

NOTA TÉCNICA Nº 1832/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5005891-18.2025.4.03.000
- 1.3. Data da Solicitação: 19/03/2025
- 1.4. Data da Resposta: 09/04/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 24/07/1979 – 45 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Neoplasia Maligna do Rim – 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;

R: Negativa citada na petição inicial, documento não apresentado a esta equipe.

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

R: Atualmente, o cabozantinibe não está incorporado nas listas de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) nem nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o tratamento do carcinoma de células renais. As opções terapêuticas disponíveis no SUS incluem citocinas (interferona e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vimblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo ou tivoonilimo). Portanto, não há medicamentos disponíveis no SUS que sejam equivalentes ao cabozantinibe em termos de mecanismo de ação e eficácia para pacientes que já receberam terapias imunológicas como nivolumabe e ipilimumabe.

(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;

R: O cabozantinibe é um inibidor de tirosina quinase que atua em múltiplos receptores envolvidos na progressão do carcinoma de células renais, incluindo VEGFR, MET e AXL. Estudos clínicos randomizados demonstraram sua eficácia e segurança:

Estudo METEOR: Este estudo de fase III avaliou pacientes com carcinoma de células renais avançado que já haviam recebido terapia antiangiogênica prévia. Os resultados mostraram que o cabozantinibe proporcionou uma melhoria significativa na sobrevida livre de

progressão (SLP) em comparação com o everolimo. Também houve a mesma demonstração em um estudo que comparou a combinação de cabozantinibe, nivolumabe e ipilimumabe com nivolumabe e ipilimumabe sozinhos.

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

R: Considerando que o paciente já foi submetido a um protocolo de pesquisa envolvendo nivolumabe e ipilimumabe, é essencial avaliar a resposta a essas terapias e o estado atual da doença. Caso haja progressão ou recidiva após o tratamento imunoterápico, o uso de cabozantinibe pode ser clinicamente indicado, uma vez que estudos demonstraram sua eficácia em contextos de segunda linha ou subsequentes. Entretanto, não há demonstração de aumento da sobrevida global.

Solicito ao senhor perito que esclareça se:

(1) a documentação médica existente justifica a concessão em grau de urgência?

R: Em se tratando de doença oncológica, há urgência na definição do melhor tratamento.

(2) a documentação médica prova a necessidade do fármaco em específico e, mais, da sua superioridade em relação aos tratamentos disponíveis no SUS para o caso concreto?

R: Não, pois a evidência científica não demonstrou, até o momento, a capacidade de o medicamento solicitado em aumentar a sobrevida global.

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 60mg	LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE	1697700040036	NÃO	tratamento cirúrgico, radioterapia externa, vigilância ativa e quimioterapia	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual
CABOZANTINIBE	CABOMETYX	BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA	60 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R\$ 28.802,16	60 MG/DIA	R\$ 345.625,92
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 345.625,92		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

RÉU: SAÚDE PÚBLICA

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

4.3. Recomendações da CONITEC: avaliado para o tratamento de primeira linha de câncer renal avançado e para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático, com recomendação de não incorporação ao SUS.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Sobre o Câncer renal

O câncer renal é responsável por 2% a 3% de todos os cânceres em adultos, sendo o sétimo mais comum tipo de câncer em homens e o nono entre as mulheres. O mais frequente dentre os cânceres renais é o carcinoma de células renais (CCR), que é o responsável por 90% dos casos. Existem vários tipos de carcinomas de células renais, sendo o carcinoma de células renais do tipo células claras (CCRCC) o mais comum câncer renal, representando 70% a 75% dos casos.

A grande maioria das lesões renais mantém-se assintomática e imperceptível até estágios avançados da doença, o que restringe consideravelmente a eficácia do exame físico. Atualmente, a detecção dessas lesões ocorre predominantemente de maneira incidental, devido à rotina frequente de exames de imagem recomendados por outros motivos. Segundo o PCDT do carcinoma de células renais de 2022, aproximadamente 75% dos casos de tumores renais são diagnosticados de maneira fortuita, e essa abordagem acidental está associada a um prognóstico mais favorável, uma vez que são lesões identificadas mais precocemente.

Assim, o prognóstico do CCR depende principalmente do estágio da doença ao diagnóstico, ou seja, se é uma doença localizada ou se metastática. O CCR localizado é uma doença potencialmente curável com a retirada cirúrgica do rim no qual o tumor se encontra (nefrectomia). Já a doença metastática é incurável, sendo que o objetivo de seu tratamento é a palição (terapia paliativa), não a cura. Um CCR com metástases à distância é classificado como estágio IV (forma mais avançada), e os pacientes nesse estágio têm uma sobrevida mediana de aproximadamente 28 meses.

Sobre o tratamento do CCR metastático

Como, na maioria das vezes, a doença metastática é considerada incurável, os benefícios potenciais da quimioterapia sistêmica com diversos medicamentos devem ser sopesados em relação à toxicidade de citocinas e citotóxicos e aos custos. Uma parcela de pacientes pode apresentar doença metastática de baixo volume e de crescimento lento, sendo potencialmente candidatos à vigilância ativa até a efetiva progressão da doença antes de se iniciar qualquer tratamento. No entanto, os pacientes que têm doença mais agressiva necessitam de tratamento sistêmico com início imediato. Não há indicação clínica de tratamento sistêmico com finalidade adjuvante, quando houver a remoção completa das lesões clínicas (ressecção cirúrgica R0).

