# Nota Técnica 355431

Data de conclusão: 29/05/2025 11:45:12

## Paciente

**Idade:** 45 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Erechim/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 B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

## Tecnologia 355431-A

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

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do rim,

**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:** nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas | ipilimumabe 85 mg a cada 6 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

**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 para carcinoma de células renais.

**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 classificados como imunoterapia, uma vez que pretendem regular a imunidade anti-tumoral do paciente (15). 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 (16). 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 (17).
Em busca realizada em bases de dados, não foram encontrados estudos que abordem o uso de nivolumabe + ipilimumabe no mesmo contexto do caso em tela. Os estudos identificados reportam separadamente o tratamento de carcinoma renal avançado/metastático e o tratamento de MPM utilizando a combinação dos medicamentos em questão.
A eficácia da combinação de nivolumabe + ipilimumabe no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático foi avaliada no estudo CheckMate 214 (18). 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 + 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 + 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 + 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 (17). 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 + 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 + 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 + ipilimumabe apresentou pontuações melhores do que aquele randomizado para sunitinibe (19).
O estudo CheckMate 743, um ensaio randomizado multicêntrico de fase III, avaliou o uso de nivolumabe + ipilimumabe em pacientes com MPM irressecável (20). Os indivíduos incluídos no estudo apresentavam PS 0 ou 1 e foram randomizados para um grupo de tratamento com nivolumabe + ipilimumabe e outro grupo de tratamento com quimioterapia à base de platina mais pemetrexede. A combinação de nivolumabe + ipilimumabe prolongou significativamente a sobrevida global em comparação com a quimioterapia (mediana de sobrevida global de 18,1 meses [IC 95%: 16,8-21,4] vs. 14,1 meses [12,4-16,2]; RR 0,74 [IC 96,6%: 0,60-0,91]; p=0,0020). As taxas de sobrevida global em 2 anos foram de 41% (IC 95%: 35,1-46,5) no grupo de nivolumabe + ipilimumabe e 27% (21,9-32,4) no grupo de quimioterapia. A ocorrência de eventos adversos de grau 3-4 relacionados ao tratamento foi semelhante entre os dois grupos analisados, em torno de 30% para cada. Três (1%) mortes relacionadas ao tratamento ocorreram no grupo de nivolumabe + ipilimumabe (pneumonite, encefalite e insuficiência cardíaca) e uma (<1%) no grupo de quimioterapia (mielossupressão).
Outro estudo apresentou dados de desfecho relacionado ao ensaio Checkmate-743 após 3 anos de seguimento, que novamente encontrou resultados favoráveis ao uso de nivolumabe + ipilimumabe. A mediana de sobrevida geral foi de 18,1 versus 14,1 meses [RR (IC 95%), 0,73 (0,61-0,87)], e as taxas de sobrevida global em 3 anos foram de 23% versus 15%, respectivamente. As taxas de sobrevida livre de progressão em 3 anos foram de 14% versus 1%, e as taxas de resposta objetiva foram de 40% versus 44%. Após 3 anos, 28% versus 0% dos respondedores ainda apresentavam resposta contínua. Na análise de subgrupos, as melhorias em comparação com a quimioterapia foram estatisticamente significativas entre aqueles com histologias não epitelioides (18 meses versus 9 meses para nivolumabe + ipilimumabe versus quimioterapia [HR 0,46, IC 95% 0,31-0,68]), mas não para histologia epitelioide (19 versus 17 meses, respectivamente [HR 0,86, IC 95% 0,69-1,08]), do qual se enquadra o caso em tela.

