

NOTA TÉCNICA Nº 0745/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5008379-07.2024.4.03.6102
1.3. Data da Solicitação: 13/02/2025
1.4. Data da Resposta: 25/02/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/04/1962 – 62 anos
2.2. Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: Cajuru/SP
2.4. Histórico da doença: Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal – CID C64

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;

Ausência de documento anexo que comprove a negativa.

(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;

Ausência de respaldo para uso do medicamento como segunda linha após pazopanibe.

(c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;

Medicamento registrado na ANVISA sob o número MS – 1.6977.0004. A utilização para carcinoma renal de células claras com risco intermediário/alto ou com exposição prévia a fármacos anti-VEGF consta em bula e é descrita em protocolos internacionais.

O medicamento já foi avaliado para incorporação pela CONITEC em 2020 com parecer negativo, considerando as limitações dos achados de seu benefício clínico. O medicamento foi incorporado ao rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) no ano de 2021 como segunda linha após uso prévio de inibidores de VEGF como Sunitinibe ou Pazopanibe.

(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;

Não

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
Cabozantinibe – 1 comprimido de 60mg ao dia	LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE	sim	não		não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	Preço Máximo de venda ao Governo	Dose diária	Custo Anual
Cabozantinibe	CABOMETYX	(BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA)	60 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	28.802.16		345,625.92
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO						
MÉDICO PRESCRITOR			SAÚDE PÚBLICA			

RÉU: SAÚDE PÚBLICA

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 02/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: O medicamento já foi avaliado para incorporação pela CONITEC em 2020 com parecer negativo, considerando as limitações dos achados de seu benefício clínico

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O carcinoma de células renais é o tumor mais comum de origem renal, totalizando até 85% desses tumores. Entre seus fatores de risco estão tabagismo, obesidade e hipertensão. O carcinoma renal de células claras representa 75 a 85% dos carcinomas de células renais.

O cabozantinibe é um inibidor de tirosino quinase. Em ensaio clínico randomizado chamado CheckMate 9ER, seu uso foi estudado em associação ao Nivolumabe em comparação ao Sunitinib em pacientes com carcinoma renal de células claras virgens de tratamento. Este estudo publicado no New England Journal of Medicine possuía como desfecho primário sobrevida livre de progressão de doença, sendo o desfecho sobrevida global apenas secundário. Em seguida, foi publicado no Lancet Oncology acompanhamento estendido dos pacientes que corroborou o achado positivo de sobrevida global como desfecho secundário que identificou ganho de sobrevida de 3,4 meses.

O Cabozantinibe já foi estudado também em uso isolado em comparação ao Sunitinibe no estudo CABOSUN trial publicado no Journal of Clinical Oncology no ano de 2017. O estudo foi igualmente positivo, porém para o desfecho primário de sobrevida livre de progressão de doença. O achado quanto a sobrevida global não teve significância estatística e foi secundário. Esses achados não foram modificados em análise estendida posteriormente publicada.

O medicamento foi estudado também em pacientes que receberam terapia anti-VEGF prévia no ensaio METEOR publicado no New England Journal of Medicine no ano de 2015. Foi comparado uso do cabozantinibe isolado versus everolimus. O desfecho primário do estudo também foi sobrevida livre de progressão de doença. Sendo sobrevida global um desfecho secundário.

Medicamento registrado na ANVISA sob o número MS – 1.6977.0004. A utilização para carcinoma renal de células claras com risco intermediário/alto ou com exposição prévia a fármacos anti-VEGF consta em bula e é descrita em protocolos internacionais.

O medicamento já foi avaliado para incorporação pela CONITEC em 2020 com parecer negativo, considerando as limitações dos achados de seu benefício clínico descritas acima. O medicamento foi incorporado ao rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) no ano de 2021 como segunda linha após uso prévio de inibidores de VEGF como Sunitinibe ou Pazopanibe.

Paciente do sexo masculino, 62 anos de idade, possui carcinoma renal de células claras. Realizado curso inicial de nivolumabe e ipilimumabe em contexto de ensaio clínico (CLARA trial) que foi descontinuado por progressão de doença para pulmão e sistema nervoso central. Em seguida, fez uso de pazopanibe, porém este foi cessado por hepatotoxicidade e nova progressão de doença. Nesse momento, solicitado o

cabozantinibe. Ausência de identificação de ganho de sobrevida global como desfecho primário de ensaio clínico.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento da sobrevida global, melhora na qualidade de vida

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Ausência de respaldo de ganho de sobrevida global como desfecho primário de ensaios clínicos.

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. Pathol Res Pract. 1986 May;181(2):125-43. doi: 10.1016/S0344-0338(86)80001-2. PMID: 3737468.
2. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursin MT, Zurawski B, Oyervides Juárez VM, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Goh JC, Barrios C, Richardet M, Porta C, Kowalyszyn R, Feregrino JP, Żołnierczyk J, Pook D, Kessler ER, Tomita Y, Mizuno R, Bedke J, Zhang J, Maurer MA, Simsek B, Ejzykowicz F, Schwab GM, Apolo AB, Motzer RJ; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982. PMID: 33657295; PMCID: PMC8436591.
3. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. 2017 Feb 20;35(6):591-597. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398. Epub 2016 Nov 14. Erratum in: J Clin Oncol. 2017 Nov 10;35(32):3736. Erratum in: J Clin Oncol. 2018 Feb 10;36(5):521. PMID: 28199818; PMCID: PMC5455807.

4. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, George D, Morris MJ. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018 May;94:115-125. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.012. Epub 2018 Mar 20. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:287. PMID: 29550566; PMCID: PMC6057479.
5. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursion MT, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Porta C, Hocking CM, Kessler ER, Gurney H, Tomita Y, Bedke J, Zhang J, Simsek B, Scheffold C, Apolo AB, Choueiri TK. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):888-898. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00290-X. Epub 2022 Jun 7. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):e319. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022 Sep;23(9):e404. PMID: 35688173; PMCID: PMC10305087.
6. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26406150; PMCID: PMC5024539.
7. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DY, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):917-927. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3. Epub 2016 Jun 5. PMID: 27279544.
8. Cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado - outubro de 2020 - parecer número 570 - CONITEC
9. ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - ciclo 2019/2020 - avaliação do Cabozantinibe para Tratamento do carcinoma de células renais avançado ou metastático e que tenham feito uso prévio de inibidor VEGFR.
10. McGregor BA, Lalani AA, Xie W, Steinharter JA, E Bakouny Z, Martini DJ, Fleischer JH, Abou-Alaiwi S, Nassar A, Nuzzo PV, Kaymakcalan MD, Braun DA, Wei XX, Harshman LC, Bilen MA, Choueiri TK. Activity of cabozantinib after immune

checkpoint blockade in metastatic clear-cell renal cell carcinoma. Eur J Cancer. 2020 Aug;135:203-210. doi: 10.1016/j.ejca.2020.05.009. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32599410.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde

caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP