

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. Rodrigo Fernando Di Gioia Colosimo

**PROCESSO Nº.:** 50016804920218130522

**CÂMARA/VARA:** Vara Única

**COMARCA:** Porteirinha

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** NS

**IDADE:** 64 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Pembrolizumabe 100 mg, Axitinibe 05 mg

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C 64

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção de terapêutica sistêmica paliativa de primeira linha (imunoterapia e terapia-alvo), para o tratamento do carcinoma de células renais

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 37040

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2022.0002744

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicite-se Parecer Técnico do NAT-JUS do Egrégio Tribunal de Justiça, a respeito do medicamento cujo fornecimento se pretende neste feito.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna do rim localmente avançada, estágio atual IV, com metástases em suprarenal, linfonodo, e mediastino. Consta que o paciente foi submetido a tratamento cirúrgico em 2018, que evoluiu com recidivas em 2019 e 2020, sendo novamente submetido à intervenções cirúrgicas. No momento, paciente com rim único, sem proposta de realização de nova intervenção / tratamento cirúrgico.

Foi proposto tratamento paliativo com a combinação de imunoterapia e terapia-alvo, com o uso de pembrolizumabe 200 mg endovenoso a cada 21 dias, associado ao uso de axitinibe 05 mg um comprimido a cada 12 horas, até máxima resposta ou progressão da doença. Não foi informado o

diagnóstico histológico, a classificação prognóstica e a capacidade funcional atual do paciente.

Os carcinomas de células renais (CCR), que se originam no córtex renal, constituem 80 a 85% das neoplasias renais primárias. Corresponde a cerca de 3% de todos os tipos de câncer em adultos no mundo inteiro, tendo uma maior incidência nos países ocidentais. Ele é o sétimo câncer mais comum em homens e o nono mais frequente entre as mulheres.

*“O carcinoma de células renais (CCR), também conhecido como câncer de células renais ou adenocarcinoma de células renais, é o tipo mais comum de câncer de rim. Entre 80% e 90% dos cânceres de rim são CCR. Existem vários subtipos de CCR, identificadas por meio das células cancerosas visualizadas ao microscópio, entre eles o convencional ou de células claras (com uma prevalência de 70% a 75%), o papilar (10%) e o cromofóbico (5%). Os demais são considerados muito raros, com uma prevalência abaixo de 1% para cada um deles. Saber o subtipo de CCR pode ser um fator na decisão sobre o tratamento e pode também ajudar o médico a determinar se o câncer pode ser devido a uma síndrome genética hereditária. Além disso, estes subtipos de CCR apresentam características morfológicas, genéticas e moleculares distintas, resultando em doenças de prognóstico variável. Os fatores de riscos de CCR estão relacionados com hábitos de vida (como o tabagismo e a obesidade), fatores exógenos (como a exposição ao cádmio e a alguns herbicidas), fatores genéticos e hereditários, hipertensão e doença renal avançada, dentre outros”.<sup>6</sup>*

*“Fatores clínicos (capacidade funcional – performance status/PS, níveis sanguíneos de hemoglobina, cálcio e desidrogenase láctica), anatômicos (classificação TNM) e histopatológicos (grau histológico – Fuhrman, tipo histopatológico, presença de componente sarcomatoide, invasão microvascular, invasão capsular, necrose tumoral e invasão do sistema coletor) influenciam o prognóstico dos doentes com câncer renal e devem ser registrados por ocasião do diagnóstico”.<sup>1</sup> “O componente sarcomatoide pode ser encontrado em qualquer subtipo de carcinoma de rim, tanto células claras*

quanto não-células claras. Ele pode ocorrer em cerca de 10-20% dos casos de carcinoma de rim avançado. Comumente, o prognóstico desses pacientes é significativamente pior”.<sup>2</sup>

“A presença de evidência laboratorial de inflamação sistêmica, traduzida por elevação da velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa aumentada no soro, neutrofilia, plaquetose e razão neutrófilos/linfócitos elevada no hemograma, pode identificar de modo independente, pacientes de pior prognóstico”.<sup>1</sup>

“Os estágios do CCR variam de I a IV, ou de localizado a metastático (quando tem o aparecimento de lesões cancerígenas além do rim). A sobrevivência do paciente é altamente dependente do estágio no momento do diagnóstico. No estágio I, em que a doença está localizada, as chances de o paciente sobreviver em até cinco anos é de 93%. Nos estágios II e III, quando a doença começa a afetar os linfonodos (pequenas estruturas que contém células do sistema imunológico) localizados próximo ao rim, a expectativa de sobrevivência do paciente em cinco anos é de 72,5%. Já no estágio IV, quando a doença se espalha pelo organismo, a chance de sobrevivência, em cinco anos, é de apenas 12%. Cerca de um terço dos casos são diagnosticados já no estágio IV e cerca de 20% a 50% progredem para doença metastática apesar do tratamento cirúrgico”.<sup>5</sup>

