Nota Técnica 297907

Data de conclusão: 07/01/2025 10:25:33

Paciente

Idade: 52 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/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 297907-A

CID: C16 - Neoplasia maligna do estômago

Diagnóstico: Neoplasia maligna do estômago.

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 240mg, EV D1 2/2 semanas por 12 ciclos OU pembrolizumabe 200 mg EV a cada 3 semanas.

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: sim, há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento do câncer de estômago. Além disso, o tratamento de suporte também 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: O nivolumabe é um medicamento do grupo das imunoterapias. Trata-se de um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 que se liga ao receptor de morte programada 1 (do inglês, programmed cell death 1 ou PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. Quando PD-1 e PD-L1 ou PD-L2 se ligam, há uma inibição da ativação do sistema imunológico, expressa pela diminuição na proliferação das células de defesa do organismo. Portanto, uma vez bloqueada esta ligação, há uma maior resposta do sistema imune ao tumor.
O tratamento de primeira linha com quimioterapia convencional em conjunto com nivolumabe para câncer gástrico, esofágico ou de junção esofagogástrica avançado, irressecável ou metastático foi testado em ensaio clínico randomizado aberto, de fase 3, no estudo chamado CheckMate 649 (9). Nesse estudo 1.581 pacientes sem expressão de HER2 e sem exposição a tratamentos prévios foram aleatoriamente designados para nivolumabe (360 mg a cada três semanas ou 240 mg a cada duas semanas) em conjunto com quimioterapia (regime que contenha oxaliplatina, leucovorina e fluoracil infusional ou capecitabina) ou quimioterapia. A expressão de PD-L1 não era critério de inclusão, porém sabe-se que 60% da população (955 pacientes) possuíam escore combinado positivo (CPS) ?5. O CPS é uma classificação que avalia o número de células positivas para PD-L1 em relação ao total de células tumorais viáveis.
Após uma mediana de acompanhamento do grupo nivolumabe de 13,1 meses e do grupo de tratamento apenas com quimioterapia de 11,1 meses o grupo de tratamento combinado apresentou melhora na sobrevida global (SG), com uma redução de 29% no risco de morte em comparação com quimioterapia (HR 0,71 [IC 98,4% de 0,59 a 0,86]; p<0,0001) e uma melhora de 3,3 meses na mediana de SG (14,4 meses [IC 95% de 13,1 a 16·2] vs 11,1 meses [10,0 a 12,1], respectivamente) em pacientes com PD-L1 CPS ?5. A proporção de pacientes vivos aos 12 meses foi numericamente maior com nivolumabe mais quimioterapia (57% [IC 95% de 53 a 62]) do que com quimioterapia apenas (46% [IC 95% de 42 a 51]). Nivolumabe mais quimioterapia também proporcionou uma sobrevida livre de progressão (SLP) superior em pacientes com PD-L1 CPS ?5, com uma redução de 32% no risco de progressão ou morte versus quimioterapia isolada (HR 0,68 [IC 98% de 0,56 a 0,81]; p <0·0001) (figura 3A). A SLP mediana foi de 7,7 meses (IC 95% de 7,0 a 9,2) com nivolumabe mais quimioterapia versus 6,05 meses (5,6 a 6,9) com quimioterapia. A estimativa de SLP em 12 meses foi de 36% (IC 95% de 32 a 41) com nivolumabe mais quimioterapia versus 22% (IC 95% de 18 a 26) com quimioterapia apenas. Para a população com CPS <1 a melhora na SG não foi significativa (HR de 0,92 com IC de 95% de 0,70 a 1,23). A incidência de toxicidade grau 3 ou 4 foi 59% (462 pacientes) no grupo de tratamento combinado e 44% (341 pacientes) no grupo de tratamento apenas com quimioterapia.
Com base nesse estudo descrito acima a medicação foi aprovada pela agência Food and Drug Administration (FDA) para todos os pacientes com câncer gástrico, esofágico ou de junção esofagogástrica avançado, irressecável ou metastático. Porém, cabe ressaltar que muitos especialistas consideram que esse medicamento deva ser reservado apenas para pacientes da população com CPS ?5 já que esta consistia na maioria dos pacientes incluídos nesse estudo

