

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 06/2017**

**Nivolumabe para o tratamento do  
carcinoma de células renais avançado**

**Belo Horizonte  
Março - 2017**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

*Home Page:* <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da  
Silva Mestre em  
Medicamentos e Assistência  
Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Opdivo® (Nivolumabe)

**Indicação na bula:** tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com antiangiogênico.

**Pergunta:** eficácia e segurança do nivolumabe em pacientes com carcinoma de células renais avançado.

**Evidências:** Foi incluído um ensaio clínico randomizado aberto que avaliou o nivolumabe para o tratamento do carcinoma de células renais comparado com o everolimos.

Motzer et al (2015) conduziram um ensaio clínico randomizado, aberto, de fase III, comparando o nivolumabe com o everolimos em pacientes com carcinoma de células renais que receberam tratamento prévio com um ou dois regimes de terapia antiangiogênica. Um total de 821 pacientes foram randomizados (em proporção de 1: 1) para receber 3 mg/kg de nivolumabe por via endovenosa a cada 2 semanas ou um comprimido de 10 mg de everolimos por via oral uma vez por dia. Houve um seguimento mínimo de 14 meses, com 70% dos pacientes interrompendo o tratamento como resultado da progressão da doença durante o seguimento. O desfecho primário foi a sobrevida global. A mediana de sobrevida global foi de 25,0 meses (intervalo de confiança de 95% [IC95%], 21,8 a não estimável) com nivolumabe e de 19,6 meses (IC95%, 17,6 a 23,1) com everolimos. O risco (*Hazard Ratio*) de morte com nivolumabe versus everolimos foi de 0,73 (IC 98,5%, 0,57 a 0,93;  $P = 0,002$ ), que correspondeu ao critério pré-especificado de superioridade ( $P \leq 0,0148$ ). A taxa de resposta objetiva foi maior com o nivolumabe do que com o everolimos (25% vs. 5%, razão de chances de 5,98 [IC95%, 3,68 a 9,72],  $P < 0,001$ ). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 4,6 meses (IC 95%, 3,7 a 5,4) com nivolumabe e de 4,4 meses (IC 95%, 3,7 a 5,5) com everolimos (HR 0,88; IC 95%: 0,75 a 1,03;  $P = 0,11$ ). O nivolumabe foi melhor tolerado do que o everolimos com uma duração mediana mais longa de tratamento (5,5 meses vs 2,7 meses) e menos eventos adversos (79% vs 88%).

Oito por cento dos doentes que receberam nivolumabe e 13% deste everolimus descontinuaram o tratamento como resultado de eventos adversos. O nivolumabe apresentou uma menor percentagem de eventos adversos de grau 3 ou 4 comparados com everolimus (19% vs 37%).

**Conclusões:** Nivolumabe é indicado para o tratamento paliativo do carcinoma de 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 do que o everolimus, menor risco de morte e foi melhor tolerado. Apesar de ser baseado em apenas um ensaio clínico randomizado, 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 everolimus. 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.

## CONTEXTO

O carcinoma de células renais (CCR), também conhecido como câncer de células renais ou adenocarcinoma de células renais, é o tipo mais comum de câncer de rim. Entre 80% e 90% dos cânceres de rim são CCR<sup>(1,2)</sup>. Existem vários subtipos de CCR, identificadas por meio das células cancerosas visualizadas ao microscópio, entre eles o convencional ou de células claras (com uma prevalência de 70% a 75%), o papilar (10%) e o cromofóbico (5%). Os demais são considerados muito raros, com uma prevalência abaixo de 1% para cada um deles. Saber o subtipo de CCR pode ser um fator na decisão sobre o tratamento e pode também ajudar o médico a determinar se o câncer pode ser devido a uma síndrome genética hereditária<sup>(1,3)</sup>. Além disso, estes subtipos de CCR apresentam características morfológicas, genéticas e moleculares distintas, resultando em doenças de prognóstico variável<sup>(4)</sup>. Os fatores de riscos de CCR estão relacionados com hábitos de vida (como o tabagismo e a obesidade), fatores exógenos (como a exposição ao cádmio e a alguns herbicidas), fatores genéticos e hereditários, hipertensão e doença renal avançada, dentre outros<sup>(1,2)</sup>.

**1-População acometida:** Pacientes com carcinoma renal avançado.

O CCR é mais comum em homens, tendo incidência aumentada entre indivíduos diabéticos, obesos, sedentários ou com histórico familiar dessa doença<sup>(4)</sup>. A idade média das pessoas quando são diagnosticadas é de 64 anos, sendo o câncer renal muito raro em pessoas com menos de 45 anos de idade<sup>(1)</sup>.

**2-Prevalência/Incidência:** Os CCR são o sétimo tipo histológico de câncer mais comum em homens e o décimo em mulheres, e compreendem 5% em homens e 3% em mulheres de todas as neoplasias malignas em idade adulta<sup>(2)</sup>. Aproximadamente 40% dos pacientes com CCR morrem devido à progressão da doença, tornando este tumor a lesão maligna urológica mais letal<sup>(3)</sup>. Em 2015, no mundo, foram diagnosticados cerca de 365 mil novos casos de câncer renal (63,5% em homens) e cerca de 155 mil óbitos foram registrados (63,5% do sexo masculino)<sup>(5)</sup>. Estima-se que 62.700 novos casos de câncer renal ocorrerão neste ano de 2016 nos Estados Unidos, sendo 63% destes em homens. E ainda, em

torno 14.240 pessoas, sendo 65% do sexo masculino, morrem por causa desta doença naquele país em 2016<sup>(1)</sup>.

Por razões ainda não esclarecidas, a taxa de novos cânceres renais tem aumentado desde a década de 1990, embora pareça ter estabilizado nos últimos anos. Parte deste aumento foi provavelmente devido ao uso de exames de imagem mais recentes, como tomografia computadorizada, que detectou alguns tipos de câncer, que não poderiam ter sido diagnosticados de outra forma. As taxas de mortalidade para estes cânceres caíram ligeiramente desde meados da década de 1990<sup>(1)</sup>.

No Brasil, a incidência é de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes nas regiões mais desenvolvidas<sup>2</sup> e a taxa de mortalidade por neoplasias renais no país em anos recentes (1996-2010) espelhou a tendência global, em que a maioria dos indivíduos acometidos foi entre 40 e 60 anos<sup>(6)</sup>. No ano de 2014, foram registrados 2.831 óbitos por neoplasia maligna renal (CID-10 C64) no Brasil, correspondendo a 41,1% dos óbitos por neoplasias malignas do trato urinário e por 1,4% dos óbitos por neoplasias malignas<sup>(7)</sup>.

**3-Curso da doença:** Os sintomas do CCR incluem dor lombar na lateral, hematúria, massa abdominal palpável, síndromes paraneoplásicas<sup>1</sup> e manifestações de doença metastática, como dor óssea, tosse persistente ou linfadenopatia periférica. 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<sup>(4)</sup>.

Atualmente, a maioria dos casos é diagnosticada incidentalmente, pelo uso frequente de exames de imagens indicados para uma variedade de sintomas ou doenças não relacionadas ao câncer<sup>(4)</sup>. Os tumores renais diagnosticados de forma incidental afetam favoravelmente a sobrevida do paciente e estão

---

<sup>1</sup> Refere-se a um conjunto de sinais e sintomas que antecede ou que ocorre concomitantemente à presença de um câncer no organismo e que não está relacionado diretamente com invasão, obstrução ou efeitos metastáticos do tumor.

associados a um melhor prognóstico da doença em relação aos indivíduos diagnosticados no surgimento dos sintomas<sup>(8)</sup>.

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<sup>(1)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Opdivo<sup>®</sup>

**2-Princípio ativo:** Nivolumabe

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro: 101800408. Validade: 04/2021.

Indicado para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após terapia anti-angiogênica prévia<sup>(9)</sup>.

Outras indicações: melanoma avançado (irressecável ou metastático) e câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina<sup>(9)</sup>.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim       Não

Indicação: tratamento de carcinoma de células renais avançado após terapia anti-angiogênica prévia<sup>(10)</sup>.

Outras indicações: melanoma avançado (irressecável ou metastático); câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina; linfoma de hodgkin clássico; carcinoma epidermóide recorrente ou metastático da cabeça e pescoço com progressão da doença em ou após uma terapia à base de platina; carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático com progressão da doença após terapia prévia<sup>(10)</sup>.

b) EMA

Sim       Não

Indicação: tratamento de carcinoma de células renais avançado após terapia prévia em adultos<sup>(11)</sup>.

Outras indicações: melanoma avançado (irressecável ou metastático); câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina; linfoma de hodgkin clássico<sup>(11)</sup>;



## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

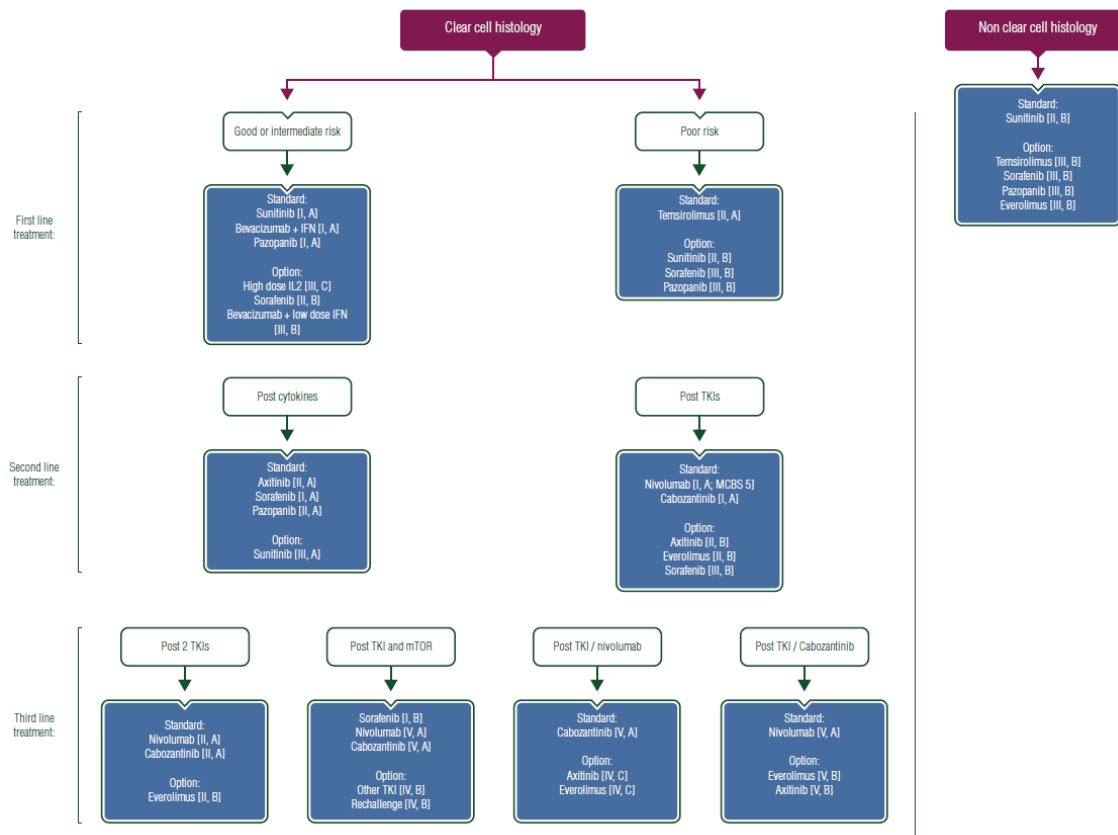
A nefrectomia radical é o tratamento inicial recomendado (exceto em casos de paciente sem condições clínicas para o procedimento cirúrgico), pois contribui para o controle de sintomas, como dor lombar e sangramento urinário, além de estar associada a maior sobrevida. A ressecção precoce de metástase(s) a distância é recomendável, nos casos de lesão única ou com acometimento pulmonar oligometastático exclusivo. Não há indicação clínica de tratamento sistêmico com finalidade adjuvante quando houve a remoção completa das lesões clínicas<sup>(4)</sup>.

Radioterapia externa pode ser empregada para controle de sintomas locais, como dor tumoral e sangramento urinário, e na palição de metástases óssea ou cerebral<sup>(4)</sup>.

A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vinblastina)<sup>(4)</sup>, antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo)<sup>(2,4)</sup>. Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada uma dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferon, a um custo elevado para os sistemas de saúde<sup>(4)</sup>.

Segundo a *European Society for Medical Oncology (ESMO)*<sup>(2)</sup>, os medicamentos que são utilizados como primeira linha de tratamento em indivíduos com CCR de células claras com pior risco são o tensirolimos (padrão), sunitinibe, pazopanibe ou sorafenibe. O nivolumabe está indicado em segunda e terceira linha para indivíduos com pior risco (QUADRO 1).

**Quadro 1. Algoritmo do tratamento paliativo do carcinoma de células renais.**



Fonte: Guideline ESMO<sup>(4)</sup>.

Legenda: [I,II,III,IV,V] Nível de evidência; [A,B,C,D,E] Grau de recomendação. Do melhor/maior para o pior/menor. TKI = inibidor de tirosina quinase (sunitinibe, sorafenibe, cabozantinibe, axitinibe e pazopanibe); IFN = interferona; mTOR = proteína alvo de rapamicina em mamíferos (tensirolimos e everolimos); IL-2 = interleucina 2.

**2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):**

Sim

Não

**3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

A dose diária definida (DDD) para o nivolumabe na Organização Mundial de Saúde (OMS) não foi definida<sup>(12)</sup>. 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<sup>(9)</sup>. Foi considerado para o cálculo de dose o peso

médio de 72 quilogramas referente a população brasileira com mais de 20 anos (20 anos a acima de 75 anos) da Pesquisa de Orçamentos Familiares do IBGE em 2008-2009<sup>(13)</sup>. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 23 de janeiro de 2017, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) para o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG).

**Tabela 1. Preço estimado do tratamento com nivolumabe (Opdivo®).**

ICMS	Dose média a cada 4 semanas	Apresentação	Valor a cada 4 semanas
0%	432 mg	40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	R\$ 22.425,04
18%	432 mg	40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	R\$ 28.101,04

O valor para a apresentação de 100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML é proporcional ao valor da apresentação de 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML. Foram considerados 11 frascos de 40 mg a cada 4 semanas (440 mg). Considerado o PMVG.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

## BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1): 13/02/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Nivolumabe é eficaz e seguro para carcinoma de células renais avançado?

Base pesquisada: PUBMED

**Data da busca (2): 13/02/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Nivolumabe é eficaz e seguro para carcinoma de células renais avançado?

Base pesquisada: Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Foi incluindo um ensaio clínico randomizado aberto que avaliou o nivolumabe para o tratamento do carcinoma de células renais comparado com o everolimos.

Motzer et al (2015) conduziram um ensaio clínico randomizado, aberto, de fase III, comparando o nivolumabe com o everolimos em pacientes com carcinoma de células renais que receberam tratamento prévio com um ou dois regimes de terapia antiangiogênica. Um total de 821 pacientes foram randomizados (em proporção de 1: 1) para receber 3 mg/kg de nivolumabe por via endovenosa a cada 2 semanas ou um comprimido de 10 mg de everolimos por via oral uma vez por dia. Houve um seguimento mínimo de 14 meses, com 70% dos pacientes interrompendo o tratamento como resultado da progressão da doença durante o seguimento. O desfecho primário foi a sobrevida global. A mediana de sobrevida global foi de 25,0 meses (intervalo de confiança de 95% [IC95%], 21,8 a não estimável) com nivolumabe e de 19,6 meses (IC95%, 17,6 a 23,1) com everolimos. O risco (*Hazard Ratio*) de morte com nivolumabe versus everolimos

foi de 0,73 (IC 98,5%, 0,57 a 0,93;  $P = 0,002$ ), que correspondeu ao critério pré-especificado de superioridade ( $P \leq 0,0148$ ). A taxa de resposta objetiva foi maior com o nivolumabe do que com o everolimos (25% vs. 5%, razão de chances de 5,98 [IC95%, 3,68 a 9,72],  $P < 0,001$ ). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 4,6 meses (IC 95%, 3,7 a 5,4) com nivolumabe e de 4,4 meses (IC 95%, 3,7 a 5,5) com everolimos (HR 0,88; IC 95%: 0,75 a 1,03;  $P = 0,11$ ). O nivolumabe foi melhor tolerado do que o everolimos com uma duração mediana mais longa de tratamento (5,5 meses vs 2,7 meses) e menos eventos adversos (79% vs 88%). Oito por cento dos doentes que receberam nivolumabe e 13% deste everolimus descontinuaram o tratamento como resultado de eventos adversos. O nivolumabe apresentou uma menor percentagem de eventos adversos de grau 3 ou 4 comparados com everolimus (19% vs 37%). O evento mais comum com o nivolumabe foi a fadiga (em 2% dos pacientes) e o evento mais comum com everolimos foi anemia (em 8%). Apenas 4 pacientes do grupo nivolumabe e 2 do grupo everolimos apresentaram respostas completas ao tratamento<sup>(14)</sup>.

## ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O tratamento do carcinoma de células renais foi regulamentado pela Portaria SAS/MS nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. De acordo com essa Portaria, o tratamento do carcinoma renal metastático no âmbito do Sistema Único de Saúde poderá incluir cirurgia (nefrectomia), a radioterapia externa e a quimioterapia, esta última restrita a tratamento paliativo e em casos específicos, tais como pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional adequada (ECOG 0-2). A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com interferona-alfa, interleucina-2 (citocinas), 5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina (citotóxicos), sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe (antiangiogênicos), everolimo e tensirolimo (inibidores da via de sinalização mTOR)<sup>(4)</sup>.

O financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC<sup>(4)</sup>.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos, que são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes<sup>(15)</sup>.

Os procedimentos encontram-se registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) sob as seguintes codificações<sup>(16)</sup>:

**Tabela 2. Procedimentos registrados para o tratamento do CCR no SIGTAP.**

<b>Código</b>	<b>Procedimento</b>
03.04.02.016-8	Quimioterapia do carcinoma de rim avançado
03.04.01.029-4	Radioterapia com acelerador linear de fótons e elétrons (por campo)
03.04.01.028-6	Radioterapia com acelerador linear só de fótons (por campo)
04.16.01.007-5	Nefrectomia total em oncologia
04.16.01.021-0	Nefrectomia parcial em oncologia

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

### □ NICE<sup>(17)</sup>.

Nivolumabe é recomendado, no âmbito da sua indicação, como uma opção para carcinoma de células renais avançado previamente tratados em adultos, quando a empresa fornecer o nivolumabe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente.

### □ CADTH<sup>(18)</sup>.

O comitê recomenda o reembolso do nivolumabe condicional à melhoria do seu custo-efetividade a um nível aceitável. O reembolso deve ser para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático com progressão da doença após pelo menos um tratamento sistêmico antiangiogênico prévio e com bom desempenho. O tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O comitê fez esta recomendação porque estava satisfeito de que há um benefício clínico líquido com nivolumabe quando comparado com o everolimus com base na melhoria estatisticamente e clinicamente significativa no perfil de toxicidade. Também concordou que nivolumabe está alinhado aos valores dos pacientes. O comitê concluiu que, ao preço apresentado, o nivolumabe não é custo-efetivo em indivíduos com carcinoma de células renais avançado ou metastático previamente tratado. Também notou que existe um potencial para um substancial impacto orçamental com o uso de nivolumabe.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nivolumabe é indicado para o tratamento paliativo do carcinoma de 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 do que o everolimus, menor risco de morte e foi melhor tolerado. Apesar de ser baseado em apenas um ensaio clínico randomizado, 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.



## REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society (ACS). Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003107-pdf.pdf>>. Acesso em: 09 fev. 2017.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Gruenvald V, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep; 27(suppl 5):v58-v68. PubMed PMID: 27664262. 8
3. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. Radiol Bras. 2015 May-Jun;48(3):166-74. doi: 10.1590/0100-3984.2013.1927. Review. PubMed PMID: 26185343; PubMed Central PMCID: PMC4492569. 4
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <[conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_Carcinoma-CelRenais\\_2014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf)>. Acesso em: 09 fev 2017. 2
5. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponível em: <[http://globocan.iarc.fr/Pages/burden\\_sel.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx)>. Acesso em: 10 fev. 2017.
6. Barbosa GS, Lima R, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cad. Saúde Colet., 2012, Rio de Janeiro, 20(4): 537-40. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cadsc/v20n4/v20n4a19.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2017.
7. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de saúde - TABNET. Disponível em:

<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>>. Acesso em: 10 fev. 2017.

8. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, Einarsson GV, Gudbjartsson T. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. *J Urol*. 2012 Jan;187(1):48-53. doi: 10.1016/j.juro.2011.09.025.

8. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Gruenvald V, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27(suppl 5):v58-v68. PubMed PMID: 27664262.

9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Medicamentos e hemoderivados. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. Opdivo. Bula do Profissional. Disponível em: <http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 10 fev 2017.

10. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Opdivo (Nivolumab). Approval. Label approved on 02/02/2017. Disponível em: <[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125554s024lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s024lbl.pdf)>. Acesso em: 10 fev 2017.

11. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Opdivo : EPAR - Product Information. Last update 12/01/17. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)>. Acesso em: 10 fev 2017.

12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Nivolumab. Disponível em: <[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XC17&showdescription=yes](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC17&showdescription=yes)>. Acesso em: 10 fev 2017.

13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Resultados. Tabelas Completas. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008\\_2009\\_encaa/defaulttabzip.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/defaulttabzip.shtm)>. Acesso em: 13 fev 2017

14. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators.. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665. PubMed PMID: 26406148.

15. Governo do Estado do Paraná. Secretaria da Saúde. Medicamentos Oncológicos. Disponível em: <[www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3064](http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3064)>. Acesso em: 13 fev 2017.

16. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 13 fev. 2017.

17. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. Published: 23 November 2016. Disponível em: <[nice.org.uk/guidance/ta417](http://nice.org.uk/guidance/ta417)> Acesso em: 13 fev 2017.

18. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Nivolumab (Opdivo) Metastatic Renal Cell Carcinoma - pERC Final Recommendation. Published: September 1, 2016. Disponível em: <[https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_nivolumab\\_opdivo\\_mrcc\\_fn\\_rec.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_mrcc_fn_rec.pdf)>. Acesso em: 13 fev 2017.