Nota Técnica 354061

Data de conclusão: 27/05/2025 12:15:25

Paciente

Idade: 85 anos

Sexo: Masculino

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 354061-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 200 mg (2 ampolas), por via endovenosa, a cada 21 dias; e axitinibe 5 mg, tomar 1 comprimido de 12/12 horas. Uso contínuo.

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. 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).

Foram identificados três estudos que avaliaram o uso de pembrolizumabe-axitinibe no tratamento paliativo de segunda linha de CCR metastático (11–13). Todos os estudos foram retrospectivos, não comparados e com amostras pequenas. Em um desses estudos, a eficácia e segurança de pembrolizumabe-axitinibe foi avaliada em 38 pacientes. Dentre esses pacientes, 21 (55,5%) receberam a terapia como segunda linha de tratamento, 5 (13,2%) como terceira linha e 12 (30,2%) além da terceira linha. A mediana de seguimento foi de 17,1 meses, 28,9% dos pacientes estavam livres de progressão e 71,1% estavam vivos e a mediana de SLP da doença encontrada foi de 9,7 meses (IC 95%, 4,1-15,3). A taxa de resposta objetiva e a taxa de controle de doença foram de 25,0% e 66,6%, respectivamente. Os eventos adversos de qualquer grau, grau 3 e grau 4 ocorreram em 86,8%, 18,4% e 6,4% dos pacientes, respectivamente (11).

Outros dois estudos investigaram a combinação de imunoterapia oncológica (IO) e inibidores de tirosina quinase (TKI) em pacientes com CCR tratados em linhas tardias, incluindo a associação pembrolizumabe-axitinibe. Em uma análise retrospectiva com 85 pacientes, 52 (61%) estavam em terapia de segunda linha ou mais, e apenas 8 pacientes (15,4%) receberam pembrolizumabe-axitinibe. Observou-se uma diminuição da eficácia com o avanço das linhas de tratamento: a taxa de resposta objetiva caiu de 56,7% na primeira linha para 37,5% na segunda, 21,4% na terceira e 21,0% na quarta linha ou além. A mediana da SLP da doença também foi menor nas linhas de tratamento mais avançadas, variando de 15,2 meses na primeira linha para 14,2 meses na segunda linha, 10,1 meses na terceira linha e 6,8 meses na quarta linha ou além (13). Em outro estudo que analisou 17 pacientes que receberam IO+TKI como terapia de linha tardia, sendo 10 deles tratados com pembrolizumabe-axitinibe, a mediana de SLP da doença foi de 18,1 meses para a terapia combinada em geral (12).

Quando a associação pembrolizumabe-axitinibe foi utilizada em segunda linha ou mais, os eventos adversos mais comuns de grau 3 ou superior foram: anorexia, diarreia, hipertensão e fadiga (13). No estudo de Hamamoto et al. 94,1% dos pacientes experienciaram eventos adversos de qualquer grau, com 41,2% desses pacientes apresentando eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados à imunidade (12).

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 agosto 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 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: possível aumento da sobrevida livre de progressão.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Estudos observacionais, de baixa qualidade, sugerem possível maior sobrevida livre de progressão com o uso da associação de axitinibe e pembrolizumabe no tratamento paliativo de segunda linha do CCR metastático. Há, no entanto, considerável incerteza na aferição da magnitude de efeito desse benefício.
Além destas limitações, 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. 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 às limitações das evidências; 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. Dizman N, Austin M, Considine B, Jessel S, Schoenfeld D, Merl MY, et al. Outcomes With Combination Pembrolizumab and Axitinib in Second and Further Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 1 de abril de 2023;21(2):221–9.
12. Hamamoto S, Tasaki Y, Morikawa T, Naiki T, Etani T, Taguchi K, et al. Efficacy and Safety of Immuno-Oncology Plus Tyrosine Kinase Inhibitors as Late-Line Combination Therapy for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Med. 7 de junho de 2024;13(12):3365.
13. Yang Y, Psutka SP, Parikh AB, Li M, Collier K, Miah A, et al. Combining immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition as first and subsequent treatments for metastatic renal cell carcinoma. Cancer Med. 18 de março de 2022;11(16):3106–14.
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 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 as informações fornecidas pela parte autora (Evento 1, ATESTMED15), trata-se de paciente de 83 anos de idade, portador de neoplasia maligna de rim com metástases. O diagnóstico inicial deu-se em julho de 2014, quando também foi submetido a nefrectomia direita. Em maio de 2021 evoluiu com o surgimento de metástases pulmonares, ósseas e pancreática. Esteve em tratamento com sunitinibe durante o período de fevereiro de 2022 até julho de 2024, quando exames de reestadiamento identificaram progressão da doença pulmonar. Encontra-se em bom estado funcional (ECOG 0), apresenta hipertensão arterial sistêmica e diabetes como comorbidades. Neste contexto, solicita combinação de pembrolizumabe e axitinibe para tratamento paliativo em segunda linha.
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. Já para tratamento de segunda linha, são indicados na literatura cabozantinibe e nivolumabe, no entanto a CONITEC recomendou a não incorporação desses medicamentos para o tratamento de primeira e segunda linha do CCR metastático devido aos seus custos elevados (7).

