

**Dossiê ANS – INLYTA® (axitinibe) para o tratamento
de segunda linha do carcinoma de células renais
metastático**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

Revisão Sistemática – INLYTA® (axitinibe) para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do axitinibe para o tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático. Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIações	6
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS	8
1 CONTEXTO.....	9
1.1 Questão do Estudo.....	9
1.2 Estratégia de busca	10
1.3 Resultados da busca realizada	11
1.4 Outras evidências científicas	45
1.5 Considerações sobre as evidências científicas.....	50
2 ANEXOS	54
3 REFERÊNCIAS.....	58

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: O câncer renal está entre os dez cânceres mais frequentes nos países ocidentais, sendo que 270.000 casos são diagnosticados a cada ano e 116.000 pessoas morrem em decorrência da doença, em todo o mundo. Quase 90% dos casos de câncer renal são casos de câncer de células renais (CCR) (1) que representa 2% a 3% de todos os tumores malignos em adultos. (2-7) Entre 20% e 30% dos pacientes no momento do diagnóstico de CCR já apresentam doença metastática. (1-3, 5-8) O CCR metastático (CCRm) é uma forma agressiva de câncer e está associado a significativas taxas de morbidade e mortalidade. No estágio avançado, o CCR é altamente resistente aos tratamentos convencionais, com uma taxa de sobrevida, em 5 anos, de apenas 0% a 10%. (2, 3, 6, 9, 10) Além disso, há recorrência em aproximadamente 20% a 40% dos pacientes com a doença ressecável durante o período de seguimento. (1, 2, 8, 9, 11) Do ponto de vista da terapêutica, apesar dos avanços dos tratamentos em primeira linha, 20 a 25% dos pacientes não respondem ou apresentam intolerância aos inibidores de tirosina quinase, levando a necessidade de tratamento, em segunda linha. Diante deste cenário, o INLYTA® (axitinibe) é uma forma de tratamento eficaz, segura e que contribui para a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Tecnologia: INLYTA® (axitinibe) é um antineoplásico da classe dos inibidores seletivos dos receptores de VEGF 1, 2 e 3 e indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais metastático (CCRm), que falharam ao tratamento em primeira linha.

Pergunta: O uso de axitinibe no tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático é mais eficaz e seguro que everolimo, sorafenibe e nivolumabe?

Busca e análise das evidências científicas: Dois revisores realizaram buscas até fevereiro de 2019 nas principais bases de dados eletrônicas, utilizando os descritores apropriados para cada base, com vistas a localizar estudos que respondessem a pergunta de pesquisa, que foi estruturada no formato PICO. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram, adicionalmente, o Google® e outras ferramentas *online*. Foram incluídas metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança do axitinibe no tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células de renais metastático, em segunda linha.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Para responder à pergunta de pesquisa, foram incluídos resultados de 10 (dez) estudos, sendo que oito avaliaram a eficácia e segurança do INLYTA® (axitinibe) na condição clínica estudada, (13-20) e dois avaliaram exclusivamente os aspectos de qualidade de vida. (21, 22) Em síntese, INLYTA® (axitinibe) se mostrou mais eficaz e seguro para o tratamento de segunda linha do CCRm, quando comparado ao sorafenibe, em função do aumento da SLP (6,7 meses *versus* 4,7 meses) e menor taxa de descontinuação do tratamento por EAs (4% *versus* 8%). Um estudo de comparação indireta demonstrou, ainda, que pacientes tratados com axitinibe apresentam um incremento em sobrevida, quando comparados aos que receberam everolimo. (23) O perfil de segurança do tratamento com INLYTA® (axitinibe) se mostrou favorável e, em casos específicos de toxicidade, pôde ser manejado por meio da redução da dose ou interrupção do medicamento. Adicionalmente, a avaliação da QV demonstrou que o tratamento com INLYTA® (axitinibe) gera menor deterioração na QV dos pacientes que responderam ao tratamento, em relação aos que não responderam.

Impacto clínico da incorporação no rol de procedimentos da ANS: A incorporação do INLYTA® (axitinibe) no rol de procedimentos da ANS proporcionará ganhos terapêuticos significativos aos pacientes diagnosticados com CCRm que progrediram em 1ª linha, por meio do aumento da SLP, TRO e melhora da qualidade de vida. Além de ser uma opção para pacientes que não possuem indicação de tratamento imunoterápico (atual tratamento disponível no sistema de saúde suplementar com cobertura obrigatória), seja por doenças concomitantes, pacientes imunossuprimidos, seja por questões relacionadas à qualidade de vida ou naqueles pacientes não respondedores à imunoterapia. (12, 13)

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÖES

CCR	Carcinoma de células renais
CCRm	Carcinoma de células renais metastático
c-KIT	Fator de célula-tronco
EAs	Eventos adversos
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FKSI-15	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Cancer Symptom Index</i>
FKSI-DRS	Subescala do FKSI-15 relacionada aos sintomas da doença
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
IFN-α	Interferon- α
mTOR	Proteína alvo da rapamicina
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaqueta
PRO	<i>Patient reported outcomes</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
SF-36	<i>The Short Form 36 Health Survey</i>
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TKI	Inibidor de tirosina quinase (Ex. Sunitinibe)
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
TRG	Taxa de resposta global
TRO	Taxa de resposta objetiva
TTD	Tempo para deterioração
TTP	Tempo para progressão
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
VEGFR	Receptores de VEGF

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Questão estruturada no formato PICO sobre a eficácia e segurança do INLYTA® (axitinibe) no tratamento do carcinoma de células renais metastático (CCRm), em segunda linha.	9
Tabela 2.	Estudos incluídos na revisão da literatura após avaliação do texto completo sobre a eficácia e segurança do do INLYTA® (axitinibe) no tratamento do carcinoma de células renais metastático (CCRm), em segunda linha.....	12
Tabela 3.	Resumo da eficácia do axitinibe <i>versus</i> sorafenibe no ensaio clínico AXIS. Adaptado de Rini <i>et al.</i> , 2011. (15)	20
Tabela 4.	Médias dos valores obtidos de FCSI-15 e FCSI-DRS para os pacientes com CCRm que receberam axitinibe e sorafenibe, segundo Rini e colaboradores, 2011. (15).....	33
Tabela 5.	Diferenças dos resultados para os instrumentos PRO nos grupos de pacientes que receberam tratamento com axitinibe ou sorafenibe, segundo Cella e colaboradores, 2013. (22).....	34
Tabela 6.	Resumo dos estudos de eficácia, segurança e qualidade de vida incluídos para análise.....	38
Tabela 7.	Resumo dos estudos de eficácia, segurança e qualidade de vida incluídos para análise (continuação).....	40
Tabela 8.	Resumo dos estudos de eficácia, segurança e qualidade de vida incluídos para análise (continuação).....	42
Tabela 9.	Resumo dos estudos de eficácia, segurança e qualidade de vida incluídos para análise (continuação).....	44
Tabela 10.	Tabela de eficácia em segunda linha de tratamento do CCRm, adaptado de Rini e colaboradores, 2011; Motzer e colaboradores, 2010; Hutson e colaboradores, 2014. (15, 25, 26)	46
Tabela 11.	Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão...	54
Tabela 12.	Bases de dados para a busca de evidências científicas.	55
Tabela 13.	Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.....	56
Tabela 14.	Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança de o INLYTA® (axitinibe) no tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático (CCRm).	12
Figura 2.	Estimativa Kaplan-Meier do tempo para a progressão da doença dos pacientes que receberam tratamento com axitinibe, segundo Rixe e colaboradores, 2007. (13).....	14
Figura 3.	Estimativa Kaplan-Meier da sobrevida global dos pacientes que receberam tratamento com axitinibe, segundo Rixe e colaboradores, 2007. (13).....	15
Figura 4.	Curvas Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão e sobrevida global para os pacientes com carcinoma de células renais metastático que receberam tratamento com axitinibe, segundo Rini e colaboradores, 2009. (14).....	17
Figura 5.	Curvas Kaplan-Meier com a estimativa da mediana da sobrevida livre de progressão para os pacientes que receberam axitinibe ou sorafenibe como segunda linha de tratamento para o carcinoma de células renais metastático, segundo Rini et al., 2011. (15).....	19
Figura 6.	Curva Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão, avaliada pelo comitê independente de revisão, dos pacientes que receberam tratamento com axitinibe, segundo Tomita e colaboradores, 2011. (16).....	22
Figura 7.	Curva Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão observada na subpopulação de pacientes japoneses para os grupos de tratamento axitinibe e sorafenibe, segundo Ueda e colaboradores, 2013. (17).....	23
Figura 8.	Curva Kaplan-Meier da sobrevida global na população com carcinoma de células claras metastático que recebeu tratamento com axitinibe e sorafenibe, segundo Motzer e colaboradores, 2013. (18)	25
Figura 9.	Escala dos escores em função do tempo (modelo misto com escores transformados) para o QLQ-C30 de qualidade de vida global e escalas funcionais, segundo Trask e colaboradores, 2008. (21).....	30
Figura 10.	Escala dos escores em função do tempo (modelo misto com escores transformados) para o QLQ-C30 da escala de sintomas, segundo Trask e colaboradores, 2008. (21).....	31
Figura 11.	Tempo para deterioração do estado de saúde dos pacientes que receberam tratamento com axitinibe, segundo Rini e colaboradores, 2009. (14).....	32
Figura 12.	Análise Kaplan-Meier do tempo para deterioração, baseado no questionário FKSI-15, em pacientes japoneses que receberam tratamento com axitinibe ou sorafenibe, segundo Ueda e colaboradores, 2013. (17) ...	36
Figura 13.	Análise Kaplan-Meier do tempo para deterioração, baseado no questionário FKSI-15, em pacientes japoneses que receberam tratamento com axitinibe ou sorafenibe, segundo Ueda e colaboradores, 2013. (17) ...	37
Figura 14.	Sequência da eficácia: medicamentos para segunda linha de tratamento do CCRm.....	45

1 CONTEXTO

Considerando-se a metodologia definida pelo Ministério da Saúde, por meio da sua Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, (14) neste documento são apresentadas as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do INLYTA® (axitinibe) no tratamento de segunda linha do CCRm. Para isso, a partir da questão de estudo, foram localizados, selecionados, apresentados e discutidos os estudos clínicos disponíveis nas principais bases de dados científicas da literatura.

1.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO sobre a eficácia e segurança do INLYTA® (axitinibe) no tratamento do carcinoma de células renais metastático (CCRm), em segunda linha.

População	Pacientes adultos com carcinoma de células renais metastático (CCRm) e que falharam ao tratamento em primeira linha.
Intervenção	Axitinibe
Comparador	Everolimo, sorafenibe ou nivolumabe
Desfecho	Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde e perfil de segurança.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados.

Pergunta: O uso de axitinibe no tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático é mais eficaz e seguro que everolimo, sorafenibe e nivolumabe?

1.1.1 Intervenção

Axitinibe

1.1.2 População

Pacientes adultos com carcinoma de células renais metastático (CCRm) e que falharam ao tratamento em primeira linha.

1.1.3 Comparação

Everolimo, sorafenibe ou nivolumabe

1.2 Estratégia de busca

1.2.1 Fontes de dados

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (Anexo 2). As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2019 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

1.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados especificamente para cada base de dado (Anexo 2). Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas no Anexo 3.

1.2.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados;

- Estudos envolvendo pacientes adultos com carcinoma de células renais metastático (CCRm) e que falharam ao tratamento em primeira linha.

Além disso, alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, ensaios fase I, estudos de mundo real, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e relatos ou séries de casos.

É importante salientar que os estudos de mundo real foram inseridos na seção “Outras evidências”, visto que podem corroborar, na prática clínica, com as informações encontradas nas evidências geradas pelos ensaios clínicos incluídos na análise.

1.3 Resultados da busca realizada

1.3.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 480 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 24 estudos para leitura na íntegra. Desses, 10 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 1 e Tabela 2).

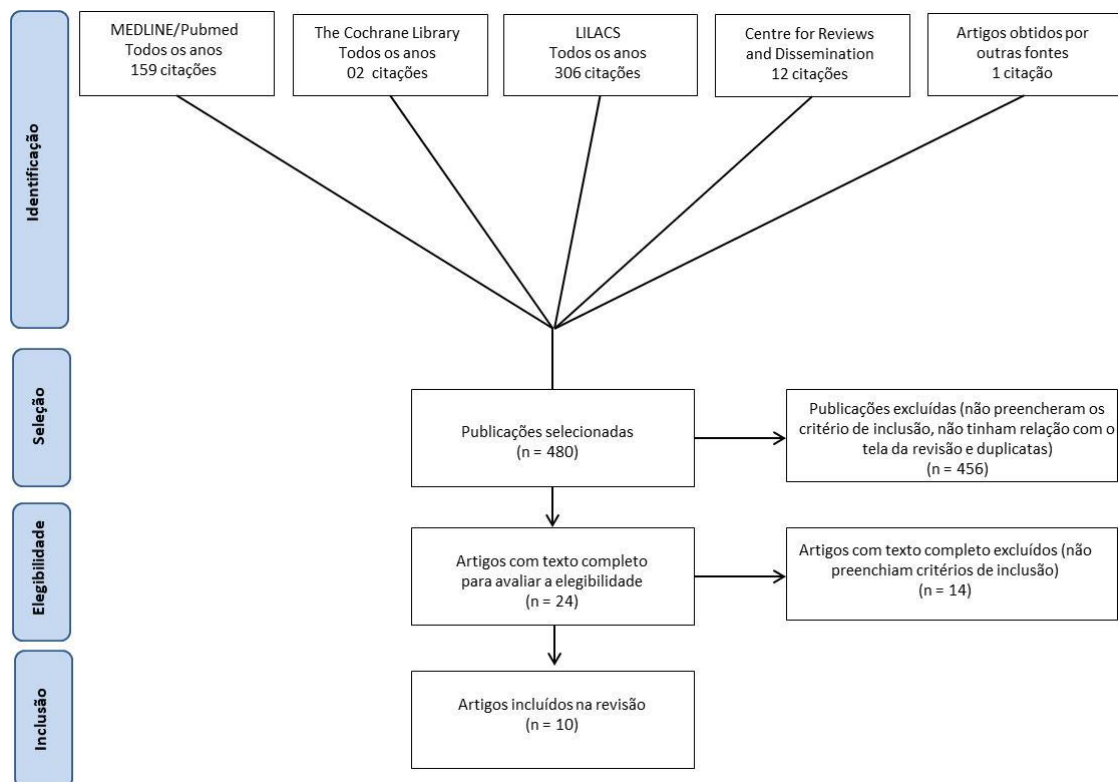


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança de o INLYTA® (axitinibe) no tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais metastático (CCRm).
LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 2. Estudos incluídos na revisão da literatura após avaliação do texto completo sobre a eficácia e segurança do do INLYTA® (axitinibe) no tratamento do carcinoma de células renais metastático (CCRm), em segunda linha.

Autor principal, et al.	Publicação	Ano	Referência
Dados de eficácia e segurança			
Rixe, et al.	<i>Lancet Oncol</i>	2007	(15)
Rini, et al.	<i>J Clin Oncol</i>	2009	(16)
Rini, et al.	<i>Lancet</i>	2011	(17)
Tomita, et al.	<i>Eur J Cancer</i>	2011	(18)
Ueda, et al.	<i>Jpn J Clin Oncol</i>	2013	(19)
Motzer, et al.	<i>Lancet Oncol</i>	2013	(20)
Escudier, et al.	<i>Br J Cancer</i>	2014	(21)
Eto, et al.	<i>Cancer Science</i>	2014	(22)
Dados de qualidade de vida			
Rixe, et al.	<i>Lancet Oncol</i>	2007	(15)
Trask, et al.	<i>Acta Oncol</i>	2008	(23)
Rini, et al.	<i>J Clin Oncol</i>	2009	(16)
Rini, et al.	<i>Lancet</i>	2011	(17)
Cella, et al.	<i>Br J Cancer</i>	2013	(24)
Motzer, et al.	<i>Lancet Oncol</i>	2013	(20)
Ueda, et al.	<i>Jpn J Clin Oncol</i>	2013	(19)

1.3.2 Descrição dos estudos selecionados

Na sequência estão apresentadas as evidências disponíveis sobre o INLYTA® (axitinibe) no tratamento de segunda linha do CCRm, considerando os estudos selecionados nesta revisão. A descrição completa dos estudos incluídos está apresentada ao longo do texto e os resultados foram divididos em duas seções: eficácia e segurança e qualidade de vida.

Ao final das seções a seguir, as Tabelas 6, 7, 8 e 9 apresentam um resumo dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão.

A) Dados de eficácia e segurança

Rixe e colaboradores, 2007 (15)

Rixe e colaboradores, 2007 (15), conduziram um estudo clínico de fase II, de braço único, cujo objetivo foi avaliar a atividade clínica e a segurança do axitinibe em pacientes com CCRm, que falharam ao tratamento prévio com citocina.

Os critérios de elegibilidade incluíram pacientes com CCRm comprovado histologicamente e falha à terapia prévia de primeira linha com citocina (interferona alfa ou interleucina-2, ou ambos). Uma vez selecionados, os pacientes receberam tratamento com axitinibe por via oral, em uma dose inicial de 5 mg, duas vezes ao dia. O desfecho primário foi a resposta objetiva¹, sendo que os desfechos secundários foram duração da resposta, tempo para a progressão, sobrevida global (SG) e perfil de segurança. Adicionalmente, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) reportada pelo paciente foi avaliada e seus resultados foram descritos no item a seguir.

Entre outubro de 2003 e abril de 2004, 52 pacientes foram selecionados para o estudo e todos receberam, pelo menos, uma dose de axitinibe. A mediana da duração do tratamento com axitinibe foi de 9,4 meses (intervalo de 0,1 a 32,0) e a mediana da duração da resposta foi de 23,0 meses (IC 95%: 20,9 a não estimável; intervalo 4,2 a 29,8). Dentre os 23 pacientes que responderam inicialmente, 12 apresentaram progressão, com a duração da resposta variando de 4,2 a 26,5 meses. Nos outros 29 pacientes do estudo, 22 apresentaram doença estável por um período

¹ A resposta objetiva foi definida como a porcentagem de pacientes com resposta completa confirmada ou resposta parcial.

de, no mínimo, oito semanas. Desses, 13 pacientes apresentaram doença estável por, no mínimo, 24 semanas, quatro pacientes apresentaram doença progressiva e três não tinham dados de resposta disponíveis.

Após um tempo mediano de acompanhamento da sobrevida de 31 meses (intervalo de 10,6 a 35,8), 38 pacientes apresentaram progressão ou foram a óbito. O tempo mediano para a progressão da doença foi de 15,7 meses (IC 95%: 8,4 a 23,4; Figura 2). No momento da progressão, 35 pacientes estavam recebendo tratamento com axitinibe.

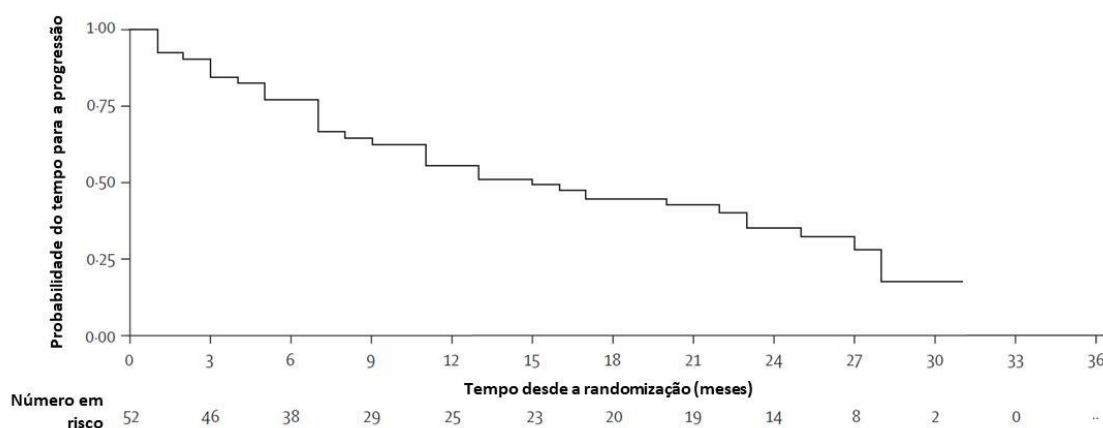


Figura 2. Estimativa Kaplan-Meier do tempo para a progressão da doença dos pacientes que receberam tratamento com axitinibe, segundo Rixe e colaboradores, 2007. (15)

Ao final da análise, em janeiro de 2007, 24 pacientes estavam vivos. A mediana da SG foi de 29,9 meses (20,3 a não estimável; intervalo de 2,4 a 35,8; Figura 3) e a sobrevida observada em um ano foi de 78,8% (IC 95%: 67,7 a 89,9).

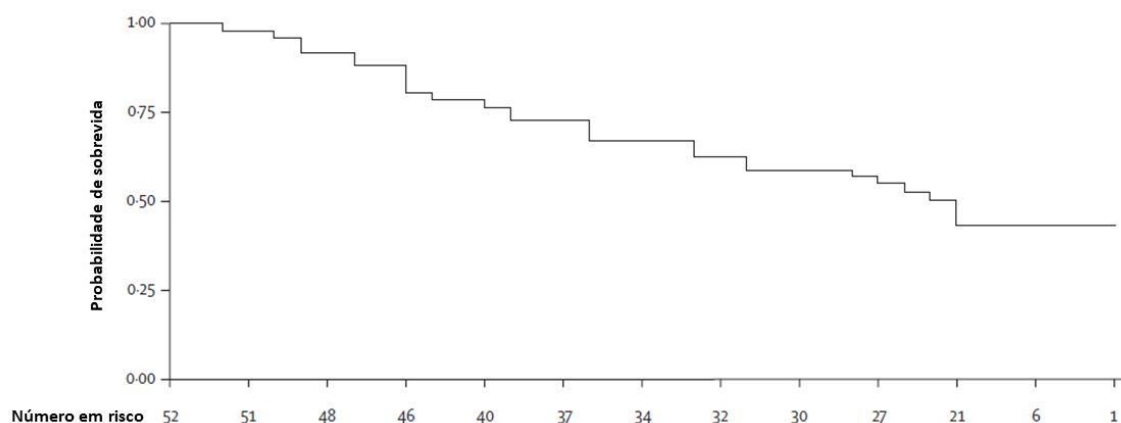


Figura 3. Estimativa Kaplan-Meier da sobrevida global dos pacientes que receberam tratamento com axitinibe, segundo Rixe e colaboradores, 2007. (15)

A dose de axitinibe foi reduzida em 15 pacientes devido aos seguintes efeitos adversos (EAs) de grau 3: diarreia (n=2), fadiga (n=2), desconforto gastrointestinal (n=1), desidratação (n=1), mialgia (n=1) e gota (n=1). Outros motivos para redução de dose incluíram eventos de grau 2, como hipertensão (n=7). Até o momento da preparação do relatório do estudo, 51 pacientes descontinuaram o tratamento. As razões para a descontinuação foram um óbito, EAs fatais relacionados ao tratamento em 10 pacientes, progressão da doença ou ausência de eficácia em 25 pacientes, retirada do consentimento em um paciente e outros motivos para 11 pacientes. No total, 48 pacientes apresentaram pelo menos um EA relacionado ao tratamento e 28 tiveram EAs relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4. Os EAs relacionados ao tratamento mais frequentes (ocorrência de, pelo menos, 10% dos pacientes) foram diarreia, hipertensão e fadiga.

Os autores concluíram que o axitinibe demonstrou atividade clínica em pacientes com CCRm e apresentou toxicidade manejável, com eventos controlados pela alteração da dose ou cuidado de suporte, ou ambos.

Rini e colaboradores, 2009 (16)

Rini e colaboradores, 2009 (16) conduziram um estudo clínico de fase II, multicêntrico, aberto, com o objetivo de investigar a eficácia e segurança do axitinibe no tratamento de pacientes com CCRm refratários a terapias prévias, incluindo sorafenibe. Os critérios de inclusão foram pacientes com 18 anos de idade ou mais,

com CCRm, que realizaram nefrectomia e falharam à terapia prévia com sorafenibe². Uma vez selecionados, os pacientes receberam tratamento com axitinibe, via oral, em uma dose de 5 mg, duas vezes ao dia.

O desfecho primário do estudo foi a taxa de resposta objetiva (TRO)³ e os desfechos secundários incluíram segurança, duração da resposta, SLP e SG. A qualidade de vida (QV) também foi avaliada e seus resultados foram apresentados separadamente no item a seguir.

No total, 62 pacientes foram selecionados para o estudo. Desses, 85,5% receberam sorafenibe como o único tratamento prévio. Os regimes mais comuns utilizados como primeira linha, além do sorafenibe, foram citocinas (61,3%) ou sunitinibe (22,6%).

A resposta parcial foi alcançada por 14 pacientes, o que gerou uma TRO de 22,6% (IC 95%: 12,9% a 35,0%). A mediana da duração do tratamento com axitinibe foi de 6,2 meses (intervalo de 0,2 a 33,2 meses) e a mediana da duração da resposta foi de 17,5 meses (IC 95%: 7,4 meses a não estimável). Adicionalmente, 17,7% dos pacientes apresentaram doença estável, incluindo três que receberam previamente tratamento com sunitinibe.

Em uma mediana de 22,7 meses de acompanhamento, observou-se 7,4 meses de mediana de SLP para a população total do estudo (IC 95%: 6,7 a 11,0 meses; Figura 4) e a mediana de SG observada foi de 13,6 meses (IC 95%: 8,4 a 18,8 meses; Figura 4).

² A falha ao tratamento prévio com sorafenibe foi definida como progressão da doença ou toxicidade inaceitável relacionada ao tratamento.

³ TRO foi definida como a porcentagem de pacientes com resposta completa ou parcial confirmada.

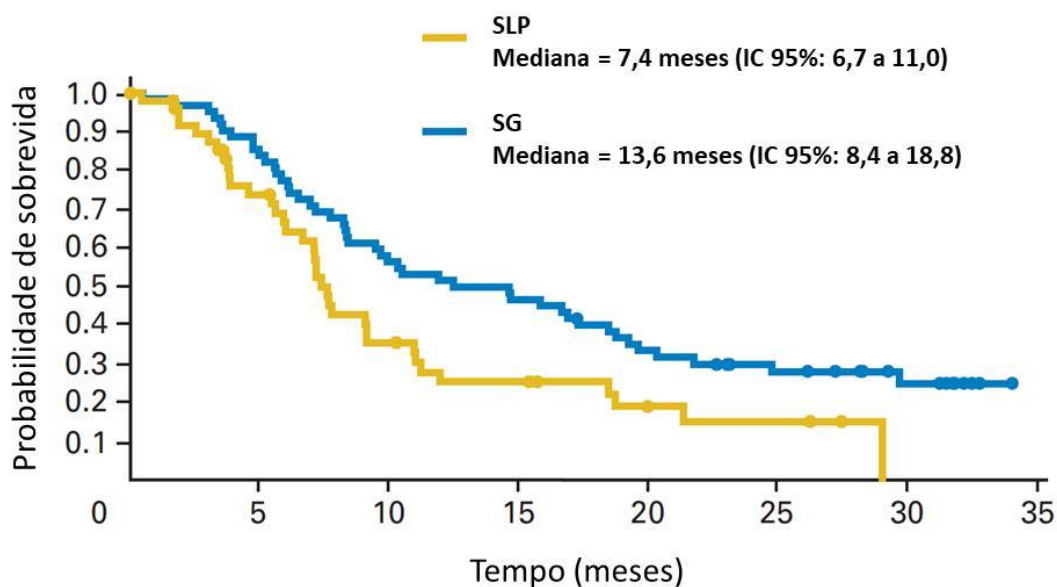


Figura 4. Curvas Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão e sobrevida global para os pacientes com carcinoma de células renais metastático que receberam tratamento com axitinibe, segundo Rini e colaboradores, 2009. (16)
SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança

Em relação à segurança, observou-se que a maioria dos EAs foram leves a moderados (graus 1 ou 2). Os eventos não hematológicos, de qualquer causa e de qualquer grau, mais comuns, incluíram fadiga, diarreia, anorexia, hipertensão e náusea. Dentre os EAs de grau 3, os mais comuns foram síndrome mão-pé (16,1%), fadiga (16,1%), hipertensão (16,1%) e diarreia (14,5%). No total, 22 pacientes descontinuaram o tratamento após um EA, sendo 12 atribuídos ao tratamento do estudo. A descontinuação do tratamento também ocorreu devido a resposta clínica insuficiente ou progressão da doença (n=30), retirada do consentimento (n=1) e outras causas (n=8). EAs resultaram em interrupções da dose em 72,6% dos pacientes e em redução de dose para 45,2%. Os EAs mais comuns que geraram interrupção da dose foram dispneia, náusea, fadiga, hipertensão e vômito. Não houve óbitos relacionados ao tratamento.

Os autores concluíram que o axitinibe demonstrou atividade clínica em pacientes com CCRm refratários ao tratamento com sorafenibe e naqueles que foram tratados previamente com outras terapias adicionais. Além disso, a toxicidade observada foi leve a moderada, sendo considerada manejável.

Rini e colaboradores, 2011 – AXIS (17)

Rini *et al.*, 2011, (17) publicaram um ensaio clínico multicêntrico, fase III, randomizado, comparativo, que avaliou axitinibe *versus* sorafenibe no tratamento do CCR avançado (AXIS). Foram elegíveis pacientes com 18 anos ou mais, diagnosticados com CCR avançado que falharam a um regime de primeira linha prévio, incluindo um ou mais dos seguintes agentes: sunitinibe, bevacizumabe, temsirolimo ou citocina.

Os pacientes selecionados foram randomizados em uma razão 1:1 para receber tratamento com axitinibe (5mg administrado duas vezes ao dia, via oral, com alimentação) ou sorafenibe (400mg duas vezes ao dia, administrado via oral, sem alimentação). Foi permitido o escalonamento da dose nos pacientes tratados com axitinibe que toleraram a terapia.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), definida como tempo desde a randomização até a progressão da doença ou óbito por qualquer causa. Os desfechos secundários incluíram SG, TRO, duração da resposta, tempo até deterioração dos sintomas⁴ e um desfecho composto, que incluiu tempo até o óbito, progressão da doença ou piora dos sintomas. A eficácia foi avaliada na população por intenção de tratar (ITT) e o perfil de segurança também foi observado nesse estudo. Os resultados relacionados à QV foram descritos no item a seguir.

Um total de 723 pacientes foi randomizado, sendo 361 pacientes alocados para o grupo axitinibe e 361 para o grupo sorafenibe. A SLP mediana foi de 6,7 meses para os pacientes tratados com axitinibe e de 4,7 meses para sorafenibe (*hazard ratio* [HR]: 0,665; intervalo de confiança 95% [IC 95%]: 0,544 a 0,812; p unilateral <0,0001) (Figura 5, Tabela 3).

⁴ A deterioração dos sintomas foi definida como ocorrência duas vezes consecutiva de diminuição em, pelo menos, cinco pontos, em relação ao *baseline*, no escore *Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Cancer Symptom Index* (FKSI-15) (≥ 3 pontos, utilizando a subescala do FKSI-15 relacionada aos sintomas da doença, o *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related-Symptoms* [FKSI-DR]).

