

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara

COMARCA: Conceição do Rio Verde

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0009531

IDADE: 50 anos

Sexo: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: C64.0

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Axitinibe 1MG

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Ca renal

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 60.280

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

-

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Trata-se de paciente de **50 anos** com diagnóstico de **tumor de rim esquerdo**, cuja a documentação apresentada é confusa com fragmentos de decisão judicial associados a um pobre relatório médico, sem datas. Paciente já submetido a nefrectomia radical a esquerda, cursou com recidiva no SNC ressecada, seguida de radioterapia. Com nova recidiva em supra renal esquerda também ressecada, porém cm recidiva precoce. Nesta situação está indicado uso de imunoterapia com pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias, associado ao axitinibe, comprimidos de 5 mg 1 comp de 12/12 horas diariamente. Uso desta associação com resposta clínica, porém com toxicidade grau II ao Axitinibe. Indicado de Axitinibe 1mg, 3 comp VO de 12/12 horas por tempo indeterminado para evitar comprometimento grave do bem estar do paciente. Referido negativa da Secretaria Estadual de Saúde sob alegação que o medicamento não é fornecido por esta secretaria. Já com tutela de urgência deferida para fornecimento pela Secretaria Estadual de Saúde desta droga durante 6 meses, por decisão judicial em dezembro/2025.

O carcinoma de células renais (**CCR**), conhecido também como **adenocarcinoma de células renais**, é o tipo mais comum de **câncer de rim** sendo responsável por aproximadamente 3% dos cânceres de adultos nos países ocidentais, é o sétimo câncer mais comum em homens e o nono mais comum em mulheres. **É o câncer urológico mais letal**. A **classificação histológica dos CCRs é de extrema importância, uma vez que a determinação dos subtipos histológicos tem significativas implicações prognósticas e terapêuticas**, como demonstrado na tabela 1 abaixo.

Tabela 1 - Principais subtipos de carcinoma de células renais

Subtipo	Proporção	Idade com maior frequência	Comportamento biológico	Associações e predisposições
Células claras	75%	Acima de 50 anos	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	Von Hippel-Lindau (25–45%), esclerose tuberosa (2%)
Papilífero	10%	Acima de 50 anos	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	CCR papilífero hereditário
Cromóforo	5%	Acima de 50 anos	Baixa mortalidade (10%)	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (em associação com oncocitomas)
Cístico-sólido	1–4%	4ª e 5ª décadas de vida	Indolente, sem metástases	Predomínio no gênero masculino
Dutos coletores (Bellini)	1%	Acima de 50 anos	Muito agressivo, mortalidade de 70% em dois anos	Discreto predomínio no gênero masculino
Medular	1%	2ª e 3ª décadas de vida	Extremamente agressivo	Associado a anemia falciforme

Adaptado de Muglia, Valdair F., & Prando, Adilson. (2015) (7)

Cerca de **90% dos tumores renais são CCR**, e entre estes, **70 a 80% são tumores de células claras (CRCC)**, **10 a 15% são os carcinomas papilar**, **3 a 5% o subtipo cromóforo** e **1% carcinomas de origem dos ductos coletores**. Os demais são considerados muito raros, com prevalência abaixo de 1%. Estes tipos histológicos apresentam características morfológicas, genéticas e moleculares distintas resultando em doenças de prognóstico variável. O presença de áreas de diferenciação sarcomatóide confere pior prognóstico ao câncer renal. O CCR **está associado à fatores de risco como o diabetes, obesidade, sedentarismo, hipertensão arterial e histórico familiar da doença**, sendo mais comum em homens, com idade média ao diagnóstico de **64 anos**. É muito raro em indivíduos com menos de 45 anos.