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Anual |
|---|---|---|---|---|
| NIVOLUMABE | 100 MG SOL IN FA VD INC X 10 ML | 52 | R$ 11.185,53 | R$ 581.647,56 |
| | 40 MG SOL IN FA VD INC X 4 ML | 26 | R$ 3.510,93 | R$ 91.284,18 |
| IPILIMUMABE | 50 MG SOL INJ FA x 10 ML | 18 | R$ 18.571,59 | R$ 334.288,62 |
| Total | | | | R$ 1.007.220,36 |

* 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 e o ipilimumabe são produzidos pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Opdivo® e Yervoy®, respectivamente. 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 do primeiro 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 + 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 (21). No caso de MPM irressecável também há parecer recomendando o uso da terapia combinada em pacientes com MPM irressecável não tratado em adultos com boa performance (ECOG 0 ou 1) e mediante acordo comercial, entretanto o tratamento padrão para essa condição ainda seja quimioterapia (22).
Em parecer elaborado pela agência canadense (Canada´s Drug Agency) 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 (23). O parecer da mesma agência para o tratamento de MPM irressecável recomenda o reembolso de nivolumabe + ipilimumabe, contanto que seja concedida uma redução de preço de pelo menos 72% para ambos, nivolumabe e ipilimumabe, para que a terapia combinada seja considerada custo-efetiva em um limiar de $50.000 por QALY (24).
No seu relatório, a CONITEC realizou avaliação econômica da tecnologia pleiteada (14) para pacientes com CCRm. Um modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (SP) foi realizado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Foi utilizado um horizonte temporal de 15 anos, o que corresponde à expectativa de vida da população brasileira para pessoas com 61,5 anos, sendo esta a idade média dos pacientes incluídos no estudo KEYNOTE-426. Para todos os pacientes com CCRm, comparado com pazopanibe, o nivolumabe + ipilimumabe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 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 com pazopanibe ou sunitibine, que contam com parecer farovável, 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:** Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação nivolumabe + ipilimumabe é eficaz em vários desfechos, incluindo sobrevida global e qualidade de vida, tanto para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma renal avançado ou metastático quanto para pacientes com MPM irressecável não tratado.
A terapia combinada pleiteada apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua utilização 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 nivolumabe + ipilimumabe foi considerada desfavorável. 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 da equipe assistente de buscar tratamento para condições de saúde graves e limitantes da expectativa de vida. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado, 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. Vogt A, Schmid S, Heinimann K, Frick H, Herrmann C, Cerny T, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. ESMO Open. 2 de maio de 2017;2(2):e000172.
2. Atkins MB, Choueiri TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. UpToDate Retrieved June. 2016;9.
3. Choueiri TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. Uptodate; 2018.
4. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
5. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. 2002;
6. 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_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf
7. 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
8. 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
9. Sterman DH, Litzky LA, Kaiser LR. UpToDate, Waltham, MA. 2023. Presentation, initial evaluation, and prognosis of malignant pleural mesothelioma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/presentation-initial-evaluation-and-prognosis-of-malignant-pleural-mesothelioma
10. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, Sceurman BK, Foster ED. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. novembro de 2008;17(6):525–34.
11. Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. Am J Epidemiol. 1o de fevereiro de 1997;145(3):211–8.
12. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de maio de 2018;36(13):1343–73.
13. Pass HI, Tsao AS, Kenneth Rosenzweig K. UpToDate, Waltham, MA. 2023. Initial management of malignant pleural mesothelioma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-malignant-pleural-mesothelioma
14. 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
15. 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. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.
16. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 19 de agosto de 2010;363(8):711–23.
17. 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. Lancet Oncol. 2019;20(10):1370–85.
18. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2018;
19. 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. Lancet Oncol. 2019;20(2):297–310.
20. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 30 de janeiro de 2021;397(10272):375–86.
21. 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
22. Overview | Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [citado 15 de outubro de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta818
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Renal Cell Carcinoma. [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.cadth.ca/opdivo-

combo-yervoy-renal-cell-carcinoma-details
24. Canada's Drug Agency. nivolumab-ipilimumab | CDA-AMC [Internet]. [citado 15 de outubro de 2024]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/nivolumab-ipilimumab

