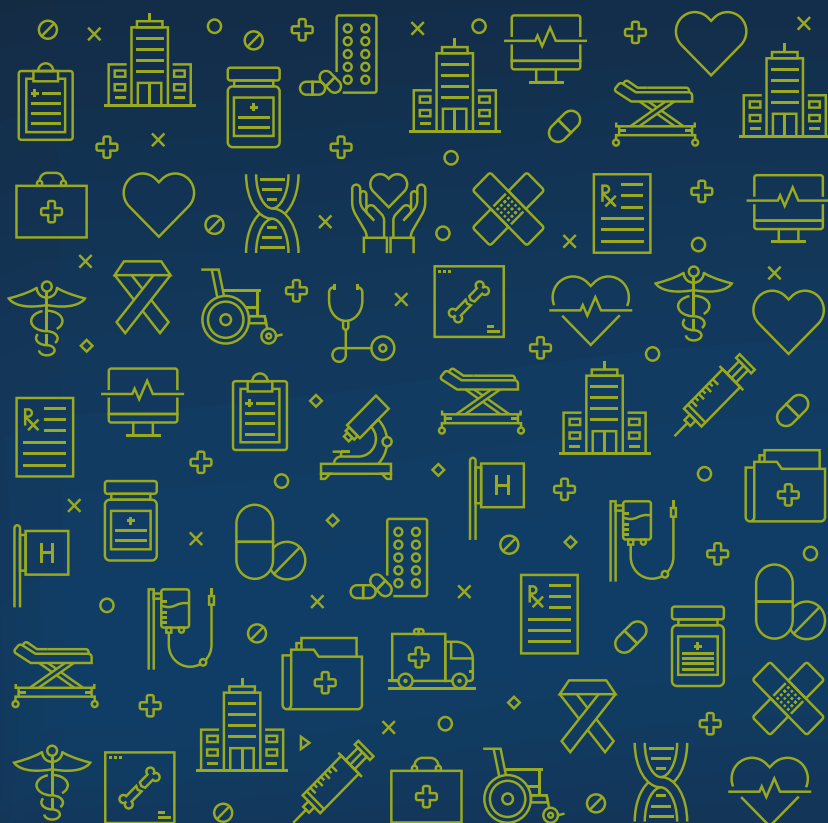


Monitoramento do HORIZONTE TECNOLÓGICO

#02 | MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO
PARA O TRATAMENTO DO CARCINOMA DE
2021 | CÉLULAS RENAIS CLARAS (CCRCC)



SUPERVISÃO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – MINISTÉRIO DA SAÚDE
CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO – MINISTÉRIO DA SAÚDE
LUCIENE FONTES SCLUCKEBIER BONAN – MINISTÉRIO DA SAÚDE

ELABORAÇÃO

JESSICA YUMI MATUOKA – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ
HALITON ALVES DE OLIVEIRA JUNIOR – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ

REVISÃO INTERNA

LAIS LESSA NEIVA PANTUZZA – MINISTÉRIO DA SAÚDE
POLLYANNA TERESA CIRILO GOMES- MINISTÉRIO DA SAÚDE
TACILA PIRES MEGA – MINISTÉRIO DA SAÚDE
THAÍS CONCEIÇÃO BORGES- MINISTÉRIO DA SAÚDE

REVISÃO EXTERNA

EVELINDA MARRAMON TRINDADE – NATS – HC/FMUSP
ALINE DO NASCIMENTO-NATS-INCA/RJ

PROJETO GRÁFICO

LEO GALVÃO - DGITIS/SCTIE/MS

CONTATOS TEL.: (61) 3315-3502

E-MAIL: MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR

SITE: CONITEC.GOV.BR/INDEX.PHP/MONITORAMENTO-DE-TECNOLOGIAS

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	4
A DOENÇA	5
TRATAMENTO RECOMENDADO.....	7
ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	9
TECNOLOGIAS EM DESENVOLVIMENTO	11
A. Vacina Terapêutica.....	11
B. Terapia celular alogênica de células dendríticas	13
C. Pro-droga de citocina	15
D. Inibidores do fator induzível por hipóxia 2-alfa (HIF-2-alfa)	16
E. Inibidores de checkpoint imunológico PD-L1	18
F. Inibidores de receptores de tirosinas quinases	25
G. Superantígeno tumor-alvo	27
H. Inibidores de VEGFR (antiangiogênicos, anti-VEGFR)	29
INFORMAÇÕES ADICIONAIS.....	37
LIMITAÇÕES	40
CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS.....	44

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com a finalidade de identificar tecnologias novas e emergentes para o tratamento do Carcinoma de Células Renais Claras (CCRcc).

Esclarece-se que este material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

A DOENÇA

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2018, o câncer renal representa 2,2% de todos os diagnósticos de câncer, sendo o 15º mais incidente no mundo. Em termos de mortalidade, foi responsável por 1,8% do número de mortes mundiais por doença oncológica (1). No Brasil, o carcinoma renal tem incidência estimada de 7 a 10 casos para 100.000 habitantes, e representa 2% a 3% de todas as neoplasias malignas do adulto (2).

O carcinoma de células renais (CCR) representa 80% a 90% de todos os cânceres renais (3). A maioria dos CCR é esporádica (não relacionado a fatores hereditários), sendo que alguns fatores estão relacionados a um risco aumentado de desenvolver a doença (3). Os principais fatores de risco conhecidos são idade (entre 60 e 70 anos), sexo (predomínio no sexo masculino), obesidade, tabagismo, hipertensão, doença renal crônica ou cística, exposição ocupacional, uso inadequado de medicamentos, sobretudo analgésicos, fatores genéticos, anemia falciforme, cálculos renais e hepatite C crônica (3–5).

Existem diferentes tipos histológicos de CCR, sendo o mais comum o carcinoma de células claras (CCRcc), que corresponde a cerca de 70% a 75% dos CCR (6). Em 60% a 90% dos casos esporádicos de CCRcc, são identificadas perdas ou mutações do gene supressor de tumor von Hippel-Lindeau (VLH), embora outras mutações possam ocorrer. Essas perdas e mutações resultam em alterações na expressão das proteínas codificadas pelo gene mutado, o que favorece o desenvolvimento do CCRcc (7).

Esse tipo de carcinoma se origina dos túbulos contorcidos proximais do néfron e tem crescimento expansivo (6). Histologicamente, as lesões são definidas por terem citoplasma claro, rico em lipídios e glicogênio, com agrupamento de células envoltas por uma rede endotelial densa (6,7). Trata-se de uma doença silenciosa, sendo a maior parte dos diagnósticos feita de modo incidental (3,6). Somente cerca de 10% dos pacientes apresentam a tríade clássica de sintomas composta por dor no flanco, hematúria e massa palpável. Tipicamente, esses pacientes apre-

sentam doença avançada. Outros sinais e sintomas do CCR incluem

perda de peso, hipertensão, sudorese noturna, mal estar e varicocele (5).

TRATAMENTO RECOMENDADO

No Brasil, as recomendações a respeito do tratamento do CCR estão dispostas nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais do Ministério da Saúde (MS), de 2014 (8) e estão, atualmente, em fase de atualização (9). Os principais tratamentos recomendados são vigilância ativa^a, abordagem cirúrgica (para doença localizada e metastática), radioterapia e quimioterapia paliativas na doença avançada. No caso de tratamento sistêmico, os quimioterápicos recomendados são citocinas (interferon alfa e interleucina-2), agentes citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vimblastina), antiangiogênicos (anti-VEGF – sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização da mammalian target of rapamycin – mTOR (everolimo ou temsirolimo) (8).

Em novembro de 2018, os medicamentos sunitinibe e pazopanibe obtiveram recomendação favorável à incorporação no SUS para o trata-

mento em primeira linha do CCRcc metastático mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS (10). Ademais, o cabozatinibe foi recentemente avaliado pela Conitec para o tratamento em primeira linha de pacientes com CCR avançado que representem risco intermediário a alto, tendo-se decidido pela sua não-incorporação ao SUS (11).

Outras terapias alvo-moleculares têm aprovação da Anvisa para o tratamento de CCR, incluindo o de células claras, que não estão contemplados nas Diretrizes vigentes do MS. Entretanto, nas Diretrizes de Câncer de Rim da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), essas terapias são recomendadas. Na primeira linha de tratamento do CCRcc, recomenda-se a associação de axitinibe + pembrolizumabe, ipilimumabe + nivolumabe, axitinibe + avelumabe ou cabozantinibe, sendo o último recomendado apenas para pacientes com doença de risco intermediário

^a Consiste no monitoramento do tumor por meio de exames de imagem, reservando-se a abordagem cirúrgica para pacientes que apresentem progressão radiológica da doença.

a alto. Já na segunda linha de tratamento, são recomendados cabozantinibe, axitinibe ou everolimo em monoterapia ou associação de lenvatinibe + everolimo para pacientes que receberam imunoterapia em primeira linha; e nivolumabe, axitinibe, everolimo, cabozantinibe em monoterapia ou lenvatinibe + everolimo para pacientes que receberam inibidores de tirosinas quinases antiangiogênicas (VEGFR-TKI) em primeira linha. Para linhas subsequentes, recomenda-se o uso de algum dos medicamentos não utilizados anteriormente (12).

A evolução no conhecimento dos aspectos relacionados à biologia molecular e à genética da doença possibilitaram o desenvolvimento de novas opções terapêuticas direcionadas a processos celulares específicos, revolucionando o tratamento do CCR (7). Atualmente, existem diversas opções terapêuticas em fase de estudo clínico, que atuam em diferentes mecanismos moleculares das células tumorais. Essas tecnologias são descritas em seção posterior.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para localizar os medicamentos em fase de pesquisa clínica para CCRcc, foi consultado o sítio eletrônico ClinicalTrials.gov, utilizando-se os termos “*Renal Cell Carcinoma*” e “*Cle- ar Cell Renal Cell Carcinoma*”. Consideraram-se as tecnologias a partir da fase 3 de pesquisa clínica, com a CCRcc como alvo e sem registro para essa indicação terapêutica no Brasil. Também foram consideradas tecnologias cujos estudos de fase 2 foram recentemente finalizados.

Posteriormente, utilizando-se os códigos de registro do ClinicalTrials.gov referentes aos estudos clínicos identificados na etapa anterior e os nomes de cada uma das tecnologias, realizou-se uma busca nas

bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e no Google Acadêmico para a pesquisa de resultados publicados dos estudos clínicos. Além disso, uma busca complementar por resultados desses estudos publicados em anais de congressos científicos também foi realizada. As buscas foram realizadas entre 13 e 15 de outubro de 2020.

No Quadro 1, podem ser vistas as tecnologias consideradas neste informe de MHT, bem como informações sobre patentes e registros em agências internacionais. Outras informações sobre os ensaios clínicos e o mecanismo de ação de cada tecnologia identificada estão apresentadas nas próximas seções.

Quadro 1. Tecnologias em avaliação para o tratamento do CCRcc.

Medicamento	Classe terapêutica	Patente	Aprovação em agências regulatórias para CCRcc
IMA901	Vacina terapêutica	US9389235B2 BR112013012820A2	Sem registro
Ilixadencel (COMBIG-DC ou Intuvax)	Terapia celular alogênica de células dendríticas	WO2019057745A1	Sem registro
Bempegaldesleukin (BEMPEG ou NKTR-214)	Pro-droga de citocina (Interleucina-2 – IL-2)	WO2020095184A1	Sem registro
MK-6482 (PT2977)	Inibidor do fator induzível por hipóxia 2-alfa (HIF-2-alfa)	WO2015035223A1	Sem registro
Atezolizumabe	Inibidor de checkpoint PD-L1	WO2016007235A1 BR112017000497A2	Não para CCRcc; Indicado para tratamento de carcinoma urotelial e CPNPC metastático (EMA, FDA)
Durvalumabe (MED14736, Imfinzi)	Inibidor de checkpoint PD-L1	WO2017189433A1 BR112018071287A2	Não para CCRcc; Indicado para carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (FDA) e para CPNPC avançado (EMA)
Tremelimumabe	Inibidor de Checkpoint CTLA-4	WO2017189433A1 BR112018071287A2	Sem registro
Tivozanibe	Inibidor de VEGFR	WO2011049645A1	EMA
Dovitinibe (TKI258)	Inibidor de receptor de tirosinas quinases	US9254288B2	Sem registro
Naptumomabe estafenatox (ABR-217620)	Superantígeno tumor-alvo	SE0402025D0 WO2006015882A2	Sem registro
Aflibercepte	Inibidor de VEGFR	WO2014020160A1	Não para CCRcc; Indicado para tratamento de CRCm associado ao esquema FOLFIRI (EMA, FDA)

Legenda: CCRcc, carcinoma de células renais claras; CPNPC, câncer de pulmão não pequenas células; CRCm, carcinoma colorretal metastático; CTLA-4, Antígeno-4 de Linfócito T Citotóxico; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; VEGFR, receptor de fator de crescimento endotelial vascular.

TECNOLOGIAS EM DESENVOLVIMENTO

A. VACINA TERAPÊUTICA IMA901

O IMA901 é uma vacina terapêutica para CCR composta por 10 peptídeos tumor-associados (TUMAP, do inglês *tumor associated peptide*), que tem como objetivo estimular a proliferação de múltiplas células T com diferentes especificidades antigênicas. Essa vacina deve ser coadministrada com um adjuvante imunológico, como o fator estimulador das colônias de granu-

lócitos e macrófagos (GM-CSF, do inglês *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), que estimula a resposta das células T contra peptídeos associados ao tumor (13,14). A tecnologia ainda se encontra sob proteção patentária e não apresenta registro no FDA, EMA e Anvisa.

Foi localizado no ClinicalTrials.gov um ensaio clínico de fase 3 concluído que avaliou o IMA901 para tratamento do câncer de células renais (15) (Quadro 2).

Quadro 2. Ensaio clínico de fase 3 do IMA901 para o tratamento de CCRcc registrado na plataforma ClinicalTrials.gov.

Fase do estudo	Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/Previsão de término do estudo
Fase 3	NCT01265901 (15)	339 pacientes adultos com CCRcc HLA-A*02-positivo metastático ou localmente avançado	Sobrevida global	Duração do estudo: 55 meses	Estudo completo (julho/2015)

Legenda: CCRcc, carcinoma de células renais de células claras; HLA, antígeno leucocitário humano; ND, não disponível; TKI, inibidores de tirosina-quinases.

O estudo **NCT01265901** foi um ensaio clínico randomizado (ECR) multicêntrico, paralelo e aberto. Participaram do estudo 339 pacientes com CCRcc candidatos à primeira linha de tratamento com sunitinibe, independentemente de ter sido submetido à nefrectomia prévia. Os participantes foram divididos em dois grupos, um que recebeu sunitinibe em monoterapia (Sun, n=135); e outro que recebeu associação de sunitinibe e ciclofosfamida em baixa dose, previamente à vacina, e GM-CSF + IMA901 (IMA, n=204) (15).

Sunitinibe foi administrado na dose de 50 mg uma vez ao dia, por via oral (VO), durante quatro semanas, seguido de duas semanas sem tratamento em ambos os grupos. No grupo que incluiu ciclofosfamida, o medicamento foi administrado na dose de 300 mg/m², por via intravenosa (IV), três dias antes da administração da vacina. GM-CSF 75 µg + IMA 901 4,13 mg intradérmico foram administrados nos dias 1, 2, 3, 8, 14 e 22 nas primeiras três semanas. Posteriormente, essa combinação foi administrada a cada três semanas, nos dias 43, 64, 85 e 106. O desfecho primário foi sobrevida global, embora sobrevida livre de progressão, melhor resposta tumoral, sobrevida global por subgrupos definidos por biomar-

cadores, segurança e tolerabilidade e imunomonitoramento celular também tenham sido avaliados como desfechos secundários (15).

O estudo incluiu pacientes com mediana de idade de 61 anos (Intervalo Interquartil, IIQ: 55 - 68), sendo a maioria dos pacientes do sexo masculino e com nefrectomia prévia. Após a randomização, verificou-se que os pacientes do grupo IMA eram 2,4 anos mais velhos e maior proporção tinha capacidade funcional < 100% quando comparada ao grupo Sun. Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de 33,3 meses (IIQ = 29,9 – 35,6) (13).

Na data limite para análise da sobrevida global, 50% dos pacientes do grupo IMA e 40% dos do grupo Sun havia falecido. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em sobrevida global, embora o tempo mediano do grupo Sun não tenha sido atingido. Em análises de subgrupo, não foram observadas diferenças entre os grupos para aqueles com risco favorável, mas naqueles com risco intermediário, o tratamento com Sun resultou em melhora da sobrevida global. Quanto à sobrevida livre de progressão, não foram observadas diferenças entre os grupos (13) (Quadro 3).

Quadro 3. Resultados do estudo com IMA901 para o tratamento de CCRcc.

Desfecho	Sunitinibe [Mediana, meses (IC 95%)]	Sunitinibe + IMA901 [Mediana, meses (IC 95%)]	Sunitinibe vs. Sunitinibe + IMA901 [HR (IC 95%)]
Sobrevida global – geral	Não alcançado (33,67 – não alcançado)	33,17 (27,81 – 41,36)	1,34 (0,96 – 1,86) p=0,087
Sobrevida global – risco favorável	33,73 (32,65 – não alcançado)	Não alcançado (32,75 – não alcançado)	0,82 (0,39 – 1,69) p=0,59
Sobrevida global – risco intermediário	Não alcançado (30,38 – não alcançado)	27,85 (22,65 – 34,95)	1,52; (1,05 – 2,21) p=0,028
Sobrevida livre de progressão	15,12 meses (IC 95%: 10,19 – 18,58)	15,22 meses (IC 95%: 12,46 – 18,08)	HR = 1,05; IC 95%: 0,77 – 1,43; p=não reportado

Legenda: HR, Hazard Ratio; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%.

Fonte: Rini et al., 2016 (13).

No que diz respeito à segurança, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à frequência de eventos adversos gerais (IMA: 88,6% e Sun 87,8%). Os eventos adversos mais frequentemente reportados foram hipotireoidismo, síndrome mão-pé e diarreia em ambos os grupos. No IMA, 10% dos pacientes apresentaram reações transitórias no local de injeção. Eventos adversos grau 3, entretanto, foram mais frequentes no grupo IMA (IMA: 48% e Sun: 38%) (13).

B. TERAPIA CELULAR ALOGÊNICA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS^b ILIXADENCEL

O ilixadencel é uma vacina terapêutica de células dendríticas

pró-inflamatórias alogênicas de administração intratumoral. Induz o recrutamento e a ativação de células imunes endógenas, incluindo células Natural Killer (NK), dendríticas e células T ao local de injeção, promovendo resposta imune contra as células tumorais (16,17). A patente do ilixadencel foi publicada em 2019 e o medicamento não apresenta registro no FDA, na EMA e na Anvisa. Foi localizado apenas um estudo de fase 2 dessa tecnologia, o qual já foi concluído (18). Não foram localizados registros de estudos fase 3 (Quadro 4).

O estudo **MERCA (NCT02432846)** foi um ECR paralelo, aberto e multicêntrico de fase 2 que incluiu 88 pacientes com CCRcc recém diagnosticados (até seis me-

^b Terapia que consiste na administração de células dendríticas, que são células apresentadoras de antígenos capazes de iniciar e regular a resposta imune (72).

Quadro 4. Estudo clínico de fase 2 do ilixadencel para o tratamento de CCRcc registrado na plataforma ClinicalTrials.Gov.

Fase do estudo	Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
Fase 2	NCT02432846 (MERECA) (18)	88 pacientes com CCRcc metastático recém diagnosticado	Sobrevida global Taxa de sobrevida em 18 meses	Sobrevida global: até 5 anos após fim do estudo	Estudo completo (agosto/2019)

Legenda: CCRcc, carcinoma de células renais claras.

ses), com pelo menos uma metástase ≥ 10 mm irressecável e que tivessem nefrectomia planejada. Esses pacientes foram randomizados para dois grupos: a) ilixandecel + nefrectomia + sunitinibe (Combo, 58 pacientes); e b) nefrectomia + sunitinibe (Sun, 30 pacientes). Ilixandecel foi administrado em duas doses, a cada duas semanas antes da nefrectomia. Sunitinibe, para ambos os grupos, foi administrado conforme prática clínica (18).

Foram avaliados como desfechos primários sobrevida global ao final do estudo e em até cinco anos após o término do estudo, e taxa de sobrevida em 18 meses. Desfechos secundários incluíram frequência e proporção de eventos adversos, sobrevida livre de progressão, proporção de taxa de resposta objetiva,

tempo para progressão e número relativo de células T CD8+ infiltrantes de tumor em pacientes submetidos à nefrectomia comparado ao número dessas células antes da biópsia (18).

Os resultados desse estudo foram publicados sob a forma de resumo para evento científico, sendo que detalhes a respeito dos resultados não foram fornecidos. Entretanto, os autores do trabalho reportaram que no grupo Combo, cinco pacientes (11%) apresentaram resposta completa, enquanto no grupo Sun, apenas um paciente apresentou esse resultado (4%). A taxa de resposta objetiva^c foi de 42,2% e 24,0%, respectivamente, para os grupos Combo e Sun. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 11,8 meses para o grupo Combo e de 11,0 meses

^c Proporção de pacientes com redução do tamanho do tumor em uma dimensão pré-definida e por um período de tempo mínimo.

Quadro 5. Estudo clínico de fase 3 do bempegaldesleukin (NKTR-214) para tratamento de CCRcc registrados na plataforma ClinicalTrials.Gov.

Fase do estudo	Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
Fase 3	NCT03729245 (23)	600 pacientes adultos com CCRcc virgens de tratamento	Taxa de resposta objetiva e sobrevida global	32 – 59 meses	Recrutando (junho/2024)

Legenda: CCRcc, carcinoma de células renais de células claras

para o grupo Sun. A mediana de sobrevida global não foi alcançada para nenhum grupo. No que diz respeito à segurança, o ilixadencel não resultou em eventos adversos de grau 3 ou 4 adicionais (19).

C. PRO-DROGA DE CITOCINA BEMPEGALDESLEUKIN (NKTR-214)

Trata-se de uma pro-droga de interleucina-2 (IL-2) sintética que promove ativação sustentada das vias de IL-2, com preferência pelo receptor CD122 (IL-2R β). Quando administrado em monoterapia em pacientes com tumores sólidos, o bempegaldesleukin resultou em aumento da proliferação e ativação de linfócitos T CD4+ e T CD8+ e de células NK^d no sangue e no microambiente tumoral (20–22).

Foi localizado apenas um estudo em andamento que está avaliando

o bempegaldesleukin para o tratamento de CCRcc (23)(Quadro 5).

O **NCT03729245** é um ECR multicêntrico, paralelo e aberto de fase 3, que tem como objetivo comparar os efeitos da associação entre bempegaldesleukin (0,0006 mg/kg, por via intravenosa, a cada três semanas) + nivolumabe (360 mg, por via intravenosa, a cada três semanas) ao sunitinibe (50 mg, por via oral, uma vez por dia, por quatro semanas, seguido de duas semanas sem tratamento) ou cabozantinibe (60 mg, por via oral, uma vez ao dia) para o tratamento de CCRcc. Encontra-se em fase de recrutamento e incluirá 600 pacientes com CCRcc metastático ou avançado não elegíveis a tratamento cirúrgico ou radioterapia (23).

Os desfechos primários avaliados serão taxa de resposta obje-

^d Componentes do processo de resposta imune.

tiva e sobrevida global em pacientes com risco intermediário ou alto; e taxa de resposta objetiva e sobrevida global para todos os pacientes. Sobrevida livre de progressão de acordo com classificação de risco, incidência de eventos adversos, taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e sobrevida global de acordo com presença de biomarcadores e mudanças nos sintomas relacionados ao câncer e qualidade de vida serão avaliados como desfechos secundários. Até o momento, não foram divulgados resultados preliminares do estudo (23).

D. INIBIDORES DO FATOR INDUZÍVEL POR HIPÓXIA 2-ALFA (HIF-2-ALFA) MK-6482

O MK-6482 é um antagonista do HIF-2-alfa, que atua impedindo a ativação desse fator e, consequentemente, da transcrição de genes envolvidos na angiogênese, transporte e metabolismo de oxigênio, glicólise, transporte de glicose, proliferação e migração celular. Esses mecanismos, quando ativos, levam à carcinogênese e ao desenvolvimento de metástases (24,25). O MK-6482 é um medicamento cuja patente mundial foi publicada em 2015 e ainda não apresenta registro nas agências regulatórias EMA, FDA e Anvisa. Foram localizados dois estudos de fase 3 em andamento registrados no ClinicalTrials.gov (26,27) (Quadro 6).

