



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

RESPOSTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Clarissa Pedras G. de Andrade

PROCESSO Nº.: 0611180026258

CÂMARA/VARA: 1ª Vara Cível

COMARCA: São Francisco

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: R.S.O.

IDADE: 66 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento – Nivolumabe (Opdivo®)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 64

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à opção terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 37040

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000876

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Paciente com CID C64 pretende o fornecimento de NIVOLUMAB 192 mg por via endovenosa a cada 14 dias, tendo formulado pedido de antecipação de tutela. Alega que não há opção de tratamento pelo SUS no quadro de saúde em que se encontra. Informa ressecção de tumor renal, quimioterapia e insucesso no tratamento anterior com o inibidor de tirosina cinase.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de requerente com histórico de diagnóstico de neoplasia maligna renal (neoplasia sarcomatoide) com metástase pulmonar (estádio IV), submetido inicialmente a tratamento cirúrgico, quimioterápico e terapia alvo-molecular com Pazopanibe (agente antiangiogênico). Porém, não logrou êxito, apresentando sinais de progressão identificados ao exame de controle, tomografia computadorizada de tórax realizada em outubro/2018.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

O médico assistente indicou o uso de Nivolumabe (192 mg endovenoso a cada 14 dias) para **tratamento paliativo** do caso, com objetivo de retardar a progressão da doença no pulmão e os sintomas consequentes. Há impossibilidade de tratamento curativo para o caso concreto.

O rim, resultado de um complexo desenvolvimento embriológico, apresenta uma grande variedade de tumores, alguns dos quais têm equivalentes em outros órgãos, porém alguns sendo exclusivos do sítio renal. Apesar do aumento da incidência do carcinoma de células renais (CCR) este é um tumor pouco frequente, correspondendo a aproximadamente 2% a 3% das neoplasias malignas do adulto.

Doença renal localmente avançada ou metastática é diagnosticada, já de início, em 1/3 dos casos. Recorrência é observada em 25% dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa na doença localizada. A sobrevida média dos pacientes com carcinoma CCR metastático é menor que um ano e a taxa de mortalidade em cinco anos aproxima-se de 100%.

O prognóstico do câncer renal é variável e está relacionado com o estágio da doença no momento do diagnóstico, se localizado ou se metastático, do tratamento realizado a partir do diagnóstico, da idade do paciente e da presença ou não de comorbidades.

O carcinoma de células renais (CCR) é o tumor maligno mais comum do rim. Corresponde a um adenocarcinoma com variações histológicas dos tipos células claras ou convencional (70%), papilar (15% a 20%), células granulares (7%), células cromófobas (6% a 11%), células do ducto coletor (menos que 1%) e o **subtipo sarcomatoide**. O CRS é o mais agressivo subtipo de CCR, apresentando péssimo prognóstico; este está diretamente relacionado a critérios anatomo-patológicos detalhadamente estudados.

O carcinoma renal sarcomatoide-CRS é neoplasia relativamente rara, cuja natureza não havia sido destacada nas primeiras classificações das malignidades renais, sendo inicial e erroneamente considerado sarcoma



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

verdadeiro, derivado de fibroblastos e células musculares lisas do interstício renal ou da cápsula. A maioria dos CRS é encontrada em pacientes idosos e masculinos, semelhantemente ao CCR convencional. A média de idade varia de 56 a 61 anos.

O CRS é uma neoplasia maligna agressiva, cujas características clínicas e radiológicas se assemelham às do carcinoma de células renais convencionais (células claras). Pacientes com CRS geralmente apresentam-se com sinais e sintomas típicos de CCR convencional. Os mais comuns são idênticos à tríade clássica do CCR: dor abdominal ou no flanco, tumoração palpável e hematúria. O exame físico tem um papel limitado no diagnóstico do CCR. As lesões renais expansivas na sua maioria, sejam sólidas ou císticas, permanecem assintomáticas e impalpáveis até os estágios mais avançados da doença.

