

Nota Técnica 91013

Data de conclusão: 19/08/2022 14:38:52

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Feminino

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 91013

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: NIVOLUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Nivolumabe 3 mg/Kg, realizar aplicações de 219 mg a cada 2 semanas, via EV, até progressão ou toxicidade inaceitável

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: NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: no SUS está disponível quimioterapia paliativa do câncer renal que pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensiolimo). Segundo o PCDT, 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 (7). Ainda, tratamento de suporte também deve ser considerado uma opção nesse cenário clínico.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: NIVOLUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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 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 seus ligantes (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.

O nivolumabe tem sido estudado para uso como monofármaco e associado a outros fármacos. No tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado refratário a tratamento com antiangiogênicos este fármaco foi avaliado no estudo CheckMate 025, em comparação com o everolimo que, embora não esteja disponível no SUS, trata-se de um medicamento referência para o tratamento de casos como este em tela (8). Trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto, multicêntrico, que comparou o nivolumabe ao everolimo e 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). Ocorreram menos efeitos adversos significativos no grupo que recebeu nivolumabe em comparação com everolimo (19 vs. 37%, respectivamente) (8).

Posteriormente, foram publicados dados de extensão desse estudo confirmando os resultados do artigo original com um tempo maior de seguimento dos pacientes (mediana de 72 meses) (9) e também dados apontando para um ganho um escore que objetiva avaliar qualidade de

vida (10).

Em seu relatório, a CONITEC fez uma ampla revisão da literatura acerca do uso do nivolumabe neste cenário clínico (6). A conclusão foi de que o nivolumabe, comparado ao everolimo, promove melhor sobrevida global (OR 6,1; IC95% 1,90 a 10,29), reposta clínica global (OR 6,89; IC95% 4,02 a 11,79), resposta parcial (OR 7,42; IC95% 4,21 a 13,07) e pior relação para doença estável (OR 0,43; IC95% 0,32 a 0,57). Não foram verificadas diferenças com relação a sobrevida livre de progressão, resposta completa ao tratamento, ocorrência de eventos adversos, ocorrência de eventos adversos graves e descontinuação devido a ocorrência de eventos adversos.

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/4mL ou 100 mg/10mL. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em junho de 2022 e considerando a prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo do medicamento para um ano de uso.

Em seu relatório, a CONITEC fez uma avaliação econômica do uso do nivolumabe considerando como população adultos com CCR metastático pós terapia antiangiogênica, localizados no Brasil sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (6). A estimativa dos custos considerou medicamentos, acompanhamento médico, exames de diagnóstico por imagem e exames laboratoriais, considerando a moeda Real (R\$). No modelo utilizado, o nivolumabe possibilitou o incremento de 0,25 anos de vida e um custo adicional de R\$ 144.166,97, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 584.454 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. Ao realizar a avaliação para anos de vida ajustado pela qualidade, o nivolumabe possibilitou o incremento de 0,13 anos de vida ajustados pela qualidade e um custo adicional de R\$ 144.166,97, resultando em uma RCEI de R\$ 1.053.710 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. O impacto orçamentário da incorporação de nivolumabe, considerando o período de 5 anos para pacientes em seguinte linha do tratamento de CCR, foi de R\$ 66.324.212.

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. Somente após acordo comercial sigiloso o medicamento apresentou razão incremental de custo-efetividade abaixo de £ 50.000,00 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho, limiar favorável à incorporação naquele sistema de saúde (11).

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. 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 (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho em sobrevida global quando comparado a everolimo.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o uso do nivolumabe, quando comparado ao everolimo, promove aumento da sobrevida global em cerca de 5 meses, aumento da reposta clínica, da resposta parcial ao tratamento e da taxa de pacientes que permanecem com doença estável.

Entretanto, a análise de custo-efetividade, para anos de vida ou anos de vida ajustado pela qualidade, demonstrou que ao comparar com o tratamento atualmente disponível no SUS (everolimo) o nivolumabe apresentou maior efetividade e custo. O incremento de anos de vida foi inferior a um ano (0,25 anos) a um custo incremental mínimo de R\$ 144.166,97, resultando em RCEI superior a R\$ 500 mil. De maneira semelhante, análises realizadas por agências estrangeiras demonstram que o medicamento possui perfil de custo-efetividade desfavorável. As agências de países de alta renda, como o Canadá e o Reino Unido, apenas recomendaram o uso dessa terapêutica mediante acordo de redução de preço. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

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. 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)
 - [6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Cabozantinibe ou nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático. 2021. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210903_Relatorio_Cabozantinibe_Nivolumabe_CCR_segunda_linha.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210903_Relatorio_Cabozantinibe_Nivolumabe_CCR_segunda_linha.pdf)
 - [7. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_carcinoma-celrenais_2014.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_carcinoma-celrenais_2014.pdf)
 - [8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2015;373\(19\):1803–13.](#)
 - [9. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Plimack](#)

ER, Procopio G, McDermott DF, Castellano D, Choueiri TK, Donskov F, Gurney H, Oudard S, Richardet M, Peltola K, Alva AS, Carducci M, Wagstaff J, Chevreau C, Fukasawa S, Tomita Y, Gauler TC, Kollmannsberger CK, Schutz FA, Larkin J, Cella D, McHenry MB, Saggi SS, Tannir NM. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020 Sep 15;126(18):4156-4167.

10. Shah R, Botteman M, Solem CT, Luo L, Doan J, Cella D, Motzer RJ. A Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity (Q-TWiST) Analysis of Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC). *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Oct;17(5):356-365.e1.

11. [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](https://www.nice.org.uk/guidance/ta417)

12. [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](https://www.cadth.ca/opdivo-metastatic-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 portadora de carcinoma renal tipo células claras, com metástases hepáticas. O diagnóstico foi feito em dezembro de 2019, quando realizou uma nefrectomia esquerda. Há ainda relato de ter realizado nefrectomia parcial direita em setembro de 2017 e hepatectomia em janeiro de 2018 por metástase hepática. Em março de 2021, apresentou progressão hepática e foi iniciado tratamento com pazopanibe, que obteve por acesso judicial e ficou em uso até junho de 2021. Em janeiro de 2022, apresentou nova progressão hepática. Neste contexto é pleiteado o tratamento com o medicamento nivolumabe como segunda linha paliativa.

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 tencirolimo) (2,4,5).