

Nota Técnica 90377

Data de conclusão: 16/08/2022 18:05:24

Paciente

Idade: 73 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santo Ângelo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santo ngelo

Tecnologia 90377

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: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: cabozantinibe 60mg contínuo. Tomar 1 comprimido uma vez ao dia.

Uso contínuo? Sim

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: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: segundo PCDT, a quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) ou inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e temsirolimo) (3). Além disso, o tratamento de suporte também pode ser considerado uma alternativa.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 15.148,60

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O cabozantinibe inibe múltiplos receptores tirosina quinase que implicam no crescimento tumoral, na angiogênese patológica e na progressão metastática do câncer. Com isso, diminui o crescimento das células neoplásicas (7). Dessa forma, é indicado para o tratamento de tumores, a exemplo do renal.

O cabozantinibe em primeira linha para paciente com CCR metastático foi avaliado em estudo multicêntrico randomizado de fase II que comparou essa medicação com o sunitinibe em 157 pacientes, todos com status performance de 0 a 2 e com risco intermediário ou baixo de acordo com os critérios do International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (8). Os pacientes foram aleatoriamente divididos para tratamento com cabozantinibe (60 mg uma vez por dia) ou sunitinibe (50 mg uma vez por dia; 4 semanas, 2 semanas de folga). A progressão livre de doença do grupo cabozantinibe foi de 8,2 versus 5,6 meses para o grupo sunitinibe. O grupo cabozantinibe também apresentou uma redução de 34% na taxa de progressão ou morte (HR ajustado, 0,66; intervalo de confiança (IC) de 95%, 0,46 a 0,95; P unilateral = .012). A taxa de resposta objetiva foi de 46% (IC 95%, 34 a 57) para cabozantinibe versus 18% (IC 95%, 10 a 28) para sunitinibe. Eventos adversos de grau 3 ou 4 de todas as causas foram de 67% para cabozantinibe e 68% para sunitinibe e incluíram diarreia (cabozantinibe, 10% contra sunitinibe, 11%), fadiga (6% contra 15%) e hipertensão (28% contra 22%)

Ao se considerar o medicamento como alternativa aos pacientes refratários a tratamento prévio, a evidência tem origem em um único estudo, denominado METEOR (7). Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais com CCR avançado ou metastático com um componente de células claras e doença mensurável. Os pacientes deveriam ter recebido tratamento prévio com pelo menos um inibidor de tirosina quinase direcionado a VEGFR e experimentado progressão radiográfica durante o tratamento ou dentro de 6 meses da última dose do inibidor de VEGFR, além de ter escore ECOG entre 0 e 2. Os 658 pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receber cabozantinibe ou everolimo e o desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão, enquanto o desfecho secundário foi a sobrevida global e taxa de resposta objetiva. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 7,4 meses com cabozantinibe e 3,8 meses com everolimus. A taxa de progressão ou morte foi 42% menor com cabozantinibe do que com everolimus (razão de riscos/HR 0,58; IC95% 0,45 a 0,75; P<0,001). A taxa de resposta objetiva foi de 21% com cabozantinibe e 5% com everolimus (P<0,001). Os eventos adversos foram controlados com reduções de dose; as doses foram reduzidas em 60% dos pacientes que receberam cabozantinibe e em 25% daqueles que receberam everolimus. A descontinuação do tratamento devido a eventos adversos ocorreu em 9% dos pacientes que receberam cabozantinibe e em 10% daqueles que receberam everolimus.

Uma análise subsequente do METEOR, que avaliou o desfecho sobrevida global, observou acompanhamento mediano para sobrevida global e segurança de 18,7 meses no grupo de cabozantinibe e 18,8 meses no grupo de everolimo. A sobrevida global mediana foi de 21,4 meses (IC95% 18,7 a não estimável) com cabozantinibe e 16,5 meses (IC95% 14,7 a 18,8) com everolimus (HR 0,66; IC95% 0,53 a 0,83; P=0,00026). O tratamento com cabozantinibe

também resultou em melhora da sobrevida livre de progressão (HR 0,51; IC95% 0,41 a 0,62; $P<0,0001$) e resposta objetiva (17% [IC95% 13-22] com cabozantinibe vs 3% [IC95% 2-6] com everolimus; $P<0,0001$) por revisão radiológica independente entre todos os pacientes randomizados. Quanto à segurança, os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns foram hipertensão (49 [15%] no grupo de cabozantinibe vs 12 [4%] no grupo de everolimus), diarreia (43 [13%] vs 7 [2%]), fadiga (36 [11%] vs 24 [7%]), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (27 [8%] vs 3 [1%]), anemia (19 [6%] vs 53 [17%]), hiperglicemia (3 [1%] vs 16 [5%]) e hipomagnesemia (16 [5%] vs nenhum). Eventos adversos graves de grau 3 ou pior ocorreram em 130 (39%) pacientes no grupo de cabozantinibe e em 129 (40%) no grupo de everolimus. Uma morte relacionada ao tratamento ocorreu no grupo de cabozantinibe (morte não especificado de outra forma) e duas ocorreram no grupo de everolimus (uma infecção por aspergillus e uma aspiração por pneumonia) (9).