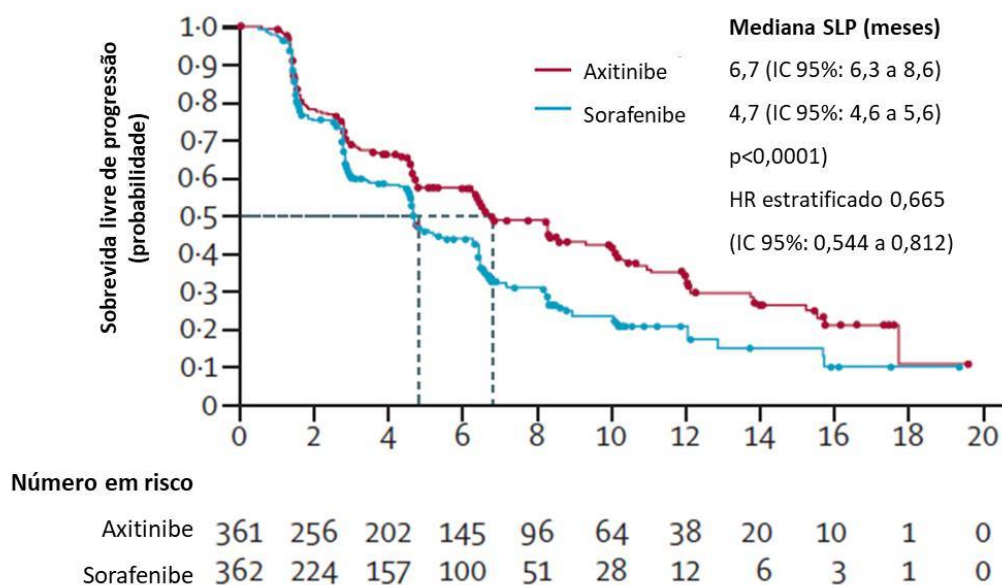


Figura 5. Curvas Kaplan-Meier com a estimativa da mediana da sobrevida livre de progressão para os pacientes que receberam axitinibe ou sorafenibe como segunda linha de tratamento para o carcinoma de células renais metastático, segundo Rini et al., 2011. (17)
SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Dentre os pacientes que receberam citocinas previamente, a SLP mediana foi de 12,1 meses para o grupo axitinibe e de 6,5 meses para o grupo sorafenibe (HR: 0,464 [IC 95%: 0,318 a 0,676]; $p < 0,0001$). No grupo de pacientes previamente tratados com sunitinibe, a mediana de SLP foi de 4,8 meses para o grupo axitinibe e de 3,4 meses para o grupo sorafenibe (HR: 0,741 [IC 95%: 0,573 a 0,958]; $p = 0,0107$) (Tabela 3). A TRO foi de 19% para o grupo axitinibe e 9% para o grupo sorafenibe ($p = 0,0001$), com uma duração mediana da resposta de 11,0 meses (IC 95%: 7,4 a não estimável) para axitinibe e de 10,6 meses (8,8 a 11,5) para sorafenibe (Tabela 3).

Tabela 3. Resumo da eficácia do axitinibe *versus* sorafenibe no ensaio clínico AXIS. Adaptado de Rini *et al.*, 2011. (17)

Grupo de Paciente	SLP - meses (IC 95%)		HR (IC 95%) para progressão/morte	Valor de <i>p</i>
	Axitinibe (n = 361)	Sorafenibe (n=362)		
Todos os pacientes	6,7 (6,3-8,6)	4,7 (4,6-5,6)	0,665 (0,544-0,812)	<0,0001
Terapia prévia				
Citocinas	12,1 (10,1-13,9) (n=126)	6,5 (6,3-8,3) (n=125)	0,47 (0,32-0,68)	<0,0001
Sunitinibe	4,8 (4,5-6,4) (n=194)	3,4 (2,8-4,7) (n=195)	0,74 (0,57-0,96)	0,011
Bevacizumabe	4,2 (2,8-6,5) (n=29)	4,7 (2,8-6,7) (n=30)	1,147 (0,57-2,32)	0,64
Tensirolimo	10,1 (1,5-10,2) (n=12)	5,3 (1,5-10,1) (n=12)	0,51 (0,14-1,87)	0,143
Resposta (%)				
Parcial	19% (n=70)	9% (n=34)		
De ≥ 20 semanas	27% (n=96)	21% (n=77)		
TRO (%)	19 (15,4-23,9)	9 (6,6-12,9)		0,0001
DR média (meses)	11 (7,4-NE)	10,6 (8,8-11,5)		
SG médio (meses)	20,1 (16,7-23,4) (mortes=113)	19,2 (17,5-22,3) (mortes=110)	0,97 (0,80-1,17)	NS

SLP: sobrevida livre de progressão; CI: intervalo de confiança; DR: duração da resposta; HR: *hazard ratio*; n: número; NE: não estimado; NS: não significativo; TRO: taxa de resposta objetiva; SG: sobrevida global; DE: doença estável.

Em relação ao perfil de segurança, os EAs mais frequentes, associados ao axitinibe, foram diarreia, hipertensão, fadiga, diminuição do apetite, náusea e disfonia, cada um ocorrendo em mais de 30% dos pacientes. Para o grupo sorafenibe, os EAs mais comuns foram eritrodisestesia palmar-plantar, alopecia e *rash*. Os EAs de grau 3 ou mais observados em maior frequência foram hipertensão, diarreia e fadiga para o grupo axitinibe e, para o grupo sorafenibe, foram eritrodisestesia palmar-plantar e hipertensão. Não foram observados óbitos relacionados à toxicidade do axitinibe, sendo observados dois casos no grupo sorafenibe. Houve quatro óbitos por casualidade desconhecida no grupo axitinibe e cinco no grupo sorafenibe.

Até a data de *cutoff* do estudo, 61% e 71% dos pacientes tratados com axitinibe e sorafenibe descontinuaram o tratamento, respectivamente. Os motivos mais comuns para a descontinuação no grupo axitinibe foram fadiga (1%) e ataque isquêmico transitório (<1%) e no grupo sorafenibe foram eritrodisestesia palmar-plantar (1%), diarreia (<1%) e astenia (<1%).

Em conclusão, os resultados do estudo AXIS demonstraram uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa na mediana da SLP com o uso do

axitinibe, comparado ao sorafenibe em pacientes com CCR avançado. Além disso, o perfil de segurança do axitinibe foi similar ao sorafenibe e considerado manejável.

Tomita e colaboradores, 2011 (18)

Um estudo de fase II, aberto, multicêntrico foi realizado por Tomita e colaboradores, 2011 (18), a fim de avaliar a eficácia e segurança do axitinibe em pacientes japoneses com CCRm refratários às citocinas.

Os critérios de inclusão contemplaram pacientes com 20 anos de idade ou mais, com CCRm de células claras confirmado histologicamente, nefrectomia prévia e refratários ao tratamento prévio de primeira linha com citocina (interferona alfa ou interleucina-2). Os pacientes selecionados para o estudo receberam tratamento por via oral com axitinibe, em uma dose inicial de 5 mg, duas vezes ao dia. O desfecho primário incluiu TRO e os desfechos secundários foram SLP, duração da resposta e segurança.

Ao todo, foram incluídos 64 pacientes no estudo. A mediana da duração do tratamento com axitinibe foi de 326 dias (intervalo de 13 a 696), com uma média da dose diária de 7,1 mg (intervalo 1,6 a 16,4). Em relação à eficácia, 50,0% (IC 95%: 37,2 a 62,8) e 54,7% (IC 95%: 41,7 a 67,2) dos pacientes alcançaram uma resposta objetiva de acordo com o comitê independente de revisão (CIR) e pela avaliação do investigador, respectivamente. A mediana de SLP foi de 11,0 meses (IC 95%: 9,2 a 12,0) (Figura 6) e de 12,0 meses (IC 95%: 9,2 a 14,8) de acordo com o CIR e pela avaliação do investigador, respectivamente.

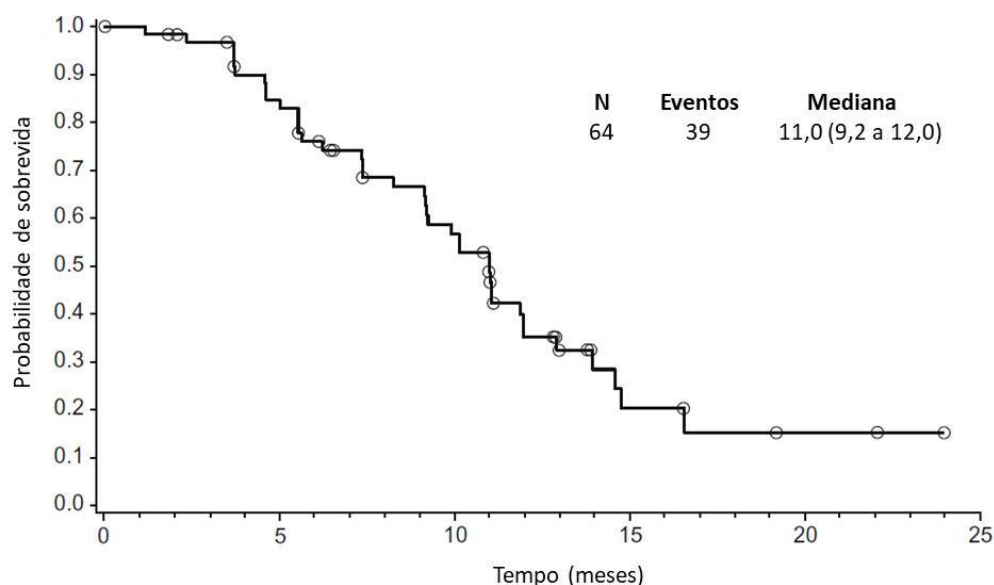


Figura 6. Curva Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão, avaliada pelo comitê independente de revisão, dos pacientes que receberam tratamento com axitinibe, segundo Tomita e colaboradores, 2011. (18)

O tamanho do tumor diminuiu em $\geq 30\%$ em 58% dos pacientes e a mediana da duração da resposta (n=32) foi de 11,5 meses (IC 95%: 8,3 a não estimável), de acordo com a avaliação do CIR.

Os EAs não hematológicos, relacionados ao tratamento, mais frequentemente reportados, foram hipertensão, síndrome mão-pé, diarreia e disfonia. Os EAs não hematológicos, relacionados ao tratamento, com grau ≥ 3 , mais comumente observados foram hipertensão e síndrome mão-pé. No total, 37 pacientes descontinuaram o tratamento do estudo, sendo 13 devido aos EAs relacionados ao tratamento e 24 devido à progressão da doença. Os EAs relacionados ao tratamento que levaram à descontinuação do estudo foram proteinúria (11%), ansiedade, redução de peso, policitemia, hemorragia subaracnóidea, mal-estar e tirotoxicose (2% cada).

Os autores concluíram que o axitinibe apresenta uma atividade antitumoral significativa, sendo bem tolerado em pacientes japoneses com CCRm e refratários ao tratamento de primeira linha com citocina.

Ueda e colaboradores, 2013 (19)

Ueda e colaboradores, 2013 (19) realizaram uma análise de subgrupo em pacientes japoneses do estudo AXIS (17) para avaliar a eficácia, segurança e qualidade de vida dos pacientes tratados com axitinibe, utilizando-se a SLP como desfecho primário de eficácia. Para os desfechos secundários, foram empregadas as análises da SG e TRO. A descrição dos resultados da QV está apresentada no item a seguir.

Para esta subanálise foram incluídos 54 pacientes, os quais 25 receberam tratamento com axitinibe e 29 com sorafenibe. A mediana da SLP observada para axitinibe foi de 12,1 meses (IC 95%: 8,6 a não estimável) *versus* 4,9 meses (IC 95%: 2,8 a 6,6) com sorafenibe (HR: 0,390; IC 95%: 0,130 a 1,173; $p=0,0401$) (Figura 7).

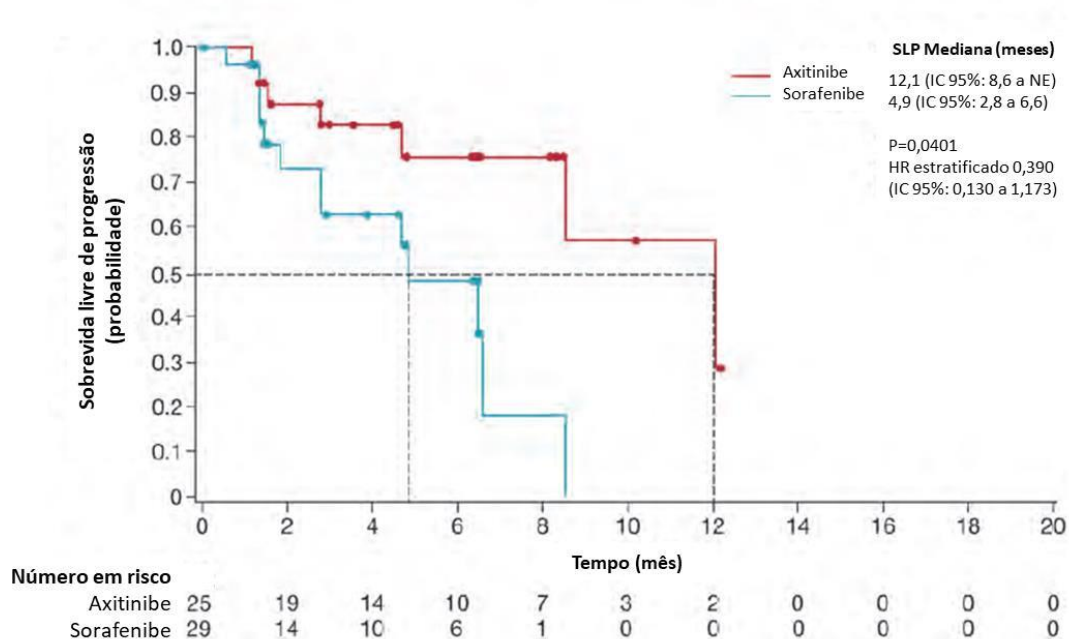


Figura 7. Curva Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão observada na subpopulação de pacientes japoneses para os grupos de tratamento axitinibe e sorafenibe, segundo Ueda e colaboradores, 2013. (19)

SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; NE: não estimado; HR: *hazard ratio*.

Dentre os pacientes que receberam tratamento prévio com citocinas, observou-se que a diferença da SLP mediana entre os grupos axitinibe e sorafenibe foi estatisticamente significativa, a favor do axitinibe, no subgrupo de pacientes japoneses.

Nesta subpopulação, 60% dos pacientes no grupo axitinibe e 7% do grupo sorafenibe apresentaram uma diminuição $\geq 30\%$ da lesão-alvo. A TRO foi

significativamente maior com axitinibe do que com sorafenibe (52,0% *versus* 3,4%, respectivamente, $p=0,0001$) e, quando estratificado por tratamento prévio, também foi observada uma TRO significativamente maior nos pacientes do grupo axitinibe que foram previamente tratados com citocina.

Dentre o subgrupo de pacientes japoneses, os EAs mais comumente observados ($\geq 50\%$ dos pacientes) em ambos os grupos de tratamento foram hipertensão, síndrome de mão-pé e diarreia. Especificamente para o grupo axitinibe, disfonia, fadiga, hipotireoidismo, diminuição de apetite, disgeusia e diminuição de peso foram os EAs mais frequentemente reportados, enquanto que, para o grupo sorafenibe, foram síndrome de mão-pé, *rash* e alopecia. Os EAs grau ≥ 3 de qualquer causa mais comuns no grupo axitinibe foram hipertensão, síndrome de mão-pé, diminuição de apetite e fadiga, já para o grupo sorafenibe foram hipertensão, síndrome de mão-pé e elevação da lipase. Apesar dos perfis de segurança do axitinibe e do sorafenibe terem sido similares entre a subpopulação de pacientes japoneses e a população geral do estudo AXIS, hipertensão, disfonia, síndrome de mão-pé, hipotireoidismo e estomatite ocorreram mais frequentemente nos pacientes japoneses. Por outro lado, a incidência de náusea e astenia foi mais baixa para os pacientes japoneses do que para a população geral.

Em relação à descontinuação do tratamento, até o momento da data de *cutoff* do estudo, 20% dos pacientes japoneses que receberam axitinibe descontinuaram, tanto por conta de EA ($n=1$), quanto pela progressão da doença ($n=3$) ou óbito associado à progressão da doença ($n=1$), comparado a 69% dos pacientes tratados com sorafenibe que descontinuaram devido a EA ($n=5$) ou progressão da doença ($n=15$).

Concluiu-se, portanto, que o tratamento com axitinibe é eficaz e bem tolerado pela população de pacientes japoneses com CCRm, sendo os resultados consistentes aqueles obtidos na população geral do estudo AXIS.

