

Nota Técnica 93111

Data de conclusão: 31/08/2022 14:34:53

Paciente

Idade: 63 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cachoeira do Sul/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 Cachoeira do Sul

Tecnologia 93111

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 e exames de imagem

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 10 mg/mL solução injetável, em dois frascos de 100 mg/10mL e um frasco de 40 mg/4mL, sendo necessária uma dose de 210 mg aplicado de forma endovenosa a cada 14 dias por tempo indeterminado. Manter tratamento até progressão da doença ou intolerância do paciente

Uso contínuo? -

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: 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." O caso em tela já foi submetido à nefrectomia e ao uso de antiangiogênico, não restando alternativas disponíveis no SUS

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 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 (IC 95% mínimo de 21,8 e máximo não estimável) no grupo nivolumabe e 19,6 meses (intervalo de confiança de 95%: 17,6 - 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 (intervalo de confiança de 98,5%: 0,57-0,93; 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 (intervalo de confiança de 95%: 3,7 - 5,4) e de 4,4 meses no grupo everolimo (intervalo de confiança de 95%: 3,7- 5,5). Ocorreu menos efeitos adversos significativos no grupo que recebeu nivolumabe.

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. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em 28/06/2020, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de uma ampola de 100 mg era de R\$ 6.936,20 e de uma ampola de 40 mg era de R\$ 2.774,48. O paciente necessita utilizar duas ampolas de 100 mg/10mL e uma de 40 mg/4mL a cada duas semanas de forma continuada, resultando em um valor total anual de R\$ 442.529,56.

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.

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: 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](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](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](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](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. [Soarez PCD, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. Cad Saude Publica. 2017 May 18;33\(4\):e00040717.](#)

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 afirmando o diagnóstico de carcinoma renal feito em 2018. Em outubro desse mesmo ano, foi submetido à nefrectomia esquerda com linfadenectomia retroperitoneal. Em maio de 2019, apresentou progressão da doença, com metástases para ossos e linfonodos. Fez uso do medicamento sunitinibe na dose de 50 mg ao dia por quatro semanas, a cada seis semanas através de aquisição via judicial no período de setembro de 2019 até março de 2020, onde apresentou progressão óssea da doença. Conforme informações no auto, paciente também apresenta comorbidades como diabetes e disfunção da tireoide.

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 sunitinibe, medicamento que a parte autora já fez uso, porém apresentou progressão da doença [\(3-5\)](#).