Nota Técnica 351321

Data de conclusão: 21/05/2025 16:54:51

Paciente

Idade: 76 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Sapucaia 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: B do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 351321

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: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Via de administração: via oral

Posologia: cabozantinibe 60 mg, tomar 01 comprimido ao dia, por período indeterminado.

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: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

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: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O cabozantinibe inibe múltiplos receptores tirosina quinase que incluem o receptor MET e o VEGF, assim como outros envolvidos com o crescimento tumoral, na angiogênese patológica e na progressão do câncer na forma de metástases. Com isso, diminui o crescimento das células neoplásicas por várias vias (10,11). Entre os cânceres com maior número de mutações nos genes MET e VEG está o carcinoma renal e, por isso, este medicamento foi testado inicialmente para essa doença.
O tratamento com cabozantinibe em segunda linha para pacientes com carcinoma renal foi avaliado em um único estudo denominado METEOR (12). Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais com CCR avançado ou metastático com um componente de células claras e doença mensurável. Os pacientes deveriam ter recebido tratamento prévio com pelo menos um inibidor de tirosina quinase direcionado a VEGFR e experimentado progressão radiográfica durante o tratamento ou dentro de 6 meses da última dose do inibidor de VEGFR. O status performance dos pacientes deveria ser de 0 a 2 na escala ECOG. Os 658 pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receber cabozantinibe ou everolimo e o desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão, enquanto o desfecho secundário foi a sobrevida global e a taxa de resposta objetiva. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 7,4 meses com cabozantinibe e 3,8 meses com everolimo. A taxa de progressão ou morte foi 42% menor com cabozantinibe do que com everolimo [Hazard ratio HR 0,58; intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,45 a 0,75; P<0,001]. A taxa de resposta objetiva foi de 21% com cabozantinibe e 5% com everolimo (P<0,001). Os eventos adversos foram controlados com reduções de dose; as doses foram reduzidas em 60% dos pacientes que receberam cabozantinibe e em 25% daqueles que receberam everolimo. A descontinuação do tratamento devido a eventos adversos ocorreu em 9% dos pacientes que receberam cabozantinibe e em 10% daqueles que receberam everolimo.
Uma análise subsequente do METEOR descreveu desfechos de sobrevida global e de segurança após mediana de acompanhamento de aproximadamente 18,8 meses (13). A sobrevida global mediana foi de 21,4 meses com cabozantinibe (IC95% de 18,7 a não estimável) e 16,5 meses (IC95% de 14,7 a 18,8) com everolimo (HR 0,66; IC95% de 0,53 a 0,83; P=0,00026). O tratamento com cabozantinibe também resultou em melhora da sobrevida livre de progressão (HR 0,51; IC95% de 0,41 a 0,62; P<0,0001) e resposta objetiva (17% [IC95% de 13 a 22%] com cabozantinibe vs 3% [IC95% de 2 a 6%] com everolimo; P<0,0001) por revisão radiológica independente entre todos os pacientes randomizados.
Quanto à segurança, os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns foram hipertensão em 49 (15%) pacientes no grupo tratado com cabozantinibe vs. 12 (4%) no grupo de everolimo, diarreia em 43 pacientes (13%) vs. 7 (2%), fadiga em 36 pacientes (11%) vs. 24 (7%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar em 27 (8%) vs. 3 (1%), anemia em 19 (6%) vs. 53 (17%), hiperglicemia em 3 (1%) vs. 16 (5%) e hipomagnesemia 16 (5%) vs. nenhum. Eventos adversos graves de grau 3 ou pior ocorreram em 130 (39%) pacientes no grupo de

cabozantinibe e em 129 (40%) no grupo de everolimo. Uma morte relacionada ao tratamento ocorreu no grupo de cabozantinibe (morte não especificado de outra forma) e duas ocorreram no grupo de everolimo (uma infecção por aspergillus e uma aspiração por pneumonia).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE	60 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	12	R$ 35.591,64	R$ 427.099,68

* 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 cabozantinibe é comercializado pelo laboratório Beaufour 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 em outubro de 2024, foi construída a tabela acima.

