

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Única

COMARCA: Cláudio

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0005653

IDADE: 69 anos

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: C64.1

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Pazobanibe

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Diagnóstico de câncer de rim esquerdo (carcinoma). Foi submetido à nefrectomia esquerda. Posteriormente foi submetida à metastasectomia por recidiva em região do psoas. Exames de imagens mostram metástases ósseas disseminadas.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRF 12.849 e CRMMG 20.527

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Despacho de ID n. Considerando a divergência entre o relatório médico de ID 10222924354 e a nota técnica de ID 10171719251, no que tange aos medicamentos substitutos alternativos no Sistema único de Saúde, quais sejam: Nivolumabe + ipilimumabe, Pembrolizumabe-lenvatinibe, Pembrolizumabe-axitinibe e Cabozantinibe + Nivolumabe, terem ou não o mesmo princípio ativo do medicamento pleiteado, determino, com urgência, que seja oficiado ao Nats-Jus TJMG para que proceda a elaboração de Nota Técnica acerca do medicamento Pazopanibe (Votrient), para fins de esclarecimentos.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme os relatórios médicos datados de 12/12/2023, 02/02/2024 e 07/05/2024, trata-se de paciente ETO, de **69 anos com diagnóstico carcinoma de rim esquerdo**. Submetida a **nefrectomia esquerda**, porém **com recidiva em região do psoas**. Realizada **metastesectomia**, mas **apresentando metástase ósseas disseminadas** ao exame de imagem.

Indicado, urgente, pazopaibe 800mg 1 comprimido/dia, até resposta máxima ou toxicidade relacionada. Medicação aprovada pela ANVISA e mas não faz parte do CACON/SUS. As outras opções de tratamento de primeira linha (interleucina-2, interferon, bevacizumabe, sunitinibe) possuem toxidade muito importante, não demonstram superioridade em relação o pazopanibe e não são disponibilizadas no SUS. Ademais as drogas Nivolumabe + ipilimumambe, Pembrolizumabe-lenvatinibe, Pembrolizumabe-axitinibe e Cabozantinibe + Nivolumabe, não tem o mesmo princípio ativo e são mais dispendiosas. Trata-se de lesão expansiva de crescimento acelerado, cujo resultado do tratamento depende de muitas variáveis. O não uso do pazopanibe tira do paciente quaisquer chances de reestabelecimento, com perdas irreversíveis, progressão da doença e óbito. Teve seu pedido negado pela Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Cláudio alegando que o medicamento não pertence a RENAME e nem nos anexos da RENAME.

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**. 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

permitted differential diagnosis between benign and malignant tumors and the determination of the histological type of the tumor. Other complementary exams that score prognostic and assist in therapeutic planning, include clinical evaluation with emphasis on cardio-respiratory, hemogram with emphasis on presence of erythrocytes; C-reactive protein and sedimentation rate; urea, creatinine, liver function tests, corrected calcium for hypoalbuminemia, alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase. **A evidence of elevation of C-reactive protein, sedimentation rate, neutrophils, platelets and the ratio neutrophils/lymphocytes can identify patients with a worse prognosis.** However, the prognosis is more related to the stage of the disease, whether localized or metastatic, the treatment performed, the patient's age and the presence or absence of comorbidities. **Asymptomatic patients generally have a better prognosis of the disease in relation to individuals diagnosed with the onset of symptoms.** Thus, the survival of patients with CCR depends on its classification and the presence of metastasis, being almost **90% in initial tumors and 12% in metastatic cases.** It is estimated that **patients with advanced disease, or rather, those who present recurrence and/or metastases have a five-year survival expectation of 2.7% to 9%.**

There is no evidence of sufficient quality to recommend the screening of renal tumors in asymptomatic patients. Basic Attention has an essential character for a better therapeutic and prognostic result of cases by quickly referring patients with suspicion of renal tumor, who present risk factors or disease in its initial stage. Patients with a diagnosis of CCR should be treated in hospitals equipped with oncology with sufficient technological support to diagnose, treat and follow up the case.

The choice of treatment for patients with renal cancer is 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. 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. 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 irressecável 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 CRC 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 das terapias-alvo. Seus 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, úlceras gastrointestinais, estomatite, dispepsia e vômito); **cardiovasculares** (insuficiência cardíaca), **renais** (proteinúria), **hematológicos** (tromboses e hemorragias), **cura deficiente de feridas, infecções graves, hipotireoidismo, hepatotoxicidade e alterações dermatológicas.**

O pazopanibe é um medicamento usado no tratamento do câncer da classe dos antiangiogênicos. É um potente inibidor multialvo da tirosinoquinase de receptores dos fatores de crescimento endotelial vascular 1, 2 e 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), dos fatores de crescimento derivados de plaquetas α e β (PDGFR- α e PDGFR- β) e do receptor do fator de célula-tronco (c-KIT). Indicado pela ANVISA para tratamento do CCR avançado e/ou metastático no tratamento de primeira-linha e para doentes previamente tratados com citocinas e no sarcoma de partes moles (STS): subtipos específicos de sarcoma de partes moles avançado que receberam quimioterapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após a terapia neoadjuvante ou adjuvante. **Há revisões sistemáticas, com metanálises de ensaios clínicos randomizados, comparando a eficácia e a segurança dos diferentes tratamentos de primeira linha, para o CCR 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). 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 e 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 e 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 CCR**. 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 **incluir 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**. As **Agências internacionais National Institute for Health and Care Excellence (NICE) não recomendou o pembrolizumabe/axitinibe para CCR**, a **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda condicionalmente o reembolso do pembrolizumabe/axitinibe 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 CCR: - 03.04.02.016-8 – Quimioterapia do câncer renal avançado.

