Nota Técnica 81557

Data de conclusão: 22/06/2022 15:16:17

Paciente

Idade: 62 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Rio Grande/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 81557

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

Diagnóstico: 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

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: IPILIMUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Ipilimumabe 1mg/kg + nivolumabe 3mg/kg por quatro ciclos
Nivolumabe 480mg a cada quatro semanas por tempo indeterminado.
Aplicar 54mg de ipilumumabe e 162mg de nivolumabe EV a cada 3 semanas por quatro ciclos. Após, 480mg de nivolumabe EV a cada quatro semanas.

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: A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo eu tensirolimo). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada uma dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferon, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e para quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide (6).

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 imunoterapias, uma vez que pretendem regular a imunidade anti-tumoral do paciente (7). Esses medicamentos agem bloqueando duas moléculas que inibem a atividade imune antitumor dos linfócitos: 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 imunes (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 primários 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 (9). 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 apresentou pontuações melhores do que aquele randomizado para sunitinibe (11).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho em sobrevida livre de progressão da doença, em sobrevida global e em qualidade de vida.

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

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 e qualidade de vida, no tratamento de 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, estimaram razões incrementais de custo-efetividade muito elevadas, fazendo com que recomendassem seu uso apenas mediante acordo de redução de preço. Por fim, também a CONITEC concluiu que embora tenha apresentado eficácia superior ao tratamento disponível no SUS para indivíduos com risco intermediário ou alto, a relação de custo-efetividade foi considerada desfavorável e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde.

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 Retrieved June. 2016;9.
2. DynaMed. Renal Cell Carcinoma [Internet]. Disponível em: https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma
3. Choueiri TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. Uptodate; 2018.
George D. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma. UpToDate. 2020;
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células

renais. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210830_Relatorio_660_Pembrolizumabe_Axitinibe_Ipilimumabe_Nivolumabe_CCR_1_linha_Final.pdf
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.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. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci MA, et al. 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;20(10):1370–85.
10. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2018.
11. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. 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;20(2):297–310.
12. Overview | Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2021 Sep 10]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta581
13. Opdivo in combo with Yervoy for Renal Cell Carcinoma – Details | CADTH [Internet]. [cited 2021 Sep 10]. Available from: 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: Segundo laudo médico, o paciente tem diagnóstico de câncer de rim, de tipo células claras, apresentando doença linfonodal e metástases para pulmão, ossos, e sistema nervoso central. Pleiteia uso de ipilimumabe + nivolumabe como tratamento paliativo, com uso até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
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.