O tratamento sistêmico deve ser definido após diagnóstico histológico, e classificação prognóstica do paciente. “O prognóstico do câncer renal é variável e está relacionado com o estágio da doença no momento do diagnóstico, se localizado ou se metastático, do tratamento realizado a partir do diagnóstico, da idade do paciente e da presença ou não de comorbidades”.<sup>6</sup>

#### Estratificação prognóstica (UISS)

##### Grupamento de Risco (IMDC ou MSKCC):

- Risco Baixo: nenhum fator prognóstico adverso presente.
- Risco Intermediário: um ou dois fatores prognósticos adversos presentes.
- Risco Alto: três ou mais fatores prognósticos adversos presentes.

Grupo de pacientes	Grupo prognóstico	Estágio T	Grau de Fuhrman	ECOG PS	Sobrevida câncer específica em 5 anos
Doença metastática	Risco baixo	N1M0	Qualquer	Qualquer	32%
		N2M0/M1	1-2	0	
	Risco intermediário	N2M0/M1	1-2	>=1	19,5%
			3	0, 1 ou >	
			4	0	
	Risco alto	N2M0/M1	4	>=1	0

Fonte: Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2021.

A Pontuação do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC/Motzer) para carcinoma de células renais metastático (RCC). Prediz a sobrevida com base em dados clínicos e laboratoriais em pacientes com CCR metastático.

Critérios do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC):

- intervalo entre o diagnóstico e o tratamento sistêmico menor que 1 ano;
- índice de desempenho (Karnofsky-KPS) menor que 80%;
- desidrogenase láctica (DHL) maior que 1,5 vez o limite superior;
- cálcio sérico elevado (maior que limite superior, corrigido pela albumina);
- presença de anemia (hemoglobina menor que o limite inferior normal).

O Modelo de risco IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) para Carcinoma Metastático de Células Renais. Prediz a sobrevida em pacientes com carcinoma de células renais metastático, tratados com terapia sistêmica (também conhecidos como critérios de Heng).

Critérios do International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium (IMDC):

- intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento sistêmico menor que 1 ano;
- índice de desempenho (Karnofsky-KPS) menor que 80%;
- cálcio sérico elevado (maior que limite superior, corrigido pela albumina);
- presença de anemia (hemoglobina abaixo do limite inferior);
- neutrofilia (neutrófilos acima do limite superior);
- trombocitose (plaquetas acima do limite superior).

Em dezembro de 2018 a CONITEC emitiu um relatório de recomendação sobre o uso do malato de sunitinibe ou cloridrato de pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático, onde deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do cloridrato de pazopanibe e do malato de sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático. A terapêutica combinada sistêmica paliativa requerida (imunoterapia e terapia-alvo), para o tratamento do carcinoma de células renais, foi recentemente avaliada pela CONITEC.

De acordo com as diretrizes atuais de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, o tratamento paliativo de primeira linha com o uso de axitinibe 5 mg, via oral 2x/dia, continuamente, associado ao pembrolizumabe 200 mg endovenoso, a cada 3 semanas, está indicado para pacientes com carcinoma renal de células claras, avançado ou metastático, com grupo prognóstico de risco baixo, intermediário ou alto (MSKCC ou IMDC); e para o tratamento do Carcinoma renal de não-células claras (CCRncc), com componente sarcomatoide.

O pembrolizumabe é uma proteína que estimula o sistema imunológico a agir contra as células cancerígenas, e o axitinibe evita o crescimento descontrolado de vasos sanguíneos, o crescimento do tumor e que o câncer se espalhe para outras partes do corpo.

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, preconiza para os pacientes que não tem acesso a tratamento com imunoterapia baseada em anti-PD-1(PD-L1), pode-se considerar anti-VEGFR isolado. Alternativas disponíveis na rede pública.

- Cloridrato de Pazopanibe: 800 mg, VO, 1x/dia, continuamente (NE I/FR B);

- Malato de Sunitinibe:

Esquema 4/2: 50 mg, VO, 1x/dia, por 4 semanas, a cada 6 semanas (NE I/FR B);

Esquema 2/1: 50mg, VO, 1x/dia, por 2 semanas, a cada 3 semanas (NE II/FR B).

O estudo de fase III Keynote-426, financiado por Merck Sharp & Dohme; comparou o uso do Pembrolizumabe associado ao Axitinibe, versus tratamento padrão com Sunitinibe (disponível no SUS), para o tratamento do Carcinoma de Células Renais avançado, não tratado previamente.