O CRS possui atividade proliferativa muito intensa, determinando péssimo prognóstico, pois seu diagnóstico comumente é realizado apenas em estágios avançados, em função da pobreza de manifestações clínicas iniciais. Poucos CRS estão confinados à cápsula renal por ocasião do diagnóstico e vários estudos têm mostrado que o estádio patológico é o fator de prognóstico isolado mais importante, com sobrevida média para o estádio I de 50 meses e de apenas 4–5 meses para os estádios III e IV.

Outros fatores associados com pior prognóstico incluem o envolvimento linfonodal e metástases a distância. Os sítios metastáticos mais comuns são os pulmões e ossos (particularmente pelve e fêmur), porém qualquer órgão pode ser afetado. Geralmente, implantes em órgãos distantes já estão presentes devido ao estágio avançado quando os tumores são descobertos e ao comportamento muito agressivo do CRS.

Há ainda outros fatores relacionados à neoplasia metastática que também influenciam o prognóstico, com destaque para o local, multiplicidade, extensão da metástase e momento de aparecimento (sincrônica ou



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

assincrônica), além da possibilidade de ressecção cirúrgica. Pacientes com metástases detectadas concomitantemente à lesão primária têm tendência a sobrevida menor que aqueles com aparecimento tardio (assincrônicas).

Apesar da relatada raridade do CRS, a sua confirmação pelo estudo histológico prediz um mau prognóstico e sugere ao médico urologista as reais expectativas de sobrevida do paciente, mesmo diante das avançadas abordagens terapêuticas existentes atualmente. Os tumores com diferenciação sarcomatóide são bastante agressivos e respondem pobremente à terapia alvo.

O medicamento **Nivolumabe** (Opdivo®), não disponível no SUS, possui registro na ANVISA, é um antineoplásico (imunoterápico). De acordo com a bula do fabricante do produto, a dose recomendada é de 3 mg/kg, administrada por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas, tem indicação de bula para uso em monoterapia em pacientes no tratamento de melanoma avançado (um tipo de câncer de pele sem possibilidade de cirurgia) ou metastático (que se espalhou); é também indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti-EGFR e anti-ALK antes de receber indicação de uso do nivolumabe. Para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após terapia antiangiogênica prévia e para o tratamento de linfoma de Hodgkin clássico em recidiva (que tenha retornado) ou refratário (que não respondeu) após terapias anteriores, incluindo transplante autólogo de células tronco (um transplante de suas próprias células) em adultos; indicado também para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina. E para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado irressecável ou metastático após terapia prévia à base de platina.

Nivolumabe é indicado para o tratamento paliativo do carcinoma de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

células renais avançado em indivíduos que realizaram uso prévio de antiangiogênico. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para os desfechos de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão. Nivolumabe mostrou uma taxa de resposta objetiva significativamente maior quando comparado ao everolimus; menor risco de morte e foi melhor tolerado. Apesar de ser baseado em apenas um ensaio clínico randomizado (estudo CheckMate-025 randomizou 821 pacientes para receber nivolumabe versus everolimo), considera-se que nivolumabe é uma alternativa eficaz e tolerável para indivíduos que já realizaram tratamento prévio com antiangiogênico, com alguns benefícios em relação ao everolimos.

Ressalta-se, entretanto, a necessidade de redução do seu custo, uma vez que não é considerado uma alternativa atualmente custo-efetiva no contexto de outros países e tem potencial para um substancial impacto orçamentário. Estudos adicionais são necessários para se confirmar o real benefício do uso de nivolumabe.

A decisão entre as opções terapêuticas existentes depende da disponibilidade dos respectivos agentes oncológicos. Cabe ressaltar, que mesmo as alternativas aos tratamentos nível de evidência e grau de recomendação 1A são suportados por análises de subgrupo de estudos prospectivos ou análise retrospectivas incluindo pequeno número de pacientes. Desta forma, devem ser recomendadas com cautela, levando-se em consideração o perfil de toxicidade das drogas.

