

Nota Técnica 94943

Data de conclusão: 12/09/2022 17:37:43

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 94943

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

Diagnóstico: Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PEMBROLIZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: pembrolizumabe 200mg contínuo. Aplicar EV a cada 3 semanas por até 24 meses. Axitinibe 5mg uso contínuo, tomar 1 cp VO de 12/12h por tempo indeterminado.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: destaca-se que os agentes antiangiogênicos sunitinibe e pazopanibe foram recentemente avaliados pela CONITEC com recomendação favorável a sua incorporação ao SUS [\(5\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal, que é um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (chamada antígeno), que se encontra em determinadas células do organismo. O pembrolizumabe bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral. Trata-se de um medicamento administrado por via endovenosa. Por sua vez, o axitinibe é um inibidor, potente e seletivo, da tirosina-quinase do receptor do receptor do VEGF (vascular endothelial growth factor). Com isso, promove a redução da proliferação do tumor. É administrado por via oral.

A combinação de pembrolizumabe com axitinibe foi avaliada recentemente no tratamento de carcinoma de células claras de rim metastático (7–9). O estudo KEYNOTE-426, publicado em 2019, é um ensaio clínico randomizado de fase 3 e aberto incluiu 861 pacientes com diagnóstico de carcinoma de células claras de rim metastático, sem tratamentos prévios e com boa reserva funcional (ECOG 0-1) (9). Os participantes foram randomizados em dois grupos: um grupo recebeu pembrolizumabe (200 mg) por via intravenosa uma vez a cada 3 semanas em combinação com axitinibe (5 mg) por via oral duas vezes ao dia (n=432) e o outro grupo foi tratado com sunitinibe (50 mg) por via oral uma vez ao dia durante as primeiras 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (n=429). Sunitinibe é um medicamento quimioterápico, cuja incorporação ao SUS foi recentemente recomendada pela CONITEC (5). Os desfechos principais foram sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença. Depois de 12 meses de seguimento, 89,9% (IC95% 86,4 a 92,4) dos pacientes tratados com pembrolizumabe-axitinibe estavam vivos em comparação com 78,3% (IC95% 73,8 a 82,1) dos pacientes tratados com sunitinibe (HR para morte de 0,53, IC95% 0,38 a 0,74; P<0,0001). Não foi alcançada mediana de sobrevida global em nenhum dos grupos; contudo, a mediana de sobrevida livre de progressão da doença foi de 15,1 meses (IC95% 12,6 a 17,7) no grupo pembrolizumabe-axitinibe e de 11,1 meses (IC95% 8,7 a 12,5) no grupo sunitinibe (HR para progressão da doença ou morte 0,69, IC95% 0,57 a 0,84; P<0,001). Eventos adversos moderados a graves foram mais frequentes no grupo pembrolizumabe-axitinibe (75,8% vs. 70,6%). Onze pacientes (2,6%) morreram em decorrência de eventos adversos em comparação a 15 pacientes (3,5%) no grupo de sunitinibe. Dentre eles, 4 (0,9%) morreram de eventos adversos relacionados ao tratamento, mais precisamente de miastenia gravis, de miocardite, de fasciite necrotizante e de pneumonite.

Buscando avaliar a eficácia e a segurança da combinação pembrolizumabe-axitinibe em longo prazo, foi publicado em novembro de 2020 ensaio clínico randomizado, de fase 3, aberto, multicêntrico e internacional (10). Depois de um acompanhamento médio de 30,6 meses, a combinação pembrolizumabe-axitinibe prolongou sobrevida global (mediana não alcançada com pembrolizumabe-axitinibe vs. 35,7 meses com sunitinibe; HR 0,68, IC95% 0,55 a 0,85; P=0,0003) e sobrevida livre de progressão da doença (15,4 vs. 11,1 meses; HR 0,71, IC95% 0,60 a 0,84; P<0,0001). Os eventos adversos moderados a graves mais frequentes foram hipertensão (22% no grupo pembrolizumabe-axitinibe vs. 20% no grupo sunitinibe), aumento da enzima hepática alanina aminotransferase (13% no grupo pembrolizumabe-axitinibe vs. 3% no grupo sunitinibe) e diarreia (11% no grupo pembrolizumabe-axitinibe vs. 5% no grupo sunitinibe).