Os **sintomas do CCR incluem dor lombar na lateral, hematúria**,

massa abdominal palpável, síndrome paraneoplásica e manifestações de doença metastática, como dor óssea, tosse persistente ou linfadenopatia periférica. O exame físico tem um papel limitado no diagnóstico do CCR, sendo **as lesões renais expansivas** na sua maioria, sejam sólidas ou císticas, **permanecem assintomáticas e impalpáveis até os estágios mais avançados da doença.**

Na maioria dos casos o tumor permanece assintomático e impalpável sendo encontrado em 75% dos casos **por acidente durante exames de imagem para outras doenças.** Quando **sintomáticos as queixas mais comum são: hematúria em até 60% dos casos, dor em flanco ou massa abdominal palpável em 30% dos pacientes, sinais de síndromes paraneoplásicas e manifestações de doença metastática como dor óssea, tosse persistente ou linfadenopatia periférica presentes em 10 a 20% dos casos.** O exame físico é pobre com papel limitado para o diagnóstico. **A detecção de massas renais císticas por exames de ultrassonografia (US), assim como sua detecção e caracterização por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) permitem inferir malignidade quando há alterações nos septos e na parede dos cistos e achado de realce pós-contraste.** Os exames de imagem ainda podem mostrar: **a condição do rim contra-lateral, a presença de metástase para outros órgão, como pulmão e ossos, a extensão local da doença e detectar a presença de trombo na veia cava** como no caso da RM e do US com doppler. A arteriografia renal seletiva é útil na seleção de doentes para nefrectomia parcial em portadores, de rim único e no planejamento cirúrgico para tumores próximos ao hilo renal, se a TC e RM forem inconclusivos. **Metástases ósseas e cerebrais são sintomáticas no momento do diagnóstico; assim a cintilografia óssea ou a TC ou RM do crânio estão indicadas apenas na presença de sinais ou sintomas de doença metastática nessas localizações.** Biópsias com agulhas finas permitem o diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos e a determinação do tipo histológico do tumor. Outros exames complementares

que pontuam escores de prognóstico e auxiliam no planejamento terapêutico, incluem avaliação clínica ênfase cardio-respiratória, hemograma com destaque para presença de eritrócitos; Proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação; ureia, creatinina, provas de função hepática, cálcio corrigido para hipoalbuminemia, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica. **A evidência de elevação da proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, neutrófilos, plaquetas e da razão neutrófilos/linfócitos pode identificar de modo independente pacientes de pior prognóstico.** Entretanto o prognóstico está mais relacionado ao estágio da doença, ao diagnóstico, se é localizado ou metastático, ao tratamento realizado, à idade do paciente e à presença ou não de comorbidades. **Pacientes assintomáticos** geralmente apresentam **melhor prognóstico da doença em relação aos indivíduos diagnosticados no surgimento dos sintomas.** Assim a **sobrevida** de pacientes com CCR depende de sua classificação e da presença de metástase, sendo de quase **90% em tumores iniciais e de 12% nos caso metastáticos.** Estima-se que os **pacientes com doença avançada, ou seja, aqueles que apresentam recorrência e/ou metástases têm expectativa de sobrevida em cinco anos de 2,7% a 9%.**

Inexistem evidências com qualidade suficiente para se recomendar o rastreamento de tumores renais em pacientes assintomático. A Atenção Básica tem um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos ao encaminhar rapidamente para o atendimento especializado pacientes com de suspeita de tumor renal, que apresentem fatores de risco ou doença em seu estágio inicial. Doentes com diagnóstico de CCR devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com suporte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e acompanhar o caso.

O tratamento de escolha para os doentes com câncer renal é a nefrectomia radical aberta, laparoscópica ou robótica, desde que haja clinicamente condições para o procedimento cirúrgico, tanto no

paciente com doença local como metastática, já que nestes últimos a ressecção do tumor primário contribui para melhoria da qualidade de vida e da sobrevida. **As taxas de cura na doença inicial chegam a índices de 90%**. A nefrectomia parcial por via aberta é indicada nos casos de rim único, doença bilateral e pacientes com doença renal doentes com insuficiência renal, assim como em pacientes selecionados com tumores entre 4 cm e 7 cm, com localização favorável à ressecção com margem de segurança. A linfadenectomia hilar é suficiente para estadiamento e a retroperitoneal ampliada é indicada para os casos nos quais haja suspeita macroscópica de acometimento linfonodal, pois não resulta em ganho de sobrevida. **Pacientes sem condições clínicas para cirurgia, tais como idosos e com risco de vida podem ser cuidados adequadamente por vigilância ativa inicial com monitoramento do crescimento tumoral por meio de exames de imagem. A termoablação pelo calor (radiofrequência) ou pelo frio (crioablação) ou de lesões renais pode ser indicada neste grupo, assim como nos doentes com recorrência local após nefrectomia parcial e/ou presença de lesões multifocais.**

Não há indicação clínica de tratamento medicamentoso sistêmico com finalidade neoadjuvante (quimioterapia prévia ou citorrredutora) **ou adjuvante** (quimioterapia pós-operatória ou profilática) **após a remoção completa de tumores renais, porém a diretrizes recomendam uso de agentes antiangiogênicos. Também não há tratamento específico para câncer renal metastático. No caso de metástase única a ressecção isolada da lesão pode estar indicada. Radioterapia externa pode ser empregada para controle de sintomas locais, como dor tumoral e sangramento urinário, e na palição de metástases óssea ou cerebral. O tumor renal metastático irresssecável é uma doença incurável, sendo um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia, que apresenta resposta objetiva parcial em menos de 10% dos pacientes tratados com diferentes medicamentos, isoladamente ou em associação. Pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais,**

eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional adequada, são candidatos a quimioterapia paliativa, tratamento que pode produzir controle temporário da doença.

Pacientes com doença avançada, podem ser tratados com imunoterapia ou com medicamentos que são dirigidos para alvos moleculares. A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, axitinibe, levantinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e temsirolimo). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam assegurar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa. Há indicação de maior índice terapêutico (40% de resposta) para antiangiogênicos ou inibidores mTOR, principalmente para no CRCC frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e para quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide. Embora não haja evidência conclusiva de que o tratamento resulte na diminuição de sintomas, pacientes com CCRC metastático refratário ao tratamento inicial, que mantenham boa capacidade funcional e funções renal e hepática normais podem ser candidatos a quimioterapia com medicamento da mesma classe, em se tratando de antiangiogênico, ou de outra classe terapêutica, até nova progressão da doença. O uso de citocinas não específicas, com uma ação presumida pela estimulação de resposta imunológica antitumoral, como o interferon (IFN) e interleucina 2 (IL-2) constituiu o tratamento padrão, de primeira linha, para pacientes com CCR metastático, até o desenvolvimento de terapias-alvo. Os benefícios foram demonstrados em vários estudos clínicos, sendo modestos em relação à taxa de resposta (5 a 20%), sobrevida livre de progressão e sobrevida global (mediana de aproximadamente 12 meses) porém as custas de toxicidades consideravelmente altas. O perfil de

toxicidade e segurança da quimioterapia com antiangiogênicos, inibidores da via de sinalização mTOR em uso isolado ou em associações, é variado, porém, geralmente, bem tolerado. **Os agentes antiangiogênicos não possuem os efeitos adversos típicos dos agentes citotóxicos da quimioterapia, porém estão relacionados a risco aumentado de eventos adversos principalmente gastrintestinais** (náusea, diarreia, estomatite, úlceras gastrointestinais, dispepsia e vômito); **cardiovasculares** (insuficiência cardíaca), **renais** (proteinúria), **hematológicos** (tromboses e hemorragias), **cura deficiente de feridas, infecções graves, hipotireoidismo, hepatotoxicidade e alterações dermatológicas.**

O axitinibe é inibidor seletivo da tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Tem indicação em bula ANVISA tratamento de pacientes adultos com CCR avançado de células claras após insucesso do tratamento sistêmico prévio com sunitinibe ou citocina, na posologia diária de 5mg de 12/12 horas. Seus efeitos colaterais são hipotireoidismo, redução do apetite, cefaleia, hipertensão, hemorragia, dispneia, tosse, disfonia, diarreia, vômitos, náusea, dor abdominal, estomatite, artralgia, distúrbios da pele e do tecido subcutâneo, proteinúria e redução do peso. No CCR é usado em associação ao pembrolizumabe, também da classe dos antiangiogênicos. É um anticorpo monoclonal humanizado seletivo (imunoglobulina kappa IgG4) desenhado para bloquear a interação entre a PD-1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2. Tem indicação aprovada pela ANVISA em combinação com axitinibe, para o tratamento de primeira linha no CCR avançado ou metastático em pacientes com a presença positiva de expressão de PD-L1.