(10).
Quanto ao pembrolizumabe, este é um anticorpo monoclonal, que é um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (chamada antígeno), que se encontra em determinadas células do organismo. O pembrolizumabe bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral. Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
O uso do pembrolizumabe no câncer gástrico avançado foi avaliado pelo estudo KEYNOTE-062, um estudo de fase 3, randomizado, controlado e parcialmente cego que avaliou pacientes com câncer gástrico não tratado, localmente avançado/irressecável ou metastático com PD-L1 CPS de 1 ou superior (11). Foram acompanhados 763 pacientes, os quais foram randomizados para receber pembrolizumabe (n = 256), pembrolizumabe mais quimioterapia (n = 257) ou quimioterapia (n = 250). Após um acompanhamento mediano de 29,4 (22,0 a 41,3) meses, o pembrolizumabe não foi inferior à quimioterapia para ganho na SG em pacientes com CPS de 1 ou superior (mediana, 10,6 vs 11,1 meses; taxa de risco [HR] , 0,91; IC 99,2% de 0,69 a 1,18). A monoterapia com pembrolizumabe também não foi superior à quimioterapia em pacientes com CPS igual ou superior a 1. Pembrolizumabe prolongou a SG quando comparada com a quimioterapia em pacientes com CPS de 10 ou mais (mediana, 17,4 vs 10,8 meses; HR, 0,69; IC 95% de 0,49 a 0,97), mas essa diferença não foi testada estatisticamente. Pembrolizumabe mais quimioterapia não foi superior à quimioterapia para SG em pacientes com CPS de 1 ou mais (12,5 vs 11,1 meses; HR, 0,85; IC 95% de 0,70 a 1,03; P = 0,05) ou CPS de 10 ou mais (12,3 vs. 10,8 meses; HR, 0,85; IC 95% de 0,62 a 1,17; P = 0,16) ou para SLP em pacientes com CPS de 1 ou superior (6,9 vs 6,4 meses; HR, 0,84; IC 95% de 0,70 a 1,02; P = 0,04). As taxas de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 a 5 para pembrolizumabe, pembrolizumabe mais quimioterapia e quimioterapia foram de 17%, 73% e 69%, respectivamente (11).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Nivolumabe	100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	24	R$ 8.399,31	R$ 201.583,44
Nivolumabe	40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	12	R$ 3.359,73	R$ 40.316,76
Total	R$ 241.900,20			

Item	**Descrição**	**Quantidade**	**Valor Unitário***	**Valor Total**
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	34	R$ 15.118,81	R$ 514.039,54

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 e comercializado pela farmacêutica Bristol-Myers Squibb, sob nome comercial Opdivo®, na forma de solução injetável disponível nas concentrações de 40 mg e 100 mg. Já o pembrolizumabe é comercializado pela Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda sob o nome comercial de Keytruda®. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada 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 com cada uma das opções prescritas.
Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de nivolumabe para o tratamento de primeira linha do câncer de esôfago ou junção gastroesofágica para a realidade brasileira.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico foi favorável à incorporação do nivolumabe em associação com quimioterapia para o tratamento de primeira linha do câncer de esôfago, junção gastroesofágica e gástrico (12). No entanto, o medicamento só deve ser utilizado para pacientes com PD-L1 CPS ? 5. Concluiu-se que um grau de incerteza nos dados clínicos e de custo-efetividade era aceitável e que a estimativa de uma relação custo-efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente £ 47.170 por ano de vida ajustado pela qualidade de vida (QALY) ganho apresentada pela fabricante era plausível. Porém, cabe ressaltar que o fármaco é recomendado apenas dentro de acordo comercial, sigiloso, entre o fabricante e o sistema de saúde.
A Agência Canadense de Drogas e Tecnologias e Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH) emitiu parecer acerca da utilização de nivolumabe para pacientes com câncer gástrico avançado, irressecável ou metastático sem amplificação de HER2 (13). Nesta avaliação o nivolumabe não foi considerado custo-efetivo para uma disposição para pagar de 50.000 dólares canadenses por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) para a população indicada, em relação à quimioterapia isolada. Para essa agência seria necessário que se instituísse uma redução de 95% do preço para que essa medicação fosse considerada custo-efetiva.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: com o nivolumabe ganho de sobrevida global de 3,3 meses e ganho de aproximadamente 1,65 mês de sobrevida livre de progressão. Pembrolizumabe não se mostrou superior à quimioterapia convencional nesse contexto.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência disponível para utilização de nivolumabe em combinação com quimioterapia citotóxica como tratamento de neoplasia gástrica metastática apontam para benefício pequeno no ganho de sobrevida global e no ganho de sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer gástrico avançado, irressecável ou metastático. Não foi demonstrado benefício relevante no uso do pembrolizumabe associado à quimioterapia com relação à

