Nota Técnica 349858

Data de conclusão: 19/05/2025 15:53:17

Paciente

Idade: 69 anos

Sexo: Masculino

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 349858

CID: C15.2 - Neoplasia maligna da porção abdominal do esôfago (esôfago abdominal)

Diagnóstico: Neoplasia maligna da porção abdominal do esôfago (esôfago abdominal).

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: endovenosa

Posologia: nivolumabe 480mg - Aplicar EV a cada 21 dias por tempo indeterminado.

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. 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).
O nivolumabe em associação com quimioterapia foi avaliado no ensaio clínico randomizado aberto de fase 3 intitulado CheckMate 649 (9). Esse estudo randomizou pacientes de 29 países com adenocarcinoma gástrico, junção gastroesofágica ou esofágico não HER2-positivo, não tratados anteriormente, irresecáveis, independentemente da expressão do ligante de PD-1 (PD-L1) para três grupos de tratamento: nivolumabe (360 mg a cada 3 semanas ou 240 mg a cada 2 semanas) mais quimioterapia (capecitabina e oxaliplatina a cada 3 semanas ou leucovorina, fluorouracila e oxaliplatina a cada 2 semanas), nivolumabe mais ipilimumabe ou apenas quimioterapia. Os desfechos primários foram sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). A principal publicação desse estudo diz respeito ao tratamento com nivolumabe em associação com quimioterapia e quimioterapia isolada, já que o braço tratado com nivolumabe e ipilimumabe continua em acompanhamento. Após uma mediana de acompanhamento de 13,1 meses para nivolumabe mais quimioterapia e 11,1 meses para quimioterapia isolada o tratamento combinado de nivolumabe com quimioterapia resultou em melhoras em SG de 14,4 versus 11,1 meses (hazard ratio [HR] 0,71, intervalo de confiança de 98,4% [IC 98,4%] de 0,59 a 0,86]; P<0,0001) e melhoras em SLP de 7,7 versus 6,0 meses (HR 0,68, IC 98,4% de 0,56 a 0,81; P<0,0001) em pacientes com CPS de PD-L1 ? 5.
Porém, no apêndice do estudo temos os dados do efeito do tratamento com nivolumabe em associação com quimioterapia em comparação com quimioterapia isolada para a população com expressão de PD-L1 CPS < 1. o Para ambos os desfechos o tratamento não apresentou diferença estatisticamente significativa. A SG foi de 13,1 meses para o tratamento combinado e 12,5 meses para o tratamento com quimioterapia isolada (HR 0,92; IC95% de 0,70 a 1,23) e a SLP foi de 8,7 meses para o tratamento combinado versus 8,1 meses para o tratamento isolado (HR 0,93; IC95% de 0,69 a 1,26).
Entre todos os pacientes tratados, 462 (59%) de 782 pacientes no grupo nivolumabe mais quimioterapia e 341 (44%) de 767 pacientes no grupo quimioterapia isolada apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3-4. Os eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau mais comuns (?25%) foram náusea, diarreia e neuropatia periférica em ambos os grupos. Dezesseis (2%) mortes no grupo nivolumabe mais quimioterapia e quatro (1%) mortes no grupo quimioterapia isolada foram consideradas relacionadas ao tratamento.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Nivolumabe (Opdivo®)	100mg/10mL solução injetável	72	R$ 8.777,29	R$ 631.964,88
Nivolumabe	40mg/4mL solução	36	R$ 3.510,93	R$ 126.393,48

(Opdivo®)	injetável
Total	R$ 758.358,36

* 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 agosto 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 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 (10). 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 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) também emitiu parecer favorável para o uso do nivolumabe em associação com quimioterapia para o tratamento de primeira linha do câncer de esôfago, estômago e junção gastroesofágica desde que houvesse desconto em seu fornecimento por parte da fabricantes para que seus valores de custo-efetividade fossem melhorados (11). O painel apontou que o medicamento deveria ser fornecido com redução de preço de 95% para que sua RCEI fosse de $ 50.000 por QALY ganho e, portanto, custo-efetiva.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: para pacientes com expressão de PD-L1 CPS ? 5 o tratamento combinado de nivolumabe em associação com quimioterapia está associado a um aumento de sobrevida global de 3,3 meses em relação ao tratamento com quimioterapia isolada. Para pacientes com PD-L1 CPS < 1 o tratamento não apresentou benefícios clínicos para nenhum dos desfechos.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o tratamento com nivolumabe em combinação com quimioterapia na primeira linha de tratamento de pacientes com neoplasia de esôfago metastática está associado com aumento de sobrevida global de aproximadamente 3,3 meses.
Além desse benefício modesto, 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 sua incorporação apenas após acordo de redução de preço com a agência canadense apontando a necessidade de redução de 95% do seu 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 modesto 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. Gibson MK. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 26 de abril de 2023]. Epidemiology and pathobiology of esophageal cancer. 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. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 26 de abril de 2023]. Radiation therapy, chemoradiotherapy, neoadjuvant approaches, and postoperative adjuvant therapy for localized cancers of the esophagus. 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. 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. Lancet Lond Engl. 3 de julho de 2021;398(10294):27–40.
10. 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
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo (nivolumab) in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, for the treatment of adult patients with advanced or metastatic gastric, gastroesophageal junction or esophageal adenocarcinoma [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.cadth.ca/nivolumab-0

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta documentos médicos informando ser portadora de adenocarcinoma da junção gastroesofágica desde 15/12/2022. Realizou tratamento quimioterápico até setembro de 2023, sem resposta completa, com doença residual e sem condições de ressecabilidade cirúrgica. Exame endoscópico de março de 2024 apresenta neoplasia de esôfago médio inferior. Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com nivolumabe, a ser administrado em associação à quimioterapia.
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)