Há revisões sistemáticas, com metanálises de ensaios clínicos randomizados, comparando a eficácia e a segurança dos diferentes tratamentos de primeira linha, para o CCRC metastático, que incluem antiangiogênicos como o sunitinibe e o pazopanibe, além de outras terapias-alvo, como os inibidores da via de sinalização mTOR, em diferentes

comparações. Alguns estudos mostraram que a sobrevida livre de progressão atingiu uma mediana de 8,4 meses com o tratamento com pazopanibe (IC 95%, 8,3 a 10,9) e mediana de 9,5 meses com o tratamento com sunitinibe (IC 95%, 8,3 a 11,1) (HR 1,05; IC 95%, 0,90 a 1,22). Resposta parcial foi observada em 31% dos pacientes do grupo do pazopanibe e em 24% dos pacientes no grupo sunitinibe. Resposta completa foi observada em um paciente do grupo do pazopanibe e em três pacientes no grupo do sunitinibe. A TR foi mais alta com o tratamento com o pazopanibe em comparação ao tratamento com o sunitinibe (31% *versus* 25%), porém sem significância estatística ($p=0,03$). A mediana de SG foi de 28,4 meses no grupo pazopanibe (IC 95%, 26,2 a 35,6) e 29,3 meses no grupo sunitinibe (IC 95%, 25,3 a 32,5) (HR 0,91; IC 95%, 0,76 a 1,08 – $p=0,28$). Os dados demonstraram que sunitinibe e pazopanibe apresentaram maior TR em comparação com o bevacizumabe em adição à IFN- α , e sugerem uma superioridade do pazopanibe em relação ao sunitinibe, quanto à esse desfecho. Também demonstraram ausência de diferenças estatisticamente significantes para SLP e eventos adversos graves, entre todos os tratamentos avaliados (sunitinibe, pazopanibe, axitinibe, bevacizumabe, interleucina, tivozanibe, sorafenibe e temsirolimus). Em novembro de 2020, a ESMO atualizou seu algoritmo incluindo a associação de cabozantinibe e nivolumabe no tratamento de primeira linha também para todos os grupos de risco, conforme resultados do por existir demonstração de aumento de SG e SLP quando comparado a sunitinibe (Nível de evidencia 1 e grau de recomendação A). Também considera o uso de nivolumabe e ipilimumabe no tratamento de primeira linha para pacientes do grupo de risco intermediário/alto (Nível de evidencia 1 e grau de recomendação A), sendo o uso de sunitinibe ou pazopanibe é considerado alternativa possível em todos os grupos de risco quando não é possível ou há contraindicação a opções anteriores de primeira linha (Nível de evidencia 1 e grau de recomendação A). A evidência clínica da

associação pembrolizumabe/axitinibe foi obtida do KEYNOTE - 426, um ensaio clínico aberto, randomizado e de fase 3 que comparou a associação com sunitinibe (acompanhamento médio de 12,8 meses) e que estimou a sobrevida de 39 meses com uso desta associação. As medidas de desfecho primárias foram também sobrevida global (HR 0,53; IC95% 0,38 a 0,74, $p = 0,00005$) e sobrevida livre de progressão (HR 0,69; IC 95% 0,57 a 0,84, $p = 0,00014$). Conclui-se que a associação foi mais eficaz do que o sunitinibe para os desfechos avaliados, mas os dados são imaturos. A certeza destas evidências foi classificada como muito baixa a moderada. Já nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), para pacientes com doença avançada, mas com risco baixo, a monoterapia pode ser considerada com os medicamentos pazopanibe ou sunitinibe (Nível de evidencia 1, grau de recomendação A), assim como vigilância ativa nos casos assintomáticos e baixo volume de doença (Nível de evidencia 2 e grau de recomendação B). Porém, para pacientes com carga tumoral mais extensa, sintomáticos ou com progressão rápida, caracterizando risco intermediário ou alto, a combinação dos medicamentos pembrolizumabe + axitinibe (Nível de evidencia 1, grau de recomendação A), nivolumabe + ipilimumabe, axitinibe + avelumabe ou nivolumabe + cabozantinibe são geralmente preferidas. O plenário da CONITEC, em sua 100ª Reunião Ordinária realizada no dia 05 de agosto de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação de axitinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe para tratamento de primeira linha de CCRC. O plenário considerou a evidência clínica do estudo pembrolizumabe/axitinibe, porém, devido à imaturidade dos dados, a certeza destas evidências foi classificada como muito baixa a moderada. Os ensaios clínicos apresentaram de baixo a moderado risco de viés devido principalmente à ausência de cegamento, importante para desfechos de SLP e taxa de resposta objetiva incertezas por incluírem uma população heterogênea, diferentes números de

participantes e esquemas de tratamentos entre as tecnologias avaliada. Os benefícios destes medicamentos foram estimados em pacientes com CCRC avançado, portanto, nenhuma recomendação pode ser fornecida para os outros subtipos da doença. Embora o tratamento 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. O guideline da European Society for Medical Oncology (ESMO) recomenda o uso do pembrolizumabe + axitinibe como tratamento de primeira escolha para CCRCm. As Agências internacionais National Institute for Health and Care Excellence (NICE) não recomendou o pembrolizumabe/axitinibe para CCRC, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda condicionalmente o reembolso do axitinibe/pembrolizumabe se a relação de custoefetividade for para um nível aceitável e a agência escocesa Scottish Medicines Consortium (SMC) recomendou o pembrolizumabe/axitinibe com o tratamento sujeito a interrupção clínica de dois anos.

No Sistema Único de Saúde (SUS) procedimentos radioterápicos e quimioterápicos estão reunidos no Grupo 03, Subgrupo 04 e os cirúrgicos no Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do SUS acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no Sistema de Gerenciamento (SIGTAP) com versão mensalmente disponibilizada. O financiamento de medicamentos oncológicos ocorre por sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos do sistema de Autorização de Procedimento de Alta complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC-SIA) do SUS, oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia, e são ressarcidos

pelo Ministério da Saúde. O seguinte procedimento da tabela do SUS é disponível para a quimioterapia paliativa de adultos com CCRC: - **03.04.02.016-8 – Quimioterapia do câncer renal avançado.** As drogas disponíveis incluem: **citocinas** (interferona alfa e interleucina-2), **citotóxicos** (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vinblastina) e os **antiangiogênicos** (sunitinibe, sorafenibe e **pazopanibe** que foram os primeiros agentes antiangiogênicos aprovados no Brasil para tratamento de pacientes com CCRC metastático. Os pacientes, que podem receber tratamento sistêmico de primeira linha com diferentes opções terapêuticas, segundo as principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais, de acordo com a SBOC, os medicamentos sunitinibe e pazopanibe são atualmente os mais utilizados.

Conclusão: Trata-se de paciente de **50 anos com tumor de rim esquerdo**, já submetido a nefrectomia radical a esquerda, cursou com recidiva no SNC ressecada, seguida de radioterapia. Com nova recidiva em supra renal esquerda também ressecada, porém cm recidiva precoce. Nesta situação está indicado uso de imunoterapia com pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias, associado ao axitinibe, comprimidos de 5 mg 1 comp de 12/12 horas diariamente. Uso desta associação com resposta clínica, porém com toxicidade grau II ao Axitinibe. Indicado de Axitinibe 1mg, 3 comp VO de 12/12 horas por tempo indeterminado para evitar comprometimento grave do bem estar do paciente. Referido negativa da Secretaria Estadual de Saúde sob alegação que o medicamento não é fornecido por esta secretaria. Já com tutela de urgência deferida para fornecimento pela Secretaria Estadual de Saúde desta droga durante 6 meses, por decisão judicial em dezembro/2025. É importante frisar que a documentação apresentada é confusa com fragmentos de decisão judicial associados a um pobre relatório médico, sem datas e compostas informações médicas.