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

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

**Outras Informações:** Conforme documento médico apresentado pela parte (Evento 7, ATESTMED7), trata-se de paciente de 43 anos com diagnóstico de tumores sincrônicos, sendo um deles um mesotelioma pleural (EC IV) e o outro um carcinoma renal de células claras (EC IV), com metástases na pleura e peritônio. A confirmação diagnóstica de mesotelioma pleural deu-se por exame anatomopatológico da pleura parietal com achados evidenciando presença de neoplasia maligna pouco diferenciada com células fusiformes, células epitelioides e intenso infiltrado linfocitário; e presença de focos de necrose tumoral. O exame imuno-histoquímico de biópsia pleural foi positivo para PD-L1 com expressão de TPS de 84%. Após, foi realizada biópsia de massa renal à esquerda e os exames de imuno-histoquímica e de avaliação anatomopatológica confirmaram a presença de segundo tumor identificado como carcinoma renal do tipo células claras. Neste contexto, solicita tratamento paliativo em primeira linha com nivolumabe + ipilimumabe por tempo indeterminado.
Os tumores sincrônicos são pouco frequentes e caracterizam-se como múltiplos tumores primários que se desenvolvem dentro de um curto intervalo de tempo (menos de 6 meses) em diferentes locais e/ou apresentam histologia ou morfologia diferentes. Uma variedade de fatores exclusivos, incluindo síndromes de predisposição ao câncer ou características especiais do tumor, exposições ambientais e efeitos tardios de terapias podem favorecer o desenvolvimento de um segundo tumor maligno. Na situação de doença avançada, a seleção da terapia antitumoral é frequentemente difícil e o tratamento sistêmico deve envolver medicamentos ativos para ambos os tumores (1).
O carcinoma de células renais é o tipo mais comum de neoplasia de rim (2,3). 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 (4).
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) (4–7). 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 carcinoma de células renais com metástase pode envolver uma combinação de medicamentos, estando entre eles, recomendado pela CONITEC como primeira linha, o pazopanibe ou o sunitibe (6–8).
Já o mesotelioma maligno é uma neoplasia rara e insidiosa com prognóstico desfavorável. Ele se origina das superfícies mesoteliais da cavidade pleural, cavidade peritoneal, túnica vaginalis ou pericárdio. O mesotelioma pleural maligno (MPM) é o tipo mais comum e pode ser difícil de tratar porque a maioria dos pacientes apresenta a doença em estágio localmente avançado ao diagnóstico (9). A maioria dos casos de mesotelioma pleural ocorre em pacientes com mais de 60 anos e estima-se aproximadamente 3.300 casos por ano nos Estados Unidos (10). Sua incidência está diminuindo desde o ano 2000 devido ao melhor controle de exposição ao asbesto que é seu fator de risco mais importante (11).
Os sintomas mais frequentes do MPM são dor torácica, dispneia, tosse e rouquidão. Doença metastática é incomum ao diagnóstico, mas quando ocorre pode acometer ossos, fígado ou sistema nervoso central (9). Mais raramente a doença pode apresentar sintomas agudos quando a neoplasia acomete estruturas vitais, tais como plexo braquial, medula ou até mesmo o coração. Ao exame físico a maioria dos pacientes apresentam derrame pleural e, no caso de doença avançada, massas torácicas podem ser palpadas.
A partir da suspeita clínica o diagnóstico é realizado com exames de imagem tais como raio-x de tórax e tomografia computadorizada com contraste, que podem apresentar espessamento pleural. Esses achados não são específicos do mesotelioma e podem também estar relacionados a outros cânceres de pulmão. Devido a isso, faz-se necessário a realização de uma biópsia da lesão para a confirmação diagnóstica (12).
O prognóstico de pacientes com MPM é ruim. O tratamento pode ser realizado com cirurgia, principalmente para doença limitada e classificada como ressecável, radioterapia e quimioterapia. Mesmo pacientes encaminhados para tratamento cirúrgico podem se beneficiar de quimioterapia neoadjuvante e radioterapia adjuvante. Para pacientes não candidatos ao tratamento cirúrgico, é realizada quimioterapia paliativa e radioterapia, geralmente para tratamento de sintomas (13).

