Nota Técnica 351472

Data de conclusão: 21/05/2025 19:01:21

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: D do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 351472

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: endovenosa

Posologia: nivolumabe 240mg, aplicar EV a cada 2 semanas até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

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.

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: Ipilimumabe e nivolumabe são fármacos classificados como imunoterapia, 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 Anual
NIVOLUMABE	100 MG SOL IN FA VD INC X 10 ML 52		R$ 8.777,29	R$ 456.419,08
	40 MG SOL IN FA VD INC X 4 ML 26		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®. Em consulta à tabela CMED realizada em outubro 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 de manutenção com nivolumabe.

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 que ainda há incerteza sobre os benefícios em longo prazo e condicionado a desconto no custo dos dois fármacos (14). Algo similar ocorreu junto ao governo canadense. Em parecer elaborado pela Agência Canadense de Drogas 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. 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.
No caso em tela, temos que a parte autora potencialmente obteve benefícios com uso desse medicamento, evidenciados pela descrição (compatível com dados da literatura) de resposta ao uso do tratamento pleiteado. No entanto, 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 sua incorporação apenas após acordo de redução de preço. Por fim, a CONITEC concluiu que, embora tenha apresentado eficácia superior a sunitinibe e pazopanibe - alternativas que contam com parecer favorável da comissão para o cenário em tela -, a relação de custo-efetividade da associação ipilimumabe e nivolumabe foi considerada desfavorável. 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 e limitante da expectativa de vida. No entanto, frente à limitação da evidência, à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à presença de avaliação desfavorável por parte da 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. 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: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora possui diagnóstico de carcinoma de células renais do tipo células claras (CID-10 C64) desde 2023, estádio clínico IV, conforme laudo médico. Já realizou o esquema de imunoterapia com ipilimumabe (1mg/kg) e nivolumabe (3 mg/kg), com resposta clínica ao tratamento. Desde então, está em tratamento de manutenção com nivolumabe na dose de 240 mg a cada 2 semanas. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo de manutenção com nivolumabe em primeira linha.
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).