quimioterapia isolada no contexto pleiteado.
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. Agência de avaliação de tecnologias de outros países não recomendou a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de 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 cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao pequeno benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na 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. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 494 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal. Diário Oficial da União, 18 de junho de 2014.

4. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. [Internet]. 10 mar. 2017 [citado em janeiro de 2021] Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-ofgastric-cancer

5. Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. Chin J Cancer. 2010 Nov;29(11):923-30.

6. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic ly mph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. World J Gastroenterol. 2011 Dec 14;17(46):5123-30.

7. Yoon, H. Initial systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.

(Acessado em 31 de maio de 2022). Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer

8. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago [Internet]. Brasília, DF; Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2018/portaria_conjunta_n3_adenocarcinoma_de_estomago-15-01-2018.pdf

9. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. julho de 2021;398(10294):27–40.

10. Yoon H. Initial systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acessado em 18 de maio de 2022)

11. Shitara K et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Oct 1;6(10):1571-1580. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370. PMID: 32880601; PMCID: PMC7489405.

12. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with platinumand fluoropyrimidinebased chemotherapy for untreated HER2-negative advanced gastric, gastrooesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma [Internet]. 2023 [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta857

13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Nivolumab (Opdivo) [Internet]. p. 21. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0259%20Opdivo%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - LAUDO10), trata-se de paciente com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, estádio IV, com metástase peritoneal, HER-2 negativo, PDL-1 CPS 7,7. Após diagnóstico, paciente iniciou quimioterapia com protocolo FOLFOX. Nesse contexto, recebeu prescrição de nivolumabe ou pembrolizumabe associado ao esquema quimioterápico vigente, e, portanto, paciente pleiteia um dos medicamentos neste processo.
O adenocarcinoma de estômago é o tipo histológico mais comum do câncer gástrico, corresponde a mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago (1). A incidência

desse tipo de tumor vem diminuindo, mas a taxa de mortalidade permanece alta. Apesar das diferenças de incidência e dos programas de detecção precoce diferentes entre o Oriente e o Ocidente, a sobrevida em 5 anos é de cerca de 30% nos países desenvolvidos e de 20% nos países em desenvolvimento (2). Este tipo de tumor pode ser subdividido em dois tipos: difuso de Lauren ou intestinal. O primeiro apresenta-se com padrão infiltrativo, com extensão submucosa e metástases precoces, acomete mais mulheres em idade jovem, do tipo sanguíneo A e está associado a pior prognóstico. O tipo intestinal apresenta-se como um tumor mais diferenciado, acomete mais homens, em especial, idosos, e evolui principalmente de lesões pré-malignas (3).
De modo geral, o câncer gástrico tem seu prognóstico e tratamento (intervenção cirúrgica e terapia medicamentosa) definidos pela localização e estadiamento do tumor, número de linfonodos ressecados e acometidos e presença de metástases. Pode apresentar-se difusamente no órgão ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção gastroesofágica, ou na porção mais distal, junto ao piloro. Diversas séries mostram que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial na porção distal podem ser curados quando o tumor tiver sido totalmente ressecado, enquanto pacientes com tumores da porção proximal podem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que iniciais (4-6).
Os objetivos principais do tratamento do câncer gástrico metastático são: paliação de sintomas, aumentar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. Para isso diversas modalidades de tratamento podem ser utilizadas, tais como radioterapia ou cirurgia para metástases sintomáticas, anticorpos monoclonais para aqueles casos com amplificação HER2, mas se baseia, principalmente, em quimioterapia. Diversas combinações de quimioterapia já foram estudadas para essa doença, sendo os principais os derivados da platina, as fluoropirimidinas e os taxanos (7).

