

Nota Técnica 24064

Data de criação: 17/12/2020 12:04:15

Data de conclusão: 17/12/2020 12:05:51

Paciente

Idade:

72 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Porto Alegre/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Neoplasia maligna do rim.

CID:

C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

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

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Nivolumabe

Via de administração:

INTRAVENOSA

Posologia:

Nivolumabe 10ml 100mg/ml 2 frascos de 100mg/10ml e 1 frasco de 40mg/4ml totalizando 240 mg, via intravenosa, a cada 14 dias por tempo indeterminado.

Nivolumabe 40mg/4ml 2 frascos de 100mg/10ml e 1 frasco de 40mg/4ml totalizando 240mg, via intravenosa, a cada 14 dias por tempo indeterminado.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Nivolumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Há possibilidade de cuidados paliativos exclusivos. Ademais, segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais do Ministério da Saúde (Portaria no 1.440, de 16 de dezembro de 2014), recomenda-se para casos com doença metastática a nefrectomia radical, se condições clínicas. Do contrário, propõe-se quimioterapia paliativa com a ressalva de que "inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e para quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide."

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Nivolumabe

Laboratório:

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial:

Opdivo®

Apresentação:

Nivolumabe 100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML / 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

9.710,68

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Nivolumabe

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Nivolumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O nivolumabe é um medicamento do grupo das imunoterapias. Trata-se de um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4, que se liga ao receptor de morte programada 1 (do inglês, programmed cell death 1 ou PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. Quando PD-1 e PD-L1 ou PD-L2 se ligam, há uma inibição da ativação do sistema imunológico, expressa pela diminuição na proliferação das células de defesa do organismo. Portanto, uma vez bloqueada esta ligação, há uma maior resposta do sistema imune ao tumor.

A eficácia e segurança do nivolumabe em pacientes com carcinoma de células renais avançado refratário a tratamento com antiangiogênicos foram avaliadas no estudo CheckMate 025 (6). Trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto, multicêntrico, que incluiu 821 pacientes com razão de alocação 1:1. O desfecho primário foi sobrevida global, definida como o tempo entre a randomização e a morte. Sobrevida livre de progressão foi um dos desfechos secundários mais relevantes. A análise de eficácia foi por intenção de tratar. O comitê de segurança do estudo, frente aos resultados de uma análise interina, recomendou a sua interrupção prematura, tendo em vista o resultado positivo encontrado para o desfecho primário: sobrevida global de 25 meses (IC95% mínimo de 21,8 e máximo não estimável) no grupo nivolumabe e 19,6 meses (IC95% 17,6 a 23,1) no grupo everolimo. O desfecho morte ocorreu em 183 de 410 pacientes (45%) do grupo nivolumabe e em 215 de 411 pacientes (52%) do grupo everolimo, produzindo uma razão de risco de 0,73 (IC98,5% 0,57 a 0,93; P=0,002). O número de pacientes que precisaram ser tratados para evitar uma morte (NNT), em cerca de 30 meses de seguimento, foi de aproximadamente 15. A sobrevida livre de progressão foi de 4,6 meses no grupo nivolumabe (IC95% 3,7 a 5,4) e de 4,4 meses no grupo everolimo (IC95% 3,7 a 5,5).

A descontinuação do tratamento por progressão da doença foi a principal causa para perda de seguimento e ocorreu em 285 de 406 pacientes (70%) no grupo nivolumabe e em 273 de 397 pacientes (69%) no grupo everolimo (alternativa quimioterápica). Ocorreu menos efeitos adversos significativos no grupo que recebeu nivolumabe em comparação com everolimus (19 vs. 37%, respectivamente).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que nivolumabe aumenta em 5,4 meses a sobrevida global em pacientes com carcinoma de células claras renais refratários a tratamento prévio com antiangiogênicos, como o caso em tela, quando comparado com everolimo.

Entretanto, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Apesar de não termos encontrado estudos econômicos para a realidade brasileira, se considerarmos os estudos previamente descritos para realidades de diferentes países, podemos observar que os valores da razão incremental de custo-efetividade estão sempre muito além limite máximo desejado de três vezes o nosso PIB per capita que, em 2019, foi de US\$ 8.752,40 (11–13). Ainda, as agências de países de alta renda, como o Canadá e o Reino Unido, chegaram a razões incrementais de custo-efetividade muito elevadas, fazendo com que recomendassem seu uso apenas mediante acordo de redução de preço. É razoável ponderar que, em um país de média renda, como o Brasil, esse tratamento também não seja custo-efetivo com os valores atualmente praticados.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1. [Atkins MB, Choueiri TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. UpToDate.](#)
2. [DynaMed. Renal Cell Carcinoma. Disponível em: https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma](#)
3. [Choueiri TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. Uptodate.](#)
4. [George D. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma. UpToDate.](#)
5. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf](#)
6. [Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2015;373\(19\):1803–13.](#)
7. [National Institute for Health and Care Excellence. Overview of Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma. 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta417](#)
8. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Opdivo for Metastatic Renal Cell Carcinoma. 2016. Disponível em: https://www.cadth.ca/opdivo-metastatic-renal-cell-carcinoma-details](#)
9. [Verma V, Sprave T, Haque W, Simone CB, Chang JY, Welsh JW, et al. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2018;6\(1\):128.](#)
10. [Raphael J, Sun Z, Bjarnason GA, Sander B, Naimark DM. Nivolumab in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A cost-utility analysis. 2017.](#)
11. [Soarez PCD, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. Cad Saude Publica. 2017;33:e00040717.](#)
12. [Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. J Bras Econ Saúde. 2016;8\(1\):58–60.](#)
13. [Soarez PCD, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. Cad Saúde Pública. 2017;33:e00040717.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta, desde 2019, diagnóstico de carcinoma renal de células claras tratado inicialmente com nefrectomia em dezembro de 2019. Em janeiro de 2020 apresentou progressão da doença, com metástases em glândula adrenal esquerda e em março do mesmo

ano apresentou diagnóstico de metástases pulmonares. Frente ao quadro de carcinoma renal de células claras metastático e em progressão, recebeu tratamento sistêmico pazopanibe a partir de maio de 2020, o qual a parte autora recebeu via judicial. Ainda assim, apresentou progressão da doença com metástases ósseas em coluna vertebral, precisando ser submetida a cirurgia (laminectomia e artrodese) associada a radioterapia em junho-julho de 2020. O tratamento com pazopanibe foi mantido até agosto de 2020, quando foi diagnosticada pneumonite secundária ao pazopanibe, com indicação de interrupção da medicação. O quadro de pneumonite foi então tratado com corticosteróide com melhora desta, porém novas tomografias demonstraram progressão da doença neoplásica em osso, fígado, adrenal e pulmão. Diante deste quadro, foi prescrito o medicamento nivolumabe com intuito de aumentar sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida global.

O carcinoma de células renais é o tipo mais comum de neoplasia de rim. Afeta usualmente pessoas entre os 60 e 70 anos, com maior frequência nos homens. Representa cerca de 3,8% das neoplasias diagnosticadas em adultos e no Brasil tem uma incidência de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes. Os principais fatores de risco modificáveis são tabagismo, hipertensão e obesidade. É usualmente detectado de maneira incidental e os principais sintomas são dor lombar, hematúria e massa abdominal. O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células claras, que representa cerca de 80% dos casos. A sobrevida em 5 anos para doença metastática é de 12% e a sobrevida global pode chegar a 29 meses com tratamentos mais recentes (1–3).

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