Motzer e colaboradores, 2013 (20)

Motzer e colaboradores, 2013 (20) apresentaram uma atualização dos resultados de eficácia e segurança do estudo AXIS, publicado previamente por Rini e colaboradores, 2011, (17) com uma nova data de corte em novembro de 2011 (15 meses a mais do que o reportado anteriormente). Adicionalmente, análises

retrospectivas foram realizadas para avaliar se a SG e SLP estão associadas ao desenvolvimento de hipertensão arterial durante o tratamento. Os dados de QV também foram atualizados e descritos neste dossiê na seção a seguir.

A mediana da duração do tratamento foi de 8,2 meses (intervalo <0,1 a 33,4) com axitinibe e 5,2 meses (0,2 a 34,1) com sorafenibe. Ao todo, 425 óbitos ocorreram ao longo do estudo, sendo 211 no grupo axitinibe e 214 no grupo sorafenibe. Em relação à SG, não foi observada diferença na mediana obtida entre os dois grupos de tratamento (Figura 8), de modo geral, ou quando foram estratificados pelo tratamento prévio com bevacizumabe mais interferona alfa (14,7 meses [IC 95%: 9,2 a 20,0] no grupo axitinibe *versus* 19,8 meses [13,1 a não estimável] no grupo sorafenibe; HR: 1,825; IC 95%: 0,942 a 3,535; p unilateral = 0,9648) e terapia prévia com tensirolimo (14,0 meses [3,8 a não estimável] no grupo axitinibe *versus* 8,5 meses [5,7 a 13,5] para o grupo sorafenibe; HR: 0,459; 0,165 a 1,278; p unilateral = 0,0638).

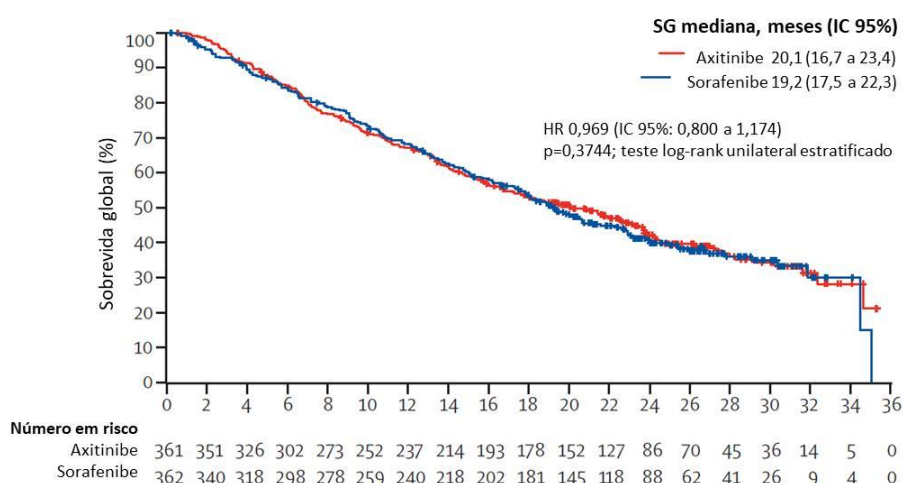


Figura 8. Curva Kaplan-Meier da sobrevida global na população com carcinoma de células claras metastático que recebeu tratamento com axitinibe e sorafenibe, segundo Motzer e colaboradores, 2013. (20)

SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

A mediana da SLP avaliada pelo investigador foi de 8,3 meses (IC 95%: 6,7 a 9,2) para o grupo tratado com axitinibe e de 5,7 (IC 95%: 4,7 a 6,5) para o grupo sorafenibe (HR: 0,656; IC 95%: 0,552 a 0,779; p unilateral <0,0001). Quando estratificados por tratamento prévio, os pacientes que receberam previamente terapia com sunitinibe ou citocinas apresentaram uma mediana de SLP maior no grupo axitinibe do que no grupo sorafenibe: 6,5 meses (IC 95%: 5,7 a 7,9) *versus* 4,4 meses (IC 95%: 2,9 a 4,7) para os pacientes tratados previamente com sunitinibe (HR: 0,719; IC 95%: 0,572 a 0,903; p unilateral = 0,0022) e 12,2 meses (CI 95%: 10,2 a 15,5) *versus* 8,2 meses (6,6 a 9,5) para o tratamento prévio com citocinas (0,505; 0,373 a

0,684; p unilateral <0,0001). Um maior número de pacientes que recebeu axitinibe apresentou resposta objetiva, quando comparado àqueles tratados com sorafenibe (23% no grupo axitinibe *versus* 12% no grupo sorafenibe; p unilateral =0,0001).

Para a segurança, observou-se que os EAs relacionados ao tratamento que ocorreram em mais de 30% dos pacientes tratados com axitinibe foram diarreia (54%), hipertensão (42%), fadiga (37%), diminuição de apetite (31%) e náusea (30%). Já para o grupo sorafenibe, os EAs relacionados ao tratamento, reportados em mais de 30% dos pacientes, foram diarreia (52%), síndrome mão-pé (51%), alopecia (33%), rash (31%) e hipertensão (30%). Os EAs de grau 3 ou mais, considerados relacionados ao tratamento, reportados mais comumente no grupo axitinibe, foram hipertensão, diarreia e fadiga e, no grupo sorafenibe, foram síndrome mão-pé, hipertensão e diarreia. A hipertensão, náusea, disfonia e hipotireoidismo, relacionados ao tratamento, foram mais comuns no grupo axitinibe do que no de sorafenibe (mais de 10% de diferença entre os grupos de tratamento), enquanto que síndrome mão-pé, alopecia e rash foram mais comuns com sorafenibe. Reduções de dose foram reportadas em 121 (34%) dos 359 pacientes tratados com axitinibe e 192 (54%) dos 355 pacientes tratados com sorafenibe.

Os autores concluíram que, apesar da SG não diferir entre os dois grupos de tratamento, a SLP avaliada pelo investigador se mantém mais longa no grupo que recebe axitinibe, comparado ao grupo sorafenibe. Esses resultados, portanto, estabelecem que o axitinibe é uma opção de tratamento de segunda linha para pacientes com CCRm.

Escudier e colaboradores, 2014 (21)

Escudier e colaboradores, 2014 (21) realizaram uma análise *post-hoc* do ensaio clínico de fase III AXIS, (17) a fim de avaliar a eficácia e segurança do axitinibe, comparado ao sorafenibe. Os pacientes incluídos no estudo AXIS foram agrupados por tipo de terapia prévia (sunitinibe ou citocinas) e resposta à terapia prévia (sim: resposta completa ou parcial; não: doença progressiva ou estável). A eficácia foi avaliada por meio dos desfechos de SLP e SG.

Dentre os pacientes randomizados para receberem axitinibe (n=361) ou sorafenibe (n=362), respectivamente, 194 (54%) e 195 (54%) receberam previamente sunitinibe, enquanto que 126 (35%) e 125 (35%) receberam citocinas. Os resultados de SLP e SG foram similares entre os grupos das terapias prévias. Para sunitinibe, a

mediana de SG foi de 33,7 meses (28,6 a 36,9) no grupo axitinibe *versus* 33,6 meses (30,1 a 37,4) no grupo sorafenibe (HR: 1,019; IC 95%: 0,798 a 1,301; p=0,560). Para as citocinas, a mediana da SG foi de 62,2 meses (43,6-86,1) no grupo axitinibe *versus* 55,8 meses (35,0 a 212,1) no grupo sorafenibe (HR: 0,810; IC 95%: 0,553 a 1,186; p unilateral=0,139).

Quando os pacientes foram agrupados de acordo com a resposta objetiva ao tratamento prévio com sunitinibe ou citocinas, não houve diferença significativa entre SLP ou SG para respondedores comparado a não-respondedores tratados em segunda linha com axitinibe ou sorafenibe. A mediana da duração do tratamento prévio foi de 9,7 meses com sunitinibe e 6,5 meses com citocinas. Quando agrupado por duração da terapia prévia (menor duração, <mediana; maior duração, ≥mediana), a SLP foi significativamente maior com axitinibe em pacientes com maior duração do tratamento prévio com citocina. A duração do tratamento prévio não alterou a SLP com sorafenibe.

Em relação à segurança, os pacientes que receberam terapia prévia com citocinas apresentaram maior incidência (≥5% diferença) de hipertensão de grau ≥3 ao receberem tratamento com axitinibe ou sorafenibe, em comparação àqueles que receberam tratamento prévio com sunitinibe. Nos pacientes que receberam sunitinibe por longa duração *versus* curta duração, foi observado um aumento na incidência de diarreia no grupo axitinibe. Em ambos os grupos, a síndrome de mão-pé grau ≥3 foi mais frequentemente reportada por pacientes que receberam tratamento prévio de curta duração com sunitinibe.

Os pacientes que receberam tratamento prévio com citocina por longa duração *versus* curta duração apresentaram maior incidência de hipertensão grau ≥3 quando tratado com axitinibe ou sorafenibe. Os pacientes que receberam tratamento prévio com sunitinibe em longa e curta duração apresentaram mais interrupções da dose de axitinibe e menor aumento de dose. No entanto, a porcentagem de pacientes com interrupções da dose por conta de EAs foi similar (57,3% para longa *versus* 58,3% para curta duração). Já os pacientes que foram tratados previamente com citocina em longa duração *versus* curta duração apresentaram mais interrupções e reduções de dose de axitinibe e mais pacientes tiveram interrupções em decorrência de EAs (68,3% *versus* 53,0%, respectivamente).

Concluiu-se, portanto, que uma maior duração da terapia de primeira linha favorece os desfechos para a terapia de segunda linha.

Eto e colaboradores, 2014 (22)

Eto e colaboradores, 2014 (22) publicaram resultados atualizados do estudo de fase II conduzido por Tomita e colaboradores, 2011 (18) que avaliou a eficácia e segurança do tratamento com axitinibe em pacientes japoneses com CCRm refratários às citocinas. A metodologia completa do estudo principal (18) foi descrita previamente neste documento.

O desfecho primário foi a TRO, avaliada por um CIR e os desfechos secundários incluíram TRO, SLP e duração da resposta (avaliados pelo CIR e pelo investigador). Além disso, a SG e segurança também foram avaliadas.

Um total de 64 pacientes japoneses foi incluído no estudo entre dezembro de 2007 a fevereiro de 2009. Até o momento da data de corte, 59 de 64 pacientes descontinuaram o tratamento com axitinibe por conta de progressão ou recidiva (n=42), EAs relacionados ao tratamento (n=16) ou deterioração do estado de saúde global (n=1).

A TRO final, avaliada pelo CIR, foi de 51,6% (IC 95%: 38,7 a 64,2) e a mediana da duração da resposta foi de 11,1 meses (IC 95%: 8,2 a 13,7). Pela avaliação do investigador, a TRO (56,3% [IC 95%: 43,3 a 68,6]) e a mediana da duração da resposta (12,8 meses [IC 95%: 7,7 a 17,5]) foram similares aos resultados obtidos pela avaliação do CIR. A mediana da SLP, avaliada pelo CIR, foi de 11,0 meses (IC 95%: 9,2 a 12,0), sendo similar ao resultado obtido pela avaliação do investigador (12,0 meses [IC 95%: 9,2 a 14,8]). Até o momento da data de corte do estudo, 43 pacientes foram a óbito por conta da progressão da doença, sendo a mediana da SG de 37,3 meses (IC 95%: 28,6 a 49,9).

Os EAs de qualquer grau, relacionados ao tratamento, reportados por mais de 50% dos pacientes foram hipertensão, síndrome mão-pé, diarreia, proteinúria, fadiga e disfonia. EAs relacionados ao tratamento de grau ≥ 3 foram reportados em >5% dos pacientes e incluiu hipertensão, síndrome mão-pé, proteinúria, fadiga e mal-estar. Um total de seis pacientes reportaram EAs relacionados ao tratamento de grau 4 (anemia, hipertensão, hipotireoidismo, infarto do miocárdio, infarto cerebral e infarto agudo do miocárdio (n=1 cada)).

O estudo concluiu que, com o uso de axitinibe, a mediana de SG ultrapassa três anos em pacientes japoneses com CCRm, refratários à citocinas. Além disso, a toxicidade do tratamento em longo prazo com axitinibe foi geralmente controlada com alteração de dose e/ou uso de medicamentos padrão.

B) Dados de qualidade de vida

Rixe e colaboradores, 2007 (15)

O estudo clínico de fase II, desenvolvido por Rixe e colaboradores, 2007, (15) apresentou resultados de eficácia e segurança do axitinibe em pacientes com CCRm, anteriormente descritos. Adicionalmente, os pacientes incluídos no estudo fizeram uma auto-avaliação da QVRS, medida por meio do questionário-core 30 de QV da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30). O EORTC QLQ-C30 consiste em 30 perguntas, avaliadas em uma escala de 0 a 4, medindo *status* funcional, sintomas e saúde global. Escores altos nas escalas de *status* funcional e de saúde global refletem melhor QVRS, enquanto escores mais altos nas escalas de sintomas indicam sintomas mais graves.

Para a avaliação de QVRS, os pacientes foram divididos entre dois grupos: respondedores ao tratamento com axitinibe (n=23) e não respondedores (n=29). Dentre os respondedores, 17 pacientes completaram a análise.

Nessa população, o escore de QV global no *baseline* foi de 69,6 (desvio padrão [DP]: 26,0) e o escore observado no dia 169 foi de 68,1 (DP: 22,1). Para os pacientes não respondedores, 15 completaram a análise e o escore de QV global obtido no *baseline* foi de 72,2 (DP: 19,1) e no dia 169 foi de 57,8 (DP: 24,5). Observa-se, portanto, que a QV global teve maior deterioração para os pacientes não respondedores do que para os respondedores.

Trask e colaboradores, 2008 (23)

Trask e colaboradores, 2008 (23) avaliaram a QVRS em pacientes com CCRm refratários a citocinas tratados com axitinibe em um estudo de fase II, braço único. A QVRS foi medida como um desfecho secundário, utilizando o EORTC QLQ-C30.

Entre outubro de 2003 e abril de 2004, 52 pacientes foram incluídos no estudo e receberam pelo menos uma dose de axitinibe. A dose inicial de axitinibe foi de 5 mg, sendo administrado por via oral, duas vezes ao dia.

O questionário foi preenchido no *baseline*, mensalmente nos dois primeiros ciclos, depois a cada dois ciclos e no período de acompanhamento. Com base na análise pelo modelo de efeito misto, ao observar a diferença dos escores da QV global

e escalas funcionais da QLQ-C30 ao longo do tempo, verificou-se uma diminuição nas escalas funcional ($t[138] = -2,59$; $p < 0,02$), cognitiva ($t[148] = -2,42$; $p < 0,02$) e social ($t[94] = -2,3$; $p < 0,03$). Ao longo de 144 semanas, a diferença média entre o pós-tratamento e o *baseline* foi menor que 10 pontos.

A QV global e as escalas de função apresentaram leves variações ao longo do período de tratamento, as quais estão representadas graficamente na Figura 9. Após o início do tratamento, foi observada uma redução inicial na maioria das escalas de função e, em seguida, uma tendência de estabilização. Nenhuma das subescalas restantes (QV global, física, emocional) apresentou diferença estatisticamente significativa.

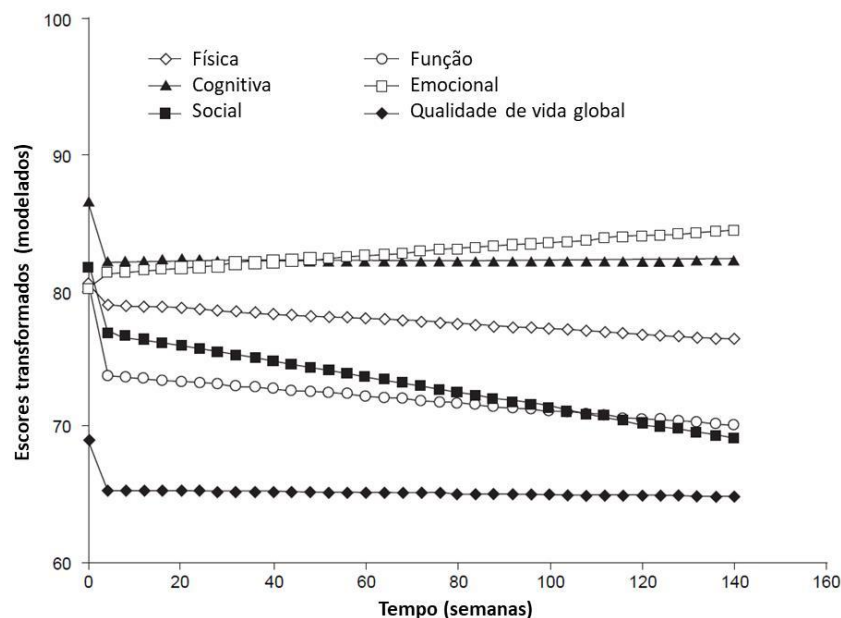


Figura 9. Escala dos escores em função do tempo (modelo misto com escores transformados) para o QLQ-C30 de qualidade de vida global e escalas funcionais, segundo Trask e colaboradores, 2008. (23)
QLQ-C30: questionário-core 30 de qualidade de vida.