Tecnologia 297907-B

CID: C16 - Neoplasia maligna do estômago

Diagnóstico: Neoplasia maligna do estômago

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: PEMBROLIZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: nivolumabe 240mg, EV D1 2/2 semanas por 12 ciclos OU pembrolizumabe 200 mg EV a cada 3 semanas.

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: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento do câncer de estômago. Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O nivolumabe é um medicamento do grupo das imunoterapias. Trata-se de um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 que se liga ao receptor de morte programada 1 (do inglês, programmed cell death 1 ou PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. Quando PD-1 e PD-L1 ou PD-L2 se ligam, há uma inibição da ativação do sistema imunológico, expressa pela diminuição na proliferação das células de defesa do organismo. Portanto, uma vez bloqueada esta ligação, há uma maior resposta do sistema imune ao tumor.
O tratamento de primeira linha com quimioterapia convencional em conjunto com nivolumabe para câncer gástrico, esofágico ou de junção esofagogástrica avançado, irressecável ou metastático foi testado em ensaio clínico randomizado aberto, de fase 3, no estudo chamado CheckMate 649 (9). Nesse estudo 1.581 pacientes sem expressão de HER2 e sem exposição a tratamentos prévios foram aleatoriamente designados para nivolumabe (360 mg a cada três semanas ou 240 mg a cada duas semanas) em conjunto com quimioterapia (regime que contenha oxaliplatina, leucovorina e fluoracil infusional ou capecitabina) ou quimioterapia. A expressão de PD-L1 não era critério de inclusão, porém sabe-se que 60% da população (955 pacientes) possuíam escore combinado positivo (CPS) ?5. O CPS é uma classificação que avalia o número de células positivas para PD-L1 em relação ao total de células tumorais viáveis.
Após uma mediana de acompanhamento do grupo nivolumabe de 13,1 meses e do grupo de tratamento apenas com quimioterapia de 11,1 meses o grupo de tratamento combinado apresentou melhora na sobrevida global (SG), com uma redução de 29% no risco de morte em comparação com quimioterapia (HR 0,71 [IC 98,4% de 0,59 a 0,86]; p<0,0001) e uma melhora de 3,3 meses na mediana de SG (14,4 meses [IC 95% de 13,1 a 16·2] vs 11,1 meses [10,0 a 12,1], respectivamente) em pacientes com PD-L1 CPS ?5. A proporção de pacientes vivos aos 12 meses foi numericamente maior com nivolumabe mais quimioterapia (57% [IC 95% de 53 a 62]) do que com quimioterapia apenas (46% [IC 95% de 42 a 51]). Nivolumabe mais quimioterapia também proporcionou uma sobrevida livre de progressão (SLP) superior em pacientes com PD-L1 CPS ?5, com uma redução de 32% no risco de progressão ou morte versus quimioterapia isolada (HR 0,68 [IC 98% de 0,56 a 0,81]; p <0·0001) (figura 3A). A SLP mediana foi de 7,7 meses (IC 95% de 7,0 a 9,2) com nivolumabe mais quimioterapia versus 6,05 meses (5,6 a 6,9) com quimioterapia. A estimativa de SLP em 12 meses foi de 36% (IC 95% de 32 a 41) com nivolumabe mais quimioterapia versus 22% (IC 95% de 18 a 26) com quimioterapia apenas. Para a população com CPS <1 a melhora na SG não foi significativa (HR de 0,92 com IC de 95% de 0,70 a 1,23). A incidência de toxicidade grau 3 ou 4 foi 59% (462 pacientes) no grupo de tratamento combinado e 44% (341 pacientes) no grupo de tratamento apenas com quimioterapia.
Com base nesse estudo descrito acima a medicação foi aprovada pela agência Food and Drug Administration (FDA) para todos os pacientes com câncer gástrico, esofágico ou de junção esofagogástrica avançado, irressecável ou metastático. Porém, cabe ressaltar que muitos especialistas consideram que esse medicamento deva ser reservado apenas para pacientes da população com CPS ?5 já que esta consistia na maioria dos pacientes incluídos nesse estudo (10).
Quanto ao pembrolizumabe, este é um anticorpo monoclonal, que é um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (chamada antígeno), que se encontra em determinadas células do organismo. O pembrolizumabe bloqueia a ligação entre

PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral. Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.

