

Data: 04/04/2017

NT – 14/2017

Solicitante: Adriana Beatriz da Souza Nicodemos – Oficial de Apoio

Judicial

Número do processo: 0016147-50.2016.8.13.0084

Ré: Unimed Vale do Aço Cooperativa de Trabalho Médico


Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TEMA: Axitinibe (Inlyta®) em carcinoma renal de células claras metastático

Sumário

1.Demanda.....	2
2.Contexto.....	4
3.Pergunta estruturada.....	4
4.Descrição da tecnologia solicitada.....	4
5.Revisão da literatura	5
7.Conclusão.....	7
Referências.....	8

1.Demanda

 **PODER JUDICIÁRIO DO ESTADO DE MINAS GERAIS**
Comarca de Botelhos - 1ª Instância - Secretaria Judicial
Praça Mozart Xavier Lopes, 91 - CEP 37.720-000
Fone/fax: 353741-4287

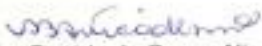
Ofício nº 213/2017
Assunto: Solicitação Faz
Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais
Serviço: Secretaria Judicial I

Botelhos, 27 de março de 2017.

Senhor Diretor,

Em cumprimento a determinação do MM. Juiz de Direito desta Comarca, nos autos de Procedimento Comum nº 0084 16 001614-7, em que são partes: Requerente: e Requerida: Unimed Vale do Aço Cooperativa de Trabalho Médico, é o presente para solicitar a Vossa Senhoria, que determine a emissão, no prazo de quinze (15) dias, de parecer acerca da utilização bem como da eficácia do medicamento **Axitinibe – Inlyta**, em especial no caso clínico do autor supramencionado, conforme petição, despacho, relatório médico, cujas cópias seguem anexas, fazendo parte integrante deste.

Atenciosamente.


Adriana Beatriz de Souza Nicodemo
Oficial de Apoio Judicial

Ilmo. Sr. Diretor do
NATS Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de MG
Av. Prof. Alfredo Balena, 110
Prédio principal – 1º andar – Ala Oeste
Santa Efigênia
Belo Horizonte – MG
CEP: 30130-100

28

Relatório Médico:

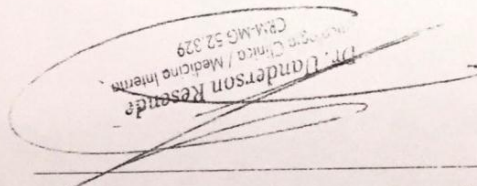
RELATÓRIO MÉDICO

Poços de Caldas, 03 de agosto de 2016

Paciente [] com diagnóstico Carcinoma Renal de Células Claras (CID C64) em set/2015, submetido a nefrectomia radical, posterior metástases pulmonares com lobectomia pulmonar em Nov/15. Novos exames em mar/16 com diagnóstico de metástases pulmonares, apresenta metástase óssea insuflativa em TC pelve confirmada em cintilografia óssea. Iniciou quimioterapia biológica paliativa com pazopanibe diário e zolendronato mensal, com progressão tumoral renal, pulmonar e pleural.

Iniciará uso de axitinibe 10mg 12/12h associado a zolendronato com 2ª linha.

Grato pela dedicada atenção e à disposição para esclarecimentos.


Dr. Uanderson Resende
CRM/MG: 52329 CRM/SP: 135233

Dr. Uanderson Resende
CRM/MG: 52329 CRM/SP: 135233

2. Contexto

Os carcinomas de células renais (CCRs) são o sétimo tipo histológico de câncer mais comum no mundo ocidental e vêm apresentando uma tendência mantida de aumento em sua prevalência. Os CCRs compreendem 1% a 3% de todas as neoplasias malignas viscerais. Aproximadamente 40% dos pacientes com CCR morrem devido à progressão da doença, tornando este tumor a lesão maligna urológica mais letal. Atualmente, a maioria dos CCRs é descoberta incidentalmente em exames de imagem realizados por razões urológicas ou não. Há um nítido predomínio do gênero masculino, que representa cerca de dois terços dos casos.¹

3. Pergunta estruturada

P – Paciente com carcinoma renal de células claras metastático, APÓS PAZOPANIBE (que foi o TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA)

I – Axitinibe COMO TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA.

C – Outros agentes ou cuidados paliativos

D – Sobrevida global e qualidade de vida.

4. Descrição da tecnologia solicitada

AXITINIBE

(Inlyta®)

Apresentação: comprimidos de 1 mg e 5 mg.

Classificação terapêutica: inibidor de tirosina quinase.

Mecanismo de ação: axitinibe é um inibidor dos receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3) envolvidos na angiogênese e no crescimento tumoral.

Indicação de bula:

Inlyta® (axitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais (RCC) avançado de células claras após insucesso do tratamento sistêmico prévio com sunitinibe ou citocina.