Para as escalas de sintomas, a média da diferença entre os escores dos períodos pré e pós-tratamento foi de mais de 10 pontos (14,09) para diarreia, enquanto que para náusea e vômito (5,04) e dor (5,64) essa diferença foi menor que 10 pontos. Essas alterações ao longo do tempo podem ser observadas na Figura 10.

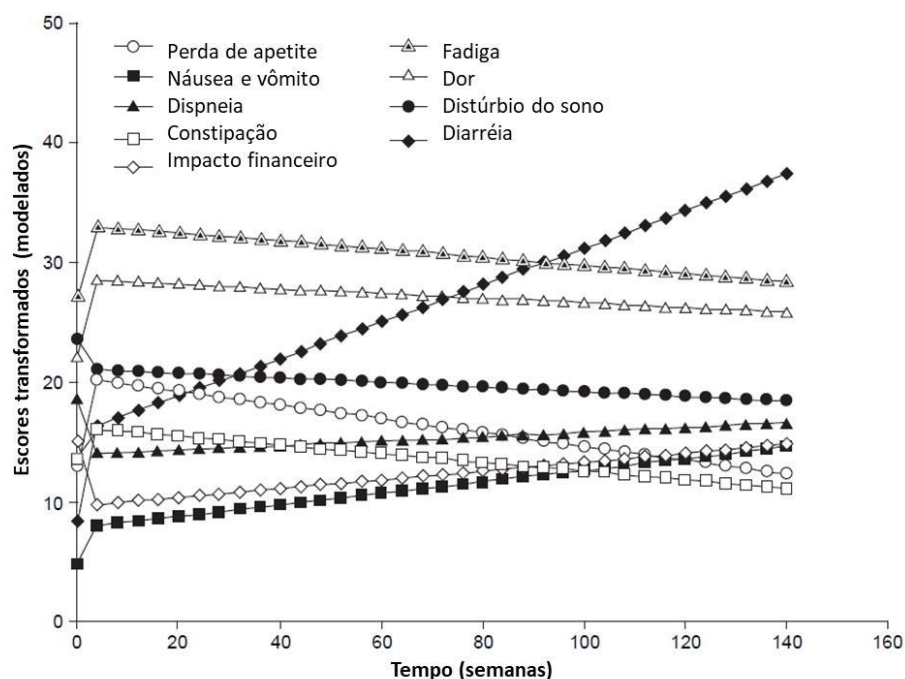


Figura 10. Escala dos escores em função do tempo (modelo misto com escores transformados) para o QLQ-C30 da escala de sintomas, segundo Trask e colaboradores, 2008. (23)
QLQ-C30: questionário-core 30 de qualidade de vida.

A partir dos resultados obtidos, os autores concluíram que o tratamento com axitinibe é bem tolerado pelos pacientes com CCRm, apresentando uma alteração aceitável na QVRS, quando as escalas funcionais e de sintomas são comparadas aos níveis observados no *baseline*.

Rini e colaboradores, 2009 (16)

Rini e colaboradores, 2009, (16) avaliaram aspectos da QVRS dos pacientes incluídos em seu estudo clínico de fase II, além da eficácia e segurança, cujos resultados foram descritos previamente.

A QVRS foi avaliada a partir da aplicação do questionário validado *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)–Kidney Symptom Index (FKSI)*. O FKSI é composto por 15 itens, sendo nove relacionados aos sintomas associados à doença (DRS)⁵ e seis relacionados às outras preocupações do paciente com câncer. A variação dos valores para os escores totais de FKSI-15 é de 0 a 60 e a variação da subescala FKSI-DRS é de 0 a 36, onde os escores mais altos refletem melhor

⁵ Os sintomas associados à doença considerados no questionário são específicos para o câncer renal.

funcionamento e menos sintomas. Uma variação total dos escores em 10%, ou de seis pontos, foi considerada significativa. Os questionários foram preenchidos no *baseline*, a cada quatro semanas e no acompanhamento.

Todos os 62 pacientes incluídos no estudo completaram, pelo menos, uma parte do questionário FKSI no *baseline* e os dados de 33 deles foram avaliáveis após 20 semanas de terapia com axitinibe. A média dos escores FKSI diminuiu durante as primeiras 20 semanas (variação média: -5,2; IC 95%: -8,17 a -2,28; $p < 0,001$). Os escores FKSI-DRS também diminuíram (variação média: -2,6; IC 95%: -4,43 a -0,87; $p < 0,005$). Para os escores do item individual, a variação foi de -0,84 (IC 95%: -1,42 a -0,26) no incômodo devido aos EAs para +0,2 (IC 95%: -0,23 a 0,62) na preocupação da condição piorar. A maior mudança ocorreu após 28 dias, sendo que posteriormente, não houve mais piora dos sintomas. A mediana do tempo para a deterioração do estado de saúde⁶ foi de 96 dias (IC 95%: 52 a 140 dias; Figura 11).

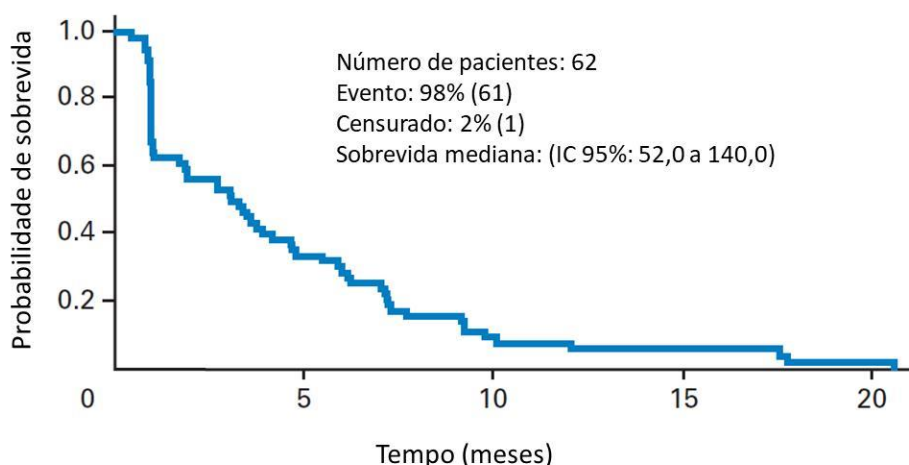


Figura 11. Tempo para deterioração do estado de saúde dos pacientes que receberam tratamento com axitinibe, segundo Rini e colaboradores, 2009. (16)
IC: intervalo de confiança.

Os dados reportados pelos pacientes sugerem, portanto, que o tratamento com axitinibe gera um pequeno impacto nos sintomas individuais relacionados à doença.

⁶ A deterioração do estado de saúde foi definida como óbito, progressão ou piora de, pelo menos, seis pontos nos escores totais de FKSI-15.

Rini e colaboradores, 2011 – AXIS (17)

No estudo clínico de fase III denominado AXIS, conduzido por Rini e colaboradores, 2011, (17) avaliou-se, além da eficácia e segurança descritas previamente, a QVRS dos pacientes com CCRm tratados com axitinibe e sorafenibe, por meio da aplicação dos questionários da FKSI-15 e da subescala relacionada especificamente aos sintomas de CCR avançado (FKSI-DRS), administrados no *baseline* e no primeiro dia de cada ciclo de 4 semanas.

O questionário foi preenchido por mais de 90% dos pacientes. O tempo para deterioração do desfecho composto FKSI-15 apresentou uma redução de 17% no risco para axitinibe comparado ao sorafenibe, assim como houve uma redução de 16% no tempo para deterioração no FKSI-DSR com axitinibe (Tabela 4).

Tabela 4. Médias dos valores obtidos de FKSI-15 e FKSI-DRS para os pacientes com CCRm que receberam axitinibe e sorafenibe, segundo Rini e colaboradores, 2011. (17)

Desfecho composto	Tempo para deterioração (meses)			Valor de <i>p</i>
	Axitinibe (IC 95%)	Sorafenibe (IC 95%)	HR (IC 95%)	
FKSI-15	3,1 (2,8 a 4,5)	2,8 (2,7 a 3,0)	0,829 (0,701 a 0,981)	0,014*
FKSI-DSR	3,7 (2,8 a 4,6)	2,9 (2,8 a 3,5)	0,838 (0,707 a 0,993)	0,0203*

FKSI: *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptoms Index*; DSR: *Disease-Related Symptom*; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança. O desfecho composto de tempo para deterioração foi definido como o tempo entre a data de randomização até a primeira ocorrência de morte, progressão ou deterioração dos sintomas, conforme mensurado pelo FKSI-15 e FKSI-DSR. *valores de *p* baseados em teste unilateral.

Os autores concluíram que axitinibe, além de gerar uma vantagem em relação à SLP, também está associado ao controle da sintomatologia associada ao CCRm.

Cella e colaboradores, 2013 (24)

Cella e colaboradores, 2013 (24) avaliaram os *patient reported outcomes* (PROs) no estudo de extensão do ensaio clínico de fase III (AXIS). (17) Para tal, os questionários FKSI-15, FKSI-DRS e EQ-5D foram aplicados no dia 1 do primeiro ciclo antes da dose, a cada quatro semanas durante o estudo, no final/retirada do estudo e 28 dias após a última dose. Os métodos estatísticos incluíram uma análise de medidas repetidas usando modelo de efeitos mistos, incluindo termos para tratamento, tempo, e tratamento por tempo, assumindo o *baseline* como covariável e tempo contínuo.

No estudo principal AXIS, (17) foram incluídos 723 pacientes e mais de 90% deles contribuíram para a análise PRO em cada ciclo. As médias do FKSI-15 no *baseline* foram semelhantes entre os grupos axitinibe e sorafenibe (43,20 e 43,34, respectivamente), e mantiveram-se similares durante o estudo. Os escores do FKSI-15 de ambos os tratamentos pioraram no final do estudo (axitinibe 38,33; sorafenibe 38,46). Não houve diferença significativa entre axitinibe e sorafenibe ($p=0,4833$), e entre tratamento e tempo ($p=0,3943$), indicando nenhuma diferença no curso do tratamento durante os ciclos (Tabela 5).

Tabela 5. Diferenças dos resultados para os instrumentos PRO nos grupos de pacientes que receberam tratamento com axitinibe ou sorafenibe, segundo Cella e colaboradores, 2013. (24)

Instrumento	Axitinibe (n=361)	Sorafenibe (n=362)	Diferença	IC 95%	p
FKSI-15					
Tratamento	42,21	41,86	0,35	-0,63 a 1,34	0,4833
Tratamento-por-tempo					0,3943
FKSI-DRS					
Tratamento	28,56	28,44	0,12	-0,45 a 0,69	0,6746
Tratamento-por-tempo					0,8024
EQ-5D					
Tratamento	0,71	0,69	0,02	-0,01 a 0,05	0,1903
Tratamento-por-tempo					0,8048
EQ-5D EVA					
Tratamento	68,11	68,64	-0,53	-2,77 a 1,72	0,6454
Tratamento-por-tempo					0,1799

IC: intervalo de confiança; FKSI-15: *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-15*; FKSI-DRS: *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related-Symptoms*; PRO: *patient-reported outcomes*; EVA: escala visual analógica. Análise baseada nas medidas repetidas do modelo de efeitos mistos com termos para tratamento, tempo, e tratamento por tempo, assumindo o *baseline* como covariável e tempo contínuo. Valores maiores representam melhor estado de saúde.

Não foi observada diferença significativa nos escores do FKSI-15 para pacientes que receberam terapia prévia com sunitinibe ou terapia com citocinas. Similar aos resultados do FKSI-15, a análise de efeitos mistos para os escores do FKSI-DRS não demonstrou diferença significativa entre os braços de tratamento. Os valores médios dos escores do FKSI-DRS mantiveram-se similares durante o estudo.

Os resultados do EQ-5D seguiram os padrões do questionário FKSI, sem diferença significativa nos escores entre os grupos de tratamento no modelo de efeitos mistos (diferença: 0,02; $p=0,1903$) ou na interação tempo e tratamento. A partir do ciclo 12, no perfil de saúde do EQ-5D, a proporção de pacientes sem problemas de mobilidade foi maior em 10% ou mais em cada ciclo com axitinibe *versus* sorafenibe. A

proporção de pacientes sem problemas com dor/desconforto foi similar (30% a 40%) para ambos os braços de tratamento do estudo, bem como a proporção de pacientes sem problemas de ansiedade/depressão (50 a 60%).

Os autores concluíram, que os PROs foram comparáveis entre axitinibe e sorafenibe, sendo mantidos níveis relativamente altos durante o tratamento, com piora ao final do tratamento.

Motzer e colaboradores, 2013 (20)

No estudo conduzido por Motzer e colaboradores, 2013 (20) além dos dados de eficácia e segurança atualizados do estudo AXIS (17), a QV também foi avaliada. Aplicaram-se os questionários FKSI-15 e o FKSI-DSR.

Dentre os 723 pacientes incluídos no estudo, 86% completaram os questionários FKSI-15 e FKSI-DSR no *baseline* (FKSI-15: 312 no grupo axitinibe e 355 no grupo sorafenibe) e mais de 90% dos pacientes completaram ao longo dos ciclos de tratamento.

No *baseline*, a média dos escores de FKSI-15 foram 43,2 (desvio padrão [DP]: 8,4) no grupo axitinibe e 43,3 (DP: 8,2) no grupo sorafenibe e, para os escores FKSI-DRS, as médias foram 28,9 (DP: 5,2) no grupo axitinibe e 29,0 (DP: 5,2) no grupo sorafenibe. Ao longo do tratamento, os escores foram semelhantes entre os grupos e, em relação ao *baseline*, os escores permaneceram similares para ambos os grupos, indicando que a QV ou os sintomas associados ao CCRm não são deteriorados quando os pacientes recebem tratamento com axitinibe ou sorafenibe. As médias dos escores obtidos ao final do tratamento para o FKSI-15 foram de 38,9 (DP: 9,5) com axitinibe e 39,1 (DP: 8,9) com sorafenibe e as médias para os escores FKSI-DRS foram 26,6 (DP: 5,8) com axitinibe e 26,9 (DP: 5,6) com sorafenibe.

Ueda e colaboradores, 2013 (19)

Ueda e colaboradores, 2013 (19) realizaram uma análise de subgrupo do estudo AXIS (17) que incluiu pacientes japoneses. Além dos desfechos de eficácia e segurança, descritos previamente, a QV também foi avaliada por meio da aplicação dos questionários FKSI-15 e FKSI-DRS no *baseline* e a cada quatro semanas. Adicionalmente, foi verificado o tempo para deterioração, que compreendeu os

desfechos de óbito, progressão da doença ou piora significativa dos sintomas, o que ocorrer primeiro.

Dentre os pacientes japoneses incluídos nesta subanálise, aproximadamente, 100% completaram os questionários FKSI. Utilizando os questionários FKSI-15 ou FKSI-DRS, o tempo até a deterioração foi avaliado e demonstrou que há uma redução no risco de 47% ($p=0,0258$) e 19% ($p=0,2613$) com axitinibe e sorafenibe, respectivamente, o que favorece axitinibe (Figura 12; Figura 13).