## Tecnologia 355431-B

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

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do rim

**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:** IPILIMUMABE

**Via de administração:** IV

**Posologia:** nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas | ipilimumabe 85 mg a cada 6 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

**Oncológico?** Sim

## Outras Tecnologias Disponíveis

**Tecnologia:** IPILIMUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** sim, há quimioterapia paliativa e outros tratamentos não medicamentosos para carcinoma de células renais.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** IPILIMUMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

**Tecnologia:** IPILIMUMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## Evidências e resultados esperados

**Tecnologia:** IPILIMUMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** Os dois fármacos pleiteados são classificados como imunoterapia, uma vez que pretendem regular a imunidade anti-tumoral do paciente (15). 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 (16). 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 (17).
Em busca realizada em bases de dados, não foram encontrados estudos que abordem o uso de nivolumabe + ipilimumabe no mesmo contexto do caso em tela. Os estudos identificados reportam separadamente o tratamento de carcinoma renal avançado/metastático e o tratamento de MPM utilizando a combinação dos medicamentos em questão.
A eficácia da combinação de nivolumabe + ipilimumabe no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático foi avaliada no estudo CheckMate 214 (18). 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 + 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 + 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 + 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 (17). 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 + 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 + 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 + ipilimumabe apresentou pontuações melhores do que aquele randomizado para sunitinibe (19).

O estudo CheckMate 743, um ensaio randomizado multicêntrico de fase III, avaliou o uso de nivolumabe + ipilimumabe em pacientes com MPM irressecável (20). Os indivíduos incluídos no estudo apresentavam PS 0 ou 1 e foram randomizados para um grupo de tratamento com nivolumabe + ipilimumabe e outro grupo de tratamento com quimioterapia à base de platina mais pemetrexede. A combinação de nivolumabe + ipilimumabe prolongou significativamente a sobrevida global em comparação com a quimioterapia (mediana de sobrevida global de 18,1 meses [IC 95%: 16,8-21,4] vs. 14,1 meses [12,4-16,2]; RR 0,74 [IC 96,6%: 0,60-0,91]; p=0,0020). As taxas de sobrevida global em 2 anos foram de 41% (IC 95%: 35,1-46,5) no grupo de nivolumabe + ipilimumabe e 27% (21,9-32,4) no grupo de quimioterapia. A ocorrência de eventos adversos de grau 3-4 relacionados ao tratamento foi semelhante entre os dois grupos analisados, em torno de 30% para cada. Três (1%) mortes relacionadas ao tratamento ocorreram no grupo de nivolumabe + ipilimumabe (pneumonite, encefalite e insuficiência cardíaca) e uma (<1%) no grupo de quimioterapia (mielossupressão).

Outro estudo apresentou dados de desfecho relacionado ao ensaio Checkmate-743 após 3 anos de seguimento, que novamente encontrou resultados favoráveis ao uso de nivolumabe + ipilimumabe. A mediana de sobrevida geral foi de 18,1 versus 14,1 meses [RR (IC 95%), 0,73 (0,61-0,87)], e as taxas de sobrevida global em 3 anos foram de 23% versus 15%, respectivamente. As taxas de sobrevida livre de progressão em 3 anos foram de 14% versus 1%, e as taxas de resposta objetiva foram de 40% versus 44%. Após 3 anos, 28% versus 0% dos respondedores ainda apresentavam resposta contínua. Na análise de subgrupos, as melhorias em comparação com a quimioterapia foram estatisticamente significativas entre aqueles com histologias não epitelioides (18 meses versus 9 meses para nivolumabe + ipilimumabe versus quimioterapia [HR 0,46, IC 95% 0,31-0,68]), mas não para histologia epitelioide (19 versus 17 meses, respectivamente [HR 0,86, IC 95% 0,69-1,08]), do qual se enquadra o caso em tela.

