

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Itabira

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003758

IDADE: 57 anos

Sexo: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 C 64

PEDIDO DA AÇÃO: Sunitinibe

FINALIDADE / INDICAÇÃO:

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 40.452

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1- Os medicamentos são eficazes para o tratamento do autor ? 2- Existe alternativa terapêutica no SUS para moléstia do autor

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente JAS, **57 anos com diagnóstico câncer renal grave e avançado, com prognóstico ruim. Opções terapêuticas limitadas** e descartado o uso de imunoglobulina. **Necessita** do uso de **sunitinibe** via oral 50mg dia durante 4 semanas e a cada 6 semanas **por tempo indeterminado, para aumentar sobrevida baixa e qualidade de vida.**

O carcinoma de células renais (CCR), conhecido também como **adenocarcinoma de células renais, é o tipo mais comum de câncer de rim câncer renal** 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 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. 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, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo). 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 CRCC 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 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 sunitinibe é um medicamento usado no tratamento do câncer da classe dos antiangiogênicos. Apresenta como principal alvo, o crescimento endotelial vascular, por via do receptor desse crescimento, inibindo acima a angiogênese tumoral, resultando no impedimento direto do crescimento das células de tumorais. Esta atividade é alcançada via inibição do receptor da enzima tirosina kinase, com consequente inibição do fator de crescimento angiogênico (cujá sigla em inglês é VEGFR). Demonstrou capacidade de inibir o crescimento do tumor, causar diminuição do tumor, e/ou inibir a progressão do câncer metastático. Seu uso clínico, assim como o sorafenibe, está relacionado a melhora clínica em pacientes com câncer renal, carcinoma hepatocelular e tumores estromais, de modo que tem sido avaliado, na terapêutica de mais de 20 tipos diferentes de cânceres em mais de 300 ensaios clínicos protocolados. **Revisão da Cochrane de 2018, mostrou que quando comparado com a monoterapia com interferon alfa, o**

sunitinibe oral melhorou os resultados múltiplos, incluindo a sobrevida global (18% de redução do risco de morte; sobrevida média melhorou de 21,8 para 26,4 meses, $P = 0,049$) em pacientes com prognóstico predominantemente bom ou moderado. Também mostrou que após a progressão da doença de células claras na terapia prévia com citocinas, o sorafenibe oral resulta em melhor qualidade de vida do que o placebo. Esta revisão concluiu que vários agentes com alvos moleculares específicos demonstraram benefícios clinicamente úteis sobre o interferon alfa e também após a terapia com citocinas ou anti-angiogênese inicial, sendo necessário mais pesquisas para estabelecer completamente o papel dos agentes direcionados nessa condição. **Vale destacar que no entanto, a diferença de sobrevida é de 4 meses e que não há evidência científica de que o uso do medicamento sunitinibe proporcione chance de cura para portadores de câncer renal metastático.** 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 revelaram **ausência de diferenças estatisticamente significantes para SLP e eventos adversos graves, entre todos os tratamentos avaliados** (sunitinibe, axitinibe, bevacizumabe, interleucina, tivozanibe, pazopanibe, sorafenibe e temsirolimus. Sunitinibe e pazopanibe apresentaram melhor taxa de resposta do que bevacizumabe combinado com IFN- α e **houve evidências sugestivas da superioridade do pazopanibe em relação ao sunitinibe em termos de taxa de resposta**.

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 de 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: caso em tela trata-se de paciente de 57 anos com câncer renal grave e avançado, com prognóstico ruim. Opções terapêuticas limitadas sendo descartado o uso de imunoglobulina. Necessita de sunitinibe oral 50mg/dia por 4 semanas, a cada 6 semanas por tempo indeterminado, para aumentar sobrevida baixa e qualidade de vida.

Vale destacar que o próprio médico solicitante no relatório descreve o caso como doença grave, avançada com prognóstico ruim, poucas opções terapêuticas e que a terapêutica proposta tem por objetivo aumentar a sobrevida (baixa) e a qualidade de vida. Nestes casos, o doente já tem um prognóstico de tempo de vida reduzido e o sunitinibe não tem a capacidade de alterá-lo. A literatura descreve que não há evidência científica de que o uso do medicamento sunitinibe proporcione chance de cura no câncer renal metastático.

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, e a SBOC, os medicamentos sunitinibe e pazopanibe são atualmente os mais utilizados. 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.

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.: CD012796. 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. Papadaxis MA & Mcphee SJ. Currents Medical Diagnosis & Treatment 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

V - DATA:

16/10/2023 NATJUS - TJMG