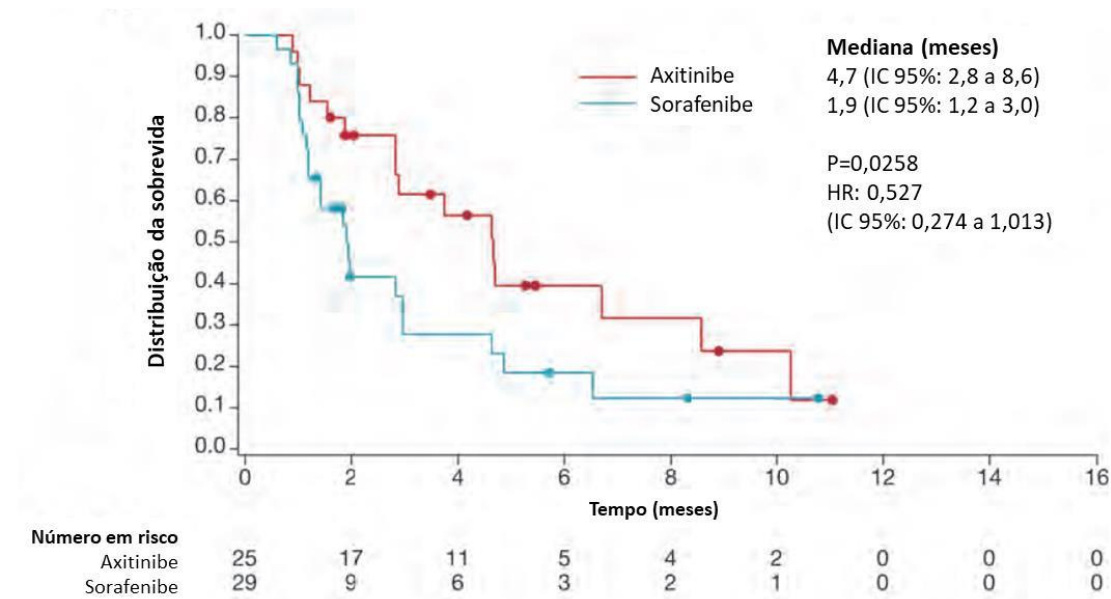


Figura 12. Análise Kaplan-Meier do tempo para deterioração, baseado no questionário FKSI-15, em pacientes japoneses que receberam tratamento com axitinibe ou sorafenibe, segundo Ueda e colaboradores, 2013. (19)
IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

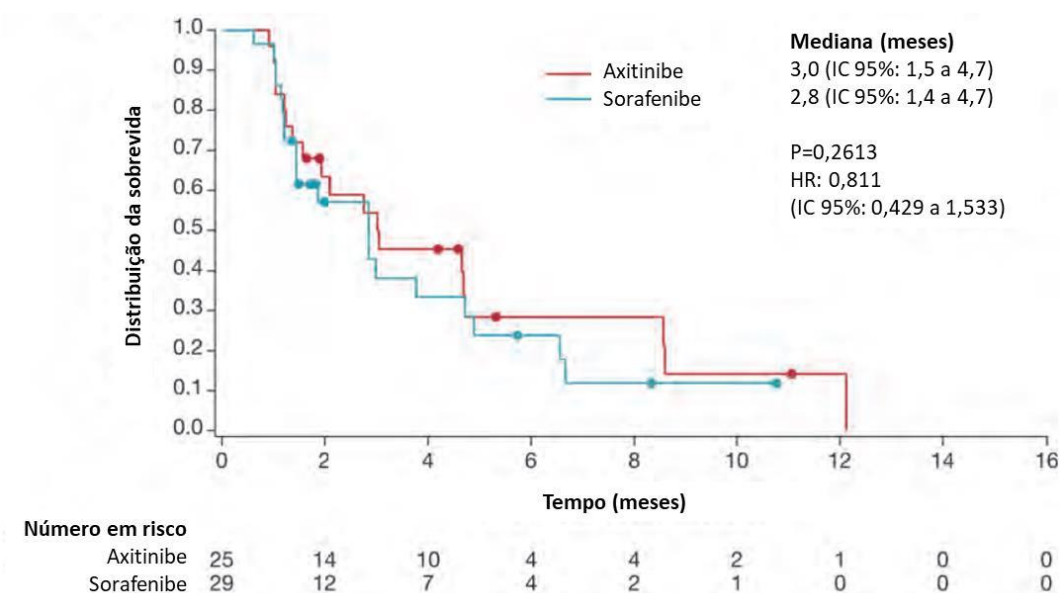


Figura 13. Análise Kaplan-Meier do tempo para deterioração, baseado no questionário FKSI-15, em pacientes japoneses que receberam tratamento com axitinibe ou sorafenibe, segundo Ueda e colaboradores, 2013. (19)
 IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Os autores concluem que o axitinibe está associado ao aumento do controle da doença e dos sintomas dessa população de pacientes com CCRm.

Tabela 6. Resumo dos estudos de eficácia, segurança e qualidade de vida incluídos para análise.

Autor, data	Rixe <i>et al.</i> , 2007 (15)	Trask <i>et al.</i> , 2008 (23)	Rini <i>et al.</i> , 2009 (16)
Desenho	Ensaio clínico, fase II multicêntrico, braço único.	Extensão do estudo de Rixe <i>et al.</i> , 2007 (15) para avaliação da qualidade de vida.	Ensaio clínico, fase II, multicêntrico, braço único. N=62
População	Pacientes com CCRm que falharam no tratamento prévio com citocinas (interferon-alfa ou interleucina-2 ou ambos).	Mesma população de Rixe <i>et al.</i> , 2007. (15)	Pacientes com CCRm que falharam no tratamento prévio com Nexavar® (sorafenibe).
Intervenção e comparadores	Axitinibe (N=52).	Mesma intervenção de Rixe <i>et al.</i> , 2007. (15)	Axitinibe (N=62).
Desfechos	Desfecho primário: resposta objetiva. Desfechos secundários: duração da resposta, tempo para a progressão, SG, perfil de segurança e QV reportada pelo paciente.	QV avaliada por meio do questionário EORTC QLQ-C30.	Desfecho primário: TRO. Desfechos secundários: segurança, duração da resposta, SLP, SG e QV (avaliada por meio de questionários FKSI-15 e FKSI-DRS).
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> A mediana da duração do tratamento com axitinibe foi de 9,4 meses (intervalo de 0,1 a 32,0). A mediana da duração da resposta foi de 23,0 meses (IC 95%: 20,9 a não estimável; intervalo 4,2 a 29,8). O tempo mediano para a progressão da doença foi de 15,7 meses (IC 95%: 8,4 a 23,4). A mediana da SG foi de 29,9 meses (20,3 a não estimável; intervalo de 2,4 a 35,8). A sobrevida observada em um ano foi de 78,8% (IC 95%: 67,7 a 89,9). 	<p>Diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) foram observadas nas médias dos escores do QLQ-C30 <i>baseline</i> para o pós-tratamento, nas escalas de papel social, cognitivo e função social, e nos sintomas de náusea/vômito, dor e diarreia. Estas alterações foram aproximadamente $< 1/4$ da categoria da resposta. A exceção foi diarreia, com uma alteração de $1/2$ da categoria, o que corresponde a uma alteração de “nenhuma” para “um pouco” de diarreia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> A resposta parcial foi alcançada por 14 pacientes, o que gerou uma TRO de 22,6% (IC 95%: 12,9% a 35,0%). A mediana da duração da resposta foi de 17,5 meses (IC 95%: 7,4 meses a não estimável). A SLP mediana foi de 7,4 meses para a população total do estudo (IC 95%: 6,7 a 11,0 meses). A SG mediana foi de 13,6 meses (IC 95%: 8,4 a 18,8 meses). Em relação à QV, a média dos escores FKSI diminuiu durante as primeiras 20 semanas (variação média: -5,2; IC 95%: -8,17 a -2,28;

	Os EAs mais comuns de grau 3/4 relacionados ao tratamento incluíram hipertensão (15,4%), diarreia (9,6%) e fadiga (7,7%).		<p>p<0,001) e os escores FKSI-DRS também diminuíram (variação média: -2,6; IC 95%: -4,43 a -0,87; p<0,005).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A mediana do tempo para a deterioração do estado de saúde foi de 96 dias (IC 95%: 52 a 140 dias).
Limitações	ND.	Há uma limitação no desenho do estudo, por ser aberto e de braço único, com um pequeno número de participantes.	<p>Os EAs mais comuns de grau 3/4 foram linfopenia (16,4%), síndrome do pé e mão (16,1%), fadiga (16,1%), hipertensão (15,4%) e diarreia (14,5%).</p> <p>A limitação do estudo envolve a natureza do desenho não randomizado, que não permite comparação de axitinibe com outras abordagens terapêuticas.</p>

Tabela 7. Resumo dos estudos de eficácia, segurança e qualidade de vida incluídos para análise (continuação).

Autor, data	Rini <i>et al.</i> , 2011 (17)	Tomita <i>et al.</i> , 2011 (18)	Ueda <i>et al.</i> , 2013 (19)
Desenho	AXIS: Ensaio clínico, fase III multicêntrico, aberto, randomizado, controlado.	Ensaio clínico, fase II multicêntrico, braço único.	Análise de subgrupo do estudo de Rini <i>et al.</i> , 2011. (17)
População	Pacientes com CCRm que falharam no tratamento de primeira linha com sunitinibe, bevacizumabe mais interferon-alfa, tensiolimo ou citocinas.	Pacientes japoneses com CCRm que falharam no tratamento prévio com citocinas (interferon-alfa ou interleucina-2 ou ambos).	Subpopulação de pacientes japoneses oriundas do estudo de Rini <i>et al.</i> , 2011. (17)
Intervenção e comparadores	Os pacientes foram randomizados em uma razão 1:1 para receber as seguintes intervenções: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Axitinibe (N=361) ▪ Sorafenibe (N=362) 	Axitinibe (N=64).	Mesma intervenção de Rini <i>et al.</i> , 2011. (17)
Desfechos	Desfecho primário: SLP. Desfechos secundários: SG, TRO, duração da resposta, tempo até deterioração dos sintomas e um desfecho composto, que incluiu tempo até o óbito, progressão da doença ou piora dos sintomas.	Desfecho primário: TRO. Desfechos secundários: SLP, duração da resposta e segurança.	Desfecho primário: SLP. Desfechos secundários: SG, TRO, segurança e QV (questionários FKSI-15 e FKSI-DRS e tempo para deterioração).
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TRO foi de 19% (IC 95%: 15,4-23,9) para o INLYTA® (axitinibe) e de 9% (IC 95%: 6,6-12,9) para o Nexavar® (sorafenibe) (p=0,0001). ▪ SLP mediana foi de 6,7 meses com INLYTA® (axitinibe) comparado a 4,7 meses com Nexavar® (sorafenibe) (HR: 0,665; IC 95%:0,544-0,812; unilateral p<0,0001). ▪ Mais de 90% dos pacientes completaram os questionários. No 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 50,0% (IC 95%: 37,2 a 62,8) e 54,7% (IC 95%: 41,7 a 67,2) dos pacientes alcançaram uma resposta objetiva de acordo com o comitê independente de revisão (CIR) e pela avaliação do investigador, respectivamente. ▪ A mediana de SLP foi de 11,0 meses (IC 95%: 9,2 a 12,0) e de 12,0 meses (IC 95%: 9,2 a 14,8) de acordo com o CIR e pela avaliação do investigador, respectivamente. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana da SLP foi de 12,1 meses (IC 95%: 8,6- não estimável) com INLYTA® (axitinibe) <i>versus</i> 4,9 meses (IC 95%: 2,8- 6,6) com Nexavar® (sorafenibe). ▪ Um total de 15 (60%) de 25 pacientes no braço INLYTA® (axitinibe) e 2 (7%) de 29 no braço Nexavar® (sorafenibe) apresentaram uma diminuição

	<p>desfecho de tempo para deterioração FCSI-15 demonstrou uma redução de 17% no risco para INLYTA® (axitinibe) comparado ao Nexavar® (sorafenibe). Redução de 16% do risco no desfecho FCSI-DRS com o INLYTA® (axitinibe).</p> <p>O tratamento foi descontinuado devido à toxicidade em 14 (4%) dos 359 pacientes tratados com INLYTA® (axitinibe) e 29 (8%) dos 355 que receberam Nexavar® (sorafenibe). EAs mais comuns foram diarreia (55%), hipertensão (40%) e fadiga (39%) para o braço de INLYTA® (axitinibe) e diarreia (53%), eritrodisestesia palmo-plantar (51%) e alopecia (32%) para o braço de Nexavar® (sorafenibe).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A mediana da duração da resposta (n=32) foi de 11,5 meses (IC 95%: 8,3 a não estimável), de acordo com a avaliação do CIR. <p>Os EAs relacionados ao tratamento de grau maior que 3 e relatados por ≥5% dos sujeitos foram hipertensão (51,6%), síndrome do pé e mão (21,9%); proteinúria (7,8%) e indisposição (6,3%); 1 sujeito teve um EA de grau 5 não relacionado ao tratamento (morte devido à progressão da doença).</p>	<p>≥30% da lesão-alvo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TRO foi significativamente maior com INLYTA® (axitinibe) do que com Nexavar® (sorafenibe) (52% vs. 3,4%, respectivamente, p=0,0001). ▪ O tempo para deterioração apresentou uma redução de 47% (p=0,0258) e 19% (p=0,2613) no risco com INLYTA® (axitinibe) comparado com Nexavar® (sorafenibe), respectivamente, favorecendo INLYTA® (axitinibe). <p>O perfil de segurança do subgrupo foi semelhante ao observado na população geral do estudo AXIS.</p>
Limitações	<p>O estudo não possui cegamento, embora todos os desfechos de eficácia foram avaliados por meio de uma revisão independente de radiologia. Para a avaliação da toxicidade, algum viés pode ocorrer por conta do desenho aberto do estudo.</p>	ND.	ND.

Tabela 8. Resumo dos estudos de eficácia, segurança e qualidade de vida incluídos para análise (continuação).

Autor, data	Motzer <i>et al.</i> , 2013 (20)	Cella <i>et al.</i> , 2013 (24)	Escudier <i>et al.</i> , 2014 (21)
Desenho	Extensão do estudo de Rini <i>et al.</i> , 2011 (17), para atualização de SG.	Extensão do estudo de Rini <i>et al.</i> , 2011 (17), para avaliação da qualidade de vida.	Análise post-hoc do estudo de Rini <i>et al.</i> , 2011 (17).
População	Mesma população de Rini <i>et al.</i> , 2011. (17)	Mesma população de Rini <i>et al.</i> , 2011. (17)	A partir da população incluída no estudo de Rini <i>et al.</i> , 2011 (17), os pacientes foram agrupados em subgrupos de acordo com o tipo de terapia prévia (sunitinibe ou citocinas) e resposta à terapia prévia (sim: resposta completa ou parcial; não: doença progressiva ou estável).
Intervenção e comparadores	Mesma intervenção de Rini <i>et al.</i> , 2011. (17)	Mesma intervenção de Rini <i>et al.</i> , 2011. (17)	Mesma intervenção de Rini <i>et al.</i> , 2011. (17)
Desfechos	Atualização dos dados de eficácia e segurança do estudo AXIS (17) e avaliação da QV, por meio da aplicação de questionários FKSI-15 e o FKSI-DRS.	PROs do estudo AXIS (17), avaliados por meio dos seguintes questionários de QV: FKSI-15, FKSI-DRS e EQ-5D.	SLP e SG.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> Mediana da SG foi de 20,1 meses (IC 95%: 16,7-23,4) com INLYTA® (axitinibe), comparado com 19,2 meses (IC 95%: 17,5-22,3) com Nexavar® (sorafenibe). Mediana da SLP foi de 8,3 meses (IC 95%: 6,7-9,2) com INLYTA® (axitinibe) e 5,7 (IC 95%: 4,7-6,5) com Nexavar® (sorafenibe). TRO foi de 23% com INLYTA® (axitinibe) <i>versus</i> 12% com Nexavar® (sorafenibe). PRO foram semelhantes para os grupos de tratamento durante o estudo. 	<ul style="list-style-type: none"> No início do estudo, os pacientes em ambos os braços de tratamento possuíam uma média alta nos escores do FKSI-15 e FKSI-DRS, comparado à população geral dos Estados Unidos. Os escores do FKSI-15 pioraram no final do estudo devido a progressão da doença para ambos os tratamentos (axitinibe 38,33; sorafenibe 38,46). A análise de efeitos mistos para os escores do FKSI-DRS não demonstrou diferença significativa entre os braços de tratamento. Os resultados do EQ-5D seguiram os 	<ul style="list-style-type: none"> Para sunitinibe, a mediana de SG foi de 33,7 meses (28,6-36,9) no braço INLYTA® (axitinibe) comparado com 33,6 meses (30,1-37,4) no braço Nexavar® (sorafenibe) (HR: 1,019; IC 95%: 0,798-1,301; p=0,560). Para as citocinas, a mediana da SG foi de 62,2 meses (43,6-86,1) no braço INLYTA® (axitinibe) <i>versus</i> 55,8 meses (35,0-212,1) no braço Nexavar® (sorafenibe) (HR: 0,810; IC 95%: 0,553-1,186; p=0,139). Maior duração da terapia de

	<ul style="list-style-type: none"> Os escores FKSI-15 e FKSI-DRS permaneceram similares para ambos os grupos de tratamento, indicando que a QV ou os sintomas associados ao CCRm não são deteriorados quando os pacientes recebem axitinibe ou sorafenibe. <p>EAs comuns relacionados ao tratamento de grau 3 ou maior foram hipertensão (60 [17%]), diarreia (40 [11%]) e fadiga (37 [10%]) em 359 pacientes tratados com INLYTA® (axitinibe) e síndrome mão-pé (61 [17%]), hipertensão (43 [12%]) e diarreia (27 [8%]) em 355 pacientes tratados com Nexavar® (sorafenibe).</p>	padrões do questionário FKSI, sem diferença significativa nos escores entre os grupos de tratamento.	<p>primeira linha favorece os desfechos para a terapia de segunda linha.</p> <p>Os pacientes apresentaram uma grande incidência de hipertensão de grau ≥ 3 para ambos os grupos de tratamento.</p>
Limitações	ND.	<p>Por ser um estudo aberto que se baseia na autoavaliação dos pacientes, pode haver viés por conta de expectativas do tratamento.</p> <p>Apesar de ser um estudo aberto, há um comparador ativo, que reduz, portanto, potenciais vieses, quando comparado a um estudo controlado por placebo.</p>	ND.