O **NCT04195750 (MK-6482-005)** é um ECR multicêntrico de fase 3, paralelo e aberto, que tem como objetivo comparar o MK-6482 ao everolimo quanto à sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Esse estudo incluirá 736 participantes com doença localmente avançada ou metastática irrissecável, que tenham recebido até três terapias nesse contexto, durante ou após uso de um inibidor de morte programada 1 (anti-PD-1) e do ligante de morte programada 1 (anti-PD-L1) e VEGFR-TKI em sequência ou combinados. Participantes randomizados para o grupo MK-6482 receberão 120 mg do medicamento uma vez ao dia, por via oral, enquanto aqueles do grupo everolimo receberão 10mg uma vez ao dia, VO. Serão avaliados como desfechos secundários taxa de resposta objetiva e duração de resposta; número de pacientes com um ou mais eventos adversos e número de pacientes que descontinuaram o tratamento por evento adverso; tempo para piora da qualidade de vida relacionada à saúde; tempo para deterioração da função física; tempo para piora dos sintomas relacionado ao câncer de rim; alterações de função física, sintomas relacionados ao câncer e de escores de estados de saúde em relação à linha de base. Até o momento, não existem resultados preliminares desse estudo (26).

O **NCT04586231 (MK-6482-011)** é um ECR de fase 3, paralelo e aberto, que tem como objetivo

Quadro 6. Estudos clínicos de fase 3 do MK-6482 para tratamento de CCRcc registrados na plataforma ClinicalTrials.Gov.

Fase do estudo	Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
Fase 3	NCT04195750 (MK-6482-005) (26)	736 pacientes adultos com CCRcc localmente avançado ou metastático refratários a inibidor de checkpoint PD-L1 e um VEGFR-TKI	Sobrevida livre de progressão	32 – 59 meses	Recrutando (junho/2025)
Fase 3	NCT04586231 (MK-6482-011) (27)	708 pacientes com CCRcc localmente avançado ou metastático refratários a tratamento com PD-1/L1	Sobrevida livre de progressão (SLP) Sobrevida global (SG)	SLP: até 34 meses SG: até 44 meses	Ainda não recrutando (dezembro 2024)

Legenda: PD-1, inibidor de morte programada 1; PD-L1, inibidor do ligante de morte programada 1; VEGFR-TKI, inibidor da quinase de tirosina do receptor do fator de crescimento endotelial vascular.

avaliar a eficácia e a segurança do MK-6482 + lenvatinibe, comparado ao cabozantinibe, para o tratamento de CCRcc, em segunda ou terceira linha. Nesse estudo, os pacientes devem apresentar doença localmente avançada ou metastática irressuscável e refratária a tratamento com anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Eles serão randomizados para um dos seguintes braços: a) MK-6482 (120 mg, uma vez ao dia, VO) + lenvatinibe (20 mg, uma vez ao dia, VO); ou b) cabozan-

tinibe (60 mg, uma vez ao dia, VO). Serão avaliados como desfechos primários sobrevida livre de progressão e sobrevida global, sendo apenas o primeiro avaliado por comitê independente. Desfechos secundários incluirão taxa de resposta objetiva e duração de resposta, ambos avaliados por comitê independente; número de participantes que apresentaram um ou mais eventos adversos e número de pacientes que descontinuaram o estudo por um evento adverso (27).

E. INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICO PD-L1

São anticorpos monoclonais que atuam inibindo mecanismos de evasão de resposta imunológica a partir da inativação de vias que suprimem respostas imunes antitumorais. Os tipos mais comuns incluem os inibidores de PD-1 (morte programada 1, do inglês *Programmed Death-1*), PD-L1 (ligante de morte programada 1, do inglês *Programmed Death Ligand-1*) e do linfócito CD4 (CTLA-4, do inglês *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*) (28).

Estão em investigação dois medicamentos para o tratamento de CCRcc dessa classe, com estudos de fase 3 registrados na plataforma [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Ambos são inibidores de PD-L1, atezolizumabe e o durvalumabe, explorados com maior detalhe a seguir.

ATEZOLIZUMABE

O atezolizumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 (IgG1) humanizado com alvo para PD-L1. Promove bloqueio duplo dos receptores PD-1 e B7.1, inibindo a resposta imune mediada pela via PD-L1/PD-1, incluindo a reativação de resposta imune antitumoral, sem induzir citotoxicidade celular dependente de anticorpo (29).

Foram localizados quatro estudos registrados na plataforma [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) para o tratamento

de CCR, incluindo do tipo de células claras, com a tecnologia (30–33). Desses, um foi interrompido (NCT03693573) (31) e os demais estão em andamento (30,32,33) (Quadro 7). Os estudos serão apresentados com mais detalhamento a seguir.

O **NCT03024996 (IMmotion010)** é um ECR de fase 3 multicêntrico, paralelo e duplo cego que avaliará os efeitos do atezolizumabe como terapia adjuvante para o tratamento de CCRcc. O estudo incluirá 778 participantes adultos com CCRcc previamente tratados em esquema adjuvante ou neoadjuvante com alto risco de recorrência, sem sinais de doença residual ou metástase após nefrectomia ou metastectomia. Os participantes serão randomizados para um dos seguintes grupos: a) atezolizumabe, em que receberão 1.200 mg IV a cada 3 semanas (ciclos de 21 dias); ou b) placebo, cuja administração seguirá o mesmo esquema do tratamento ativo. Esse ECR terá como desfecho primário a sobrevida livre de doença em até 88 meses avaliado por comitê independente. Desfechos secundários avaliados incluirão sobrevida global; sobrevida livre de doença avaliada pelo investigador; sobrevida livre de doença em pacientes com células imunes infiltrantes de tumor 1/2 /3 avaliado por comitê independente e pelo investigador; sobrevida doença-específica; sobrevida livre de metástases à distância; porcentagem de pacientes vivos e livres

Quadro 7. Estudos clínicos de fase 3 do atezolizumabe para o tratamento de CCRcc registrados na plataforma [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Fase do estudo	Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
Fase 3	NCT03024996 (IMmotion10) (30)	778 pacientes adultos com CCR de células claras ou sarcomatoide submetido à nefrectomia sem doença residual ou metastática	Sobrevida livre de doença	88 meses	Ativo, não recrutando (fevereiro/2024)
Fase 3	NCT03693573 (31)	Pacientes com CCR de células claras ou não claras avançado ou metastático irressecável	Proporção de pacientes com EA	4 anos	Interrompido
Fase 3	NCT02420821 (IMmotion 151) (32)	915 Pacientes com CCR de células claras ou sarcomatoide com doença localmente avançada irressecável ou metastática sem tratamento prévio	Proporção de pacientes com progressão de doença Sobrevida livre de progressão Proporção de óbitos por todas as causas Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão: até 24 meses Sobrevida global: até 27 meses	Ativo, não recrutando – com resultados (dezembro 2021)
Fase 3	NCT04338269 (CONTACT-03) (33)	500 pacientes com CCR de células claras ou não claras com progressão de doença durante ou após tratamento com ICI [®]	Sobrevida livre de progressão Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão: até 27 meses Sobrevida global: até 52meses	Recrutando (dezembro/2024)

Legenda: CCR, carcinoma de células renais; CCRcc, carcinoma de células renais de células claras; ICI: inibidores de checkpoint imunológico.

de recorrência após 3 anos, avaliado por comitê independente e pelo investigador; porcentagem de eventos adversos; concentrações séricas máxima e mínima de atezolizumabe nos ciclos 2, 3, 4 e 8 e à descontinuação do tratamento. Atualmente, não existem resultados publicados desse estudo (30).

O **NCT03693573** foi um estudo de fase 3 multicêntrico, aberto e de braço único, cujo objetivo era avaliar a segurança do atezolizumabe associado ao bevacizumabe no tratamento de pacientes com CCR de células claras ou não claras localmente avançado ou metastático. Nesse estudo, os participantes receberiam 1.200 mg de atezolizumabe e 15 mg/kg de bevacizumabe no primeiro dia de cada ciclo (duração = 21 dias). O desfecho primário seria a porcentagem de pacientes que apresentaram eventos adversos. Desfechos secundários incluiriam aqueles de eficácia, representados por sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença, duração de resposta, entre outros. Esse estudo foi interrompido dois meses após sua primeira postagem no [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), com a justificativa de que dados adicionais de segurança para a amostra, considerando os dados já obtidos pela empresa Hoffmann-La-Roche, não eram mais necessários. Não foram publicados quaisquer outros resultados ou comentários adicionais acerca desse estudo (31).

O **NCT02420821 (IMmotion151)** é um ECR de fase 3 multicêntrico, aberto e paralelo que incluiu 915 participantes com CCRcc e/ou com componente de carcinoma sarcomatoide localmente avançado irressecável ou metastático, sem terapia prévia nesse contexto. Os pacientes virgens de tratamento sistêmico foram randomizados em dois grupos: a) atezolizumabe (1.200 mg, IV) + bevacizumabe (15 mg/kg, IV) nos dias 1 e 22 de ciclos com duração de 42 dias; ou b) sunitinibe (50 mg/dia, uma vez ao dia, VO), nos dias 1 a 28 de cada ciclo de 42 dias. Como desfecho primário, estão sendo investigados a porcentagem de pacientes com expressão de PD-L1 que apresentarem progressão de doença e sobrevida livre de progressão, ambos avaliados pelo investigador; mortalidade por qualquer causa; e sobrevida global para a população total randomizada. Desfechos secundários incluem análises de subgrupo para mortalidade por todas as causas e sobrevida livre de progressão; resultados dos desfechos primários, avaliados por comitê independente; taxa de resposta objetiva e duração de resposta, avaliadas pelo investigador e por comitê independente; entre outros. O estudo ainda está em andamento, mas em junho de 2019 foram publicados resultados preliminares, os quais serão descritos a seguir (32).

O estudo incluiu um total de 915 pacientes, dos quais 454 foram

alocados no grupo atezolizumabe + bevacizumabe e 461 no grupo sunitinibe. Cerca de 40% dos participantes apresentava expressão de PD-L1. Os grupos foram semelhantes quanto às características socio-demográficas e clínicas basais, tanto para a população total quanto para o subgrupo com expressão de PD-L1. A sobrevida livre de progressão mediana foi significativamente superior no grupo que recebeu atezolizumabe + bevacizumabe comparado ao sunitinibe, tanto para o subgrupo PD-L1, quanto para a população geral. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos quanto à sobrevida global (Quadro 8) (34,35).

Eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 91% e 96% dos pacientes nos grupos atezolizumabe + bevacizumabe e sunitinibe, respectivamente. Ademais, eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo sunitinibe (atezolizumabe + bevacizumabe: 40% e sunitinibe: 54%), sendo hipertensão o mais frequentemente reportado em ambos os grupos. Os autores reportaram seis óbitos relacionados ao tratamento: cinco no grupo atezolizumabe + bevacizumabe e um no grupo sunitinibe. Embora o estudo sugira benefício superior do tratamento combinado, com perfil de eventos adversos

semelhante, destaca-se que os resultados são preliminares (34,35).

Atkins et al., 2020 apresentaram os resultados de desfechos reportados por paciente (PRO, do inglês *Patient Reported Outcomes*). Foram utilizadas as escalas *MD Anderson Symptom Inventory* (MDASI), que avalia a gravidade sintomas por meio de 13 itens gerais e de quatro itens específicos para CCR e a interferência desses sintomas em atividades de vida diária; a escala *Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index 19* (FKSI-19), que contém 19 itens para avaliar sintomas e qualidade de vida no câncer de rim relacionados a sintomas físicos e emocionais relacionados à doença, eventos adversos relacionados ao tratamento e funcionalidade/ bem-estar; e a escala *Brief Fatigue Inventory* (BFI), que avalia o impacto da fadiga relacionada à doença na vida diária. Por meio de avaliação das respostas da escala MDASI, observou-se que as estimativas de efeito favoreceram o grupo atezolizumabe + bevacizumabe para feridas na boca ou na garganta, *rash* ou alterações cutâneas, diarreia, falta de apetite, vômitos, xerostomia, falta de ar, fadiga, tristeza, *distress*^e e sonolência. Pacientes desse grupo apresentaram ainda sintomas significativamente

e Definido como “uma experiência emocional multifatorial desagradável, de natureza psicológica (cognitiva, comportamental e emocional), social e/ou espiritual, que pode interferir na habilidade de lidar com o câncer, seus sintomas e seu tratamento de maneira efetiva” (73).

mais leves, com menor interferência nas atividades cotidianas e menor redução de qualidade de vida relacionada à saúde (36,37).