Tecnologia 354061-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 200 mg (2 ampolas), por via endovenosa, a cada 21 dias; e axitinibe 5 mg, tomar 1 comprimido de 12/12 horas. Uso contínuo.

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: 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).
Foram identificados três estudos que avaliaram o uso de pembrolizumabe-axitinibe no tratamento paliativo de segunda linha de CCR metastático (11–13). Todos os estudos foram retrospectivos, não comparados e com amostras pequenas. Em um desses estudos, a eficácia e segurança de pembrolizumabe-axitinibe foi avaliada em 38 pacientes. Dentre esses pacientes, 21 (55,5%) receberam a terapia como segunda linha de tratamento, 5 (13,2%) como terceira linha e 12 (30,2%) além da terceira linha. A mediana de seguimento foi de 17,1 meses, 28,9% dos pacientes estavam livres de progressão e 71,1% estavam vivos e a mediana de SLP da doença encontrada foi de 9,7 meses (IC 95%, 4,1-15,3). A taxa de resposta objetiva e a

taxa de controle de doença foram de 25,0% e 66,6%, respectivamente. Os eventos adversos de qualquer grau, grau 3 e grau 4 ocorreram em 86,8%, 18,4% e 6,4% dos pacientes, respectivamente (11).
Outros dois estudos investigaram a combinação de imunoterapia oncológica (IO) e inibidores de tirosina quinase (TKI) em pacientes com CCR tratados em linhas tardias, incluindo a associação pembrolizumabe-axitinibe. Em uma análise retrospectiva com 85 pacientes, 52 (61%) estavam em terapia de segunda linha ou mais, e apenas 8 pacientes (15,4%) receberam pembrolizumabe-axitinibe. Observou-se uma diminuição da eficácia com o avanço das linhas de tratamento: a taxa de resposta objetiva caiu de 56,7% na primeira linha para 37,5% na segunda, 21,4% na terceira e 21,0% na quarta linha ou além. A mediana da SLP da doença também foi menor nas linhas de tratamento mais avançadas, variando de 15,2 meses na primeira linha para 14,2 meses na segunda linha, 10,1 meses na terceira linha e 6,8 meses na quarta linha ou além (13). Em outro estudo que analisou 17 pacientes que receberam IO+TKI como terapia de linha tardia, sendo 10 deles tratados com pembrolizumabe-axitinibe, a mediana de SLP da doença foi de 18,1 meses para a terapia combinada em geral (12).
Quando a associação pembrolizumabe-axitinibe foi utilizada em segunda linha ou mais, os eventos adversos mais comuns de grau 3 ou superior foram: anorexia, diarreia, hipertensão e fadiga (13). No estudo de Hamamoto et al. 94,1% dos pacientes experienciaram eventos adversos de qualquer grau, com 41,2% desses pacientes apresentando eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados à imunidade (12).

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 agosto 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 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: possível aumento da sobrevida livre de progressão.

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

Conclusão

Tecnologia: AXITINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Estudos observacionais, de baixa qualidade, sugerem possível maior sobrevida livre de progressão com o uso da associação de axitinibe e pembrolizumabe no tratamento paliativo de segunda linha do CCR metastático. Há, no entanto, considerável incerteza na aferição da magnitude de efeito desse benefício.
Além destas limitações, 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. 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 às limitações das evidências; 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. Dizman N, Austin M, Considine B, Jessel S, Schoenfeld D, Merl MY, et al. Outcomes With Combination Pembrolizumab and Axitinib in Second and Further Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 1 de abril de 2023;21(2):221–9.
12. Hamamoto S, Tasaki Y, Morikawa T, Naiki T, Etani T, Taguchi K, et al. Efficacy and Safety

of Immuno-Oncology Plus Tyrosine Kinase Inhibitors as Late-Line Combination Therapy for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Med. 7 de junho de 2024;13(12):3365.
13. Yang Y, Psutka SP, Parikh AB, Li M, Collier K, Miah A, et al. Combining immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition as first and subsequent treatments for metastatic renal cell carcinoma. Cancer Med. 18 de março de 2022;11(16):3106–14.
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 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 as informações fornecidas pela parte autora (Evento 1, ATESTMED15), trata-se de paciente de 83 anos de idade, portador de neoplasia maligna de rim com metástases. O diagnóstico inicial deu-se em julho de 2014, quando também foi submetido a nefrectomia direita. Em maio de 2021 evoluiu com o surgimento de metástases pulmonares, ósseas e pancreática. Esteve em tratamento com sunitinibe durante o período de fevereiro de 2022 até julho de 2024, quando exames de reestadiamento identificaram progressão da doença pulmonar. Encontra-se em bom estado funcional (ECOG 0), apresenta hipertensão arterial sistêmica e diabetes como comorbidades. Neste contexto, solicita combinação de pembrolizumabe e axitinibe para tratamento paliativo em segunda linha.
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. Já para tratamento de segunda linha, são indicados na literatura cabozantinibe e nivolumabe, no entanto a CONITEC recomendou a não incorporação desses medicamentos para o tratamento de primeira e segunda linha do CCR metastático devido aos seus custos elevados (7).