Nota Técnica 348497

Data de conclusão: 15/05/2025 18:09:28

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Cruz do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS.

Tecnologia 348497

CID: C67 - Neoplasia maligna da bexiga

Diagnóstico: Neoplasia maligna da bexiga

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: endovenoso

Posologia: Nivolumabe 480mg - Administrar EV a cada 28 dias pelo período de 1 ano.

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: quimioterapia adjuvante, tratamento de suporte (2).

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 (3).
Um ensaio de fase 3, chamado CheckMate 274, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado, avaliou o uso de nivolumabe no câncer urotelial (4). O estudo randomizou 700 pacientes com carcinoma urotelial músculo-invasivo que foram submetidos a cirurgia radical para receber, na proporção de 1:1, nivolumabe (240 mg por via intravenosa) ou placebo a cada 2 semanas por até 1 ano. Pacientes com uso de quimioterapia neoadjuvante à base de cisplatina também entraram no estudo. Os desfechos primários avaliados foram a sobrevida livre de doença entre todos os pacientes (população com intenção de tratar) e entre pacientes com nível de expressão do ligante de morte programada 1 do tumor (PD-L1) de 1% ou mais. A sobrevida livre de recorrência fora do trato urotelial foi um desfecho secundário analisado. A mediana de acompanhamento foi de 20,9 meses (variação de 0,1 a 48,3) entre os pacientes que receberam nivolumabe e 19,5 meses (variação de 0 a 50,0) entre aqueles que receberam placebo (acompanhamento mínimo de 5,9 meses). A sobrevida livre de doença mediana foi de 20,8 meses (intervalo de confiança [IC] de 95% de 16,5 a 27,6) no grupo de nivolumabe e 10,8 meses (IC de 95% de 8,3 a 13,9) no grupo placebo na população com intenção de tratar. A porcentagem de pacientes que estavam vivos e livres de doença aos 6 meses foi de 74,9% com nivolumabe e 60,3% com placebo na população com intenção de tratar (taxa de risco para recorrência da doença ou morte de 0,70; IC 98,22% de 0,55 a 0,90; P<0,001). Entre os pacientes com um nível de expressão de PD-L1 de 1% ou mais, a porcentagem que estava viva e livre de doença aos 6 meses foi de 74,5% com nivolumabe e 55,7% com placebo (taxa de risco de 0,55; IC 98,72% de 0,35 a 0,85;P<0,001).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
NIVOLUMABE	40 MG SOL INJ26 CT 1 FA VD INC X 4 ML		R$ 3.510,93	R$ 91.284,18
NIVOLUMABE	100 MG SOL INJ52 CT 1 FA VD INC X 10 ML		R$ 8.777,29	R$ 456.419,08
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.
Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em fevereiro de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADHT), agência do Canadá, avaliou o uso de nivolumabe no tratamento adjuvante do câncer urotelial. O tratamento foi associado a uma relação custo-efetividade incremental (RCEI) de US$ 112.826,00 por QALY em comparação com o tratamento de observação. Avaliaram ainda que seria necessária uma redução de preço de pelo menos 56% para que o nivolumabe fosse custo-efetivo para um limiar de US$ 50.000 por QALY (5).
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, considerou que a análise de custo-efetividade só era relevante para situações em que a quimioterapia à base de platina era inadequada. Também consideraram que, apesar das incertezas, as estimativas de custo-efetividade para o nivolumabe nesse contexto provavelmente estariam dentro do intervalo que o NICE considerava uma utilização custo-efetiva dos recursos, desde que seja num contexto em que a quimioterapia adjuvante à base de platina não seja apropriada. As RCEI para o nivolumabe da análise variaram entre £11.259 e £13.758 por QALY ganho. No entanto, ressalta-se que foi realizado acordo comercial sigiloso com a fabricante (6).
Não foram encontradas avaliações de custo-efetividade para o contexto nacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de 10 meses na sobrevida livre da doença em relação ao tratamento com placebo

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem evidências de que o tratamento adjuvante do carcinoma urotelial com nivolumabe está associado a um aumento da sobrevida livre de doença, principalmente em pacientes com PDL-1 ? 1%. Porém, ainda não existem dados do benefício desse medicamento em desfechos de sobrevida global.
Além da incerteza sobre sobrevida geral, 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 apenas após acordo de redução de preço e quando a quimioterapia com platina não fosse adequada. 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 à 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. Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, Capoun O, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. Eur Urol. julho de 2023;84(1):49–64.
2. INCA. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [citado 19 de janeiro de 2024]. Câncer de bexiga. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/bexiga
3. DynaMed. Nivolumab [Internet]. [citado 19 de janeiro de 2024]. Disponível em: https://www.dynamed.com/drug-monograph/nivolumab
4. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 3 de junho de 2021;384(22):2102–14.
5. CADTH. Nivolumab [Internet]. [citado 23 de janeiro de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/nivolumab-1
6. NICE. Nivolumab for adjuvant treatment of invasive urothelial cancer at high risk of recurrence [Internet]. NICE; 2022 [citado 23 de janeiro de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta817

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente diagnosticada, em junho de 2024, com neoplasia de bexiga localmente avançada. Na ocasião, iniciou tratamento com gencitabina e cisplatina por 4 ciclos, apresentando progressão local de doença. Neste contexto, pleiteia tratamento com nivolumabe.
Os carcinomas uroteliais (UCs) são o sexto tumor mais comum nos países desenvolvidos. Eles podem estar localizados no trato urinário inferior (bexiga e uretra) e/ou superior (cavidades pielocalicinais e ureter). Os cânceres de bexiga (CB) representam 90-95% dos UCs, enquanto as UCs ??do trato superior são incomuns e representam apenas 5-10% das UCs com uma incidência anual estimada em países ocidentais de quase dois casos por 100 mil habitantes (1).
Dentre os fatores de risco mais importantes encontra-se o tabagismo em primeiro lugar. A exposição ocupacional aparece em segundo lugar e é responsável por cerca de 10% dos casos, sendo caracterizada por exposição a compostos químicos como aminas aromáticas e hidrocarbonetos policíclicos presentes em indústrias de corantes, tinturas e derivados de

petróleo. História prévia de irradiação pélvica e uso prévio de ciclofosfamida como agente quimioterápico também são fatores de risco (2).

O diagnóstico desse tipo de câncer pode ser incidental ou relacionado aos sintomas. O sintoma mais comum é a hematúria (70–80%). Pode estar presente também dor no flanco, devido a obstrução de coágulo ou tecido tumoral ou, menos frequentemente, crescimento local, que ocorre em aproximadamente 20–32% dos casos. Os sintomas sistêmicos denotam pior prognóstico, incluindo anorexia, perda de peso, mal-estar, fadiga, febre, suores noturnos ou tosse e podem estar relacionados ao desenvolvimento de metástases (1).

O diagnóstico é realizado a partir da cistoscopia, que pode ser feita com aparelho flexível em regime ambulatorial, com coleta de material para análise anatomopatológica. Exames de imagem são realizados com o intuito de estabelecer o estadiamento da doença, porém podem ter efeito diagnóstico em pacientes sem queixas urológicas e que façam esses exames por investigação de outras condições (2). O tratamento depende do estadiamento e pode envolver terapêuticas como cistectomia radical, que é a retirada cirúrgica da bexiga, ou outras técnicas que visam preservar a bexiga, também são utilizadas quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante, e medidas de suporte (2).