Os autores reportaram ainda que, comparado ao grupo sunitinibe, o grupo atezolizumabe + bevacizumabe apresentou maior tempo para

Quadro 8. Resultados do estudo IMmotion151, que comparou atezolizumabe + bevacizumabe vs. sunitinibe para o tratamento de CCRcc.

Desfecho	Sunitinibe [Mediana, meses (IC 95%)]	Atezolizumabe + bevacizumabe [Mediana, meses (IC 95%)]	Sunitinibe vs. atezolizumabe + bevacizumabe [HR (IC 95%)]
Sobrevida livre de progressão – geral	8,4 (7,5 – 9,7)	11,2 (9,6 – 13,3)	0,83 (0,70 – 0,97) p=0,0219
Sobrevida livre de progressão - g população PD-L1	7,7 (6,8 – 9,7)	11,2 (8,9 – 15,0)	0,74 (0,57 – 0,96) p=0,0217
Sobrevida global - geral	34,9 (27,8 – não estimável)	33,6 (29,0 – não estimável)	0,93 (0,76 – 1,14) p=0,4751
Sobrevida global - população PD-L1	32,7 (23,3 – não estimável)	34,0 (28,6 – não estimável)	0,84 (0,62 – 1,15) p=0,2857
Tempo para deterioração dos sintomas	3,3 (2,8 – 4,3)	13,9 (10,0 – não estimável)	0,45 (0,37 – 0,55) p=não reportado
Tempo para interferência dos sintomas na vida cotidiana	4,3 (3,1 – 5,6)	11,3 (8,3 – 17,5)	0,56 (0,46 – 0,68) p=não reportado
Tempo para deterioração da qualidade de vida	1,5 (1,4 – 2,1)	2,8 (2,1 – 3,0)	0,68 (0,58 – 0,81) p=não reportado

Legenda: HR, Hazard Ratio; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; PD-L1, Programmed Death-Ligand 1.

Fonte: Rini et al., 2019 (34); Motzer et al. 2018 (35); Atkins et al., 2020 (36); Escudier et al., 2018 (36).

deterioração dos sintomas, para interferência dos sintomas nas atividades cotidianas e para deterioração da qualidade de vida, avaliados pela escala FKSI-19 (Quadro 8) (36,37).

Uma correspondência publicada posteriormente apresenta contrapontos em relação aos resultados reportados nesse estudo. A autora chama atenção para a diferença en-

tre os resultados obtidos na primeira e na segunda avaliações interinas de sobrevida global, indicando que há uma provável atenuação da resposta ao tratamento. No que diz respeito à sobrevida livre de progressão, a autora aponta que o benefício observado, de 3,5 meses, é inferior à diferença mínima detectável de sobrevida global pré-especificada no protocolo, de 4,9 meses (38).

Como mencionado anteriormente, o estudo IMmotion151 ainda está em andamento, de modo que é necessário aguardar os resultados finais para que se possa conhecer o real efeito dessa tecnologia no tratamento de pacientes com CCR.

Um relato de caso apresentou dados de um paciente com CCR metastático que participou do estudo IMmotion 151 e apresentou nefrite tubulointersticial aguda associada ao atezolizumabe. Inicialmente, o tratamento foi bem tolerado, com eventos adversos leves – fadiga, mialgia e artralgia. Ao final do terceiro ciclo, o paciente foi avaliado, tendo apresentado resposta parcial, com redução de 45% no somatório das lesões-alvo. No início do quinto ciclo, o paciente passou a apresentar mal-estar geral, febre e diarreia, tendo sido avaliado duas semanas depois. O exame físico mostrou apenas febre e desidratação leve; e exames laboratoriais foram compatíveis com insuficiência renal aguda. Ultrassonografia de rim não evidenciou alterações.

Pela persistência da insuficiência renal com diurese preservada, o paciente foi submetido a uma biópsia, que evidenciou nefrite tubulointersticial aguda. Assim, o paciente foi tratado com corticoides, com melhora da função renal. O atezolizumabe, entretanto, não foi reiniciado, considerando que o paciente apresentou apenas resposta parcial (39).

O **NCT04338269 (CON-TACT-03)** é um ECR multicêntrico de fase 3, paralelo e aberto que avaliará a eficácia e a segurança da associação de atezolizumabe e cabozantinibe para o tratamento de pacientes com CCR localmente avançado ou metastático de células claras e não claras que apresentaram progressão de doença durante ou após tratamento com inibidores de checkpoint (anti-PD-L1 ou anti-PD-1), em primeira ou segunda linha. Esse estudo incluirá 500 participantes que serão randomizados para um dos dois seguintes grupos: a) atezolizumabe (1.200 mg, IV, ciclos de 21 dias) + cabozantinibe (60 mg, uma vez ao dia, VO); ou b) cabozantinibe (60 mg, uma vez ao dia, VO). Os desfechos primários serão sobrevida livre de progressão em até 27 semanas, avaliada por comitê independente; e sobrevida global em até 52 semanas. Como desfechos secundários, serão avaliados sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e duração de resposta avaliadas pelo investigador; taxa de resposta objetiva e duração de resposta avaliadas por

comitê independente; porcentagem de pacientes com eventos adversos; concentrações de cabozantinibe e atezolizumabe; prevalência de anticorpos anti-medicação (atezolizumabe); e incidência de anticorpos anti-medicação durante o estudo. O CONTACT-03 teve início em agosto de 2020, e está recrutando seus participantes, de modo que não existem resultados disponíveis (33).

DURVALUMABE E TREMELIMUMABE

O durvalumabe também é um medicamento inibidor de *checkpoint* PD-L1. Ele se liga ao PD-L1, bloqueando a interação desse receptor com o anticorpo CD80, resultando em ativação de maior número de células T que promoverão a resposta imune contra as células tumorais (40). Trata-se de um medicamento com patente válida em diversos países, inclusive no Bra-

sil. Possui registro no FDA somente para o tratamento de carcinoma urotelial; na EMA para câncer de pulmão não pequenas células; e na Anvisa para carcinoma urotelial e câncer de pulmão (não pequenas células e pequenas células).

O tremelimumabe é um inibidor de *checkpoint* que bloqueia o antígeno-4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4, do inglês, *Cytotoxic T-lymphocyte Antigen-4*), promovendo a ativação e proliferação de células T (41).

Para o tratamento de CCR, incluindo de células claras, foi localizado apenas um estudo de fase 3 em andamento, que avalia as duas tecnologias combinadas (42) (Quadro 9). Não foram localizados estudos que as avaliaram em estudos individuais.

O estudo **NCT03288532 (RAMPART)** é um ECR multicêntrico,

Quadro 9. Estudos clínicos de fase 3 do durvalumabe e tremelimumabe para tratamento de CCR registrados na plataforma ClinicalTrials.Gov.

Fase do estudo	Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
Fase 3	NCT03288532 (RAMPART) (42)	1750 pacientes adultos com CCR (sem distinção de tipo histológico) submetidos à nefrectomia	Sobrevida livre de doença Sobrevida global	Sobrevida livre de doença: 6,25 a 10,54 anos; Sobrevida global: 13,25 a 20,5 anos	Recrutando (dezembro/2034)

Legenda: CCR, carcinoma de células renais.

paralelo e aberto de fase 3 que está atualmente em fase de recrutamento. Serão incluídos 1750 pacientes com CCR de diferentes histologias (incluindo células claras) e que tenham sido submetidos à nefrectomia em 28 – 91 dias antes da randomização. Os participantes serão alocados em três braços de tratamento: a) vigilância ativa; b) durvalumabe em monoterapia (1500 mg, por via intravenosa, quatro vezes por semana por um ano); e c) durvalumabe (1500 mg, quatro vezes por semana por um ano) + tremelimumabe (75 mg, por via intravenosa, no Dia 1 e na semana quatro). Sobrevida livre de doença e sobrevida global serão avaliados como desfechos primários. Sobrevida livre de metástase e tempo de sobrevida específico para RCC serão avaliados como desfechos secundários (42).

Quadro 10. Estudo clínico de fase 3 do dovitinibe para CCRcc registrados na plataforma ClinicalTrials.Gov.

Fase do estudo	Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
Fase 3	NCT01223027 (GOLD) (45)	564 pacientes com CCRcc ou com componentes de células claras metastático após falha de tratamento com anti-VEGF ou mTOR	Sobrevida livre de progressão	NI	Completo (junho/2014)

Legenda: anti-VEGF, inibidor de fator de crescimento vascular endotelial; mTOR, mammalian target of rapamycin.

F. INIBIDORES DE RECEPTORES DE TIROSINAS QUINASES

DOVITINIBE

O dovitinibe é um medicamento que inibe os receptores celulares FGF (fator de crescimento fibroblástico, do inglês, *Fibroblast Growth Factor*), VEGF e PDGFR (fator de crescimento derivado de plaquetas, do inglês, *platelet-derived growth factor receptor*), bloqueando a angiogênese e o crescimento tumoral (43,44). Possui apenas patente americana, publicada em 2013, e não apresenta registro nas agências EMA, FDA e Anvisa. Apenas um estudo de fase 3 foi localizado, com término em 2015 (45) (Quadro 10).

O estudo **GOLD (NCT01223027)** foi um ECR paralelo, aberto e multicêntrico de fase 3

que incluiu 564 pacientes com carcinoma de células renais claras ou com componentes de células claras metastático após falha de tratamento com um anti-VEGF e um inibidor de mTOR. Nesse estudo, foram comparados dois tratamentos: a) dovitinibe (500 mg por via oral uma vez ao dia por cinco dias seguido de dois dias sem medicamento) + cuidados de suporte e b) sorafenibe (400 mg, duas vezes ao dia por via oral) + cuidados de suporte. O desfecho primário desse estudo foi sobrevida livre de progressão investigada por comitê independente. Desfechos secundários incluíram: sobrevida global, sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador, porcentagem de pacientes com resposta global, tempo para piora da capacidade funcional, desfechos relatados pelo paciente (tempo para piora da funcionalidade relacionada ao tratamento, da funcionalidade e da qualidade de vida de pelo menos 10% maior e concentrações plasmáticas pré-dose de dovitinibe (45).

Participaram do estudo 570 pacientes com CCRcc que progrediram para terceira linha de tratamento. Desses, 284 foram randomizados para o grupo dovitinibe e 286 para o grupo sorafenibe, sendo os grupos semelhantes quanto às suas características sociodemográficas e clínicas basais. No momento de finalização da coleta de dados para análise, os pacientes haviam sido acompanhados por um tempo mediano de

11,3 meses (IIQ: 7,9 a 14,6). Observou-se uma sobrevida livre de progressão semelhante entre os grupos: 3,7 meses (IC 95%: 3,5 a 3,9) para dovitinibe e de 3,6 meses (IC 95%: 3,5 a 3,7) para sorafenibe, com um HR de 0,86 (IC 95%: 0,72 a 1,04; unicaudal; $p=0,063$). Análises por subgrupos considerando características sociodemográficas e clínicas também não evidenciaram diferenças entre os grupos de tratamento. Apenas 4% dos pacientes em cada grupo apresentou resposta parcial ao tratamento e nenhum apresentou resposta completa. Tanto no grupo sorafenibe quanto dovitinibe, 52% dos pacientes apresentaram estabilização da doença. O estudo também não evidenciou diferenças entre os grupos quanto à sobrevida global, sendo de 11,1 meses para dovitinibe (IC 95%: 9,5 a 13,4) e de 11,0 meses para sorafenibe (IC 95%: 8,6 a 13,4), com HR de 0,96 (IC 95%: 0,75 a 1,22) (43,46).

Quanto aos resultados dos desfechos reportados pelo paciente (PRO), não foram observadas diferenças entre os grupos, que foram semelhantes em tempo para deterioração da capacidade funcional, de 10% de escores de qualidade de vida relacionada à saúde e de sintomas relacionados à doença. Por fim, quanto à segurança, a ocorrência de eventos adversos levou à necessidade de reduções de doses ou interrupção do tratamento em 51% e 49% dos pacientes dos grupos dovitinibe

e sorafenibe, respectivamente. Os eventos adversos gerais no grupo dovitinibe foram diarreia, náusea, vômito e fadiga. No grupo sorafenibe, os mais comumente reportados foram diarreia, síndrome cutânea mão-pé, redução de apetite e fadiga. Eventos adversos graves ocorreram em 48% e 39% dos pacientes em cada grupo, respectivamente, sendo o mais comum a dispneia. Foram reportados 39 e 42 óbitos para os grupos dovitinibe e sorafenibe, respectivamente, sendo a principal causa a própria doença oncológica. Em quatro pacientes do grupo sorafenibe, entretanto, suspeitou-se que estariam relacionados ao medicamento de estudo (43,46).

O estudo avaliou, ainda, a possível relação entre presença de biomarcadores específicos e sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Os níveis dos biomarcadores na linha de base não foram preditores de resposta para esses

desfechos. Verificou-se aumento significativo de fator de crescimento placentário e fator de VEGF-A (Fator de Crescimento Vascular Endotelial A) após administração de dovitinibe e sorafenibe, consistentes com os efeitos anti-VEGFR (43,47).

G. SUPERANTÍGENO TUMOR-ALVO NAPTUMOMABE ESTAFENATOX

Naptumomabe estafenatox (NE) é um superantígeno tumor-alvo. Nessa tecnologia, superantígenos bacterianos são utilizados para ativar e recrutar grandes quantidades de linfócitos T ao alvo tumoral. No tumor, ocorre uma infiltração maciça de células T que produzem ativamente citocinas tumoricidas (48).

Apenas um estudo foi localizada para NE (49), cujas informações podem ser vistas no Quadro 11.

O estudo **NCT00420888** foi um ECR multicêntrico, paralelo e

Quadro 11. Estudos clínicos de fase 2/3 do naptumomabe estafenatox para tratamento de CCRcc registrados na plataforma [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Fase do estudo	Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
Fase 2/3	NCT00420888 (49)	526 pacientes adultos com CCRcc ou papilar localmente avançado ou metastático	Tempo para óbito	Até 18 meses de tratamento	Completo (janeiro/2013)

Legenda: CCRcc, carcinoma de células renais de células claras

aberto de fase 2/3 que avaliou a eficácia e a segurança do NE. O estudo incluiu 513 participantes com CCRcc e CCR papilar metastático ou localmente avançado inoperável, elegíveis a tratamento com interferon alfa. Os participantes foram divididos em dois grupos: um que recebeu a tecnologia associada ao interferon alfa (NAP) e outro que recebeu o interferon alfa em monoterapia (IFN). No grupo NAP, o NE foi administrado por via intravenosa na dose de 15 µg/kg em três ciclos de quatro injeções uma vez ao dia (semanas 1, 9 e 17) e o interferon na dose de 9 miliUnidades Internacionais (mUI) nas semanas em que o NE não foi administrado, por até 18 meses. No grupo IFN, a mesma dose de interferon foi administrada, todas as semanas, por até 18 meses. Foi avaliado o tempo para óbito em um máximo de 18 meses de tratamento como desfecho primário. Tempo de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, melhor resposta global, duração de resposta, mudanças no somatório de lesões-alvo, resposta imunológica no grupo intervenção, sinais vitais, medidas físicas, eventos adversos, avaliações laboratoriais de segurança e parâmetros farmacocinéticos do NE foram avaliados como desfechos secundários (49).

Foram alocados 253 pacientes para o grupo NAP e 260 para o grupo IFN. A sobrevida global média do grupo NAP foi de 17,1 me-

ses e do grupo IFN de 17,5 meses, não sendo observadas diferenças estatisticamente significantes entre eles (HR = 1,08; p = 0,56). Em ambos os grupos, a sobrevida livre de progressão foi de 5,8 meses (HR = 0,92; p = 0,41). A resposta ao tratamento foi semelhante: no NAP, seis pacientes apresentaram resposta completa e 29 apresentaram resposta parcial ao tratamento; no IFN, quatro pacientes apresentaram resposta completa e 36 apresentaram resposta parcial (50).

Em análise exploratória de subgrupos, os autores identificaram que os níveis de anticorpos anti-NE e de interleucina-6 (IL-6) podem ser usados como biomarcadores preditores de resposta ao tratamento. Os resultados sugerem que pacientes com níveis mais baixos desses marcadores do grupo NAP apresentaram maiores benefícios em sobrevida global e sobrevida livre de progressão quando comparados ao grupo IFN (sobrevida global: 63,3 meses versus 31,1 meses; HR = 0,59; p = 0,02/ sobrevida livre de progressão: 13,7 meses versus 5,8 meses; HR = 0,62; p = 0,02). Quanto à segurança, os eventos adversos mais frequentemente relatados no grupo NAP foram pirexia (61%), vômitos (37%) e náusea (35%). Já no grupo IFN, foram pirexia (43%), náusea (12%) e calafrios (10%). O NE foi em geral bem tolerado e a maioria dos eventos adversos foram leves e transitórios (50).

H. INIBIDORES DE VEGFR (ANTIANGIOGÊNICOS, ANTI-VEGFR) TIVOZANIBE

Trata-se de medicamento antiangiogênico que bloqueia os receptores VEGF (Fator de Crescimento Vascular Endotelial) e diversos processos bioquímicos decorrentes de sua ativação. Isso resulta em inibição da angiogênese e da permeabilidade vascular em tecidos

tumorais, impedindo o crescimento tumoral (51).

Foram localizados três estudos na plataforma [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) que avaliaram o tivozanibe para o tratamento de CCRcc (52–54). Desse, um está em andamento, porém, já com resultados disponíveis (NCT02627963) (54), e outros dois finalizados (52,53) (NCT01030783 e NCT01076010) (Quadro 12).

Quadro 12. Estudos clínicos de fase 3 do tivozanibe para o tratamento de CCRcc registrados na plataforma [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Fase do estudo	Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/Previsão de término do estudo
Fase 3	NCT01030783 (TIVO-1) (52)	517 pacientes com CCRcc metastático ou recorrente submetidos à nefrectomia, sem tratamento sistêmico prévio	Sobrevida livre de progressão	A cada 8 semanas, tempo total NI	Completo – com resultados (junho/2013)
Fase 3	NCT01076010 (AV-951-09-902) (53)	350 Pacientes com CCRcc que participaram do estudo TIVO-1	Acesso a tratamento de longo prazo a pacientes de ambos os braços EA	Até 24 meses	Completo – com resultados (jul.ho/2014)
Fase 3	NCT02627963 (TIVO-3) (54)	350 pacientes com CCRcc que apresentaram falha a duas ou três terapias sistêmicas prévias, incluindo um VEGFR-TKI	Sobrevida livre de progressão Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão: a cada 8 semanas	Ativo, não recrutando – com resultados (junho/2021)

Legenda: CCR, carcinoma de células renais; CCRcc, carcinoma de células renais de células claras; EA, evento adverso; NI, não informado; VEGF, fator de crescimento vascular endotelial; VEGFR-TKI, inibidor da quinase de tirosina do receptor do fator de crescimento endotelial vascular.

O **NCT01030783 (TIVO-1)** foi um ECR fase 3 multicêntrico, paralelo e aberto, desenvolvido com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tivozanibe comparado ao sorafenibe. Incluiu 517 participantes, que foram randomizados em um dos seguintes grupos: a) tivozanibe (1,5 mg via oral, uma vez ao dia por 21 dias em ciclos de 28 dias); ou b) sorafenibe (400 mg, via oral, duas vezes ao dia, administração contínua em ciclos de quatro semanas). O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão. Como desfechos secundários, foram avaliados sobrevida global, taxa de resposta objetiva, duração de reposta, segurança do tivozanibe e do sorafenibe, sintomas renais específicos e desfechos em saúde e farmacocinética do tivozanibe) (52). O ensaio foi concluído em 2013 e seus resultados serão apresentados a seguir.

O estudo incluiu 517 participantes, dos quais, 260 foram randomizados para o grupo tivozanibe e 259 para o grupo sorafenibe. Os grupos foram semelhantes quanto à maioria das características sociodemográficas e clínicas, exceto pela capacidade funcional. Maior proporção de pacientes no grupo sorafenibe teve melhor capacidade funcional comparado ao grupo tivozanibe, representado por um escore 0 na escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (54% versus 45%, respectivamente). A mediana de sobrevida livre de progressão

foi de 11,9 e 9,1 meses, respectivamente, com HR de 0,797 (IC 95%: 0,639 a 0,993, $p=0,042$) (55). Em uma análise de subgrupo, que considerou pacientes virgens de tratamento, observou-se uma mediana de sobrevida livre de progressão de 12,7 meses para o grupo tivozanibe e 9,1 meses para o grupo sorafenibe (HR = 0,756; IC 95%: 0,580 a 0,985; $p=0,037$) (55,56).

A taxa de resposta objetiva foi de 33,1% (IC 95%: 27,4 a 39,2) para o grupo tivozanibe e de 23,3% (IC 95%: 18,3 a 29,0, $p=0,014$) (55). No que diz respeito à sobrevida global, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (tivozanibe: 28,8 versus sorafenibe: 29,3 meses; HR = 1,245; IC 95%: 0,954 a 1,625; $p=0,105$) (55,57). Maior proporção de pacientes no grupo sorafenibe progrediu para uma próxima linha de tratamento comparado ao tivozanibe (63% versus 13%, respectivamente) (55).

Quanto à segurança, 91% e 97% dos pacientes nos grupos tivozanibe e sorafenibe apresentaram eventos adversos, respectivamente. No primeiro grupo, os eventos adversos mais frequentes foram hipertensão (44%), diarreia (23%) e disfonia (21%); no segundo grupo, foram síndrome cutânea mão-pé (54%), hipertensão (34%) e diarreia (33%) (55). No grupo tivozanibe, 10 (4%) pacientes descontinuaram tratamento por eventos adversos em compara-

ção com 14 (5%) no grupo sorafenibe (55,58). Interrupções de dose por eventos adversos foram necessárias para 19% e 36% dos pacientes e reduções de dose foram necessárias para 14% e 43% dos pacientes dos grupos tivozanibe e sorafenibe, respectivamente. No grupo sorafenibe, dentre os óbitos reportados, dois foram devido à progressão de doença e 13 por outras causas; no grupo tivozanibe, oito ocorreram por progressão de doença e 12 por outras causas (55).

A qualidade de vida relacionada à saúde em 12 meses (13 ciclos de tratamento) se manteve semelhante aos escores basais em ambos os braços de tratamento (55). Para pacientes avaliados até o 18º ciclo, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento. Maior proporção de pacientes do grupo tivozanibe apresentou melhora no domínio de bem-estar físico comparado ao grupo sorafenibe (25,7% versus 16,4%; $p=0,011$). Mais pacientes virgens de tratamento, com duas ou mais metástases e idade <65 anos, recebendo tivozanibe apresentaram melhora da sintomatologia relacionada à doença (59).

Os autores do estudo avaliaram, ainda, a associação entre presença de biomarcadores de hipóxia e eficácia. Identificou-se um conjunto de nove genes associados ao fator indutor de hipóxia em duas bases de dados de CCRcc. As análises para

sobrevida livre de progressão evidenciaram benefícios significativos do tivozanibe em pacientes com esses conjuntos de genes ($n=33$), com HR de 0,28 (IC 95%: 0,08 a 1,04), $p = 0,043$. Esse achado não foi observado entre pacientes que receberam sorafenibe ($n=36$), com HR de 0,50 (IC 95%: 0,14 a 1,76), $p = 0,273$. Os autores concluíram que esse conjunto de genes associados ao fator indutor de hipóxia pode auxiliar na identificação de pacientes que respondam ao tivozanibe (60).

