Nota Técnica 380141

Data de conclusão: 24/07/2025 08:25:22

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 380141-A

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

Diagnóstico: (C64) 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, 1 frasco. Aplicar 200 mg, EV, D1 de cada ciclo a cada 21 dias por até 35 ciclos.

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).

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML36 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.804,47	R$ 568.960,92
AXITINIBE	5 MG COM REV12 CT FR PLAS OPC X 60		R$ 21.371,69	R$ 256.460,28
TOTAL	R$ 825.421,20			

* 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 junho de 2025, 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.
A Canada´s Drug Agency (CDA´s) indicou a possibilidade de reembolso do pembrolizumabe e axitinibe para o tratamento em primeira linha de CCR mediante os seguintes requisitos: a) melhoria na custo-efetividade, pois é necessário redução no preço para que a terapia

combinada seja economicamente aceitável; e b) viabilidade de adoção (impacto orçamental) está sendo considerada (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).

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: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. 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; e na presença de parecer desfavorável pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.
Sobre eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído restam incertezas clínicas. Não há evidências sobre tais efeitos. Tampouco identificamos necessidade de suspensão gradual. O principal risco com a suspensão do tratamento é o de progressão da doença, risco este que também pode ocorrer na vigência do tratamento, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que qualquer melhora clínica observada seja inequivocamente causada pelo tratamento.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Atkins MB, Choueiri TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. UpToDate Retrieved June [Internet]. 2016;9. 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: http://conitec.gov.br/images/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. 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. 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. Canada´s Drug Agency. Pembrolizumab (Keytruda) for Renal Cell Carcinoma — Details | CDA-AMC [Internet]. [citado 24 de junho de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-keytruda-renal-cell-carcinoma-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentos médicos apresentados pela parte (Evento 1 - LAUDO8), trata-se de paciente com 74 anos, portadora de neoplasia maligna de rim com metástases. Foi submetida a nefrectomia total esquerda, no entanto, em um laudo informa que teria ocorrido em dezembro de 2020 (Evento 1, LAUDO8, Página 1), e em outro documento no ano de 2022 (Evento 1, LAUDO10, Página 2). Realizou seguimento com exames de imagem, e em fevereiro de 2023 foi identificada lesão nodular intraperitoneal suspeita para implante secundário. Em junho de 2023, realizou omentectomia e ressecção de tumores intraperitoneais. O exame anatomopatológico e imunohistoquímico evidenciou compatibilidade com metástase de carcinoma de células renais, subtipo células claras (Evento 1, EXMMED12). Em setembro de 2023, através de exames de imagem (Evento 1, EXMMED14) revelou-se progressão da doença pulmonar e peritoneal compatíveis com implantes secundários. Em consulta ao sistema AME, verificou-se que foram dispensados os medicamentos axitinibe e pembrolizumabe no período de março de 2024 até junho de 2025, através de antecipação de tutela. Neste contexto, solicita combinação de pembrolizumabe e axitinibe para tratamento paliativo em primeira 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 (7).

Tecnologia 380141-B

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

Diagnóstico: (C64) 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: Axitinibe 5 mg, 60cp/mês. Tomar 01 cp, VO, 12/12 horas, continuo, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

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).

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	36	R$ 15.804,47	R$ 568.960,92
AXITINIBE	5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60	12	R$ 21.371,69	R$ 256.460,28

TOTAL R$ 825.421,20

* 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 junho de 2025, 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.
A Canada´s Drug Agency (CDA´s) indicou a possibilidade de reembolso do pembrolizumabe e axitinibe para o tratamento em primeira linha de CCR mediante os seguintes requisitos: a) melhoria na custo-efetividade, pois é necessário redução no preço para que a terapia combinada seja economicamente aceitável; e b) viabilidade de adoção (impacto orçamental) está sendo considerada (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).

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: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. 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; e na presença de parecer desfavorável pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.
Sobre eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído restam incertezas clínicas. Não há evidências sobre tais efeitos. Tampouco identificamos necessidade de suspensão gradual. O principal risco com a suspensão do tratamento é o de progressão da doença, risco este que também pode ocorrer na vigência do tratamento, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que qualquer melhora clínica observada seja inequivocamente causada pelo tratamento.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Atkins MB, Choueiri TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. UpToDate Retrieved June [Internet]. 2016;9. 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: http://conitec.gov.br/images/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. 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. 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. Canada´s Drug Agency. Pembrolizumab (Keytruda) for Renal Cell Carcinoma — Details | CDA-AMC [Internet]. [citado 24 de junho de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-keytruda-renal-cell-carcinoma-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentos médicos apresentados pela parte (Evento 1 - LAUDO8), trata-se de paciente com 74 anos, portadora de neoplasia maligna de rim com metástases. Foi submetida a nefrectomia total esquerda, no entanto, em um laudo informa que teria ocorrido em dezembro de 2020 (Evento 1, LAUDO8, Página 1), e em outro documento no ano de 2022 (Evento 1, LAUDO10, Página 2). Realizou seguimento com exames de imagem, e em fevereiro de 2023 foi identificada lesão nodular intraperitoneal suspeita para implante secundário. Em junho de 2023, realizou omentectomia e ressecção de tumores intraperitoneais.

O exame anatomopatológico e imunohistoquímico evidenciou compatibilidade com metástase de carcinoma de células renais, subtipo células claras (Evento 1, EXMMED12). Em setembro de 2023, através de exames de imagem (Evento 1, EXMMED14) revelou-se progressão da doença pulmonar e peritoneal compatíveis com implantes secundários. Em consulta ao sistema AME, verificou-se que foram dispensados os medicamentos axitinibe e pembrolizumabe no período de março de 2024 até junho de 2025, através de antecipação de tutela. Neste contexto, solicita combinação de pembrolizumabe e axitinibe para tratamento paliativo em primeira 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 (7).