# Nota Técnica 297573

Data de conclusão: 30/12/2024 15:42:27

## Paciente

**Idade:** 63 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Iraí/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 Erechim

## Tecnologia 297573

**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 - Aplicar via endovenosa 480 mg a cada 4 semanas.

**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 sabe

**Oncológico?** Sim

## Outras Tecnologias Disponíveis

**Tecnologia:** NIVOLUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** sim, há quimioterapia paliativa e outros tratamentos não medicamentosos. Mais precisamente, segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, propõe-se quimioterapia paliativa com a ressalva de que “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 interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e para quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide.”

**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:** Os dois fármacos pleiteados são chamados de imunoterapias, uma vez que pretendem regular a imunidade anti-tumoral do paciente (9). Esses medicamentos agem bloqueando duas moléculas que inibem a atividade imune antitumor dos linfócitos: a proteína 4 citotóxica associada a linfócitos T (do inglês, cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 ou CTLA-4) e a proteína 1 programada para morte celular (do inglês, programmed cell death protein 1 ou PD-1). Nessa linha, o ipilimumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a via CTLA-4 e, com isso, melhora a resposta das células imunes (10). Enquanto que o nivolumabe é um anticorpo monoclonal que age interrompendo especificamente a interação do receptor PD-1 com seus ligantes (PD-L1 e PD-L2) e, dessa forma, aumentando a ativação e a proliferação de células imunes (11).
A eficácia da combinação de nivolumabe e ipilimumabe no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático foi avaliada no estudo CheckMate 214 (12). Foram incluídos 1.096 pacientes, sem tratamento prévio e com boa reserva funcional. Os pacientes foram randomizados para receber nivolumabe (3 mg por quilograma de peso corporal) mais ipilimumabe (1 mg por quilograma) por via intravenosa a cada 3 semanas por quatro doses, seguido por nivolumabe (3 mg por quilograma) a cada 2 semanas ou sunitinibe (50 mg) por via oral uma vez ao dia por 4 semanas (ciclo de 6 semanas). Os desfechos primários foram a sobrevida geral, a taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão. Após acompanhamento médio de 25,2 meses, a taxa de sobrevida global em 18 meses foi de 75% (IC95% 70 a 78) com nivolumabe mais ipilimumabe e 60% (IC95% 55 a 65) com sunitinibe (HR 0,63; IC99,8% 0,44 a 0,89; P<0,001). A sobrevida global mediana não foi alcançada com nivolumabe mais ipilimumabe versus 26,0 meses com sunitinibe (razão de risco de morte 0,63; P<0,001). A taxa de resposta objetiva foi de 42% versus 27% (P<0,001), e a taxa de resposta completa foi de 9% versus 1%. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 11,6 meses e 8,4 meses, respectivamente (razão de risco para progressão da doença ou morte, 0,82; P=0,03, não significativo pelo limite pré-especificado de 0,009). Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 509 de 547 pacientes (93%) no grupo de nivolumabe mais ipilimumabe e em 521 de 535 pacientes (97%) no grupo de sunitinibe; eventos de grau 3 ou 4 ocorreram em 250 pacientes (46%) e 335 pacientes (63%), respectivamente.
Um seguimento deste mesmo estudo demonstrou resultados semelhantes (11). Agora com um acompanhamento estendido (acompanhamento médio de 32,4 meses) na análise por intenção de tratar, nivolumabe e ipilimumabe mostraram maior sobrevida global (HR 0,71; IC95% 0,59 a 0,86; P=0,0003), maior sobrevida livre de progressão (HR 0,85; IC 95% 0,73 a 0,98; P=0,027), e maior proporção de pacientes que alcançaram uma resposta objetiva (227 [41%] de 550 vs. 186 [34%] de 546; P=0,015). Em todos os pacientes tratados, os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3-4 mais comuns no grupo nivolumabe e ipilimumabe foram aumento da lipase (57 [10%] de 547), aumento da amilase (31 [6%]) e aumento da alanina aminotransferase (28 [5%]), enquanto no grupo sunitinibe foram hipertensão (90 [17%]

de 535), fadiga (51 [10%]) e eritrodisestesia palmo-plantar (49 [9%]). Oito mortes no grupo nivolumabe mais ipilimumabe e quatro mortes no grupo sunitinibe foram relatadas como relacionadas ao tratamento.
Uma outra análise desse mesmo estudo avaliou diversos questionários de qualidade de vida e demonstrou que, na maioria deles, o grupo randomizado para uso de nivolumabe mais ipilimumabe apresentou pontuações melhores do que aquele randomizado para sunitinibe (13).