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Anual |
|---|---|---|---|---|
| NIVOLUMABE | 100 MG SOL IN FA VD INC X 10 ML | 52 | R$ 11.185,53 | R$ 581.647,56 |
| | 40 MG SOL IN FA VD INC X 4 ML | 26 | R$ 3.510,93 | R$ 91.284,18 |
| IPILIMUMABE | 50 MG SOL INJ FA x 10 ML | 18 | R$ 18.571,59 | R$ 334.288,62 |
| Total | | | | R$ 1.007.220,36 |

* 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 e o ipilimumabe são produzidos pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Opdivo® e Yervoy®, respectivamente. 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 do primeiro 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 + 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 (21). No caso de MPM irressecável também há parecer recomendando o uso da terapia combinada em pacientes com MPM irressecável não tratado em adultos com boa performance (ECOG 0 ou 1) e mediante acordo comercial, entretanto o tratamento padrão para essa condição ainda seja quimioterapia (22).
Em parecer elaborado pela agência canadense (Canada´s Drug Agency) 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 (23). O parecer da mesma agência para o tratamento de MPM irressecável recomenda o reembolso de nivolumabe + ipilimumabe, contanto que seja concedida uma redução de preço de pelo menos 72% para ambos, nivolumabe e ipilimumabe, para que a terapia combinada seja considerada custo-efetiva em um limiar de $50.000 por QALY (24).
No seu relatório, a CONITEC realizou avaliação econômica da tecnologia pleiteada (14) para pacientes com CCRm. Um modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (SP) foi realizado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Foi utilizado um horizonte temporal de 15 anos, o que corresponde à expectativa de vida da população brasileira para pessoas com 61,5 anos, sendo esta a idade média dos pacientes incluídos no estudo KEYNOTE-426. Para todos os pacientes com CCRm, comparado com pazopanibe, o nivolumabe + ipilimumabe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 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 com pazopanibe ou sunitibine, que contam com parecer farovável, 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:** IPILIMUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação nivolumabe + ipilimumabe é eficaz em vários desfechos, incluindo sobrevida global e qualidade de vida, tanto para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma renal avançado ou metastático quanto para pacientes com MPM irressecável não tratado.
A terapia combinada pleiteada apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua utilização 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 nivolumabe + ipilimumabe foi considerada desfavorável. 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 da equipe assistente de buscar tratamento para condições de saúde graves e limitantes da expectativa de vida. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado, 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. Vogt A, Schmid S, Heinimann K, Frick H, Herrmann C, Cerny T, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. ESMO Open. 2 de maio de 2017;2(2):e000172.
2. Atkins MB, Choueiri TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. UpToDate Retrieved June. 2016;9.
3. Choueiri TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. Uptodate; 2018.
4. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
5. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. 2002;
6. 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_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf
7. 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
8. 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
9. Sterman DH, Litzky LA, Kaiser LR. UpToDate, Waltham, MA. 2023. Presentation, initial evaluation, and prognosis of malignant pleural mesothelioma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/presentation-initial-evaluation-and-prognosis-of-malignant-pleural-mesothelioma
10. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, Sceurman BK, Foster ED. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. novembro de 2008;17(6):525–34.
11. Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. Am J Epidemiol. 1o de fevereiro de 1997;145(3):211–8.
12. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de maio de 2018;36(13):1343–73.
13. Pass HI, Tsao AS, Kenneth Rosenzweig K. UpToDate, Waltham, MA. 2023. Initial management of malignant pleural mesothelioma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-malignant-pleural-mesothelioma
14. 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
15. 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. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.
16. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 19 de agosto de 2010;363(8):711–23.
17. 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. Lancet Oncol. 2019;20(10):1370–85.
18. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2018;
19. 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. Lancet Oncol. 2019;20(2):297–310.
20. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 30 de janeiro de 2021;397(10272):375–86.
21. 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
22. Overview | Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural

mesothelioma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [citado 15 de outubro de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta818
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Renal Cell Carcinoma. [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.cadth.ca/opdivo-combo-yervoy-renal-cell-carcinoma-details
24. Canada's Drug Agency. nivolumab-ipilimumab | CDA-AMC [Internet]. [citado 15 de outubro de 2024]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/nivolumab-ipilimumab

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

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

**Outras Informações:** Conforme documento médico apresentado pela parte (Evento 7, ATESTMED7), trata-se de paciente de 43 anos com diagnóstico de tumores sincrônicos, sendo um deles um mesotelioma pleural (EC IV) e o outro um carcinoma renal de células claras (EC IV), com metástases na pleura e peritônio. A confirmação diagnóstica de mesotelioma pleural deu-se por exame anatomopatológico da pleura parietal com achados evidenciando presença de neoplasia maligna pouco diferenciada com células fusiformes, células epitelioides e intenso infiltrado linfocitário; e presença de focos de necrose tumoral. O exame imuno-histoquímico de biópsia pleural foi positivo para PD-L1 com expressão de TPS de 84%. Após, foi realizada biópsia de massa renal à esquerda e os exames de imuno-histoquímica e de avaliação anatomopatológica confirmaram a presença de segundo tumor identificado como carcinoma renal do tipo células claras. Neste contexto, solicita tratamento paliativo em primeira linha com nivolumabe + ipilimumabe por tempo indeterminado.
Os tumores sincrônicos são pouco frequentes e caracterizam-se como múltiplos tumores primários que se desenvolvem dentro de um curto intervalo de tempo (menos de 6 meses) em diferentes locais e/ou apresentam histologia ou morfologia diferentes. Uma variedade de fatores exclusivos, incluindo síndromes de predisposição ao câncer ou características especiais do tumor, exposições ambientais e efeitos tardios de terapias podem favorecer o desenvolvimento de um segundo tumor maligno. Na situação de doença avançada, a seleção da terapia antitumoral é frequentemente difícil e o tratamento sistêmico deve envolver medicamentos ativos para ambos os tumores (1).
O carcinoma de células renais é o tipo mais comum de neoplasia de rim (2,3). 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 (4).
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) (4–7). 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 carcinoma de células renais com metástase pode envolver uma combinação de medicamentos, estando entre eles, recomendado pela CONITEC como primeira linha, o pazopanibe ou o sunitibe (6–8).

Já o mesotelioma maligno é uma neoplasia rara e insidiosa com prognóstico desfavorável. Ele se origina das superfícies mesoteliais da cavidade pleural, cavidade peritoneal, túnica vaginalis ou pericárdio. O mesotelioma pleural maligno (MPM) é o tipo mais comum e pode ser difícil de tratar porque a maioria dos pacientes apresenta a doença em estágio localmente avançado ao diagnóstico (9). A maioria dos casos de mesotelioma pleural ocorre em pacientes com mais de 60 anos e estima-se aproximadamente 3.300 casos por ano nos Estados Unidos (10). Sua incidência está diminuindo desde o ano 2000 devido ao melhor controle de exposição ao asbesto que é seu fator de risco mais importante (11).

Os sintomas mais frequentes do MPM são dor torácica, dispneia, tosse e rouquidão. Doença metastática é incomum ao diagnóstico, mas quando ocorre pode acometer ossos, fígado ou sistema nervoso central (9). Mais raramente a doença pode apresentar sintomas agudos quando a neoplasia acomete estruturas vitais, tais como plexo braquial, medula ou até mesmo o coração. Ao exame físico a maioria dos pacientes apresentam derrame pleural e, no caso de doença avançada, massas torácicas podem ser palpadas.

A partir da suspeita clínica o diagnóstico é realizado com exames de imagem tais como raio-x de tórax e tomografia computadorizada com contraste, que podem apresentar espessamento pleural. Esses achados não são específicos do mesotelioma e podem também estar relacionados a outros cânceres de pulmão. Devido a isso, faz-se necessário a realização de uma biópsia da lesão para a confirmação diagnóstica (12).

O prognóstico de pacientes com MPM é ruim. O tratamento pode ser realizado com cirurgia, principalmente para doença limitada e classificada como ressecável, radioterapia e quimioterapia. Mesmo pacientes encaminhados para tratamento cirúrgico podem se beneficiar de quimioterapia neoadjuvante e radioterapia adjuvante. Para pacientes não candidatos ao tratamento cirúrgico, é realizada quimioterapia paliativa e radioterapia, geralmente para tratamento de sintomas (13).