O CCR é mais comum em homens, com idade média ao diagnóstico de **64 anos**. É muito raro em indivíduos com menos de 45 anos. Seus

sintomas incluem dor lombar na lateral, hematúria, massa abdominal palpável, síndrome paraneoplásica e manifestações de doença metastática, como dor óssea, tosse persistente ou linfadenopatia periférica. O prognóstico está mais relacionado ao estágio da doença, ao diagnóstico, se é localizado ou metastático, ao tratamento realizado, à idade do paciente e à presença ou não de comorbidades. Assim a **sobrevida no CCRC** depende de sua classificação e da presença de metástase, sendo de quase **90% em tumores iniciais e de 12% nos caso metastáticos**. Estima-se que os **pacientes com doença avançada**, ou seja, **que apresentam recorrência e/ou metástases têm expectativa de sobrevida em cinco anos de 2,7% a 9%**.

O tratamento de escolha para os doentes com câncer renal é a nefrectomia radical aberta, laparoscópica ou robótica, desde que haja clinicamente condições para o procedimento cirúrgico, tanto no paciente com doença local como metastática, pois nestes últimos a ressecção do tumor primário contribui para melhoria da sobrevida e da qualidade de vida. **Pacientes com doença avançada, podem ser tratados com imunoterapia ou com medicamentos que são dirigidos para alvos moleculares. A quimioterapia paliativa do CCR pode ser realizada com citocinas** (interferona alfa e interleucina-2), **citotóxicos** (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vinblastina), **antiangiogênicos** (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, **axitinibe** e bevacizumabe) e **inibidores da via de sinalização mTOR** (everolimo e tensirolimo).

O **axitinibe** é inibidor seletivo da tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (**VEGFR**)-1, **VEGFR-2 e VEGFR-3**. Tem indicação em bula ANVISA tratamento de pacientes adultos com CCR avançado de células claras após insucesso do tratamento sistêmico prévio com sunitinibe ou citocina, na posologia diária de 5mg de 12/12 horas. Seus efeitos colaterais são hipotireoidismo, redução do apetite, cefaleia, hipertensão, hemorragia, dispneia, tosse, disfonia, diarreia, vômitos, náusea, dor abdominal, estomatite, artralgia,

distúrbios da pele e do tecido subcutâneo, proteinúria e redução do peso. No CCR é usado em associação ao pembrolizumabe, também da classe dos antiangiogênicos. É um anticorpo monoclonal humanizado seletivo (imunoglobulina kappa IgG4) desenhado para bloquear a interação entre a PD-1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2. Tem indicação aprovada pela ANVISA em combinação com axitinibe, para o tratamento de primeira linha no CCR avançado ou metastático em pacientes com a presença positiva de expressão de PD-L1.

Há revisões sistemáticas, com metanálises de ensaios clínicos randomizados, comparando a eficácia e a segurança dos diferentes tratamentos de primeira linha, para o CCRCm, incluem antiangiogênicos como o sunitinibe, pazopanibe, axitinibe, além de outras terapias-alvo, como os inibidores da via de sinalização mTOR, em diferentes comparações. Alguns estudos mostraram que a sobrevida livre de progressão atingiu uma mediana de 8,4 meses com o tratamento com pazopanibe e mediana de 9,5 meses com o tratamento com sunitinibe; e mediana de SG foi de 28,4 meses no grupo pazopanibe e 29,3 meses no grupo sunitinibe. Os dados demonstraram que sunitinibe e pazopanibe apresentaram maior TR em comparação com o bevacizumabe em adição à IFN- α , e sugerem uma superioridade do pazopanibe em relação ao sunitinibe, quanto à esse desfecho. Também demonstraram ausência de diferenças estatisticamente significantes para SLP e eventos adversos graves, entre todos os tratamentos avaliados (sunitinibe, pazopanibe, axitinibe, bevacizumabe, interleucina, tivozanibe, sorafenibe e temsirolimus). Em novembro de 2020, a ESMO atualizou seu algoritmo incluindo a associação de cabozantinibe e nivolumabe no tratamento de primeira linha também para todos os grupos de risco, conforme resultados do por existir demonstração de aumento de SG e SLP quando comparado a sunitinibe (Nível de evidencia 1 e grau de recomendação A). Também considera o uso de nivolumabe e ipilimumabe no tratamento de primeira linha para pacientes do grupo de risco intermediário/alto (Nível de