O uso do pembrolizumabe no câncer gástrico avançado foi avaliado pelo estudo KEYNOTE-062, um estudo de fase 3, randomizado, controlado e parcialmente cego que avaliou pacientes com câncer gástrico não tratado, localmente avançado/irressecável ou metastático com PD-L1 CPS de 1 ou superior (11). Foram acompanhados 763 pacientes, os quais foram randomizados para receber pembrolizumabe (n = 256), pembrolizumabe mais quimioterapia (n = 257) ou quimioterapia (n = 250). Após um acompanhamento mediano de 29,4 (22,0 a 41,3) meses, o pembrolizumabe não foi inferior à quimioterapia para ganho na SG em pacientes com CPS de 1 ou superior (mediana, 10,6 vs 11,1 meses; taxa de risco [HR] , 0,91; IC 99,2% de 0,69 a 1,18). A monoterapia com pembrolizumabe também não foi superior à quimioterapia em pacientes com CPS igual ou superior a 1. Pembrolizumabe prolongou a SG quando comparada com a quimioterapia em pacientes com CPS de 10 ou mais (mediana, 17,4 vs 10,8 meses; HR, 0,69; IC 95% de 0,49 a 0,97), mas essa diferença não foi testada estatisticamente. Pembrolizumabe mais quimioterapia não foi superior à quimioterapia para SG em pacientes com CPS de 1 ou mais (12,5 vs 11,1 meses; HR, 0,85; IC 95% de 0,70 a 1,03; P = 0,05) ou CPS de 10 ou mais (12,3 vs. 10,8 meses; HR, 0,85; IC 95% de 0,62 a 1,17; P = 0,16) ou para SLP em pacientes com CPS de 1 ou superior (6,9 vs 6,4 meses; HR, 0,84; IC 95% de 0,70 a 1,02; P = 0,04). As taxas de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 a 5 para pembrolizumabe, pembrolizumabe mais quimioterapia e quimioterapia foram de 17%, 73% e 69%, respectivamente (11).

Item	**Descrição**	**Quantidade**	**Valor Unitário***	**Valor Total**
Nivolumabe	100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	24	R$ 8.399,31	R$ 201.583,44
Nivolumabe	40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	12	R$ 3.359,73	R$ 40.316,76
Total	R$ 241.900,20			

Item	**Descrição**	**Quantidade**	**Valor Unitário***	**Valor Total**
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	34	R$ 15.118,81	R$ 514.039,54

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 e comercializado pela farmacêutica Bristol-Myers Squibb, sob nome comercial Opdivo®, na forma de solução injetável disponível nas concentrações de 40 mg e 100 mg. Já o pembrolizumabe é comercializado pela Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda sob o nome comercial de Keytruda®. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada 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 com cada uma das opções prescritas.
Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de nivolumabe para o tratamento de primeira linha do câncer de esôfago ou junção gastroesofágica para a realidade brasileira.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico foi favorável à incorporação do nivolumabe em associação com quimioterapia para o tratamento de primeira linha do câncer de esôfago, junção gastroesofágica e gástrico (12). No entanto, o medicamento só deve ser utilizado para pacientes com PD-L1 CPS ? 5. Concluiu-se que um grau de incerteza nos dados clínicos e de custo-efetividade era aceitável e que a estimativa de uma relação custo-efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente £ 47.170 por ano de vida ajustado pela qualidade de vida (QALY) ganho apresentada pela fabricante era plausível. Porém, cabe ressaltar que o fármaco é recomendado apenas dentro de acordo comercial, sigiloso, entre o fabricante e o sistema de saúde.
A Agência Canadense de Drogas e Tecnologias e Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH) emitiu parecer acerca da utilização de nivolumabe para pacientes com câncer gástrico avançado, irressecável ou metastático sem amplificação de HER2 (13). Nesta avaliação o nivolumabe não foi considerado custo-efetivo para uma disposição para pagar de 50.000 dólares canadenses por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) para a população indicada, em relação à quimioterapia isolada. Para essa agência seria necessário que se instituísse uma redução de 95% do preço para que essa medicação fosse considerada custo-efetiva.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: com o nivolumabe ganho de sobrevida global de 3,3 meses e ganho de aproximadamente 1,65 mês de sobrevida livre de progressão. Pembrolizumabe não se mostrou superior à quimioterapia convencional nesse contexto.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência disponível para utilização de nivolumabe em combinação com quimioterapia citotóxica como tratamento de neoplasia gástrica metastática apontam para benefício pequeno no ganho de sobrevida global e no ganho de sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer gástrico avançado, irressecável ou metastático. Não foi demonstrado benefício relevante no uso do pembrolizumabe associado à quimioterapia com relação à quimioterapia isolada no contexto pleiteado.
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. Agência de avaliação de tecnologias de outros países não recomendou a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de 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 cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao pequeno benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na 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? Não