Tabela 9. Resumo dos estudos de eficácia, segurança e qualidade de vida incluídos para análise (continuação).

Autor, data	Eto <i>et al.</i>, 2013 (22)
Desenho	Extensão do estudo de Tomita <i>et al.</i> , 2011 (18), para avaliação de eficácia e segurança em maior prazo.
População	Mesma população de Tomita <i>et al.</i> , 2011. (18)
Intervenção e comparadores	Mesma intervenção de Tomita <i>et al.</i> , 2011. (18)
Desfechos	<p>Desfecho primário: TRO, avaliada por um CIR</p> <p>Desfechos secundários: incluíram TRO, SLP e duração da resposta (avaliados pelo CIR e pelo investigador), SG e segurança.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A TRO final, avaliada pelo CIR, foi de 51,6% (IC 95%: 38,7 a 64,2). ▪ Pela avaliação do investigador, a TRO (56,3% [IC 95%: 43,3 a 68,6]). ▪ A mediana da SLP, avaliada pelo CIR, foi de 11,0 meses (IC 95%: 9,2 a 12,0), similar ao resultado obtido pela avaliação do investigador (12,0 meses [IC 95%: 9,2 a 14,8]). ▪ A mediana da SG de 37,3 meses (IC 95%: 28,6 a 49,9). <p>EAs comuns relatados por mais de 50% dos pacientes japoneses tratados com INLYTA® (axitinibe) foram hipertensão (88%), síndrome mão-pé (75%), diarreia (66%), proteinúria (63%), fadiga (55%), e disfonia (53%).</p>
Limitações	ND.

1.4 Outras evidências

Nesta seção foram incluídos quatro estudos que não respondem completamente à pergunta PICO; porém, seus resultados foram considerados relevantes para demonstrar as vantagens clínicas do axitinibe no tratamento em segunda linha de pacientes com CCRm.

Proskorovsky e colaboradores, 2012 (25)

Uma análise simulada de comparação de tratamento conduzida por Proskorovsky e colaboradores, 2012, (25) que avaliou os desfechos SLP e SG nos estudos AXIS (4) e RECORD-1 (17, 26) nos pacientes que eram refratários ao tratamento prévio com sunitinibe, constatou que pacientes tratados com axitinibe tiveram um incremento em sobrevida quando comparados aos que receberam everolimo. Aplicando o cálculo da estimativa por meio do modelo *log-normal*, axitinibe determinou um incremento médio (mediano) de 1,5 meses (2,6) para SLP e de 4,6 meses (7,6) para SG. Já por meio do modelo *Weibull* houve uma estimativa de incremento médio (mediano) para SLP de 2,2 meses (3,0) de 4,6 meses (7,6) para SG.

Além desses dados de comparação indireta, a Figura abaixo mostra a diferença na SLP entre os diferentes tratamentos do CCRm, a partir dos seus estudos pivotais. (17, 26)



Figura 14. Sequência da eficácia: medicamentos para segunda linha de tratamento do CCRm.

Da mesma forma, a Tabela abaixo mostra a diferença na SG dos diferentes tratamentos do CCRm, em segunda linha, a partir da adaptação dos resultados encontrados nos estudos clínicos. (17, 27, 28)

Tabela 10. Tabela de eficácia em segunda linha de tratamento do CCRm, adaptado de Rini e colaboradores, 2011; Motzer e colaboradores, 2010; Hutson e colaboradores, 2014. (17, 27, 28)

Tratamentos	N	SG na segunda linha de tratamento	Referência
Axitinibe <i>versus</i> sorafenibe	723	29,4 <i>versus</i> 27,8 meses	(17)
Everolimo <i>versus</i> placebo	416	14,78 <i>versus</i> 14,39 meses	(28)
Temsirolimus <i>versus</i> sorafenibe	512	12,27 <i>versus</i> 16,64 meses (P=0,014)	(27)

SG: sobrevida global.

Em relação à segurança, na comparação indireta, foi possível observar menor taxa de descontinuação por EAs com axitinibe (4%) em relação ao sorafenibe (8%) e everolimo (13%). (17, 25-28)

Rini e colaboradores, 2013 (29)

Rini e colaboradores, 2013 (29) publicaram uma atualização dos dados de eficácia e segurança do estudo de Rixe *et al.*, 2007 (15), com dados atualizados em cinco anos. A metodologia completa do estudo principal (15) foi descrita previamente neste documento.

Um total de 52 pacientes com CCRm, refratários à citocinas, foram incluídos no estudo e receberam tratamento com axitinibe. A mediana de SG foi de 29,9 meses (IC 95%: 22,0 a 42,1 meses), com uma taxa de sobrevida em cinco anos de 20,6% (IC 95%: 10,9% a 32,4%).

Em relação à segurança, os EAs emergentes do tratamento mais frequentemente reportados foram fadiga (n=38; 73,1%), diarreia (n=34; 65,4%), hipertensão (n=33; 63,5%) e náuseas (n=33; 63,5%). EAs emergentes do tratamento de grau ≥ 3 incluíram fadiga (n=10; 19,2%); diarreia (n=10; 19,2%); hipertensão (n=7; 13,5%); diminuição de peso (n=4; 7,7%); e artralgia, desidratação, dispneia, hipertensão grave, dor no membro e estomatite (n=3; 5,8% cada). Hipotireoidismo (todas os graus) foi relatado em 6 pacientes (11,5%). As taxas de EAs comuns selecionados foram mais elevadas durante o primeiro ano de terapia. Novos EAs de grau ≥ 3 ocorridos após 2 anos de tratamento com axitinibe nos pacientes que sobreviveram ≥ 5 anos foram isquemia miocárdica e obstrução intestinal pequena (n=1 cada).

Em conclusão, os dados atualizados do estudo de Rixe *et al.*, 2007 (15) estimaram que axitinibe proporciona uma taxa de sobrevida em 5 anos de 20,6% e é bem tolerado por pacientes com CCRm refratários à citocinas.

Matias e colaboradores, 2017 (30)

Matias e colaboradores, 2017 (30) conduziram um estudo prospectivo em pacientes com CCRm tratados com axitinibe a partir da segunda linha, com o objetivo de reportar dados de eficácia e segurança de axitinibe em um ambiente de mundo real.

Os desfechos incluíram a TRO, SLP, tempo para falha de tratamento (TFT), SG e toxicidade de axitinibe, sendo que a correlação entre esses desfechos também foram avaliadas. Além disso, a toxicidade também foi avaliada. Foram elegíveis pacientes com CCRm, que progrediram após o tratamento com, pelo menos, um agente anti-fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e receberam ao menos uma dose de axitinibe.

Ao todo, foram incluídos 106 pacientes no estudo, sendo 40% recebendo axitinibe na segunda linha e 60% em linhas de tratamento subsequentes. A mediana da duração do tratamento com axitinibe foi de 7,3 meses (IC 95%: 5,6 a 9,0). A TRO foi atingida por 32% (n=33, apenas respostas parciais) e a mediana de SLP, TFT e SG foi de, respectivamente, 8,3 (IC 95%: 6,3 a 9,6), 5,8 (IC 95%: 4,5 a 8,3) e 16,4 meses (IC 95%: 12,4 a 24,9).

Em relação à segurança, a maioria dos EAs foi de graus 1 a 2, sendo os mais comuns, fadiga e hipertensão. A hipertensão foi o EA de grau 3 e 4 mais comum (grau 3: 39% e grau 4: 2%). A maioria dos EAs foi manejável com alteração de dose e cuidado de suporte. A hipertensão também foi, em geral, facilmente manejável por meio da administração de medicamentos anti-hipertensivos. No momento da análise, 11% dos pacientes ainda estavam em tratamento. As principais razões para interrupção da terapia com axitinibe foi progressão da doença (n=55), toxicidade (n=18) ou ambos (n=11). A suspensão do tratamento foi necessária em 31 pacientes (29%), principalmente por conta de toxicidade (n=18).

Em conclusão, o estudo confirmou a efetividade e segurança do axitinibe em pacientes com CCRm na prática clínica.

Guida e colaboradores, 2017 (31)

Guida e colaboradores, 2017 (31) conduziram um estudo observacional, retrospectivo, que teve como objetivo, avaliar a efetividade do axitinibe na segunda linha de tratamento com de CCRm, comparado ao everolimo.

Os desfechos de SLP, SG e a melhor resposta do tumor foram avaliados e comparados entre ambas as terapias. Os critérios de elegibilidade incluíram pacientes com CCRm que receberam everolimo ou axitinibe na segunda linha de tratamento entre abril de 2007 e maio de 2015.

Ao todo, foram incluídos 126 pacientes, sendo 81 tratados com everolimo e 45 com axitinibe. A terapia de primeira linha mais comum entre os pacientes foi sunitinibe, administrado em 80% dos pacientes, sendo 79% no grupo everolimo e 82% no grupo axitinibe.

A mediana do tempo de acompanhamento do tratamento foi de 26 meses para os pacientes que receberam axitinibe e de 33 meses para o grupo everolimo ($p=0,046$). Não foi observada diferença em termos de SLP e SG para ambos os tratamentos. A SLP mediana foi de 5,3 meses (IC 95%: 4,0 a 6,6 meses) e de 7,7 meses (IC 95%: 5,3 a 10,2 meses) ($p=0,39$) e a mediana da SG foi de 21,5 meses (IC 95%: 16,5 a 26,5 meses) e de 14,9 meses (IC 95%: 7,4 a 22,4 meses) ($p=0,23$) para everolimo e axitinibe, respectivamente.

A taxa global de controle da doença foi de 69% para os pacientes que receberam everolimo e de 73% para aqueles que receberam axitinibe ($p=0,31$). No momento da análise, 4% dos pacientes ainda estavam sendo tratados com everolimo e 20% com axitinibe ($p=0,008$).

O estudo concluiu que não há diferença significativa na efetividade entre axitinibe e everolimo no tratamento de segunda linha de pacientes com CCRm.

Vogelzang e colaboradores, 2016 (32)

Vogelzang e colaboradores, 2016 (32) realizaram um estudo observacional retrospectivo, em que foram revisados registros médicos de pacientes com CCRm, com o objetivo de comparar os resultados de efetividade entre everolimo e axitinibe na segunda linha de tratamento, após falha à terapia com TKIs.

Os critérios de elegibilidade incluíram pacientes com, pelo menos, 18 anos de idade, com CCRm, que receberam um TKI (sunitinibe, sorafenibe ou pazopanibe) como primeira linha de tratamento e que descontinuaram a terapia por razões médicas. Adicionalmente, os pacientes deveriam ter iniciado a segunda linha de tratamento com everolimo ou axitinibe entre fevereiro de 2012 a janeiro de 2013. Os desfechos avaliados foram SG e SLP.

Ao todo, foram incluídos 325 pacientes com CCRm que receberam tratamento com everolimo e 127 que receberam axitinibe. Sunitinibe foi o TKI mais comumente utilizado na primeira linha (73%).

As taxas de SG em 12 meses foram de 80% (IC 95%: 75% a 84%) e de 83% (IC 95%: 74% a 89%) para os pacientes tratados com everolimo e axitinibe, respectivamente. As taxas de SLP em 12 meses foram de 60% (IC 95%: 54% a 65%) e de 56% (IC 95%: 47% a 65%). Similarmente, após realizar um ajuste por característica dos pacientes, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre aqueles tratados com everolimo e axitinibe para a SG (HR [IC 95%]: 1,16 [0,74 a 1,82]) ou SLP (HR [IC 95%]: 1,16 [0,85 a 1,59]).

Os autores concluíram que, para a população de pacientes com CCRm que apresentou falha prévia ao tratamento com TKI, não foi observada diferença de efetividade entre axitinibe e everolimo na segunda linha de tratamento.

1.5 Considerações sobre as evidências científicas

O câncer renal está entre os 10 cânceres mais frequentes nos países ocidentais, sendo que a incidência mundial aumenta em torno de 2% a cada ano. (1, 3, 8) Dentre os pacientes diagnosticados com CCR, 20% a 30% já apresentam a doença metastática. (1, 3, 5-8) O CCRm é uma forma agressiva de câncer e está associado a significativas taxas de morbidade e mortalidade.

No estágio avançado, o CCR é altamente resistente aos tratamentos convencionais, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de apenas 0% a 10%. (2, 3, 6, 9, 10) Apesar de haver, atualmente, uma variedade de terapias à base TKIs para o tratamento de primeira linha do CCRm, aproximadamente, 20% a 25% dos pacientes tratados nesta fase não respondem a essas terapias. (2)

Para o tratamento de segunda linha, uma vez que a doença apresenta progressão adicional, deixando os pacientes em uma condição possivelmente pior, o aspecto de segurança se torna especialmente importante. Dessa forma, atualmente, existe necessidade de novas terapias que apresentem aumento significativo na SLP, TRO e que não adicione toxicidade ao tratamento de CCRm, possibilitando, assim, a manutenção da QV e fornecendo uma terapia individualizada aos pacientes acometidos por essa doença que não responderam ao tratamento prévio. (2, 8) Frente a este cenário, axitinibe (INLYTA®), um inibidor seletivo dos receptores de VEGF 1, 2 e 3, representa uma opção para o tratamento de pacientes com CCRm que não responderam ao tratamento de primeira linha.

Assim, para a elaboração deste PTC, realizou-se uma ampla revisão da literatura, empregando-se métodos robustos de análise da qualidade dos estudos encontrados, considerando as recomendações metodológicas do Ministério da Saúde. (14) Foram selecionados 10 estudos clínicos que preencheram os critérios de elegibilidade para responder a pergunta PICO e que avaliaram o uso do axitinibe em segunda linha no tratamento do CCRm, sendo que oito avaliaram a eficácia, segurança e qualidade de vida (13-20) e dois que avaliaram especificamente a qualidade de vida dos pacientes (21, 22). A síntese dessas evidências é a seguinte:

- a. Rixe e colaboradores, 2007 (15):** Ensaio clínico de fase II, de braço único, cujo objetivo foi avaliar a atividade clínica e a segurança do axitinibe em pacientes com CCRm, que falharam ao tratamento prévio com citocina. O estudo concluiu que a mediana da duração da resposta foi de 23,0 meses, o tempo mediano para a progressão da doença foi

de 15,7 meses e a mediana da SG foi de 29,9 meses. Axitinibe apresentou toxicidade manejável, com eventos controlados pela alteração da dose ou cuidado de suporte, ou ambos. Além disso, os resultados mostraram que a QV global teve maior deterioração para os pacientes não respondedores ao tratamento com axitinibe do que para os respondedores.