O **NCT01076010** foi um estudo de extensão do TIVO-1 de braço único, paralelo e aberto. Pacientes que apresentassem benefício clínico e boa tolerabilidade com o tivozanibe ou o sorafenibe continuaram recebendo o mesmo medicamento de acordo com o grupo ao qual foram randomizados. Aqueles em uso de sorafenibe que apresentaram progressão de doença tiveram a oportunidade de receber tivozanibe ($n=161$). O modo de administração foi o mesmo indicado no estudo TIVO-1 (1,5 mg, via oral, uma vez ao dia por três semanas, com uma semana livre de tivozanibe). Os desfechos foram: taxa de resposta objetiva, duração de resposta, sobrevida global e sobrevida livre de progressão (53). O estudo foi finalizado em meados de 2014 e seus resultados serão reportados a seguir.

Os pacientes incluídos foram expostos a uma mediana de 8 ciclos

(variação: 1 a 35). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 11 meses (IC 95%: 7,3 a 12,7); e a sobrevida global mediana foi de 22 meses (IC 95%: 17,0 a 27,6). Nenhum paciente apresentou resposta completa; 18% apresentaram resposta parcial, com duração mediana de 15 meses (IC 95%: $\geq 11,1$) e 52% apresentaram doença estável. Dos 161 pacientes, 77% apresentaram eventos adversos: 53% foram relacionados ao tratamento e 13% resultaram em morte. Cerca de 30% dos pacientes tiveram eventos adversos graves, dos quais, 4% foram relacionados ao tratamento; 4% descontinuaram o tratamento por eventos adversos. Os eventos mais frequentemente reportados foram hipertensão (26%), diarreia (13%) e fadiga (13%). Dentre os eventos adversos de grau 3, o mais frequente foi hipertensão, observado em 11% dos pacientes (61).

O **NCT02627963 (TIVO-3)** é um ECR multicêntrico de fase 3, paralelo e aberto que tem como objetivo avaliar a eficácia do tivozanibe comparado ao sorafenibe para o tratamento de pacientes com CCRcc refratário a dois ou três tratamentos prévios, sendo um deles um VEGFR-TKI. Foram incluídos 350 pacientes, dos quais, 175 foram randomizados para o braço sorafenibe (400 mg, via oral, duas vezes ao dia, administrado continuamente em ciclos de 28 dias) ou tivozanibe (1,5

mg, via oral, uma vez ao dia por 21 dias e 7 dias sem o medicamento). O desfecho primário é a sobrevida livre de progressão e os secundários são: sobrevida global, taxa de resposta objetiva e duração de resposta (54). O TIVO-3 ainda está em andamento, mas resultados parciais foram apresentados em congressos e em artigo científico. Esses resultados serão explorados com mais detalhes a seguir.

No TIVO-3, os pacientes de cada braço de tratamento apresentaram características sociodemográficas e clínicas balanceadas entre si. Até o momento da análise primária de sobrevida livre de progressão, o acompanhamento mediano havia sido de 19 meses (IIQ: 15,0 a 23,4). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 5,6 meses (IC 95%: 5,29 a 7,33) no grupo tivozanibe e de 3,9 meses (IC 95%: 3,71 a 5,55) no grupo sorafenibe, com HR de 0,73 (IC 95%: 0,56 a 0,94; $p=0,016$ (62,63)). Quando realizadas análises de subgrupo por estratificação de risco, observou-se que, em pacientes com risco intermediário, os resultados favoreceram o tivozanibe e, em pacientes com risco alto, os resultados favoreceram o sorafenibe. Quando considerado o uso prévio de inibidores de checkpoint, o tivozanibe prolongou a sobrevida livre de progressão em relação ao sorafenibe (Quadro 13) (62,64).

Quadro 13. Resultados de sobrevida livre de progressão da doença do estudo TIVO-3.

Sugbrupo	Tivozanibe Mediana (IC 95%), meses	Sorafenibe Mediana (IC95%), meses	Comparação Hazard Ratio (IC 95%)
Risco baixo	11,1 (7,4 a 14,6)	6,0 (3,7 a 7,5)	0,46 (7,4 a 14,6)
Risco intermediário	5,6 (4,8 a 7,4)	5,5 (3,7 a 6,8)	0,69 (4,8 a 7,4)
Risco alto	2,1 (1,8 a 3,5)	3,7 (2,0 a 3,7)	1,15 (1,8 a 3,5)
Uso prévio de inibidor de checkpoint	7,3 (4,8 a 11,1)	5,1 (3,2 a 7,4)	0,55 (0,32 a 0,94)
Uso prévio de inibidor de VEGFR-TKI	5,5 (3,6 a 7,4)	3,7 (3,6 a 3,9)	0,58 (0,4 a 0,8)

Legenda: IC, intervalo de confiança; VEGFR-TKI, inibidor da quinase de tirosina do receptor do fator de crescimento endotelial vascular.

Fonte: Rini et al., 2020 (62); Porta et al., 2019 (64).

Nenhum paciente obteve resposta completa. No grupo tivozanibe, 18% atingiram resposta parcial, enquanto no grupo sorafenibe 8% a atingiram (62,63). Cerca de 55 e 57% dos pacientes apresentaram doença estável, respectivamente. Dados de sobrevida global de dois anos após a inclusão do último paciente não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. No braço tivozanibe, a mediana de sobrevida global foi de 16,4 meses (IC 95%: 13,4 a 22,2) e, no braço sorafenibe, de 19,7 meses (IC 95%: 15,0 a 24,2), com HR de 0,99 (IC 95%: 0,7 a 1,29; p=0,95). No momento da análise, 65% dos participantes de cada grupo haviam falecido, sendo as principais causas progressão de doença e eventos adversos não relacionados ao tratamento (62).

Análises finais de sobrevida global (após atingir número pré-especificado de óbitos) foram publicadas recentemente. A mediana de sobrevida global no grupo tivozanibe foi de 16,4 meses e, no grupo sorafenibe, de 19,2 meses, com HR de 0,97 (IC 95%: 0,75 a 1,24), indicando que não houve diferença com significância estatística entre os grupos. Análises de subgrupo por tipo de tratamento prévio (inibidores de checkpoint ou VEGFR-TKI) também não revelaram diferenças entre tivozanibe e sorafenibe. Os autores chamam atenção, entretanto, que as análises são secundárias ao cruzamento de pacientes do grupo sorafenibe ao tivozanibe, podendo ter interferido nos resultados obtidos, visto que as análises foram feitas de acordo com o grupo ao qual o participante foi alocado (65).

Eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 84% e 94% dos pacientes no grupo tivozanibe e sorafenibe, respectivamente. Os eventos adversos mais frequentes no primeiro grupo foram hipertensão (47%), diarreia (35%) e fadiga (33%); no segundo, foram diarreia (57%), síndrome cutânea mão-pé (46%) e hipertensão (28%). Em ambos os grupos, o evento adverso de grau 3 mais frequente foi hipertensão (62). No braço tivozanibe, interrupções e reduções de doses devido a eventos adversos foram necessárias para 48% e 24% dos pacientes, respectivamente. No braço sorafenibe, 63% dos pacientes tiveram as doses interrompidas e 38% reduzidas (62,63).

O tivozanibe é atualmente aprovado pela EMA para o tratamento de pacientes adultos com CCR avançado e para pacientes virgens de tratamento com medicamentos inibidores de VEGFR ou mTOR, que

apresentaram progressão de doença após/durante tratamento com citocina. Entretanto, existem estudos em andamento para outras indicações além das inicialmente aprovadas pela EMA, podendo haver mudanças futuras quanto ao seu uso. Com base nos resultados pouco encorajadores de sobrevida global obtidos no estudo TIVO-1, o FDA não aprovou o uso do tivozanibe para pacientes com CCR em submissão feita em 2013 (66).

AFLIBERCEPTE

O aflibercepte é um medicamento antiangiogênico que bloqueia a ativação dos receptores VEGF e a proliferação de células endoteliais, inibindo o crescimento de novos vasos que suprem os tumores com oxigênio e nutrientes (67).

Apenas um estudo que investigou o aflibercepte para o tratamento de CCRcc foi localizado (68)(Quadro 14).

Quadro 14. Estudos clínicos de fase 2 do aflibercepte para CCR registrados na plataforma [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Fase do estudo	Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
Fase 2	NCT00357760 (68)	94 pacientes adultos com CCRcc ou com componentes de células claras localmente avançado ou metastático	Proporção de pacientes vivos e livres de progressão	8 semanas	Completo – com resultados (outubro/2015)

Legenda: CCRcc, carcinoma de células renais de células claras.

O **NCT00357760** foi um ECR paralelo, aberto, multicêntrico de fase 2 que avaliou os efeitos de duas doses de aflibercepte para o tratamento de CCRcc. Incluiu 94 pacientes com doença metastática ou irrissecável que tenham apresentado progressão de doença após terapia com inibidos de tirosina-quinase (TKI, do inglês, Tyrosine Kinase Inhibitor) e que tenham feito tratamento prévio com VEGFR-TKI ou outros tipos de terapias. Os participantes foram divididos em dois grupos, de acordo com a dose de aflibercepte recebida: baixa, de 1 mg/kg, intravenosa, no Dia 1 de cada ciclo de 14 dias; ou alta, de 4 mg/kg, intravenosa, no Dia 1 de cada ciclo de 14 dias. Em caso de progressão de doença, pacientes do grupo que recebeu dose baixa poderiam cruzar para o grupo de dose alta. O desfecho primário foi a proporção de pacientes vivos e livres de progressão em oito semanas. Como desfechos secundários, foram avaliados proporção de pacientes com resposta objetiva, e sobrevida livre de progressão em pacientes que receberam a dose baixa do aflibercepte (68).

Considerou-se que uma proporção de pacientes livres de progressão de 67% seria de interesse, indicando que o aflibercepte mereceria investigação adicional. Para tanto, o estudo foi desenvolvido em duas etapas para cada braço. Na primeira etapa, seriam incluídos 33 pacientes por braço. Caso 16 ou me-

nos pacientes estivessem livres de progressão de doença em oito semanas, o braço seria fechado. Caso pelo menos 17 pacientes estivessem livres de progressão nesse período, mais 24 pacientes seriam incluídos. Considerando a proporção de interesse, no mínimo 34 indivíduos deveriam estar livres de progressão para indicar a eficácia do aflibercepte e a possibilidade de investigação adicional (69,70).

O estudo incluiu um total de 94 participantes. Na primeira etapa, os grupos de alta e baixa dose de aflibercepte foram semelhantes quanto às suas características sociodemográficas e clínicas, sendo cada um composto por 59 e 35 pacientes, respectivamente. Ao final de oito semanas, 16 pacientes que receberam aflibercepte em baixa dose permaneceram vivos e livres de progressão, de modo que esse braço não atingiu os critérios predeterminados e foi fechado. Em contrapartida, o grupo de alta dose atingiu os critérios, tendo avançado para a etapa 2. Em oito semanas, a proporção de pacientes vivos e livres de progressão foi de 70% (IC 95%: 59 a 79) e de 52% (IC 95%: 37 a 66) em pacientes que receberam aflibercepte em alta e baixa doses, respectivamente. Para o grupo de alta dose, a sobrevida livre de progressão foi de 10,9 semanas, enquanto para o grupo de baixa dose foi de 8,3 semanas. Quanto à melhor resposta ao tratamento, nenhum paciente obteve reposta com-

pleta. Apresentaram resposta parcial 5,3% e 3,1% dos pacientes dos grupos de alta e baixa dose e doença estável, 28,1% e 21,9%, respectivamente. Precisaram aumentar a dose 16 pacientes do grupo que recebeu aflibercepte de baixa dose, sendo as sobrevidas livres de progressão antes e após o aumento da dose de 8,6 semanas (IC 95%: 8,0 a 14,0) e 14,6 semanas (IC 95%: 7,6 a 33,0), respectivamente (69,70).

Quanto à segurança, os eventos adversos mais comuns no grupo que recebeu aflibercepte de alta dose foram fadiga (60%), anorexia (37%), proteinúria (32%) e cefaleia (30%). No grupo de baixa dose, os mais frequentes foram: fadiga (56%), proteinúria (53%), anorexia (47%) e dispneia (32%). Com esses resultados, os autores afirmam que existe evidência de atividade em pacientes com CCR previamente tratados com VEGF-TKI, fazendo com que a tecnologia possa ser uma terapia elegível em estudos adicionais que avaliem estratégias de terapias combinadas (69,70).