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Total |
|---|---|---|---|---|
| NIVOLUMABE | 100 MG SOL IN FA VD INC X 10 ML | 52 | R$ 8.399,31 | R$ 436.764,12 |
| NIVOLUMABE | 40 MG SOL IN FA VD INC X 4 ML | 26 | R$ 3.359,73 | R$ 87.352,98 |
| Total: | R$ 524.117,10 | | | |

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O nivolumabe é produzido pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Opdivo®. Em consulta à tabela CMED realizada em fevereiro de 2024 e de acordo com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo de um ano de tratamento.
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do sistema de saúde inglês, recomenda o uso do nivolumabe com ipilimumabe como uma opção para adultos com carcinoma de células renais avançado não tratado que sejam de risco alto ou intermediário pelos critérios do International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Essa recomendação foi feita pelo NICE com a ressalva de que ainda há incerteza sobre os benefícios em longo prazo e condicionado a desconto no custo dos dois medicamentos (14). Algo similar ocorreu junto ao governo canadense. Em parecer elaborado pela Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health ou CADTH) foi reconhecido o benefício do uso da combinação nivolumabe + ipilimumabe no tratamento de primeira linha para pacientes com diagnóstico de carcinoma renal avançado ou metastático. Entretanto, a razão incremental de custo efetividade apresentou valores elevados e, por conta disso, a recomendação final foi aprovar seu uso apenas após redução de custo (15).
No seu relatório, a CONITEC realizou avaliação econômica da tecnologia pleiteada (8). Um modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (SP) foi realizado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Foi utilizado um horizonte temporal de 15 anos, o que corresponde à expectativa de vida da população brasileira para pessoas com 61,5 anos,

sendo esta a idade média dos pacientes incluídos no estudo KEYNOTE-426. Para todos os pacientes com CCRm, comparado com pazopanibe, o nivolumabe/ipilimumabe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 409.783,35 por QALY ganho. Além disso, foi evidenciado um alto impacto orçamentário. Por fim, a CONITEC concluiu que embora tenha apresentado eficácia superior ao tratamento disponível no SUS para indivíduos com risco intermediário ou alto, a relação de custo-efetividade foi considerada desfavorável e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** ganho em sobrevida livre de progressão da doença, em sobrevida global e em qualidade de vida.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** NIVOLUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação nivolumabe e ipilimumabe é eficaz em vários desfechos, incluindo sobrevida global e qualidade de vida, no tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma renal avançado ou metastático. Para o caso em tela temos o pleito judicial solicitando apenas o tratamento com nivolumabe, visto a parte autora já ter realizado a fase de indução deste protocolo restando a sua fase de manutenção. Contudo, a combinação possui um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. 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. Por fim, a CONITEC concluiu que embora tenha apresentado eficácia superior ao tratamento disponível no SUS para indivíduos com risco intermediário ou alto, a relação de custo-efetividade foi considerada desfavorável e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde.
No caso em tela, não temos descrição em nenhum dos relatórios dos benefícios da fase de indução de seu tratamento. Da mesma forma que na avaliação inicial de um tratamento, o potencial benefício de prolongar a terapia deve ser contraposto aos altos custos elevados dos medicamentos - o custo anual para o tratamento pleiteado ultrapassa R$ 500.000,00, indicando que, mesmo existindo resposta ao tratamento, o perfil de custo-efetividade da terapia permaneceria acima dos limiares propostos ao sistema público nacional.
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, Bakouny Z, Choueiri, TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma
2. Choueriri, TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma
3. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
4. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. 2002;
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: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_sunitinibeepazopanibe_carcinomarenal.pdf
6. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de Células Renais [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221109_ddt_carcinoma_celulas_renais.pdf
7. George, D, jonasch, E. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-of-advanced-clear-cell-renal-carcinoma
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. [Internet]. 2021. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/09/1292097/20210830_relatorio_660_pembrolizumabe_axitinibe_ipilimumabe_ni_IL6veeQ.pdf
9. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. International Immunopharmacology. 2019;68:131–6.
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. New England Journal of Medicine. 2010;363(8):711–23.
11. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(10):1370–85.
12. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2018;
13. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(2):297–310.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma [Internet]. 2019. Disponível em:

https://www.nice.org.uk/guidance/ta581
15. 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

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - OUT15 e OUT16) descrevendo ser portadora de neoplasia renal de células claras (CID10: C64) com diagnóstico em outubro de 2023 já com doença metastática para ossos, pulmões e partes moles ao diagnóstico. Paciente já realizou fase inicial de tratamento paliativo com ipilimumabe e nivolumabe. Nessa situação, pleiteia manutenção de tratamento paliativo com nivolumabe.
O carcinoma de células renais é o tipo mais comum de neoplasia de rim (1,2). Afeta usualmente pessoas entre os 60 e 70 anos, com incidência maior em 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. O carcinoma de células renais é detectado usualmente de maneira incidental e seus 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.
O tratamento da doença localizada é a cirurgia e, caso a ressecção seja completa, tem intenção curativa. A cirurgia pode consistir de nefrectomia parcial para lesões pequenas ou ressecção completa do rim no caso de lesões maiores. Uma avaliação de risco da doença deve ser realizada com os dados da ressecção cirúrgica, presença de comprometimento de linfonodos regionais e doença à distância (3).
A doença à distância deve ser tratada com terapias sistêmicas que consistem de citocinas (interferona alfa e interleucina-2), quimioterapia citotóxica (5-fluorouracil, capecitabina, doxorrubicina, gemcitabina e vinblastina), antiangiogênicos (pazopanibe, sunitinibe, sorafenibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo) (3–6). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos sistêmicos disponíveis, 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.
O tratamento de pacientes com metástase pode envolver uma combinação de medicamentos, estando entre eles, recomendado pela CONITEC como primeira linha, o pazopanibe ou o sunitibe (5–7).