

Nota Técnica 81026

Data de conclusão: 17/06/2022 17:56:26

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 81026

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

Diagnóstico: Neoplasia maligna do rim

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, laudos de exames anatomopatológicos e de imagem (tomografias computadorizadas).

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: IPILIMUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Fase indução (4 ciclos):

Nivolumabe 3 mg/kg, infusão endovenosa de 250 mg a cada 21 dias;

Associado a ipilimumabe 1 mg/kg, infusão endovenosa de 85 mg a cada 21 dias.

Fase manutenção (por tempo indeterminado):

Nivolumabe dose fixa, infusão endovenosa de 480 mg a cada 28 dias, de forma contínua (após término da fase de indução).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: IPILIMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou 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."

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IPILIMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IPILIMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IPILIMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Os dois fármacos pleiteados são chamados de imunoterapia, uma vez que tenta-se regular a imunidade anti-tumoral do paciente (7). Esses medicamentos agem bloqueando duas moléculas imunossupressoras: a proteína 4 citotóxica associada a linfócitos T (do inglês, cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 ou CTLA-4) e a proteína 1 programada para morte celular (do inglês, programmed cell death protein 1 ou PD-1). Nessa linha, o ipilimumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a via CTLA-4 e, com isso, melhora a resposta das células imunes (8). Enquanto que o nivolumabe é um anticorpo monoclonal que age interrompendo especificamente a interação do receptor PD-1 com seus ligantes (PD-L1 e PD-L2) e, dessa forma, aumentando a ativação e a proliferação de células imune (9).

A eficácia da combinação de nivolumabe e ipilimumabe no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático foi avaliada no estudo CheckMate 214 (10). Foram incluídos 1.096 pacientes, sem tratamento prévio e com boa reserva funcional. Os pacientes foram randomizados para receber nivolumabe (3 mg por quilograma de peso corporal) mais ipilimumabe (1 mg por quilograma) por via intravenosa a cada 3 semanas por quatro doses, seguido por nivolumabe (3 mg por quilograma) a cada 2 semanas ou sunitinibe (50 mg) por via oral uma vez ao dia por 4 semanas (ciclo de 6 semanas). Os desfechos coprimários foram a sobrevida geral, a taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão. Após acompanhamento médio de 25,2 meses, a taxa de sobrevida global em 18 meses foi de 75% (IC95% 70 a 78) com nivolumabe mais ipilimumabe e 60% (IC95% 55 a 65) com sunitinibe (HR 0,63; IC99,8% 0,44 a 0,89; P<0,001). A sobrevida global mediana não foi alcançada com nivolumabe mais ipilimumabe versus 26,0 meses com sunitinibe (razão de risco de morte 0,63; P <0,001). A taxa de resposta objetiva foi de 42% versus 27% (P <0,001), e a taxa de resposta completa foi de 9% versus 1%. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 11,6 meses e 8,4 meses, respectivamente (razão de risco para progressão da doença ou morte, 0,82; P=0,03, não significativo pelo limite pré-especificado de 0,009). Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 509 de 547 pacientes (93%) no grupo de nivolumabe mais ipilimumabe e em 521 de 535 pacientes (97%) no grupo de sunitinibe; eventos de grau 3 ou 4 ocorreram em 250 pacientes (46%) e 335 pacientes (63%), respectivamente.

Um seguimento deste mesmo estudo demonstrou resultados semelhantes (11). Agora com um acompanhamento estendido (acompanhamento médio de 32,4 meses) na análise por intenção de tratar, nivolumabe e ipilimumabe mostraram maior sobrevida global (HR 0,71; IC95% 0,59 a 0,86; P=0,0003), maior sobrevida livre de progressão (HR 0,85; IC 95% 0,73 a 0,98; P=0,027), e maior proporção de pacientes que alcançaram uma resposta objetiva (227 [41%] de 550 vs. 186 [34%] de 546; P=0,015). Em todos os pacientes tratados, os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3-4 mais comuns no grupo nivolumabe e ipilimumabe foram aumento da lipase (57 [10%] de 547), aumento da amilase (31 [6%]) e aumento da alanina aminotransferase (28 [5%]), enquanto no grupo sunitinibe foram hipertensão (90 [17%] de 535), fadiga (51 [10%]) e eritrodisestesia palmo-plantar (49 [9%]). Oito mortes no grupo nivolumabe mais ipilimumabe e quatro mortes no grupo sunitinibe foram relatadas como relacionadas ao tratamento.

Uma outra análise desse mesmo estudo avaliou diversos questionários de qualidade de vida e demonstrou que na maioria deles o grupo randomizado para uso de nivolumabe mais ipilimumabe apresentava pontuações melhores do que aquele randomizado para sunitinibe (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: IPILIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação nivolumabe e ipilimumabe é eficaz em vários desfechos, incluindo sobrevida global, quando utilizada como primeira linha de tratamento em pacientes com diagnóstico de carcinoma renal avançado ou metastático.

Contudo, a combinação possui um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. 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](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. [BRASIL. Ministério da Saúde. 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: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf)
6. [BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Disponível em \[http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf)
7. [Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.](#)
8. [Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363\(8\):711–23.](#)
9. [Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372\(4\):320–30.](#)
10. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290.
11. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, Salman P, Escudier B, Beuselinck B, Amin A, Porta C, George S, Neiman V, Bracarda S, Tykodi SS, Barthélémy P, Leibowitz-Amit R, Plimack ER, Oosting SF, Redman B, Melichar B, Powles T, Nathan P, Oudard S, Pook D, Choueiri TK, Donskov F, Grimm MO, Gurney H, Heng DYC, Kollmannsberger CK, Harrison MR, Tomita Y, Duran I, Grünwald V, McHenry MB, Mekan S, Tannir NM; CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Oct;20(10):1370-1385.
12. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, Grimm MO, Rini BI, Doan J, Ivanescu C, Paty J, Mekan S, Motzer RJ. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Feb;20(2):297-310.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA581]. Published date: 15 May 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/chapter/1-Recommendations>
14. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Opdivo in combo with Yervoy for Renal Cell Carcinoma – Details. Disponível em <https://www.cadth.ca/opdivo-combo-yervoy-renal-cell-carcinoma-details>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de carcinoma de células renais diagnosticado em 2020, com doença avançada por

comprometimento ósseo e linfonodal à distância (hilo pulmonar direito). Realizou tratamento cirúrgico (nefrectomia radical) em setembro de 2020. Atualmente, pleiteia o tratamento com os medicamentos nivolumabe e ipilimumabe, em associação, com objetivos de diminuição da chance de progressão da doença e morte.

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 [\(1-3\)](#). 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.

A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona 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 tensirolimo) [\(2,4,5\)](#). 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 de quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide.