventos adversos relacionados ao tratamento, mais precisamente de miastenia gravis, de miocardite, de fasciite necrotizante e de pneumonite (8).
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 (10). 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 (11), 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 (3,11).

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 OPC X 60		R$ 20.583,35	R$ 247.000,20
TOTAL	R$ 815.769,60			

* 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 obrigatório 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 julho 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 (12). 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 (13).
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 tratamento disponível no SUS para indivíduos com risco intermediário ou alto, a relação de custo-efetividade foi considerada desfavorável e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde (4). No contexto de terapia paliativa para segunda linha de tratamento não há parecer disponível para a associação pleiteada.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão em 4 meses em comparação com o tratamento com sunitibe. Aumento não quantificado de sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de que a associação axitinibe + pembrolizumabe resultaria em maior sobrevida livre de progressão e maior sobrevida global; no entanto, há considerável incerteza na aferição da magnitude de efeito desse benefício.
Além deste benefício, o esquema terapêutico pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - 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, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. 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 do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; 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. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 21 de março de 2019;380(12):1116–27.
9. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.
10. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. 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. dezembro de 2020;21(12):1563–73.
11. 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.

12. 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
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pembrolizumab (Keytruda) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) in combination with axitinib, as first-line treatment [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.cadth.ca/pembrolizumab-4

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - LAUDO14; Evento 3 - LAUDO2), trata-se de paciente com diagnóstico de carcinoma de células claras renais, grau 2, a partir de anatomopatológico de biópsia de massa renal realizada em março de 2024. Após exames de imagem, foram identificadas lesões malignas renais bilaterais e presença de metástase na glândula adrenal. Ainda não submetida a nenhum tratamento. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe associado a 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 353041-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: VO

Posologia: pembrolizumabe 100 mg - Uso contínuo. Aplicar 2 frascos, EV, a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade limitante. Axitinibe 5 mg - Uso contínuo. Tomar 1 comprimido de 12/12h diariamente até progressão da doença ou toxicidade limitante.

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. No tratamento do CCR metastático, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do carcinoma de células renais citam que a quimioterapia paliativa pode ser realizada com citocinas (interferona-alfa, interleucina-2), agentes citotóxicos (5-fluoruracila, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina, vimblastina) e antiangiogênicos (sunitinibe e pazopanibe) (3). Contudo, 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 (8). O 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 (9). 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 (8). Trata-se de 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) e 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% (IC95% de 86,4 a 92,4) dos pacientes tratados com pembrolizumabe-axitinibe estavam vivos em comparação com 78,3% (IC95% de 73,8 a 82,1) dos pacientes tratados com sunitinibe (HR de morte de 0,53; IC95% de 0,38 a 0,74). A mediana de SG não foi alcançada em nenhum dos grupos, contudo, a mediana de SLP da doença foi de 15,1 meses (IC95% de 12,6 a 17,7) no grupo pembrolizumabe-axitinibe e de 11,1 meses (IC95% de 8,7 a 12,5) no grupo sunitinibe (HR para progressão da doença ou morte de 0,69; IC95% de 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 de sunitinibe. Dentre eles, quatro (0,9%) morreram de eventos adversos relacionados ao tratamento, mais precisamente de miastenia gravis, de miocardite, de fasciite necrotizante e de pneumonite (8).

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 (10). 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 (11), 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 (3,11).

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 REV CT FR PLAS OPC X 60	12	R$ 20.583,35	R$ 247.000,20
TOTAL	R$ 815.769,60			

* 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 obrigatório 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 julho 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 (12). 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 (13).
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 tratamento disponível no SUS para indivíduos com risco intermediário ou alto, a relação de custo-efetividade foi considerada desfavorável e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde (4). No contexto de terapia paliativa para segunda linha de tratamento não há parecer disponível para a associação pleiteada.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão em 4 meses em comparação com o tratamento com sunitibe. Aumento não quantificado de sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: AXITINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de que a associação axitinibe + pembrolizumabe resultaria em maior sobrevida livre de progressão e maior sobrevida global; no entanto, há considerável incerteza na aferição da magnitude de efeito desse benefício.
Além deste benefício, o esquema terapêutico pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - 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, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. 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 do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; 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. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 21 de março de 2019;380(12):1116–27.
9. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.
10. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. 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. dezembro de 2020;21(12):1563–73.
11. 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.
12. 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
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pembrolizumab (Keytruda) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) in combination with axitinib, as first-line treatment [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.cadth.ca/pembrolizumab-4

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - LAUDO14; Evento 3 - LAUDO2), trata-se de paciente com diagnóstico de carcinoma de células claras renais, grau 2, a partir de anatomopatológico de biópsia de massa renal realizada em março de 2024. Após exames de imagem, foram identificadas lesões malignas renais bilaterais e presença de metástase na glândula adrenal. Ainda não submetida a nenhum tratamento. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe associado a 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).