Os principais tratamentos para o CCR metastático são:

- Imunoterapia: a imunoterapia no tratamento de tumores malignos é baseada no uso de medicações que aumentam a vigilância e o combate do sistema imunológico do próprio indivíduo doente ao seu câncer. Os principais imunoterápicos utilizados no tratamento do câncer renal são o interferon, a interleucina 2 (IL-2), o nivolumabe, ipilimumabe e o pembrolizumabe.

- Medicamentos com alvos moleculares específicos: os principais medicamentos com alvos moleculares específicos utilizados no tratamento do CCR são os bloqueadores

da formação de novos vasos sanguíneos pelo tumor (antiangiogênicos) e os inibidores da via intracelular de sinalização tumoral mTOR. Os antiangiogênicos incluem o sunitinibe, pazopanibe, cabozantinibe. Já o principal inibidor da via mTOR é o everolimo. Todos esses medicamentos mostraram benefícios como tratamento paliativo de CCR metastático.

- Quimioterapia: o CCR é altamente resistente ao uso de quimioterápicos, com baixa taxa de resposta ao custo de importantes efeitos colaterais, por isso, são raramente utilizados no tratamento paliativo do CCR.

Recomendações do PCDT de câncer renal do Ministério da Saúde publicado em 27/10/2022 - Doença Metastática:

- Tratamento cirúrgico do tumor primário - nefrectomia citorrredutora;
- Radioterapia externa; - Técnicas ablativas (radiofrequência ou crioablação);
- Vigilância ativa: monitoramento do crescimento tumoral por meio de exames de imagem no caso de tumores de baixo risco e crescimento lento;
- Quimioterapia.

Terapias de CCR metastático são poucos responsivas frente à utilização de quimioterapia ou radioterapia. Dessa forma, os tratamentos que utilizam inibidores de angiogênese têm sido empregados, principalmente, em primeira linha de tratamento. O efeito deste tipo de tratamento não é duradouro, levando à progressão do CCR e à necessidade de tratamento de segunda linha. A partir de 2018, o cloridrato de pazopanibe e do malato de sunitinibe foram incorporados ao SUS para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS.

Os medicamentos pembrolizumabe, associado a axitinibe, e ipilimumabe, associado a nivolumabe, e cabozantinibe, em monoterapia, têm sido utilizados como tratamentos de primeira linha de carcinoma de células renais. Já para tratamento de segunda linha, atualmente, diferentes medicamentos são indicados na literatura para pacientes com CCR metastático, incluindo o cabozantinibe e o nivolumabe. Apesar de estes últimos medicamentos estarem citados no PCDT, eles não foram incorporados ao SUS para o tratamento do CCR metastático.

Sobre a tecnologia pleiteada - CABOZANTINIBE:

A substância ativa do CABOMETYX®, o levomalato de cabozantinibe, é um inibidor de uma enzima chamada tirosina-quinase. Isso significa que ela bloqueia a atividade de proteínas chamadas receptoras tirosina-quinases (RTKs), que estão envolvidas no crescimento das células e no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos que lhes fornecem suprimento de sangue. Essas proteínas podem estar presentes em grandes quantidades nas células cancerígenas e, ao bloquear sua ação, o CABOMETYX® pode diminuir a velocidade de crescimento do tumor e ajudar a cortar o suprimento de sangue de que o câncer necessita, ajudando a reduzir a propagação do câncer.

O estudo METEOR de fase III avaliou pacientes com carcinoma de células renais avançado que já haviam recebido terapia antiangiogênica prévia. Os resultados mostraram que o cabozantinibe proporcionou uma melhoria significativa na sobrevida livre de

progressão (SLP) em comparação com o everolimo. Também houve a mesma demonstração em um estudo que comparou a combinação de cabozantinibe, nivolumabe e ipilimumabe com nivolumabe e ipilimumabe sozinhos.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:
Ganho em sobrevida.

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Trata-se de paciente de 45 anos de idade, sexo masculino, com diagnóstico de neoplasia maligna do rim metastática. Já submetido a tratamento cirúrgico e radioterapia. Medicções já utilizadas: nivolumabe e ipilimumabe (em estudo clínico CLARA do HC de Ribeirão Preto, com progressão da doença), Pazopanibe (medicação adquirida através de processo administrativo, com falha terapêutica). Solicita cabozantinibe.

As evidências científicas atuais não demonstram aumento da sobrevida global. Desta forma, concluímos desfavoravelmente à demanda.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

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

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

- Choueiri TK, Powles T, Albiges L, Buratto M, Szczylik C, Zurawski B, Yanez Ruiz E, Maruzzo M, Suarez Zaizar A, Fein LE, Schutz FA, Heng DYC, Wang F, Mataveli F, Chang YL, van Kooten Losio M, Suarez C, Motzer RJ; COSMIC-313 Investigators. Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2023 May 11;388(19):1767-1778.
- Ministério da Saúde. Relatório de recomendação. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Carcinoma de células renais. Outubro/2022. 2. Ministério da Saúde.
- Conitec. Relatório para sociedade. Cabozantinibe ou nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático. Setembro/2021.

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