O aflibercepte foi avaliado como potencial terapia para o tratamento de CCRcc em pacientes previamente tratados com pelo menos um VEGF-TKI em um estudo clínico de fase 2 conduzido pelo *National Cancer Institute* (NCI). Os achados, embora preliminares, indicaram que o aflibercepte tem algum efeito na sobrevida livre de progressão e melhoria de resposta objetiva. Com base no desenho do estudo, os autores concluíram que o potencial efeito do aflibercepte para CCR previamente tratado deve ser melhor investigado em estudos que testem terapias combinadas nesse contexto (70). Não foram localizados outros estudos de fase 3 como continuidade. Entretanto, encontrou-se um estudo de fase 1, também conduzido pelo NCI, que avaliará a combinação pembrolizumabe/aflibercepte para diferentes tipos de neoplasias, incluindo CCR, sem restrição de tipo histológico (NCT02298959) (71).

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Atualmente, existem diferentes tecnologias sendo estudadas para a avaliação e manejo do CCRcc. No presente informe, foram priorizadas as tecnologias que estão em um horizonte mais próximo para aprovação por agências regulatórias. Assim, foram

considerados estudos em fase 2 recentemente finalizados e fase 3 de pesquisa clínica. A lista das tecnologias com estudos em andamento não contemplados no presente informe, bem como as justificativas para sua exclusão, pode ser vista no Quadro 15.

Quadro 15. Tecnologias em estudo para CCRcc não contempladas no informe.

Tecnologia	Justificativa para exclusão
CM-CSF (Sargramostim)	Avaliado para tratamento de pacientes com CCRcc com metástase pulmonar em estudo de fase 2, finalizado em 2013
Epacadostat	Apresenta registro de um estudo de fase 3 em andamento. Avalia epacadostat em associação com pembrolizumabe comparado a sunitinibe ou pazopanibe
Savolitinibe	Investigado para carcinoma de células renais papilar Apresenta um estudo de fase 2 status desconhecido que avalia carcinoma de células renais dos subtipos papilar e de células claras (NCT02819596)
MGN-1601	Estudo fase 1/2 em andamento
Vitespen	Estudos fase 2 e 3 interrompidos
Entinostat	Estudo fase 2 em andamento
Proglolimabe	Estudo fase 1
APL-101	Estudo fase 2 em andamento
Linrodostat (BMS-986205)	Estudo fase 2 em andamento
Riluzole prodrug	Estudo fase 1
GSK – 3359609	Estudo fase 2 em andamento
Sitavatnib	Estudo fase 2 em andamento
Relatlimab	Estudo fase 2 em andamento
Famitinib	Estudo fase 2 em andamento
Mavorixafor	Estudo fase 2 em andamento
Cobimetinibe	Estudo fase 2 em andamento
Panobinostat	Estudo fase 1
Zirconium TX-250	Diagnóstico
Radiolabeled girentuximabe	Diagnóstico
¹⁸ F-DCFPyl	Diagnóstico
Iodine (124I) girentuximabe	Diagnóstico
Entrectinibe	Estudo fase 2 em andamento
Sasanlimabe	Estudo fase 1
Tucidinostat	Estudo fase 2 em andamento
Tislelizumabe	Estudo fase 1
Actimmune	Estudo fase 1
Catequentinibe	Estudo fase 2 em andamento

Tecnologia	Justificativa para exclusão
INCMGA-0012	Estudo fase 2 em andamento
Spartalimaumabe	Estudo fase 2 em andamento
Crizotinibe	Estudo fase 2 em andamento
Abemaciclibe	Estudo fase 1
Abexinostat	Estudo de fase 3, avaliando abexinostat como terapia aditiva ao pazopanibe previsto para concluir em 2022
Aldesleukin	O medicamento foi registrado em 2001 para a indicação clínica, porém, consta que o registro está caduco ou cancelado
Tazemetostat hydrobromide	Estudo fase 2 em andamento
Capmatinibe	Estudo fase 2 em andamento
Ibrutinib	Estudo fase 1/2 em andamento
Cemiplimabe	Estudo fase 1
Toripalimabe	Estudo fase 2 em andamento
Sacituzumab govitecan	Estudo fase 1/2
Guadecitabine	Estudo fase 2
Carfilzomibe	Estudo fase 1/2 e 2
Obinotuzumabe	Estudo fase 1
Daratumumabe	Estudo fase 1
Camrelizumabe	Estudo fase 2
OTL-38	Estudo fase 2
Niraparibe	Estudo fase 2

LIMITAÇÕES

Embora a maioria dos estudos incluídos neste relatório já possuam resultados publicados, alguns deles foram apresentados somente sob a forma de resumo de congresso científico (ilixadencel) ou sob a forma de artigos completos apenas com

resultados preliminares (IMmotion 151, que avalia o atezolizumabe e o TIVO-3, que avalia o tivozanibe como terceira ou quarta linha de tratamento). Assim, conclusões acerca da eficácia e segurança das tecnologias identificadas ainda são prematuras.

CONCLUSÃO

O CCR representa 80% a 90% de todas as neoplasias de rim. Trata-se de uma forma agressiva de câncer e está associado a significativas taxas de morbidade e mortalidade. No estágio avançado, a doença é altamente resistente aos tratamentos convencionais, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de apenas 0% a 10%. Dentre os subtipos histológicos, o mais frequente é o CCRcc, correspondendo a 70% a 75% dos casos.

Atualmente, existem diferentes terapias em desenvolvimento com o objetivo de promover incrementos em sobrevida livre de progressão (SLP), na sobrevida global (SG) e na taxa de resposta objetiva (TRO), ao mesmo tempo em que mantém um bom perfil de tolerabilidade. Em última instância, mas não menos importante, a finalidade das novas terapias também é manter ou promover melhorias na qualidade de vida dos pacientes com CCR. Considerando que o CCRcc é o mais frequente dentre os CCR, a maioria dos estudos inclui em sua amostra pacientes com esse subtipo ou com componentes de células claras.

Este informe de MHT buscou apresentar as tecnologias em estudo para o tratamento de CCRcc, com foco naquelas que se encontram em fase 3 de pesquisa clínica ou naquelas de fase 2 que foram recentemente finalizados. Assim, foram incluídas dez tecnologias neste relatório que estão em um horizonte mais próximo para aprovação em agências regulatórias internacionais e/ou nacional.

Dentre as tecnologias avaliadas, bempegaldesleukin, MK-6482, durvalumabe e atezolizumabe apresentam estudos ativos, mas ainda sem resultados publicados, visto que os seus respectivos estudos estão em fase de recrutamento ou aguardando seu início. Para as demais tecnologias, existem resultados publicados, relativos ao estudo completo ou a resultados preliminares.

De acordo com resultados do estudo que avaliou a vacina terapêutica IMA901, a tecnologia não foi capaz de promover incrementos em sobrevida global ou sobrevida livre de progressão quando comparada ao sunitinibe. Ambos os tratamentos apresentaram perfil de seguran-

ça semelhantes, com frequência de eventos adversos superiores a 85%. Provavelmente devido a essa ausência de benefícios em relação a seu comparador, a IMA-901 não obteve aprovação de agências regulatórias desde 2015, ano de finalização do estudo. Não há evidências de que essa terapia esteja sendo avaliada para subgrupos específicos de pacientes com CCRcc que poderiam se beneficiar dessa terapia.

O ilixadencel, outra vacina terapêutica, teve seu estudo finalizado em agosto de 2019. Segundo dados publicados em um resumo de congresso científico, as medianas de sobrevida livre de progressão foram semelhantes entre os grupos, embora maior proporção de pacientes que recebeu a combinação tenha apresentado resposta objetiva. Os resultados do estudo de fase 2, referente à avaliação da tecnologia, foram publicados sob a forma de resumo de congresso, sendo necessário aguardar os resultados completos para avaliação mais detalhada.

O atezolizumabe, medicamento inibidor de PD-L1, está sendo investigado para uso em combinação com bevacizumabe como terapia para pacientes virgens de tratamento no contexto metastático. Resultados de análise interina evidenciaram que a combinação resultou em maior mediana de sobrevida livre de progressão (maior redução de risco de progressão em pacientes com

expressão de PD-L1), maior tempo para deterioração dos sintomas e da qualidade de vida comparado ao sunitinibe, uma das opções terapêuticas disponíveis no SUS. Os resultados de sobrevida global são, entretanto, incertos, dada a imaturidade dos dados no momento da análise interina.

Os resultados dos estudos que avaliaram dovitinibe e naptumomabe estafenatox não evidenciaram diferenças em relação aos respectivos comparadores para desfechos de eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva). O medicamento não obteve registro por agências regulatórias desde a finalização do estudo, provavelmente devido aos resultados pouco favoráveis.

O tivozanibe foi avaliado em diferentes estudos, considerando indicações diversas. No estudo TIVO-1, que avaliou o tivozanibe como primeira ou segunda linha de tratamento de CCRcc avançado ou metastático, observou-se ganho em sobrevida livre de progressão, com perfil de tolerabilidade aceitável. Embora não tenham sido observadas diferenças em relação ao comparador, os resultados do estudo subsidiaram a aprovação da tecnologia para o tratamento de CCRcc em primeira ou segunda linha de tratamento pela EMA. No estudo TIVO-3, que avaliou o uso do tivozanibe para tratamento de CCRcc em terceira ou quarta li-

nha, também se observou ganhos em sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva, com maior proporção de pacientes apresentando resposta parcial em relação ao sorafenibe. Ganhos em sobrevida global, entretanto, não foram observados. Deve-se destacar, entretanto, que esse estudo ainda não foi finalizado, sendo possível que novos resultados possam ser publicados em um horizonte próximo.

Por fim, o aflibercepte foi avaliado em um estudo de fase 2 quanto à plausibilidade de investigações mais detalhadas como tratamento de CCRcc. Observou-se que, em doses mais elevadas (4mg/kg), o aflibercepte atingiu os limiares pré-estabelecidos de sobrevida livre de progressão para ser considerada uma estratégia de interesse. Após essa etapa, entretanto, não foram localizados estudos de fase 3 que avaliassem o aflibercepte em monoterapia ou combinado a outras estratégias. Em contrapartida, foi localizado um estudo de fase 1 avaliando o aflibercepte associado ao pembrolizumabe para o tratamento de CCRcc.

Com base nesses dados, conclui-se que bempegaldesleukin, MK-6482, durvalumabe e tremelimumabe, embora estejam sendo avaliados em estudos de fase 3, ainda estão em fases iniciais e, portanto,

em um horizonte mais distante. Após a divulgação dos resultados do ilixandencel, é possível que estudos de fase 3 sejam propostos para verificar os dados de eficácia e segurança desse medicamento. Atezolizumabe e tivozanibe já apresentam estudos completos ou próximos de finalização, sendo possível que a aprovação como terapia para CCRcc por diferentes agências regulatórias sejam obtidas num futuro próximo, o que pode gerar pressões para incorporação ao SUS, uma vez que sejam aprovados pela Anvisa. Os demais medicamentos apresentaram resultados pouco favoráveis, de modo que dificilmente serão aprovados para as indicações avaliadas.

Os avanços nos conhecimentos quanto ao desenvolvimento do CCRcc, embora ainda não completamente elucidados, permitiram o desenvolvimento de terapias direcionadas a alvos e vias de sinalização específicos, o que pode resultar em maior controle da doença e de seus impactos. Uma vez obtida a aprovação por agências regulatórias e solicitada a incorporação destas tecnologias, análises cuidadosas devem ser feitas quanto ao perfil de eficácia/ efetividade comparativa e segurança, além do impacto econômico que poderiam gerar ao sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Cancer Fact Sheets [Internet]. WHO; 2019. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
2. INCA. Ministério da Saúde amplia tratamento para câncer renal - Publicado 21/01/2019. INCA. 2019.
3. Hancock SB, Georgiades CS. Kidney Cancer. Cancer J. 2016;22(6):387–92.
4. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2005 Dec;353(23):2477–90.
5. Perazella MA, Dreicer R, Rosner MH. Renal cell carcinoma for the nephrologist. Kidney Int. 2018 Sep;94(3):471–83.
6. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings . Vol. 48, Radiologia Brasileira . scielo ; 2015. p. 166–74.
7. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. BMJ. 2014 Nov;349:g4797.
8. BRASIL. PORTARIA No 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. [Internet]. Ministério da Saúde. 2014. Available from: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf
9. BRASIL. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde [Internet]. Conitec. 2020. Available from: <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>
10. BRASIL. Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático [Internet]. Ministério da Saúde; 2018. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf
11. BRASIL. Tecnologias demandadas [Internet]. Conitec. 2020. Available from: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#C>
12. Schutz F, Souza V, Vidigal F, Fay A, Rinck Jr J. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Rim - 2020. SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2020.
13. Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, Kogan M, Skolnik M, Oudard S, et al. IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1599–611.
14. Kirner A, Mayer-Mokler A, Reinhardt C. IMA901: A multi-peptide cancer vaccine for

- treatment of renal cell cancer. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2014;10(11):3179–89. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L601732407&from=export>
15. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). IMA901 in Patients Receiving Sunitinib for Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (NCT01265901) [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01265901?term=NCT01265901&draw=2&rank=1>
 16. Karlsson-Parra A, Kovacka J, Heimann E, Jorvid M, Zeilemaker S, Longhurst S, et al. Ilixadencel - an Allogeneic Cell-Based Anti-cancer Immune Primer for Intratumoral Administration. Pharm Res [Internet]. 2018 Jun 14;35(8):156. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29904904>
 17. Laurell A, Lönnemark M, Brekkan E, Magnusson A, Tolf A, Wallgren AC, et al. Intratumorally injected pro-inflammatory allogeneic dendritic cells as immune enhancers: A first-in-human study in unfavourable risk patients with metastatic renal cell carcinoma. J Immunother Cancer [Internet]. 2017;5(1). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616866019&from=export>
 18. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Intratumoral Vaccination With Intuvax Pre-nephrectomy Followed by Sunitinib Post-nephrectomy vs Sunitinib Post-nephrectomy in Newly Diagnosed Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (MERECA) (NCT02432846) [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432846?term=NCT02432846&draw=2&rank=1>
 19. Lindskog M, Laurell A, Kjellman A, Melichar B, Niezabitowski J, Maroto P, et al. A randomized phase II study with ilixadencel, a cell-based immune primer, plus sunitinib versus sunitinib alone in synchronous metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol [Internet]. 2020 Feb 4;38(5_suppl):11. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.5_suppl.11
 20. Sharma M, Khong H, Fa'ak F, Bentebibel S-E, Janssen LME, Chesson BC, et al. Bempegaldesleukin selectively depletes intratumoral Tregs and potentiates T cell-mediated cancer therapy. Nat Commun [Internet]. 2020;11(1):661. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14471-1>
 21. Diab A, Tannir NM, Bentebibel S-E, Hwu P, Papadimitrakopoulou V, Haymaker C, et al. Bempegaldesleukin (NKTR-214) plus Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors: Phase I Dose-Escalation Study of Safety, Efficacy, and Immune Activation (PIVOT-02). Cancer Discov. 2020 Aug;10(8):1158–73.
 22. Bempegaldesleukin Stimulates Immune Response. Cancer Discov [Internet]. 2019 Jun 1;9(6):OF1 LP-OF1. Available from: http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/9/6/OF1_abstract
 23. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03729245?term=NCT03729245&draw=2&rank=1>
 24. Garje R, An JJ, Sanchez K, Greco A, Stolwijk J, Devor E, et al. Current landscape and the potential role of hypoxia-inducible factors and

- selenium in clear cell renal cell carcinoma treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018;19(12). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625323386&from=export>
25. Yu Y, Yu Q, Zhang X. Allosteric inhibition of HIF-2 α as a novel therapy for clear cell renal cell carcinoma. *Drug Discov Today*. 2019 Dec;24(12):2332–40.
 26. [ClinicalTrials.gov](#). A Study of Belzutifan (MK-6482) Versus Everolimus in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-005) (NCT04195750) [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04195750?term=NCT04195750&draw=2&rank=1>
 27. [ClinicalTrials.gov](#). A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011) (NCT04586231). 2020.
 28. Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med* [Internet]. 2018;50(12):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0191-1>
 29. Roche. Tecentriq® (atezolizumabe). [Bula]. ANVISA. 2020.
 30. [ClinicalTrials.gov](#). A Study of Atezolizumab as Adjuvant Therapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy (IMmotion010) (NCT03024996). 2021.
 31. [ClinicalTrials.gov](#). A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab in Untreated Locally Advanced or Metastatic Clear Cell or Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (NCT03693573). 2018.
 32. [ClinicalTrials.gov](#). A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) (IMmotion151) (NCT02420821). 2020.
 33. [ClinicalTrials.gov](#). A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment (CONTACT-03) (NCT04338269). 2020.
 34. Rini BI, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2019 Jun;393(10189):2404–15.
 35. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. IMmotion151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Feb 20;36(6 suppl):578. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.578
 36. Atkins MB, Rini BI, Motzer RJ, Powles T, McDermott DF, Suarez C, et al. Patient-Reported Outcomes from the Phase III Randomized IMmotion151 Trial: Atezolizumab + Bevacizumab versus Sunitinib in Treatment-Naïve Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2020 Jun;26(11):2506–14.

37. Escudier B, Motzer RJ, Rini BI, Powles T, McDermott DF, Suarez C, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in IMmotion151: Atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sunitinib (sun) in treatment (tx) naive metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 May 20;36(15_suppl):4511. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4511
38. Liang F. Optimising first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2020 Jan 18;395(10219):e8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32594-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32594-2)
39. Xipell M, Victoria I, Hoffmann V, Villarreal J, García-Herrera A, Reig O, et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 (pd-1) antibody therapy. *Oncoimmunology*. 2018;7(7):e1445952.
40. Alvarez-Argote J, Dasanu CA. Durvalumab in cancer medicine: a comprehensive review. *Expert Opin Biol Ther*. 2019 Sep;19(9):927–35.
41. Rini BI, Stein M, Shannon P, Eddy S, Tyler A, Stephenson JJJ, et al. Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011 Feb;117(4):758–67.
42. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Renal Adjuvant Multiple Arm Randomised Trial (RAMPART) (NCT03288532) [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03288532?term=NCT03288532&draw=2&rank=1>
43. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierek J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(3):286–96. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L53011278&from=export>
44. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 135398510, Dovitinib [Internet]. NIH. 2020. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dovitinib>.
45. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Study of Dovitinib Versus Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (NCT01223027) [Internet]. 2015 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01223027?term=NCT01223027&draw=2&rank=1>
46. Motzer R, Szczylik C, Vogelzang N, Sternberg C, Porta C, Zolnierek J, et al. Phase 3 trial of dovitinib vs sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after 1 prior VEGF pathway-targeted and 1 prior mTOR inhibitor therapy. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013;49:S7–19. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804913700704>
47. Escudier BJ, Porta C, Squires M, Szczylik C, Kollmannsberger CK, Melichar B, et al. Biomarker analysis from a phase III trial (GOLD) of dovitinib (Dov) versus sorafenib (Sor) in patients with metastatic renal cell carcinoma after one prior VEGF pathway-targeted therapy and one prior mTOR inhibitor therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Feb 1;32(4_suppl):473. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.4_suppl.473
48. Eisen T, Hedlund G, Forsberg G, Hawkins R. Naptumomab estafenatox: targeted immu-

- notherapy with a novel immunotoxin. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2014 Feb;16(2):370. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445502>
49. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). ABR-217620/Naptumomab Estafenatox With Interferon-alpha (IFN-alpha) Compared to IFN-alpha Alone in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (NCT00420888) [Internet]. 2013 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00420888?term=NCT00420888&draw=2&rank=1>
 50. Hawkins RE, Gore M, Shparyk Y, Bondar V, Gladkov O, Ganey T, et al. A Randomized Phase II/III Study of Naptumomab Estafenatox + IFN α versus IFN α in Renal Cell Carcinoma: Final Analysis with Baseline Biomarker Subgroup and Trend Analysis. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 Jul 1;22(13):3172 LP – 3181. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/22/13/3172.abstract>
 51. EMA. Fotivda®: EPAR - product information [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fotivda#product-information-section>
 52. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). A Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-1) (NCT01030783) [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01030783?term=NCT01030783&draw=2&rank=1>
 53. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). An Extension Treatment Protocol for Subjects Who Have Participated in a Study of Tivozanib Versus Sorafenib in Kidney Carcinoma (Protocol AV-951-09-301). (NCT01076010) [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076010?term=NCT01076010&draw=2&rank=1>
 54. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced RCC (NCT02627963) [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02627963?term=NCT02627963&draw=2&rank=1>
 55. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Oct;31(30):3791–9.
 56. Sternberg CN, Eisen T, Tomczak P, Strahs AL, Esteves B, Berkenblit A, et al. Tivozanib in patients treatment-naive for metastatic renal cell carcinoma: A subset analysis of the phase III TIVO-1 study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 May 20;31(15_suppl):4513. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4513
 57. Motzer RJ, Eisen T, Hutson TE, Szczyluk C, Krygowski M, Strahs AL, et al. Overall survival results from a phase III study of tivozanib hydrochloride versus sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Feb 20;31(6_suppl):350. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.350
 58. Hutson TE, Nosov D, Harza M, Esteves B, Strahs AL, Berkenblit A, et al. Rates of dose adjustment in patients treated with tivozanib versus sorafenib in the phase III TIVO-1 study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 May 20;31(15_suppl):4564. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4564

59. Cella D, Ivanescu C, Skaltsa K, Casamayor M, Strahs AL, Esteves B, et al. Treatment benefit of tivozanib hydrochloride versus sorafenib on health-related quality of life (HRQoL) among patients (pts) with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): TIVO-1 study results. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Feb 20;31(6_suppl):355. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.355
60. Robinson MO, Feng B, Nicoletti R, Berkenblit A, Strahs AL, Esteves B, et al. Relationship of hypoxia signature with variant subgroup of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and its association with clinical activity on tivozanib hydrochloride. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Feb 20;31(6_suppl):361. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.361
61. Molina AM, Hutson TE, Nosov D, Tomczak P, Lipatov O, Sternberg CN, et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018;94:87–94. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804918301783>
62. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, Atkins MB, Hutson TE, Porta C, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):95–104.
63. Rini BI, Pal SK, Escudier B, Atkins MB, Hutson TE, Porta C, et al. TIVO-3: A phase III, randomized, controlled, multicenter, open-label study to compare tivozanib to sorafenib in subjects with refractory advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Feb 26;37(7_suppl):541. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.541
64. Porta C, Verzoni E, Escudier B, Pal SK, Atkins MB, Hutson TE, et al. TIVO-3: Subgroup analysis of progression-free survival of tivozanib compared to sorafenib in subjects with refractory advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 May 20;37(15_suppl):4572. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4572
65. Pal SK, Escudier BJ, Atkins MB, Hutson TE, Porta C, Verzoni E, et al. Final Overall Survival Results from a Phase 3 Study to Compare Tivozanib to Sorafenib as Third- or Fourth-line Therapy in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2020 Dec;78(6):783–5.
66. Salgia NJ, Zengin ZB, Pal SK. Tivozanib in renal cell carcinoma: a new approach to previously treated disease. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2020 May 22;12:1758835920923818–1758835920923818. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32547647>
67. Sanofi-Aventis. ZALTRAP® (aflibercepte). [Bula] [Internet]. ANVISA. 2019. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189700201901/?substancia=25349>
68. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Ziv-Aflibercept in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Kidney Cancer (NCT00357760) [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00357760?term=NCT00357760&draw=2&rank=1>
69. Pili R, Manola J, Carducci MA, Dutcher JP, Appleman LJ, Groteluschen DL, et al.

- Randomized phase II study of two different doses of AVE0005 (VEGF Trap, aflibercept) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (RCC): An ECOG-ACRIN study [E4805]. J Clin Oncol [Internet]. 2015 May 20;33(15_suppl):4549. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4549
70. Pili R, Jegede O, Carducci MA, Manola J, Groteluschen DL, Appleman LL, et al. A Randomized Phase II Study to Determine the Effect of 2 Different Doses of Aflibercept in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (ECOG-ACRIN [E4805]). Clin Genitourin Cancer. 2017 Dec;15(6):642-651.e1.
71. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors (NCT02298959) [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02298959?term=NCT02298959&draw=2&rank=1>
72. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. Nat Rev Cancer [Internet]. 2012 Mar 22;12(4):265–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22437871>
73. Howell D, Olsen K. Distress-the 6th vital sign. Curr Oncol [Internet]. 2011 Oct;18(5):208–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21980246>

Monitoramento do HORIZONTE TECNOLÓGICO

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**