- b. Rini e colaboradores, 2009 (16):** Ensaio clínico de fase II, multicêntrico, aberto, a fim de investigar a eficácia e segurança do axitinibe no tratamento de pacientes com CCRm refratários a terapias prévias, incluindo sorafenibe. A TRO observada para o axitinibe foi de 22,6%, a mediana de SLP foi de 7,4 meses e a mediana de SG foi de 13,6 meses. A toxicidade observada para o axitinibe foi leve a moderada, sendo considerada manejável. A avaliação da QV demonstrou que a média dos escores FKSI diminuiu durante as primeiras 20 semanas, bem como os escores FKSI-DRS.
- c. Rini e colaboradores, 2011 – AXIS (17):** Ensaio clínico multicêntrico, fase III, randomizado, comparativo, que avaliou axitinibe versus sorafenibe no tratamento de pacientes com 18 anos ou mais, diagnosticados com CCR avançado que falharam a um regime de primeira linha prévio. O estudo concluiu que a mediana da SLP foi de 6,7 meses para os pacientes tratados com axitinibe e de 4,7 meses para sorafenibe e a TRO observada foi de 19% para o grupo axitinibe e 9% para o grupo sorafenibe. O perfil de segurança do axitinibe foi similar ao sorafenibe, sendo considerado manejável. Em relação à QV, observou-se uma redução de 17% no tempo para deterioração do FKSI-15 e de 16% no FKSI-DSR dos pacientes tratados com axitinibe em relação aqueles tratados com sorafenibe.
- d. Tomita e colaboradores, 2011 (18):** Ensaio clínico multicêntrico de fase II, aberto, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do axitinibe em pacientes japoneses com CCRm refratários a citocinas. Em relação à eficácia, 50,0% e 54,7% dos pacientes alcançaram uma resposta objetiva, de acordo com o comitê independente de revisão (CIR) e pela avaliação do investigador, respectivamente, sendo que a mediana da SLP foi de 11,0 meses e de 12,0 meses, respectivamente. O axitinibe demonstrou ser bem tolerado pelos pacientes japoneses.
- e. Ueda e colaboradores, 2013 (19):** Análise de subgrupo do estudo AXIS, (4) que avaliou a eficácia, segurança e QV de pacientes

japoneses ao receberem tratamento com axitinibe versus sorafenibe. A mediana da SLP observada para axitinibe foi de 12,1 meses versus 4,9 meses com sorafenibe e a TRO foi significativamente maior com axitinibe do que com sorafenibe (52,0% versus 3,4%, respectivamente). Quanto ao perfil de segurança, concluiu-se que o axitinibe é bem tolerado neste subgrupo de pacientes. Os resultados de QV demonstraram uma redução no risco de 47% e 19% com axitinibe e sorafenibe, respectivamente, o que favorece o tratamento com axitinibe.

- f. Motzer e colaboradores, 2013 (20):** Atualização dos resultados de eficácia, segurança e QV do estudo AXIS, (17) com uma nova data de corte em novembro de 2011. Em relação à SG, não foi observada diferença na mediana obtida entre os dois grupos de tratamento, sendo que a mediana da SLP avaliada pelo investigador foi de 8,3 meses para o grupo tratado com axitinibe e de 5,7 para o grupo sorafenibe. Ambos os tratamentos apresentaram perfis de segurança favoráveis. Além disso, verificou-se que a QV não é piorada quando os pacientes recebem tratamento com axitinibe ou sorafenibe.
- g. Escudier e colaboradores, 2014 (21):** Análise *post-hoc* do ensaio clínico AXIS, (17) para avaliar a eficácia e segurança do axitinibe, comparado ao sorafenibe, por tipo de terapia prévia (sunitinibe ou citocinas) e resposta à terapia prévia. Concluiu-se que os resultados de SLP e SG foram similares entre os grupos das terapias prévias e também não houve diferença significativa entre SLP ou SG para respondedores comparado a não-respondedores, tratados em segunda linha com axitinibe ou sorafenibe. O perfil de segurança do tratamento de segunda linha com axitinibe e sorafenibe diferiu de forma modesta quando se considerou a duração da terapia prévia.
- h. Eto e colaboradores, 2014 (22):** Resultados atualizados do estudo de fase II conduzido por Tomita e colaboradores, 2011 (18), que avaliou a eficácia e segurança do tratamento com axitinibe em pacientes japoneses com CCRm refratários às citocinas. O estudo concluiu que, com o uso de axitinibe, a mediana de SG ultrapassa três anos em pacientes japoneses com CCRm, refratários à citocinas. Além disso, a toxicidade do tratamento em longo prazo com axitinibe foi geralmente controlada com alteração de dose e/ou uso de medicamentos padrão.
- i. Trask e colaboradores, 2008 (23):** Estudo de fase II, de braço único que visou avaliar a QVRS em pacientes com CCRm refratários a

citocinas e tratados com axitinibe. O estudo concluiu que o tratamento com axitinibe é bem tolerado pelos pacientes com CCRm, apresentando uma alteração aceitável na QVRS, quando as escalas funcionais e de sintomas são comparadas aos níveis observados no *baseline*.

- j. Cella e colaboradores, 2013 (24):** Estudo de extensão do ensaio clínico AXIS, (4) que teve como objetivo avaliar especificamente os *patient reported outcomes* (PROs). Os autores concluíram que os PROs foram comparáveis entre axitinibe e sorafenibe, sendo mantidos níveis relativamente altos durante o tratamento, com piora ao final da terapia.

Considerando as evidências disponíveis na literatura apresentada neste PTC, pode-se concluir que a incorporação do INLYTA® (axitinibe) no rol de procedimentos da ANS irá oferecer uma opção de tratamento de segunda linha com eficácia clínica comprovada. Importante ressaltar que o rol de procedimentos da ANS não contempla uma opção de terapia via oral para estes pacientes, e nesse sentido, o axitinibe seria uma opção relevante. Cabe ressaltar que os dados demonstrados para o axitinibe refere-se a uma população portadora de câncer renal em segunda linha, e, dessa forma, não justificam o emprego da medicação em outras situações.

2 ANEXOS

ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Os estudos avaliados na íntegra e que foram excluídos, assim como os motivos para a exclusão estão apresentados na Tabela abaixo.

Tabela 11. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
Coppin <i>et al.</i>	2011	(33)	Revisão que inclui apenas um estudo já incluído no dossiê, sem apresentar resultados adicionais.
Proskorovsky <i>et al.</i>	2012	(25)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
Hutson <i>et al.</i>	2013	(34)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
Rini <i>et al.</i>	2013	(29)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
Heng <i>et al.</i>	2014	(35)	Revisão que inclui apenas estudos que não estão de acordo da pergunta PICO.
Rini <i>et al.</i>	2015	(36)	Pool de estudos já incluídos no dossiê.
Vogelzang <i>et al.</i>	2016	(32)	Desenho não está de acordo com a pergunta PICO.
Miyake <i>et al.</i>	2016	(37)	Desfecho não está de acordo com a pergunta PICO.
Matias <i>et al.</i>	2017	(38)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
Guida <i>et al.</i>	2017	(31)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
Fernández-Pello <i>et al.</i>	2017	(39)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
Unverzagt <i>et al.</i>	2017	(40)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
Ueda <i>et al.</i>	2018	(41)	Desfecho não está de acordo com a pergunta PICO.
Wei <i>et al.</i>	2018	(42)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.

ANEXO 2. BASES DE DADOS

Tabela 12. Bases de dados para a busca de evidências científicas.

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
Medline (via PubMed)	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Tabela 13. Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Linha do comparador	Filtro EC
BIBLIOTECA COCHRANE	"Carcinoma, Renal Cell"	"Axitinib" OR "Inlyta"	-	-
				((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ("animals"[Mesh]) NOT
PUBMED	"Clear-cell metastatic renal cell carcinoma" [Supplementary Concept] OR "Clear cell RCC" OR "Cystic-multilocular variant" OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	"Axitinib"[Mesh] OR "AG 013736" OR "AG013736" OR "AG-013736" OR "Inlyta"	-	

				("humans"[Mesh]))
LILACS	"Kidney Neoplasms" OR "Neoplasias Renales" OR "Neoplasias Renais" OR "Câncer dos Rins" OR "Câncer Renal"	"Axitinib" OR "Inlyta"	-	-
CRD	-	"Axitinib" OR "Inlyta"	-	-

RS: revisão sistemática; EC: estudo clínico; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 14. Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA - BUSCA SENSIBILIZADA PARA EC**

((("clear-cell metastatic renal cell carcinoma" [supplementary concept] or "clear cell rcc" or "cystic-multilocular variant" or "carcinoma, renal cell"[mesh]) and ("axitinib"[mesh] or "ag 013736" or "ag013736" or "ag-013736" or "inlyta")) ((randomized controlled trial[pt] or (controlled clinical trial[pt] or ("randomized controlled trials as topic"[mesh] or ("random allocation"[mesh] or ("double-blind method"[mesh] or ("single-blind method"[mesh] or (clinical trial[pt] or ("clinical trials as topic"[mesh] or ("controlled clinical trials as topic"[mesh] or ("clinical trial"[tw] or ((singl*[tw] or doubl*[tw] or trebl*[tw] or tripl*[tw]) and (mask*[tw] or blind*[tw])) or ((("placebos"[mesh] or placebo*[tw] or random*[tw] or ("research design"[mh:noexp] or ("comparative study"[pt] or ("evaluation studies as topic"[mesh] or "evaluation studies"[pt] or ("drug evaluation"[mesh] or ("follow-up studies"[mesh] or ("prospective studies"[mesh] or ("multicenter study"[pt] or control*[tw] or prospectiv*[tw] or volunteer*[tw]) not (("animals"[mesh]) not ("humans"[mesh]))))

Resultados: 159 títulos.

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

(tw:("Kidney Neoplasms" OR "Neoplasias Renales" OR "Neoplasias Renais" OR "Câncer dos Rins" OR "Câncer Renal")) AND (tw:("Axitinib" OR "Inlyta"))

Resultados: 306 títulos

CRD

▪ **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

("Axitinib" OR "Inlyta")

Resultados: 12 títulos.

COCHRANE

▪ **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES (REVISÕES COMPLETAS)**

("Carcinoma, Renal Cell") AND ("Axitinib" OR "Inlyta")

Resultado: 2 títulos

EC: estudo clínico; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

3 REFERÊNCIAS

1. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615-21.
2. Escudier B, Albiges L. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of renal cell carcinoma. *Drugs*. 2011;71(9):1179–91.
3. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(3):193–205.
4. Nardi AC, Zequi SC, Clark OAC, Almeida JC, Glina S. Epidemiologic characteristics of renal cell carcinoma in Brazil. *Int Braz J Urol*. 2010;36(2):151–8.
5. Poggiani C, Hintringer K. Horizon scanning in oncology: Axitinib (AG 013736, Inlyta®) for the second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Vienna: Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment (LBI-HTA). 2012:1-20.
6. Zustovich F, Lombardi G, Nicoletto O, Pastorelli D. Second-line therapy for refractory renal-cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83(1):112–22.
7. Patard J-J, Pignot G, Escudier B, Eisen T, Bex A, Sternberg C, et al. ICUD-EAU International Consultation on Kidney Cancer 2010: treatment of metastatic disease. *Eur Urol*. 2011;60(4):684–90.
8. Courtney KD, Choueiri TK. Updates on novel therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2010;2(3):209–19.
9. Escudier B, Gore M. Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs R D*. 2011;11(2):113–26.
10. Cella D. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma: the importance of patient-reported outcomes. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(8):733–7.
11. Sociedade Brasileira de Urologia. Projeto Diretrizes - Câncer Renal. Diagnóstico, Estadiamento e Prognóstico. São Paulo (Brasil) 2016 [Available from: <http://diretrizes.amb.org.br/?s=C%C3%82NCER+RENAL>].
12. Ascierto ML, McMiller TL, Berger AE, Danilova L, Anders RA, Netto GJ, et al. The Intratumoral Balance between Metabolic and Immunologic Gene Expression Is Associated with Anti-PD-1 Response in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunology Research*. 2016;4(9):8p.
13. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal of Cancer*. 2016;54:139e48.
14. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 3 ed. Brasília. 2011. p. 80.
15. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(11):975–84. .
16. Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4462–8.

17. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczyluk C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378 (9807):1931–9.
18. Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H, Kanayama H, Shinohara N, Nakazawa H, et al. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell Carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2592–602.
19. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized phase 3 AXIS trial. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(6):616–28. .
20. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, 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):552–62. .
21. Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, Hutson TE, Clark JI, Lim HY, et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. . *Br J Cancer* 2014;110 (12):2821–8.
22. Eto M, Uemura H, Tomita Y, Kanayama H, Shinohara N, Kamei Y, et al. Overall survival and final efficacy and safety results from a Japanese phase II study of axitinib in cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2014;105(12):1576–83.
23. Trask PC, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Bycott P, Liao K, Kim S. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: results from a phase II study of axitinib. *Acta Oncol* 2008;47(5):843–51.
24. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1571–8. .
25. Proskorovsky I, et al. Axitinib and Everolimus in the Treatment of Sunitinib-refractory Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): Results of a Simulated Treatment Comparison (STC) Analysis. Presented at the ESMO 2012 Congress; Vienna, Austria. 2012.
26. Pal SK, Vogelzang NJ. Managing refractory metastatic renal cell carcinoma: a RECORD spinning on a tilted AXIS. *Clin Genitourin Cancer*. 2011;9(1):3–5.
27. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;10;32(8):760-7.
28. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 Trial of Everolimo for Metastatic Renal Cell Carcinoma Final Results and Analysis of Prognostic Factors, Final Results and Analysis of Prognostic Factors. *Cancer*. 2010.
29. Rini BI, De La Motte Rouge T, Harzstark AL, Michaelson MD, Liu G, Grünwald V, et al. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11(2):107–14.
30. Matias M, Le Teuff G, Albiges L, Guida A, Brard C, Bacciarello G, et al. Real world prospective experience of axitinib in metastatic renal cell carcinoma in a large comprehensive cancer centre. *Eur J Cancer*. 2017;79:185-92.

31. Guida A, Albiges L, Derosa L, Loriot Y, Massard C, Fizazi K, et al. Everolimus Versus Axitinib as Second-line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Experience From Institut Gustave Roussy. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(6):e1081-e8.
32. Vogelzang NJ, Pal SK, Signorovitch JE, Reichmann WM, Li N, Yang C, et al. Comparative effectiveness of everolimus and axitinib as second targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma in the US: a retrospective chart review. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):741-7.
33. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *Bju International*. 2011;108:1556–63.
34. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1287-94.
35. Heng DY, Signorovitch J, Swallow E, Li N, Zhong Y, Qin P, et al. Comparative Effectiveness of Second-Line Targeted Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Observational Studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e114264.
36. Rini BI, Escudier B, Hariharan S, Roberts WG, Tarazi J, Rosbrook B, et al. Long-Term Safety With Axitinib in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2015;13(6):540-7.
37. Miyake H, Harada K, Ozono S, Fujisawa M. Efficacy and safety of axitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol*. 2016;33(8):95.
38. Matias M, Le Teuff G, Albiges L, Guida A, Brard C, Bacciarelo G, et al. Real world prospective experience of axitinib in metastatic renal cell carcinoma in a large comprehensive cancer centre. *Eur J Cancer*. 2017;79:185-92.
39. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, Marconi L, Lam TB, Albiges L, et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71(3):426-36.
40. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *CochraneDatabase of Systematic Reviews*. 2017(5):1-131.
41. Ueda K, Suekane S, Hirano T, Ogasawara N, Chikui K, Uemura K, et al. Efficacy of Axitinib as Second-line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 2018;38(9):5387-92.
42. Wei C, Wang S, Ye Z, Chen Z. Efficacy of targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Braz J Urol*. 2018;44(2):219-37.