As drogas disponíveis incluem: **citocinas** (interferona alfa e interleucina-2), **citotóxicos** (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina) e os **antiangiogênicos** (sunitinibe, sorafenibe e pazopanibe que foram os primeiros agentes antiangiogênicos aprovados no Brasil para tratamento de pacientes com CRCC 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. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) em sua 72ª reunião ordinária, nos dias 07 e 08/novembro de 2018, deliberou, por unanimidade, a recomendação de incorporar o cloridrato de pazopanibe e do malato de sunitinibe para CCR de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS. Nesse contexto a CONITEC

reconheceu que o valor ressarcido pelo procedimento APAC é insuficiente para a utilização de medicamentos como sunitinibe e pazopanibe, para o tratamento do CCR metastático pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia.

Conclusão: O caso em tela refere a paciente de **69 anos com carcinoma de rim esquerdo**. Submetida a **nefrectomia esquerda**, porém **com recidiva em região do psoas**. Realizada **metastesectomia**, mas apresentando **mestástase ósseas disseminadas** ao exame de imagem. **Indicado, urgente, pazopanibe 800mg 1 comprimido/dia, até resposta máxima ou toxicidade relacionada**. **Medicação aprovada pela ANVISA e mas não faz parte do CACON/SUS**. **As outras opções de tratamento de primeira linha (interleucina-2, interferon, bevacizumabe, sunitinibe) possuem toxidade muito importante, não demonstram superioridade em relação o pazopanibe e não são disponibilizadas no SUS**. **Ademais as drogas Nivolumabe + ipilimumambe, Pembrolizumabe-lenvatinibe, Pembrolizumabe-axitinibe e Cabozantinibe + Nivolumabe, não tem o mesmo princípio ativo e são mais dispendiosas**. **Trata-se de lesão expansiva de crescimento acelerado, cujo resultado do tratamento depende de muitas variáveis**. **O não uso do pazopanibe tira do paciente quaisquer chances de reestabelecimento, com perdas irreversíveis, progressão da doença e óbito**. **Teve seu pedido negado pela Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Cláudio alegando que o medicamento não pertence a RENAME e nem nos anexos da RENAME**.

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 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, 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, já que nestes últimos a ressecção do tumor primário contribui para melhoria da qualidade de vida e da sobrevida. **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, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo).**

O **pazopanibe** é um medicamento usado no tratamento do câncer da classe dos antiangiogênicos. É um potente inibidor multialvo da tirosinoquinase de VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, dos PDGFR- α e PDGFR- β e c-KIT. Indicado pela ANVISA para tratamento do CCR avançado e/ou metastático no tratamento de primeira-linha e para doentes previamente tratados com citocinas e no sarcoma de partes moles (STS): subtipos específicos com lesão avançada que receberam quimioterapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após a terapia neoadjuvante ou adjuvante.

No SUS os procedimentos para tratamento do CCR 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 CCR. As drogas disponíveis incluem: **citocinas** (interferona alfa e interleucina-2), **citotóxicos** (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina) e os **antiangiogênicos** (**sunitinibe**, sorafenibe e **pazopanibe**) 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. A CONITEC deliberou, por unanimidade, a recomendação de incorporar o cloridrato de pazopanibe e do malato de sunitinibe para CRCC metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência do SUS. Nesse contexto a CONITEC reconheceu que o valor ressarcido pelo procedimento APAC é insuficiente para a utilização de medicamentos como sunitinibe e pazopanibe, para o tratamento do CCR metastático pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia. A prescrição de pazopanibe foi substituída pela de sunitinibe em dezembro de 2023, droga disponível no COR, já que as mesmas são da mesma classe que não há diferenças estatisticamente significantes para SLP e eventos adversos graves, entre estas drogas.

Vale ressaltar que não foi referido o tipo de tumor do paciente nem seu risco, porém estudos demonstram sobrevida livre de progressão de **8,4 meses com pazopanibe** (IC 95%, 8,3 a 10,9) e **9,5 meses 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 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). 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). Já nas diretrizes da 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 e 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 e grau de recomendação A), nivolumabe + ipilimumabe, axitinibe + avelumabe ou nivolumabe + cabozantinibe são geralmente preferidas. O plenário da CONITEC, em sua 100^a 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 CCR. 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 e 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. As Agências internacionais NICE não recomendou o pembrolizumabe/axitinibe para CCR, a CADTH recomenda condicionalmente o reembolso do pembrolizumabe/axitinibe se a relação de custoefetividade for para um nível aceitável e a SMC recomendou o pembrolizumabe/axitinibe com o tratamento sujeito a interrupção clínica de dois anos.

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_SunitinibePazopanibe_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 saúde. 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. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumabe with

axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance Published: 30 September 2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta650/resources/pembrolizumab-with-axitinib-for-untreated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82609191936709>.

8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan Canadian Oncology Review. Final Recommendation for Pembrolizumab (Keytruda) for Renal Cell Carcinoma RCC. pERC Meeting: January 16, 2020; Reconsideration Meeting March 19, 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10185Pembrolizumab_RCC_fnRec_2020-03-31_ApprovedpERCChair_Post02Apr2020_final.pdf.

9. 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>

10. 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>.

11. 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>.

12. B Escudier, C Porta, M Schmidinger, N Rioux-Leclercq, A Bex, V Khoo, V Gruenewald, 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](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(19)

31157-3

V - DATA:

19/05/2024 NATJUS - TJMG