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 494 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal. Diário Oficial da União, 18 de junho de 2014.

4. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. [Internet]. 10 mar. 2017 [citado em janeiro de 2021] Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-ofgastric-cancer

5. Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. Chin J Cancer. 2010 Nov;29(11):923-30.

6. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic ly mph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. World J Gastroenterol. 2011 Dec 14;17(46):5123-30.

7. Yoon, H. Initial systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acessado em 31 de maio de 2022). Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer

8. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago [Internet]. Brasília, DF; Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2018/portaria_conjunta_n3_adenocarcinoma_de_estomago-15-01-2018.pdf

9. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. julho de 2021;398(10294):27–40.

10. Yoon H. Initial systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acessado em 18 de maio de 2022)

11. Shitara K et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Oct 1;6(10):1571-1580. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370. PMID: 32880601; PMCID: PMC7489405.

12. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with platinumand fluoropyrimidinebased chemotherapy for untreated HER2-negative advanced gastric, gastrooesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma [Internet]. 2023 [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta857

13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Nivolumab (Opdivo) [Internet]. p. 21. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0259%20Opdivo%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - LAUDO10), trata-se de paciente com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, estádio IV, com metástase peritoneal, HER-2 negativo, PDL-1 CPS 7,7. Após diagnóstico, paciente iniciou quimioterapia com protocolo FOLFOX. Nesse contexto, recebeu prescrição de nivolumabe ou pembrolizumabe associado ao esquema quimioterápico vigente, e, portanto, paciente pleiteia um dos medicamentos neste processo.
O adenocarcinoma de estômago é o tipo histológico mais comum do câncer gástrico, corresponde a mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago (1). A incidência desse tipo de tumor vem diminuindo, mas a taxa de mortalidade permanece alta. Apesar das diferenças de incidência e dos programas de detecção precoce diferentes entre o Oriente e o Ocidente, a sobrevida em 5 anos é de cerca de 30% nos países desenvolvidos e de 20% nos países em desenvolvimento (2). Este tipo de tumor pode ser subdividido em dois tipos: difuso

de Lauren ou intestinal. O primeiro apresenta-se com padrão infiltrativo, com extensão submucosa e metástases precoces, acomete mais mulheres em idade jovem, do tipo sanguíneo A e está associado a pior prognóstico. O tipo intestinal apresenta-se como um tumor mais diferenciado, acomete mais homens, em especial, idosos, e evolui principalmente de lesões pré-malignas (3).

De modo geral, o câncer gástrico tem seu prognóstico e tratamento (intervenção cirúrgica e terapia medicamentosa) definidos pela localização e estadiamento do tumor, número de linfonodos ressecados e acometidos e presença de metástases. Pode apresentar-se difusamente no órgão ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção gastroesofágica, ou na porção mais distal, junto ao piloro. Diversas séries mostram que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial na porção distal podem ser curados quando o tumor tiver sido totalmente ressecado, enquanto pacientes com tumores da porção proximal podem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que iniciais (4-6).

Os objetivos principais do tratamento do câncer gástrico metastático são: paliação de sintomas, aumentar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. Para isso diversas modalidades de tratamento podem ser utilizadas, tais como radioterapia ou cirurgia para metástases sintomáticas, anticorpos monoclonais para aqueles casos com amplificação HER2, mas se baseia, principalmente, em quimioterapia. Diversas combinações de quimioterapia já foram estudadas para essa doença, sendo os principais os derivados da platina, as fluoropirimidinas e os taxanos (7).