5. Revisão da literatura

Bases	Termos (estratégia de busca)	Resultados	Estudos Selecionados
Dynamed	advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma	1	1
Uptodate	advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma	1	1

Segundo o ROL da ANS, para tratamento de câncer renal irresssecável ou metastático estão indicados como PRIMEIRA LINHA pazopanibe ou sunitinibe.

Segundo o sumário *point-of-care* uptodate o axitinibe ainda não foi comparado ao pazopanibe ou ao sunitinibe em ensaios clínicos randomizados nem como primeira linha e nem como segunda linha de tratamento ou com cabozantinibe como segunda linha de tratamento.²

O único estudo que contemplou axitinibe como segunda linha de tratamento, ou seja, para pacientes que tiveram progressão da doença apesar de tratamento inicial com outros agentes, foi o ensaio clínico randomizado fase III AXIS³ (2011), sem cegamento que comparou axitinibe *versus* sorafenibe. Foi um total de 723 pacientes, com idade média de 61 anos, que foram distribuídos

aleatoriamente em dois grupos: O grupo intervenção foi tratado com axitinibe e o grupo controle foi tratado com sorafenibe. O desfecho principal procurado pelo estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP), que é definida como a progressão da doença a partir do momento em que os pacientes foram distribuídos no estudo. Como resultado, comparando axitinibe vs. sorafenibe, a SLP foi de 6,7 meses e de 4,7 meses, respectivamente, com significância estatística ($p < 0,0001$). Neste estudo não foi avaliada sobrevida global (SG).

Em análise atualizada (2013)⁴ que comparou axitinibe vs. sorafenibe, a mediana de SLP foi de 8,3 meses e de 5,7 meses, respectivamente ($p < 0,0001$) e a mediana de sobrevida global foi de 21,1 meses vs. 19,2 meses, respectivamente, sem significância estatística.

Segundo a Revista Prescrire⁵ sem conflitos de interesse, o axitinibe compartilha os mesmos efeitos colaterais verificados em outros inibidores da tirosinoquinase, como queda de cabelo, distúrbios de pele e sangramento. Entretanto, causa mais hipertensão arterial, problemas da tireóide de trombose venosa. Na prática, comparado com sorafenibe o axitinibe não prolonga a SG, em pacientes com câncer renal, previamente tratados com alfa interferon. Após a falha de tratamento com sunitinibe, não há evidência que o axitinibe seja clinicamente mais benéfico do que cuidados paliativos apropriados. O perfil de efeitos adversos é tão ruim quanto do sorafenibe, como também pode interferir com inúmeras outras drogas, (ver figura abaixo).

NOTHING NEW



In patients with metastatic kidney cancer in whom *interferon alfa* has failed, the only available (unblinded) comparative trial showed that, compared to *sorafenib*, *axitinib* did not prolong overall survival and that it delayed disease progression and death by only about 2 months. There is no evidence that *axitinib* prolongs overall survival after *sunitinib* failure. *Axitinib* has the burdensome adverse effect profile typical of tyrosine kinase inhibitors, and carries a risk of numerous drug-drug interactions.

Rev Prescrire 2013; 33 (357): 494-495.

7. Considerações/Conclusão

Considerando que:

- O axitinibe não é contemplado pelo ROL da ANS;
- O ganho de SLP de dois meses, é considerado desfecho substituto, ou seja, secundário, clinicamente não relevante para os pacientes, como por exemplo, aumento da sobrevida ou melhora da qualidade de vida;
- Não há ganho de sobrevida global que é considerado um desfecho clinicamente relevante para os pacientes;
- Efeitos tóxicos importantes.
- O único ensaio clínico que estudou axitinibe como segunda linha de tratamento foi patrocinado pelo fabricante (Pfizer), o que configura conflito de interesse (tendencioso),

assim como teve limitações metodológicas em seu desenho (estudo não cegado – pode induzir a um viés de seleção, ou seja, os pacientes clinicamente melhores vão para o grupo intervenção, com melhor chance de efeito “benéfico” a favor a droga que está sendo investigada.

8. Recomendação

O NATS não recomenda o uso do axitinibe como tratamento de segunda linha para pacientes com câncer renal avançado, metastático, por não ter evidência à luz da literatura científica em trazer benefícios clínicos relevantes para os pacientes, além de provocar efeitos colaterais graves.

Enfatizamos aqui a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado paliativo, com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis com tratamento quimioterápico equivocado.

Referências

1. Muglia VF, Prando A. Carcinoma de células renais: classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiol Bras.* 2015;48(3):166–174.
2. Atkins MB. Anti-angiogenic and molecularly targeted therapy for advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Mar 2017 | This Top last Updat Feb 21, 2017.* 2017.
3. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib

in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9807):1931–1939. doi:10.1016/S0140-6736(11)61613-9.

4. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):552–562. doi:10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
5. Prescrire R. Axitinib - No better than sorafenib in kidney cancer. *Rev Prescrire July 2013*. 2013;33(357):494–495.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al