

Nota Técnica 94115

Data de conclusão: 06/09/2022 18:27:46

Paciente

Idade: 55 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Esteio/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 Porto Alegre

Tecnologia 94115

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: aplicar nivolumabe 480mg, intravenoso, a cada 4 semanas cabozantinibe 40mg, via oral, 1x ao dia.

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: 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) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensiolimo). 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 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 (8). Dessa forma, é indicado para o tratamento de tumores, a exemplo do renal.

O tratamento com cabozantinibe em combinação com nivolumabe para o tratamento do carcinoma renal de células claras foi avaliado em um estudo de fase III (CheckMate 9ER) que randomizou 651 pacientes sem tratamento prévio para essa combinação ou sunitinibe (9,10). Após mediana de seguimento de 33 meses, os pacientes alocados para o grupo de tratamento combinado apresentaram 70% de sobrevida global em 2 anos em comparação com 60% para o grupo alocado para tratamento com sunitinibe [Hazard Ratio (HR) de 0,70, intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,55 a 0,90] e sobrevida livre de progressão em dois anos de 40% em comparação com 21% no grupo sunitinibe (HR de 0,56, IC de 95% de 0,46 a 0,68). A mediana de resposta foi menor no grupo alocado para a combinação em comparação com o grupo sunitinibe (2,8 versus 4,2 meses). Além disso, os resultados do benefício da sobrevida livre de progressão foram consistentes em todos os subgrupos, incluindo aqueles com expressão de PD-L1 positiva ou negativa, com ou sem nefrectomia prévia e com ou sem metástases ósseas.

Eventos adversos classificados como grau 3 ou maiores ocorreram em 65% do grupo de tratamento combinado versus 54% recebendo sunitinibe. No grupo de tratamento combinado esses eventos consistiram de hipertensão (13%), hiponatremia (9%), eritrodismetria palmoplantar (8%), diarreia (7%), aumento do nível de ALT (5%), hipofosfatemia (6%), aumento de AST e proteinúria (4% por cento cada) e fadiga (3%)

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. Já 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 60 mg. Considerando a posologia prescrita ao caso em tela e as informações consultadas na tabela CMED no momento de criação desta nota, foi construída a tabela acima estimando o custo de um ano de uso.

Não encontramos estudos de custo-efetividade do tratamento com nivolumabe e cabozantinibe para o tratamento do carcinoma de células claras com doença avançada. O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, não pode fornecer recomendação para este tratamento para essa situação clínica já que o laboratório que desenvolveu as medicações em questão retirou as evidências de submissão.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida global e aumento de sobrevida livre de progressão em 2 anos quando comparado com sunitinibe. Não há comparação deste tratamento com imunoterapia isolada.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O estudo científico disponível acerca do uso de nivolumabe em combinação com cabozantinibe para o tratamento do carcinoma renal de células claras com doença avançada demonstra um aumento de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão em dois anos quando comparado com sunitinibe.

No entanto, essa combinação apresenta custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Não encontramos estudos econômicos para a realidade brasileira e a agência britânica que realiza essas avaliações não pode emitir parecer já que o laboratório responsável por esse tratamento retirou suas evidências da avaliação. Dessa forma não possuímos avaliações econômicas internacionais para embasar o impacto desse tratamento. Sabemos, no entanto, que o tratamento isolado com cada um das medicações pleiteadas apresentou parecer desfavorável quando avaliado pela CONITEC. Espera-se, portanto, da combinação das tecnologias, inviabilidade de incorporação e fornecimento em um país de renda média como o Brasil, por conta de um perfil de custo-efetividade ainda mais desfavorável.

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: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf\)](#)
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: \[http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\]\(http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\)](#)
8. Cochin V, Gross-Goupil M, Ravaud A, Godbert Y, Le Moulec S. Cabozantinib : modalités d'action, efficacité et indications [Cabozantinib: Mechanism of action, efficacy and indications]. Bull Cancer. 2017 May;104(5):393-401. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.03.013. Epub 2017 May 3. PMID: 28477875.
9. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(9):829.
10. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(7):888. Epub 2022 Jun 7.

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 6 - ANEXO2) descrevendo ser portadora de carcinoma renal de células claras (CID10: C64) com diagnóstico em abril de 2022 já em estágio avançado com metástases hepáticas, pulmonares, em vagina e em sistema nervoso central. Pleiteia nessa situação o tratamento paliativo em primeira linha com nivolumabe e cabozantinibe.

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, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensesolimo) [\(2,4,5\)](#). 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.