evidencia 1 e grau de recomendação A), assim como o **pembrolizumabe + axitinibe** (Nível de evidencia 1, grau de recomendação A), sendo o uso de **sunitinibe** ou **pazopanibe** é considerado alternativa possível em todos os grupos de risco quando não é possível ou há contraindicação a opções anteriores de primeira linha (Nível de evidencia 1 e grau de recomendação A). A evidência clínica da associação **pembrolizumabe/axitinibe** foi obtida do KEYNOTE - 426, um ensaio clínico aberto, randomizado e de fase 3 que comparou a associação com **sunitinibe** (acompanhamento médio de 12,8 meses) e que estimou a sobrevida de 39 meses com uso desta associação. As medidas de desfecho primárias foram também sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Conclui-se que a associação foi mais eficaz do que o **sunitinibe** para os desfechos avaliados, mas os dados são imaturos. A certeza destas evidências foi classificada como muito baixa a moderada. Já nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), para pacientes com doença avançada, mas com risco baixo, a monoterapia pode ser considerada com os medicamentos **pazopanibe** ou **sunitinibe** (Nível de evidencia 1, grau de recomendação A), assim como vigilância ativa nos casos assintomáticos e baixo volume de doença (Nível de evidencia 2 e grau de recomendação B). Porém, para pacientes com carga tumoral mais extensa, sintomáticos ou com progressão rápida, caracterizando risco intermediário ou alto, a combinação dos medicamentos **pembrolizumabe + axitinibe** (Nível de evidencia 1, grau de recomendação A), **nivolumabe + ipilimumabe**, **axitinibe + avelumabe** ou **nivolumabe + cabozantinibe** são geralmente preferidas. O plenário da CONITEC, em sua 100ª Reunião Ordinária realizada no dia 05 de agosto de 2021, **deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação de axitinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe para tratamento de primeira linha de CCRC**. O plenário considerou a evidência clínica do estudo **pembrolizumabe/axitinibe**, porém, devido à imaturidade dos dados, a

certeza destas evidências foi classificada como muito baixa a moderada. Os ensaios clínicos apresentaram de baixo a moderado risco de viés devido principalmente à ausência de cegamento, importante para desfechos de SLP e taxa de resposta objetiva incertezas por incluírem uma população heterogênea, diferentes números de participantes e esquemas de tratamentos entre as tecnologias avaliada. Os benefícios destes medicamentos foram estimados em pacientes com CCRC avançado, portanto, nenhuma recomendação pode ser fornecida para os outros subtipos da doença. Embora o tratamento 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. O guideline da ESMO recomenda o uso do pembrolizumabe + axitinibe como tratamento de primeira escolha para CCRCm. As Agências internacionais NICE não recomendou o pembrolizumabe/axitinibe para CCRC, a CADTH recomenda condicionamento o reembolso do axitinibe/ pembrolizumabe se a relação de custo-efetividade for para um nível aceitável e a agência escocesa SMC recomendou o pembrolizumabe/axitinibe com o tratamento sujeito a interrupção clínica de dois anos..

No SUS os procedimentos para tratamento do CCRC estão disponíveis na tabela do SIGTAB, sendo os radio e quimioterápicos reunidos no Grupo 03, Subgrupo 04, código 03.04.02.016-8 – Quimioterapia do câncer renal avançado. O financiamento de medicamentos oncológicos ocorre por sua inclusão na APAC-SIA do SUS, oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia, e são ressarcidos pelo Ministério da Saúde. O seguinte procedimento da disponível para a quimioterapia paliativa de adultos com CCRC. As drogas disponíveis incluem: **citocinas** (interferona alfa e interleucina-2), **citotóxicos** (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vinblastina) e os **antiangiogênicos** (sunitinibe, sorafenibe e

pazopanibe), sendo o sunitinibe e o pazopanibe consideradas as drogas como tratamentos de primeira linha de CCRC nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma de células renais de 2022 e a CONITEC diante do custo-efetividade não aceitável para o SUS e a muito baixa a moderada certeza destas evidências não recomendam o uso de axitine + pembroluzumabe.

É importante destacar que se a despeito da baixa qualidade dos dados enviados, o caso em tela trata-se de doença avançada sem possibilidade de cura a despeito de qualquer alternativa terapêutica com altas taxas de recidiva em curto prazo de tempo e que as evidências existentes mostram projeções em ensaio clínico de taxa de sobrevida de 39 meses, mas que o próprio ensaio destaca que os resultados devem ser avaliados com cautela. O uso mesmo que individual de drogas que não podem resultar em cura do paciente não são custo-efetivas ao sistemas de saúde, como referido acima e devem ser avaliados a luz de um sistema, no caso o SUS que tem como base a equidade e recursos finitos.

IV – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias - CONITEC. Relatório de recomendação nº 404. Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático. Brasília, Dezembro/2018. 59p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf.
2. Coppin CP, Le L, Wilt TJ, Kollmannsberger C. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No: CD006017. Disponível em: [DOI:10.1002/ 14651858.CD006017.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006017.pub2).
3. Hofmann F, Hwang EC, Lam TBL, Bex A, Yuan Y, Marconi LSO, Ljungberg

B. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2020; Issue 10. Art. No: CD0 12796. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012796.pub2/epdf/full>.

4. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, Greco F, Seliger B. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017; Issue 5. Art. No: CD011673. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011673.pub2/epdf/full>.

5. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação nº 660 Agosto/2021. Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. Brasília, 2021. 111p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210830_Relatorio_660_Pembrolizumabe_Axitinibe_Ipilimumabe_Nivolumabe_CCR_1_linha_Final.pdf.

6. Ministério da Saude. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 20, de 27 de outubro de 2022. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília. Outubro de 2022. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220601_DDT_CCR_CP_38.pdf.

7. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 30.11.2020. Disponível em: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-3>

8. Rini BI, plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F,

Alekseev B, Soulières Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RS, Chen M, Atkins M, Powles T, for the KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. **N Engl J Med.** 2019;380(12):1116-27. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1816714>.

9. Fay AP, Bastos DA, Oliveira FNG, Morbeck I, Trindade KM. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – Rim. Diretrizes 2021 – Atualização. 2021. Disponível em: <https://www.sboc.org.br/images/18.-Diretrizes-SBOC-2021---Rim-FINAL.pdf>.

10. B Escudier, C Porta, M Schmidinger, N Rioux-Leclercq, A Bex, V Khoo, V Gruenwald, S Gillessen, A Horwich. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Ann Oncol.** 2019;30:706-20. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534\(19\)31157-3](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(19)31157-3).

11. Aldin A, Besiroglu B, Adams A, Monsef I, Piechotta V, Tomlinson E, Hornbach C, Dressen N, Goldkuhle M, Maisch P, Dahm P, Heidenreich A, Skoetz N. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** 2023; Issue 5. Art No: CD013798. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013798.pub2/pdf/abstract>.

12. Hofmann F, Hwang EC, Lam TBL, Bex A, Yuan Y, Marconi LSO, Ljungberg B. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2020; Issue 10. Art No: CD012796. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012796.pub2/pdf/abstract>.

V - DATA:

10/07/2026 NATJUS - TJMG