O estudo mostrou que após acompanhamento médio de 12,8 meses, a porcentagem estimada de pacientes que estavam vivos em 12 meses foi de 89,9% no grupo pembrolizumabe-axitinibe e 78,3% no grupo sunitinibe, uma diferença de 11,6%. Para a sobrevida livre de progressão, a diferença média foi de 4 meses, entre o grupo pembrolizumabe-axitinibe (mediana de 15,1 meses) e o grupo sunitinibe (mediana de 11,1 meses).

A taxa de resposta objetiva foi de 59,3% no grupo pembrolizumabe-axitinibe e 35,7% no grupo sunitinibe. Eventos adversos de grau 3 ou superior, de qualquer causa foram similares entre os dois grupos, e numericamente maior no grupo pembrolizumabe-axitinibe (75,8%), que no grupo de pacientes do grupo sunitinibe (70,6%).

Em 2019 a ANVISA aprovou a associação de imunoterapia e terapia-alvo para o tratamento do carcinoma de células renais (CCR) metastático. A combinação do anticorpo monoclonal anti-PD1 pembrolizumabe (PMB), em dose de 200 mg a cada 3 semanas, ao inibidor de tirosina quinase anti-VEGFR axitinibe (AXT), em dose de 5 mg duas vezes ao dia, levou a ganho em sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (com diferença média de 04 meses, em relação à alternativa disponível na rede pública (malato de sunitinibe), em primeira linha para esses pacientes, independentemente do nível de expressão de PD-L1.

*“A Conitec analisou os estudos que trataram dos resultados esperados (eficácia), segurança e impacto orçamentário dessas associações de medicamentos, comparando-as aos demais recursos tecnológicos já disponíveis no SUS. Em pacientes de baixo risco, as associações não mostraram ser mais eficazes do que o sunitinibe em relação à sobrevida global (período durante o qual o paciente permanece vivo desde o diagnóstico da doença), a sobrevida livre de progressão (período em que, após a*

*realização de uma intervenção terapêutica, o quadro permanece estável) e a taxa de resposta objetiva (redução do tamanho do câncer). Já para os pacientes classificados com risco intermediário ou alto, as associações foram superiores ao sunitinibe em todos os desfechos (sobrevida global, sobrevivida livre de progresso e taxa de resposta objetiva). Com relação à segurança das associações, em geral, não foram diferentes do sunitinibe”.<sup>5</sup>*

*“Dados de probabilidade indicam que a associação entre o pembrolizumabe e o axitinibe é a melhor opção de tratamento para o desfecho de sobrevivida global e sobrevivida livre de progressão, mas essa análise deve ser vista com cuidado, pois os estudos incluíram uma população muito heterogênea, um diferente número de participantes e distintos esquemas de tratamento entre os medicamentos avaliados. É importante mencionar que os benefícios dos medicamentos avaliados foram estimados especificamente para pacientes com CCRm de células claras”.<sup>5</sup>*

A CONITEC, recomendou inicialmente a não incorporação da terapia combinada (pembrolizumabe + axitinibe). Esse tema foi discutido durante a 98ª reunião ordinária da Comissão, realizada nos dias 9 e 10 de junho de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou que, embora as associações dos medicamentos tenham 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 SUS.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

- 1) Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais.
- 2) Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Atualização, 2021.  
<https://www.s boc.org.br/images/18.-Diretrizes-SBOC-2021---Rim-FINAL.pdf>
- 3) [Pembrolizumabe mais axitinibe versus monoterapia com sunitinibe como tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais avançado \(KEYNOTE-426\): acompanhamento estendido de um estudo randomizado, aberto, de fase 3.](#) Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F,

Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. *Lancet Oncol.* 2020 dez;21(12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Epub 2020 23 de outubro. PMID:33284113 Ensaio Clínico.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284113/>

4) Portaria SCTIE/MS nº 55, de 25 de agosto de 2021. *Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, axitinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais.*

5) Relatório para Sociedade, nº 280, informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS. Pembrolizumabe, Axitinibe, Ipilimumabe e Nivolumabe para Tratamento de Primeira Linha de Câncer de Células Renais. CONITEC. Junho/2021.

6) Síntese de Evidências de 06/2017, CCATES. Nivolumabe para o tratamento do carcinoma de células renais avançado.

[http://www.ccates.org.br/content/\\_pdf/PUB\\_1492437642.pdf](http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492437642.pdf)

7) Pontuação do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC/Motzer) para carcinoma de células renais metastático (RCC).

<https://www.mdcalc.com/memorial-sloan-kettering-cancer-center-mskcc-motzer-score-metastatic-renal-cell-carcinoma-rcc>

8) Modelo de risco IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) para Carcinoma Metastático de Células Renais.

<https://www.mdcalc.com/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-model-metastatic-renal-cell-carcinoma>

9) Câncer de Rim.

[https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/Cancer\\_de\\_rim.pdf](https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Cancer_de_rim.pdf)

## **V – DATA:**

25/03/2022

NATJUS – TJMG