Nota Técnica 350456

Data de conclusão: 20/05/2025 15:03:52

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 350456

CID: C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

Diagnóstico: C64 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: nivolumabe 100 mg/10ml - Uso contínuo. Aplicar 480 mg a cada 4

semanas até a progressão da doença ou

Posologia: nivolumabe 100 mg/10ml - Uso contínuo. Aplicar 480 mg a cada 4 semanas até a progressão da doença ou toxicidade limitante

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 ca?ncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citoto?xicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vinblastina), antiangioge?nicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalizac?a?o mTOR (everolimo eu tensirolimo). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a efica?cia de cada um dos medicamentos disponi?veis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicac?a?o de maior i?ndice terape?utico para antiangioge?nicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferon, a um custo elevado para os sistemas de sau?de, e para quimioterapia citoto?xica no ca?ncer renal com diferenciac?a?o 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: O nivolumabe é um medicamento que pertence ao 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, com diminuição na proliferação das células de defesa do organismo (9). Portanto, uma vez bloqueada esta ligação, há uma maior resposta do sistema imune ao tumor.
O nivolumabe tem sido estudado para uso tanto em monoterapia como em associação com 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 destes casos (10). 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% de 22,2 a 29,8) versus mediana de 19,7 meses (IC95% de 17,6 a 22,1) para os pacientes alocados para o tratamento com everolimo. Este resultado foi expresso por uma razão de riscos calculada em 0,73 (IC95% de 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 limítrofe (razão de riscos de 0,84; IC95% de 0,72 a 0,99) (11). 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 (10). Os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento de qualquer grau foram fadiga (34,7%) e prurido (15,5%) com nivolumabe e fadiga (34,5%) e estomatite (29,5%) com everolimo (11).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Nivolumabe	100 MG SOL INJ52 CT 1 FA VD INC X 10 ML		R$ 8.777,29	R$ 456.419,08

Nivolumabe	40 MG SOL INJ26 CT 1 FA VD INC X 4 ML	R$ 3.510,93	R$ 91.284,18

Total: R$ 547.703,26

* 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® 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 fevereiro de 2024, e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, conclui que o nivolumabe não esteve associado ao aumento na sobrevida livre de doença, porém foi associado ao aumento de sobrevida global em 5,4 meses, com incerteza sobre esse efeito no longo prazo (12). 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 Canada? reconheceu o benefício do uso do nivolumabe para o tratamento do câncer de rim metastático (13). 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 (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho em sobrevida global de aproximadamente 5 meses em relação ao tratamento com 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 de pacientes com carcinoma de células claras renais refratários a tratamento prévio tratados com nivolumabe quando comparado ao tratamento com everolimo (10).
Além deste benefício modesto, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a sua incorporação apenas após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, e emitiu parecer de não incorporação. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e mesmo da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença progressiva e impactante, e para a qual há necessidade de novas opções terapêuticas. No entanto, frente ao modesto benefício incremental; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; e à recomendação de não incorporação emitida pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer 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, 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. [citado 10 de fevereiro de 2023]. 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. [citado 10 de fevereiro de 2023]. 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). 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
9. Koppolu V, Rekha Vasigala VK. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. J Cancer Res Ther. 2018;14(6):1167–75.
10. 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.
11. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, 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. 15 de setembro de 2020;126(18):4156–67.
12. 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
13. 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: De acordo com relatório médico (Evento 1 - LAUDO8), trata-se de paciente com diagnóstico em 2011 de carcinoma renal de células claras, tendo sido submetida à época à nefrectomia à esquerda. No seguimento, apresentou quatro recidivas, todas ressecadas e com exames anatomopatológicos compatíveis com carcinoma renal de células claras. Evoluiu com lesões metastáticas para mediastino, adrenal esquerda e pulmões. Em abril de 2024, apresentou recidiva do quadro, com novas lesões em pulmão, pâncreas e pleura, irressecáveis. Já submetida a tratamento com sunitinibe, mas teve toxicidade grave, apresentando lesões hepáticas, mucosite, astenia, e acometimento hematológico. Também apresentou toxicidade grave com o uso de pazopanibe. Neste contexto, pleiteia 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).