O levomalato de cabozantinibe é comercializado pelo laboratório Beaufor Ipsen sob nome comercial Cabometyx®, e está disponível na forma de comprimidos revestidos de 20, 40 e 60mg. Considerando a posologia prescrita ao caso em tela e as informações consultadas na tabela CMED em maio de 2022, foi construída a tabela acima.

Tanto o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), do governo britânico, quanto o painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, recomendam o cabozantinibe como opção de tratamento do CCR avançado em adultos que tenham sido refratários ao tratamento com inibidores da VEGFR. Contudo, ambas agências condicionam a recomendação à concessão de desconto no preço do produto, uma vez que sua razão custo-efetividade tem se mostrado desfavorável considerando o preço praticado e os resultados observados pelo estudo METEOR (10,11).

A CONITEC emitiu recomendação desfavorável à incorporação do cabozantinibe para o tratamento de primeira linha do CCR avançado em 2020, dada a ausência de evidências acerca de benefícios adicionais quanto à sobrevida dos pacientes que utilizaram cabozantinibe, quando comparado às demais terapias disponíveis no SUS (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida global e sobrevida livre de progressão quando comparado ao everolimo.

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

Conclusão

Tecnologia: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências que sustentam o uso do cabozantinibe no tratamento do CCR metastático refratário a tratamentos prévios é oriunda de um único ensaio clínico que comparou o mesmo ao tratamento com everolimo, com aumento de cerca de 4 meses no tempo de sobrevida livre de progressão e de cerca de 5 meses na sobrevida global.

Além disso, 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.

Cabe também ponderar que os pacientes que já realizaram tratamento com imunoterapia,

como o caso em tela, não foram avaliados em ensaios clínicos randomizados e, portanto, não existe uma magnitude de benefício estabelecida para essa situação.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Renal Cell Carcinoma [Internet]. DynaMed. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma>.
2. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. São Paulo Medical Journal. 2002; 120(6).
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Version 2. 2020. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PD.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf
5. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório Conitec no 406: 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. [MS/SCTIE/CONITEC. Relatório de Recomendação no. 570 - Cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado. outubro de 2020. Disponível em:](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_de_Recomendacao_570_cabozantinibe.pdf)
http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_de_Recomendacao_570_cabozantinibe.pdf
7. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26406150; PMCID: PMC5024539.
8. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. J Clin Oncol. 2017;35(6):591. Epub 2016 Nov 14.

9. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DYC, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):917-927. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3. Epub 2016 Jun 5. PMID: 27279544.
10. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma - Technology appraisal guidance [TA463]. 09 de agosto de 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta463>
11. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Cabometyx for Renal Cell Carcinoma Resubmission – Details (pCODR 163-000); 14 de setembro de 2018. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>

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 (Evento 1 - LAUDO15) informando ser portadora de carcinoma renal de células claras (CID 10: C64), com diagnóstico no ano de 2017 quando realizou nefrectomia e iniciou tratamento com sunitinibe. Apresentou progressão de doença em 2018 iniciando tratamento com nivolumabe em segunda linha. Apresentou nova progressão em março de 2022. Pleiteia, nesta situação, o tratamento com cabozantinibe.

O carcinoma de células renais (CCR) é o tipo mais comum de neoplasia de rim, correspondendo a cerca de 90% dos casos. Entre estes, o tipo histológico mais comum é o carcinoma de células claras (CRCC). Representa 2 a 3% das neoplasias malignas do adulto e sua incidência anual tem aumentado mundialmente. No Brasil, a incidência é de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes nas regiões mais desenvolvidas. Os fatores de risco mais comuns incluem tabagismo, hipertensão, obesidade e fatores de risco genéticos, como a doença de von Hippel-Lindau. Atualmente, a maioria dos CCRs são descobertos incidentalmente em exames de imagem realizados por razões urológicas ou não e os principais sintomas são dor lombar, hematúria e massa abdominal (1–3). A sobrevida em 5 anos para doença metastática é de 12% e a sobrevida global pode chegar a 29 meses com tratamentos mais recentes.

O tratamento sistêmico de pacientes com recidivas e metástase pode envolver medicamentos como citocinas (IFN- α e IL-2), inibidores da VEGFR (sunitinibe e pazopanibe), entre outros agentes antiangiogênicos e inibidores da via de sinalização mTOR (como o everolimo) (3,4,5)