Nota Técnica 348225

Data de conclusão: 15/05/2025 14:45:32

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santo Augusto/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 348225

CID: C15 - Neoplasia maligna do esôfago

Diagnóstico: Neoplasia maligna do esôfago

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: iv

Posologia: nivolumabe 240 mg - Aplicar de 14/14 dias.

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? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Estão disponíveis pelo SUS tratamentos com quimioterapia citotóxica, como por exemplo, paclitaxel, docetaxel, irinotecano, cisplatina, 5-Fluorouracil.

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 (7). 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 (8).
A eficácia e segurança do nivolumabe em pacientes com carcinoma de esôfago avançado refratário ao tratamento com quimioterapia em primeira linha foram avaliadas no estudo ATTRACTION-3 (9). Este foi um ensaio clínico randomizado, aberto, internacional, de fase III, que avaliou 419 pacientes randomizados entre nivolumabe ou quimioterapia de escolha do investigador (docetaxel ou paclitaxel). Com um seguimento mínimo de 17,6 meses, o tratamento com nivolumabe reduziu em 23% o risco de morte quando comparado à quimioterapia padrão (hazard ratio de 0,77 com intervalo de confiança de 95% de 0,62 a 0,96; P=0,019), com mediana de sobrevida global de 10,9 meses com o uso de nivolumabe versus 8,4 meses com o uso de quimioterapia. O benefício em sobrevida global ocorreu independente da expressão de PDL-1. Nas demais análises de eficácia, a taxa de resposta ao tratamento com nivolumabe foi de 19%, com duração mediana do benefício de 6,9 meses. A taxa de eventos adversos moderados a graves, decorrentes do tratamento, foi de 18% com nivolumabe, destacando-se rash, diarreia, redução do apetite e fadiga como as toxicidades apresentadas em maior frequência (9).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Nivolumabe (Opdivo®)	100 MG SOL INJ52 CT 1 FA VD INC X 10 ML		R$ 8.777,29	R$ 456.419,08
Nivolumabe (Opdivo®)	40 MG SOL INJ26 CT 1 FA VD INC X 4 ML		R$ 3.510,93	R$ 91.284,18
Total	R$ 547.703,26			

* 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 no momento de criação desta nota 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 concluiu que o nivolumabe em segunda linha de tratamento foi eficaz em aumentar a sobrevida global em 3 meses em pacientes com progressão a fluoropirimidina e platina (10). Segundo o comitê, o nivolumabe atende aos critérios de tratamento de fim da vida. Portanto, concluiu-se que um grau de incerteza nos dados clínicos e de custo-efetividade era aceitável, uma vez que nenhuma ponderação adicional para o ganho do QALY era necessária para trazer as razões de custo-efetividade incrementais mais plausíveis para a faixa aceitável. O comitê definiu que o nivolumabe é recomendado, dentro da sua autorização de introdução no mercado, para o tratamento do carcinoma espinocelular esofágico avançado, recorrente ou metastático irressecável em adultos após terapia com fluoropirimidina e platina. Porém, cabe considerar que o fármaco é recomendado apenas dentro de acordo comercial, sigiloso, entre o fabricante e o sistema de saúde.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida global de 2,5 meses a favor de nivolumabe em comparação com quimioterapia em segunda linha.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência demonstrando que o uso de nivolumabe em pacientes com neoplasia de esôfago metastática, refratária à primeira linha de quimioterapia paliativa, possui ganho de sobrevida global, porém de apenas 2,5 meses.
Além disso, o tratamento proposto apresenta, muito provavelmente, 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 tecnologia de outro país recomendaram a sua incorporação em seus sistema de saúde apenas após a redução de seu preço através de acordo comercial. 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 como o câncer de esôfago. No entanto, frente ao limitado benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação da CONITEC, 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. 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
5. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, Boku N, Chin K, Hyodo I, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. junho de 2004;15(6):955–9.
6. Jimenez P, Pathak A, Phan AT. The role of taxanes in the management of gastroesphageal cancer. J Gastrointest Oncol. dezembro de 2011;2(4):240–9.
7. 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.
8. 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.
9. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. novembro de 2019;20(11):1506–17.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Nivolumab for previously treated unresectable advanced or recurrent oesophageal cancer | Guidance | [Internet]. 2021. Disponível em: ttps://www.nice.org.uk/guidance/ta707

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório (Evento 1 - LAUDO5), trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna de esôfago do tipo carcinoma de células escamosas, estágio

clínico IV, com metástases para pleura parietal. Já submetida a tratamento em 2021 com cisplatina concomitante a radioterapia, atualmente está em tratamento com FOLFOX. Neste contexto, recebeu prescrição de nivolumabe, medicamento o qual pleiteia neste processo.

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 da doença localizada pode ser feito com cirurgia ou caso a doença seja avançada pode ser realizado com quimioterapia e radioterapia pré-operatórios (neoadjuvante) seguidos de cirurgia. Para a doença avançada, porém ainda sem lesão à distância, está indicada realização de tratamento com quimioterapia em associação com radioterapia com intenção curativa e sem necessidade de realização de cirurgia (4).

Para aqueles pacientes com doença metastática está indicado o tratamento de primeira linha com quimioterapia paliativa, que tem a intenção de aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. Para aqueles pacientes que apresentam progressão de doença, temos o tratamento em segunda linha com agente único de quimioterapia como uma opção estabelecida com base na avaliação risco-benefício (taxa de resposta de aproximadamente 20%) (5). Embora os tratamentos de segunda linha com docetaxel e paclitaxel sejam usados para os pacientes com carcinoma espinocelular esofágico avançado que progrediram após a quimioterapia de primeira linha, eles estão associados a eventos adversos hematológicos, gastrointestinais e neurológicos, assim como com baixas taxas de sobrevida (5,6)