A CONITEC publicou relatório avaliando a incorporação dessa tecnologia no SUS, para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático (9). O relatório descreve que as evidências disponíveis na literatura demonstram que o uso cabozantinibe ou nivolumabe, quando comparados ao everolimo, promovem maiores taxas de sobrevida global, resposta clínica, resposta parcial ao tratamento e doença estável. No entanto, o incremento de anos de vida é inferior a um ano (cabozantinibe = 0,34 anos) a um custo incremental mínimo de R$ 331.544,67, respectivamente, para nivolumabe e cabozantinibe. O tratamento que apresentou o maior o impacto orçamentário, considerando o período de 5 anos para pacientes em segunda linha do tratamento de CCR, foi o cabozantinibe (R$ 255.234.395). Ademais, o relatório identificou um incremento inferior a 1 ano de vida para cada paciente a um custo adicional mínimo de R$ 144mil por paciente elegível. Assim, houve recomendação desfavorável à sua incorporação.

Tanto o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), do governo britânico, quanto o painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, recomendam o cabozantinibe como opção de tratamento do CCR avançado em adultos que tenham sido refratários ao tratamento com inibidores da VEGFR. Contudo, ambas agências condicionam a recomendação à concessão de desconto no preço do produto, uma vez que sua razão custo-efetividade tem se mostrado desfavorável considerando o preço praticado e os resultados observados pelo estudo METEOR (12,13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida global em aproximadamente 5 meses e aumento de sobrevida livre de progressão em 3,6 meses quando comparado ao tratamento com everolimo.

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

Conclusão

Tecnologia: LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe considerar 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. No caso em tela, pela conclusão do laudo médico, a parte autora provavelmente obteve benefícios com o uso prévio do medicamento. No entanto, as evidências que sustentam o uso do cabozantinibe no tratamento do CCR metastático refratário a tratamentos prévios é oriunda de um único ensaio clínico que o comparou ao tratamento com everolimo, com aumento de cerca de 4 meses no tempo de sobrevida livre de progressão e de cerca de 5 meses na sobrevida global.
Além deste benefício modesto, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que 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 incorporação do fármaco em seus sistemas apenas após firmado 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, porém para o cenário do tratamento em primeira linha, emitindo parecer de não incorporação. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, 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 da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave, no entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; ao perfil de custo-efetividade desfavorável; e ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada, 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. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma
2. Choueriri, TK. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. 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. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma. 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). Relatório de Recomendação no. 570 - Cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_de_Recomendacao_570_cabozantinibe.pdf
9. 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: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210903_relatorio_cabozantinibe_nivolumabe_ccr_segunda_linha.pdf
10. Cochin V, Gross-Goupil M, Ravaud A, Godbert Y, Le Moulec S. [Cabozantinib: Mechanism of action, efficacy and indications]. Bull Cancer (Paris). maio de 2017;104(5):393–401.
11. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. Mol Cancer Ther. dezembro de 2011;10(12):2298–308.
12. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 5 de novembro de 2015;373(19):1814–23.
13. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. julho de 2016;17(7):917–27.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme último laudo médico, emitido em 04 de outubro de 2024, a parte autora foi diagnosticada com carcinoma renal de células claras, estágio clínico III (T3N0M0), em 2008. Realizou nefrectomia radical direita em agosto do mesmo ano. Ficou em vigilância, até que em 2018 apresentou recidiva de doença retroperitoneal e óssea. Iniciou uso de pazopanibe em primeira linha paliativa, em abril de 2018, com má tolerância e uso irregular devido a efeitos adversos. Em 2021, apresentou progressão de doença sendo trocado o tratamento para nivolumabe a cada 28 dias, em segunda linha paliativa, medicamento este utilizado pelo paciente entre outubro de 2021 e dezembro de 2022, quando apresentou nova progressão de doença. Foi prescrito tratamento com cabozantinibe em maio de 2023, com uso até pelo menos a data do laudo. e com descrição de bom controle de doença (últimas tomografias mostrando doença estável) e tolerância melhorada após ajuste de dose para 30 mg em dias alternados. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com cabozantinibe.
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).