Por sua vez, uma revisão sistemática com metanálise em rede comparou a eficácia e a

segurança de fármacos utilizados na quimioterapia paliativa de primeira linha para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma de células claras de rim metastático (11). Foram identificados doze ensaios clínicos randomizados. Comparado com sunitinibe, as combinações nivolumabe-ipilimumabe e pembrolizumabe-axitinibe prolongam a sobrevida livre de progressão da doença e a sobrevida global.

Não foram encontrados estudos que avaliem a custo-efetividade do esquema pleiteado pelo caso em tela adequada à realidade brasileira. Dada a eficácia da combinação de pembrolizumabe com axitinibe, que se mostrou superior à alternativa disponível pelo SUS, sunitinibe, é digna de nota comparação de custo. Considerando-se a posologia de sunitinibe de 50 mg/dia em ciclos de quatro semanas, totalizando nove ciclos ao ano, tem-se o custo anual de R\$ 174.372,39. Ou seja, a associação de pembrolizumabe com axitinibe apresenta custo quatro vezes superior ao custo do sunitinibe.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido analisou a custo-efetividade da combinação de pembrolizumabe com axitinibe no tratamento de primeira linha de carcinoma de células claras de rim metastático (12). Nesse contexto, o NICE não recomendou o reembolso do pembrolizumabe-axitinibe. Justificou-se pela inexistência de evidências de longo prazo, que possibilitariam a adequada estimativa de custo-efetividade. Em acréscimo, frisou-se que, mesmo que a incerteza sobre sua eficácia seja reduzida, é improvável que a combinação venha a alcançar uma relação custo-benefício dentro dos limiares aceitáveis pelo NICE. Nessa linha, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) indicou a possibilidade de reembolso da combinação de pembrolizumabe com axitinibe após fornecimento de dados que embasem o cálculo de custo-efetividade (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho em sobrevida global em comparação à alternativa recentemente incorporada ao SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o uso da combinação de pembrolizumabe com axitinibe em pacientes com carcinoma renal metastático, como o caso em tela, representa ganho em sobrevida livre de progressão e em sobrevida global.

Entretanto, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. A relação de custo-efetividade da combinação de pembrolizumabe com axitinibe inviabiliza não apenas sua incorporação ao sistemas de saúde, mas tolhe demandas individuais como esta que se lê, uma vez que representa a captura de seis vezes o valor do limiar de custo-efetividade, que foi definido em três vezes o valor do PIB per capita brasileiro.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:** 1. Atkins MB, Choueiri TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. UpToDate Retrieved June. 2016;9.
2. DynaMed. Renal Cell Carcinoma [Internet]. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma>
3. Choueiri TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. Uptodate; 2018.
4. George D. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma. UpToDate. 2020;
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático [Internet]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
7. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18(11):1483–92.
8. Procopio G, Nichetti F, Verzoni E. Pembrolizumab plus axitinib: another step ahead in advanced renal cell carcinoma. Lancet Oncol. 2020;
9. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(12):1116–27.
10. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(12):1563–73.
11. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Xiang YY, et al. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2019;2(6):708–15.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta650>
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pembrolizumab (Keytruda) for Renal Cell Carcinoma [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10185PembrolizumabRCC_fnRec_2020-03-31_ApprovedpERCChair_Post02Apr2020_final.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, LAUDO10, Página 2), o caso em tela possui diagnóstico de adenocarcinoma renal. O diagnóstico deu-se, em dezembro de 2021, na vigência de metástase hepática e pulmonar. Pleiteia o tratamento quimioterápico paliativo de primeira linha com os fármacos pembrolizumabe e axitinibe.

Brevemente, o carcinoma de células renais é o tipo mais comum de neoplasia de rim, sendo responsável por cerca de 3,8% das neoplasias diagnosticadas em adultos (1–3). A

quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com múltiplos quimioterápicos, como citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluorouracilo, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo) [\(2,4–6\)](#). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e de quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide.