Nota Técnica 286437

Data de conclusão: 26/11/2024 10:29:11

Paciente

Idade: 48 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Capão do Leão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas.

Tecnologia 286437

CID: C15.8 - Neoplasia maligna do esôfago com lesão invasiva

Diagnóstico: Neoplasia maligna do esôfago com lesão invasiva.

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: EV

Posologia: nivolumabe 480 mg EV a cada 04 semanas x 12 meses.

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: Não existem alternativas para o tratamento adjuvante do câncer de esôfago na presença de doença residual após tratamento neoadjuvante. O tratamento de suporte clínico é uma alternativa disponível no SUS.

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: Atualmente, tem-se a possibilidade de alterar a ação do sistema imune do paciente para o tratamento do câncer (6). Para isso, foram desenvolvidos medicamentos que agem bloqueando receptores celulares imunossupressores. Entre eles, a proteína 1 programada para morte celular (do inglês, programmed cell death protein 1 ou PD-1). Nessa linha, o nivolumabe é um anticorpo monoclonal que age interrompendo especificamente a interação do receptor PD-1 com seus ligantes (PD-L1 e PD-L2) aumentando a ativação e a proliferação de células imunes (7).
O nivolumabe como tratamento adjuvante de pacientes com câncer de esôfago que apresentavam doença residual após tratamento neoadjuvante foi avaliado em ensaio clínico (CheckMate 577), que randomizou 794 pacientes para tratamento com nivolumabe 240 mg a cada duas semanas por 16 semanas seguido de tratamento de manutenção com nivolumabe 480 mg a cada 4 semanas por um ano ou placebo (8). A expressão do ligante 1 do receptor de morte programada não foi levada em conta para a entrada no estudo. Em termos de histologia, 71% dos pacientes eram portadores de adenocarcinoma e 29% eram portadores de carcinoma epidermóide e, em termos de localização, 60% dos tumores estavam localizados no esôfago e o remanescente estava localizado na junção gastroesofágica. Com uma mediana de acompanhamento de 24,4 meses, a mediana de sobrevida livre de doença, foi o dobro nos pacientes do grupo nivolumabe (22,4 meses versus 11 meses, hazard ratio para progressão da doença ou morte de 0,69, intervalo de confiança de 95% de 0,56 a 0,86). No momento de publicação dos resultados os dados de sobrevida global não estavam maduros. Apenas 9% dos pacientes descontinuaram o tratamento com nivolumabe e a maioria dos efeitos adversos foi classificado como grau 1 ou 2.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Nivolumabe (Opdivo®)	100mg/10mL solução injetável	48	R$ 8.399,31	R$ 403.166,88
Nivolumabe (Opdivo®)	40mg/10mL solução injetável	24	R$ 3.359,73	R$ 80.633,52
Total				R$ 483.800,40

* 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 é produzido pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Opdivo® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 40 mg/4mL ou 100 mg/10mL. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em janeiro de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de nivolumabe na condição em questão para a realidade brasileira.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico apresentou parecer favorável para o uso de nivolumabe como tratamento adjuvante de pacientes com câncer de esôfago que apresentavam doença residual após tratamento neoadjuvante (9). Segundo o comitê, o nivolumabe é clinicamente eficaz e aumenta a sobrevida livre de progressão para o cenário em discussão e, mesmo sem dados de sobrevida global, este pode ser considerado um desfecho importante para essa doença. O painel também reforçou que o tratamento deve durar um ano e que o uso por esse período beneficia os dados de custo-efetividade desta tecnologia. Essa afirmação é para esclarecer que a média de tempo de tratamento de 63 semanas do estudo CheckMate-577 foi resultado de atrasos de doses e não um aumento do seu número (8). O tratamento foi considerado custo-efetivo uma vez que sua razão incremental de custo-efetividade é provavelmente inferior à £20.000,00 por ano de vida ajustado por qualidade. Porém, cabe considerar que o fármaco é recomendado apenas dentro de acordo comercial sigiloso entre o fabricante e o sistema de saúde.
O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), publicou avaliação sobre uso de nivolumabe no tratamento adjuvante de pacientes com doença residual após tratamento cirúrgico pós-neoadjuvância (10). Esse parecer foi favorável ao reembolso dessa tecnologia para essa situação, porém ressaltando que os critérios para reembolso devem se ater exatamente àqueles do estudo CheckMate-577 ou seja, apenas para pacientes com ressecção completa, com margens negativas e com perfomance ECOG de 0 a 1. Além disso, o medicamento deveria ser fornecido com desconto por parte do fabricante.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de aproximadamente 11 meses de sobrevida livre de doença em comparação com placebo. Sem dados para avaliação de sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de nivolumabe como tratamento adjuvante de pacientes com câncer de esôfago e doença residual pós neoadjuvância baseia-se em um único estudo clínico, que demonstrou benefício em sobrevida livre de doença em relação ao placebo, no entanto, dados a respeito de sobrevida geral são ainda imaturos.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções

em saúde que não mais 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 a incorporação do tratamento em seus sistemas somente com redução de preço. 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 uma doença grave. No entanto, frente a incerteza de benefício em sobrevida geral; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela 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. Gibson MK. Epidemiology and pathobiology of esophageal cancer [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 26 de abril de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathobiology-of-esophageal-cancer
2. INCA. Tipos de câncer: câncer de esôfago [Internet]. 2022 [citado 26 de abril de 2023]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-esofago
3. American Cancer Society. Survival rates for esophageal cancer by stage [Internet]. 2023 [citado 26 de abril de 2023]. Disponível em: https://www.cancer.net/cancer-types/esophageal-cancer/statistics
4. Saltzman J, Wright C. Management of superficial esophageal cancer [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-superficial-esophageal-cancer
5. Gibson MK, Keane FK. Radiation therapy, chemoradiotherapy, neoadjuvant approaches, and postoperative adjuvant therapy for localized cancers of the esophagus [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 26 de abril de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/radiation-therapy-chemoradiotherapy-neoadjuvant-approaches-and-postoperative-adjuvant-therapy-for-localized-cancers-of-the-esophagus
6. 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.
7. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320–30.
8. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 1o de abril de 2021;384(13):1191–203.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Nivolumab for adjuvant treatment of resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer | Guidance | [Internet]. 2021 [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta746
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo (nivolumab) for the adjuvant treatment of completely resected esophageal or gastroesophageal junction cancer in patients who have residual pathologic disease following prior neoadjuvant chemoradiotherapy

(CRT) - Details (pCODR PC0253-000) [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0253-Opdivo_combined.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATESTMED6) descrevendo ser portadora de adenocarcinoma da junção esofagogástrica com diagnóstico em outubro de 2022. Foi tratada inicialmente com quimioterapia (FLOT) em maio de 2023 seguido de ressecção cirúrgica em novembro de 2023 com excelente evolução clínica. Apresentava doença residual após tratamento neoadjuvante. Nessa situação, pleiteia tratamento adjuvante com nivolumabe.
O câncer de esôfago é o oitavo câncer mais comum e a sexta causa de morte mais comum em todo o mundo. Nos Estados Unidos, estima-se que 19.260 casos de câncer de esôfago sejam diagnosticados a cada ano, e 15.530 mortes são esperadas em decorrência da doença. No Brasil, o câncer de esôfago é o sexto mais frequente entre os homens e o 15º entre as mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma (1).
O tipo de câncer de esôfago mais frequente é o carcinoma epidermoide escamoso, responsável por 96% dos casos. Outro tipo, o adenocarcinoma, vem aumentando significativamente sua incidência. A maioria dos cânceres de esôfago epidermóides está localizada na região média do esôfago. Metástases a distância para o fígado, osso e pulmão são vistas em quase 30% dos pacientes (2).
A neoplasia de esôfago tem seu prognóstico associado ao estadiamento clínico do paciente. As taxas médias de sobrevida em 5 anos são de 47% se a doença é classificada como localizada e 5% para aqueles pacientes com doença avançada ou com metástases à distância (3).
O tratamento do câncer de esôfago é multimodal, contando com diversos tipos de tratamento. Para a doença localizada, de tamanho pequeno e com baixo risco para metástase ou para aqueles pacientes com alto risco cirúrgico o tratamento pode ser feito com ressecção endoscópica (4). No entanto, a maioria dos casos se apresentam com doença com necessidade de ressecção cirúrgica sendo este o tratamento definitivo de escolha. Para pacientes com doença local grande (T3 ou T4), mas potencialmente ressecável pode ser realizado tratamento com quimioterapia em combinação com radioterapia em regime neoadjuvante com melhores resultados de sobrevida global. Para pacientes com doença de grande volume, com contra-indicação a cirurgia, pode ser realizado tratamento combinado com radioterapia e quimioterapia, este inclusive com chances de cura. Já para pacientes com doença avançada está indicado tratamento com quimioterapia paliativa (5).