A estratificação dos portadores de neoplasia metastática tem importância significativa na adequação terapêutica e baseia-se em fatores de risco relacionados às características tumorais e às condições clínicas dos pacientes. A estratificação dos pacientes segundo os fatores de risco deve ser feita antes da terapia para CCR metastático. Não foram apresentadas informações que permitam a estratificação e o estabelecimento do prognóstico para o requerente.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

O tratamento do CCR está disponível no Sistema Único de Saúde, conforme regulamentado pela Portaria SAS/MS nº1.440 de 16 de dezembro de 2014, que estabelece a DDT do Carcinoma de Células Renais. Atualmente a quimioterapia paliativa do câncer, pode ser realizada com citocinas como IFN- α e IL-2, entre outros agentes抗angiogênicos e com inibidores da via de sinalização mTOR. O financiamento de medicamentos oncológicos ocorre por sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos do sistema de Autorização de Procedimento de Alta complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC-SIA) do SUS, oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia, e resarcidos pelo Ministério da Saúde. A rigor são tratados todos os pacientes independentemente do tipo histológico e do prognóstico de alto ou baixo risco.

Atualmente existem diferentes esquemas terapêuticos disponíveis, que apresentam similaridade de eficácia, para o tratamento do Carcinoma de Células Renais, incluindo o subtipo sarcomatoide. Por ser considerado **incurável, o estágio IV** apresentado pelo requerente, benefícios potenciais almejados por qualquer nova terapia paliativa sistêmica devem ser pesados em relação a toxicidade e custos. Toda terapia com finalidade paliativa é mantida até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável/proibitiva.

Ao se decidir por oferecer um tratamento sistêmico paliativo de segunda ou terceira linha, deve-se fazer uma cuidadosa avaliação de risco e benefício, já que os benefícios clínicos são frágeis e restritos ao tempo para progressão da doença, há aumento de eventos adversos e o custo do tratamento é alto. As evidências expressam um benefício muito pequeno a um custo muito alto para pacientes de difícil manejo.

Artigo publicado no periódico “The New England Journal of Medicine” nos EUA em maio/2018; onde médicos relataram que um teste para o tratamento de linfomas de células T do adulto, com o uso do imunoterápico Nivolumabe, foi encerrado após piora súbita de três pacientes após uma única



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

dose do medicamento. Os pacientes descritos no artigo foram os três primeiros de um teste clínico nacional que deveria testar a droga em 20 pessoas com o linfoma, mas após o terceiro paciente piorar súbita e significativamente em vez de melhorar após o uso do medicamento; os pesquisadores não puderam descartar que o medicamento pudesse ser o causador do problema, e resolveram cancelar o estudo, que era financiado pelo Instituto Nacional do Câncer. Eles escreveram para o periódico para alertar outros médicos sobre os riscos em potencial de prescrever o medicamento para pacientes com esse tipo de linfoma.

O Nivolumabe, produzido pela Bristol-Myers Squibb, possui aprovação para tratar oito tipos de câncer, mas não para esse tipo de linfoma que estava sendo testado. Os casos são um lembrete de que a imunoterapia, como qualquer nova terapia, ainda está em seus “primeiros dias”, e pode desencadear forças poderosas que ainda não são totalmente compreendidas, e gerar graves resultados indesejados.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014, Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais.
- 2) CCATES, Nivolumabe para o Tratamento de Carcinoma de Células Renais Avançado, Síntese de Evidências SE06/2017, março de 2017.
http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492437642.pdf
- 3) Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-oncologia, Carcinoma de Células Renais Avançado, outubro de 2012.
<http://www.evidencias.com.br/pdf/publicacoes/048c897c04d4971a822d6c84718dd355.pdf>
- 4) Nota Técnica nº 2712/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/Ministério da Saúde.
- 5) Rapid Progression of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma after PD-1 Inhibitor Therapy, maio/2018. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1803181>



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

V – DATA:

15/01/2019

NATJUS - TJMG