

Nota Técnica 93525

Data de conclusão: 02/09/2022 14:58:10

Paciente

Idade: 66 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Dom Pedrito/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 Bagé

Tecnologia 93525

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: IV

Posologia: nivolumabe 480 mg, a cada 30 dias, por tempo indeterminado

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? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: NIVOLUMABE

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 e temsirolimo). 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 interferon, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e para quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide (7).

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 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, refratários 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. Após seguimento mínimo de 64 meses (mediana de 72 meses), os pacientes que receberam nivolumabe apresentaram mediana de sobrevida global de 25,8 meses (IC95% 22,2 a 29,8) versus a mediana de 19,7 meses (IC95% 17,6 a 22,1) alcançada pelo grupo que recebeu everolimo. Este resultado foi expresso por uma razão de riscos calculada em 0,73 (IC95% 0,62 a 0,85), com probabilidades de sobrevida global, em 5 anos, de 26% e 18%, respectivamente. Quando considerada sobrevida livre de progressão, contudo, o resultado foi bastante limítrofe (razão de riscos de 0,84; IC95% 0,72 a 0,99) (9). 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) (8). Os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento de qualquer grau foram fadiga (34,7%) e prurido (15,5%) com nivolumabe, fadiga (34,5%) e estomatite (29,5%) com everolimus (9).

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 agosto de 2022 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, concluiu que o nivolumabe foi eficaz em aumentar a sobrevida global em 5,4 meses, porém há incerteza sobre esse efeito no longo prazo, e não houve aumento na sobrevida livre de doença

(10). 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 para condições de fim de vida.

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 (11). 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.

Em parecer emitido pela CONITEC em junho de 2021, a incorporação de cabozantinibe e/ou nivolumabe levaria a um incremento inferior a 1 ano de vida para cada paciente a um custo adicional mínimo de R\$ 144.000,00 por paciente elegível (6).

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 demonstrando aumento de cerca de 5 meses na sobrevida global em pacientes com carcinoma de células claras renais refratários a tratamento prévio, como o caso em tela, quando comparado ao quimioterápico everolimo (8).

Entretanto, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Em relatório que embasou a não incorporação do tratamento pleiteado no sistema público brasileiro, estimou-se que seu uso levaria a incremento inferior a 1 ano de vida ajustado por qualidade a um custo adicional mínimo de R\$ 144.000,00 por paciente elegível; uma cifra alta mesmo se considerada decisão individual. Corroborando o ante-exposto, 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.

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.](#)
4. [George D. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma. UpToDate. 2020;](#)
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 \[Internet\]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relato](#)

[rio_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 \[Internet\]. 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. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. \[Internet\]. Brasília – DF; 2014. Disponível em: \[http://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\]\(http://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\)](#)

8. [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;373\(19\):1803–13.](#)

9. Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. 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;126(18):4156-4167. doi:10.1002/cncr.33033

10. [National Institute for Health and Care Excellence. Overview of Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma \[Internet\]. 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>](#)

11. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Opdivo for Metastatic Renal Cell Carcinoma \[Internet\]. 2016. Disponível em: <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: Segundo laudo médico, trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna de rim, em estágio IV, com presença de metástases cerebrais, pleiteando recebimento de nivolumabe. Não fica claro no laudo os tratamentos previamente realizados, mas o prescritor cita estudo CheckMate 025, que aborda o cenário de pacientes previamente tratados e refratários ao uso de antiangiogênicos.

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.