

Nota Técnica 3614

Data de conclusão: 28/05/2020 10:34:41

Paciente

Idade: 55 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santana do Livramento/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 3614

CID: C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

Diagnóstico: Neoplasia maligna do rim

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo do médico assistente afirma que a parte autora foi submetida à nefrectomia com diagnóstico de carcinoma renal de células claras, do que depreende-se que houve exame anatomopatológico para confirmação diagnóstica.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Nivolumabe

Via de administração: ENDOVENOSA

Posologia: Nivolumabe 10mg/mL, em 2 frascos de 10mL e 1 frasco de 4mL, sendo necessária uma dose de 240mg aplicado de forma endovenosa a cada 14 dias.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Nivolumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Nivolumabe

Laboratório: BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial: OPDIVO

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 9.406,86

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Nivolumabe

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Nivolumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O nivolumabe é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia a ligação entre PD-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, reativando linfócitos T citotóxicos e restaurando a imunidade antitumoral [\(6\)](#).

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 [\(7\)](#). 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. O tempo mínimo de seguimento foi de 14 meses. 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. A sobrevida global foi de 25 meses (intervalo de confiança de 95% mínimo de 21,8 e máximo não estimável) no grupo nivolumabe e 19,6 meses (17,6 a 23,1, intervalo de confiança de 95%) 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 (0,57 a 0,93, intervalo de confiança de 98,5%, $P = 0,002$). O número de pacientes que precisaram ser tratados para evitar uma morte (NNT) foi de aproximadamente 15. A sobrevida livre de progressão foi de 4,6 meses no grupo nivolumabe (3,7 a 5,4, intervalo de confiança de 95%) e de 4,4 meses no grupo everolimo (3,7 a 5,5, intervalo de confiança de 95%). Ocorreu menos efeitos adversos significativos no grupo que recebeu nivolumabe.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: O nivolumabe é produzido pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Opdivo® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 40 mg ou 100 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em 15/05/2020, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de uma ampola de 100 mg era de R\$ 6.719,17 e de uma ampola de 40mg era de R\$ 2.687,67. O paciente necessita utilizar duas ampolas de 100mg e uma de 40mg a cada duas semanas de forma continuada, resultando em um valor total anual de R\$ 419.276,26.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico conclui que o nivolumabe foi eficaz em aumentar a sobrevida global em 5,4 meses, porém há incerteza sobre esse efeito no longo prazo [\(8\)](#). Somente após acordo comercial sigiloso, o

medicamento apresentou razão incremental de custo-efetividade abaixo de £ 50.000,00 por QALY ganho, limiar favorável à incorporação naquele sistema de saúde.

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá reconheceu o benefício do uso do nivolumabe para a condição do caso em tela (9). Entretanto, a razão incremental de custo-efetividade apresentou valores sempre acima de CA\$ 100.000,00 por QALY ganho e, por conta disso, a recomendação final foi aprovar seu uso apenas após redução de custo.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de nivolumabe na condição em questão para a realidade brasileira, apenas para a realidade de países de alta renda, como EUA, Reino Unido e Canadá (10,11). Comparado com everolimo, os valores incrementais de custo-efetividade do nivolumabe relatados nestes estudos foram sempre acima de US\$ 100.000,00 por QALY ganho.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Nivolumabe

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 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 (12,13). 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. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. In: Richie JP, Shah S, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2020.](#)
2. [Choueiri TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. In: Richie JP, Shah S, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2018.](#)
3. [Renal Cell Carcinoma \[Internet\]. DynaMed. \[cited 2020 Mar 10\]. Available from: https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma](#)
4. [George D. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma. In: Atkins MB, Shah S, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2020.](#)
5. [MS/SCTIE/CONITEC. Relatório de Recomendação no. 406 - Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático](#)

[Internet]. 12/2018 [cited 2020 Oct 3]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenaL.pdf

6. Post TW, editor. Nivolumab: Drug information. In: UpToDate. UpToDate; 2019.
7. 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 Nov 5;373(19):1803–13.
8. Overview | Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma | Guidance | NICE. [cited 2020 May 15]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>
9. Opdivo for Metastatic Renal Cell Carcinoma – Details [Internet]. CADTH.ca. 2016 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.cadth.ca/opdivo-metastatic-renal-cell-carcinoma-details>
10. Verma V, Sprave T, Haque W, Simone CB 2nd, Chang JY, Welsh JW, et al. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2018 Nov 23;6(1):128.
11. Raphael J, Sun Z, Bjarnason GA, Helou J, Sander B, Naimark DM. Nivolumab in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-Utility Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2018 Dec;41(12):1235–42.
12. Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira - Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, Pinto M, Santos M, Instituto Nacional de Cardiologia – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, Trajman A, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da UFRJ e Universidade de McGill, Montreal, Canadá. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? *JBES*. 2016 Apr;8(1):58–60.
13. Soares PCD, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2017 May 18;33(4):e00040717.

NatJus Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico afirmando o diagnóstico de carcinoma renal de células claras feito em 2015. Em março desse mesmo ano, foi submetido à nefrectomia esquerda. Em março de 2016, apresentou progressão da doença, com metástases hepática, esplênicas e peritoneais. Em junho de 2016, iniciou o tratamento com pazopanibe, que manteve até janeiro de 2020. Houve então progressão inequívoca da doença, evidenciada por aumento das lesões hepáticas e esplênicas. Paciente apresenta como comorbidade doença renal crônica leve e tem plena capacidade funcional (ECOG 0).

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 detectados 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). O tratamento sistêmico de pacientes com metástase pode envolver uma combinação de medicamentos, estando entre eles o pazopanibe, medicamento que a parte

autora já fez uso, porém apresentou progressão da doença [\(3–5\)](#).