Nota Técnica 351797

Data de conclusão: 22/05/2025 12:42:06

Paciente

Idade: 41 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Portão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351797

CID: C15.9 - Neoplasia maligna do esôfago, não especificado

Diagnóstico: neoplasia maligna do esôfago, não especificado

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 240mg - aplicar IV a cada 2 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. 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).
Um ensaio clínico de fase 3, aberto (9), avaliou a eficácia de terapias com nivolumabe combinadas com quimioterapia ou ipilimumabe em comparação com quimioterapia isolada em pacientes com carcinoma de células escamosas esofágicas avançado ou metastático. Foram randomizados 970 pacientes, que foram distribuídos aleatoriamente em três grupos: (1) nivolumabe mais quimioterapia, (2) nivolumabe mais ipilimumabe, e (3) quimioterapia isolada. O nivolumabe foi administrado intravenosamente a cada duas semanas, enquanto a quimioterapia consistiu em fluorouracil e cisplatina. A terapia com ipilimumabe foi combinada com nivolumabe em doses definidas. Os desfechos primários foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão, avaliados por uma revisão central independente. A sobrevida global foi significativamente maior nos grupos que receberam nivolumabe mais quimioterapia (mediana de 13,2 meses) e nivolumabe mais ipilimumabe (mediana de 12,7 meses) em comparação com a quimioterapia isolada (10,7 meses). A hazard ratio (HR) para morte foi de 0,74 (IC 99,1%, 0,58 a 0,96) para nivolumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada (P = 0,002). Em termos de sobrevida livre de progressão, o benefício foi mais acentuado em pacientes com PD-L1 ?1%, onde a HR foi de 0,65 (IC 98,5%, 0,46 a 0,92; P = 0,002) para nivolumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada. O perfil de segurança foi consistente com os eventos adversos esperados para essas terapias. Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 47% dos pacientes no grupo de nivolumabe mais quimioterapia, 32% no grupo de nivolumabe mais ipilimumabe, e 36% no grupo de quimioterapia isolada.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
NIVOLUMABE	100 MG SOL INJ52 CT 1 FA VD INC X 10 ML		R$ 8.777,29	R$ 456.419,08
	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 em outubro de 2024 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 recomenda o uso de nivolumabe combinado com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina para carcinoma de células escamosas de esôfago avançado, recorrente ou metastático não ressecável como opção de tratamento apenas para adultos cujos tumores expressem PD-L1 ?1% e que pembrolizumabe não seja adequado (10). O nivolumabe foi considerado não custo-efetivo quando comparado diretamente ao pembrolizumabe. A análise sugeriu que o nivolumabe seria mais caro e com menor eficácia em comparação ao pembrolizumabe. No entanto, quando comparado à quimioterapia isolada, o nivolumabe apresentou resultados custo-efetivos, dentro dos critérios de custo-efetividade do NICE (inferior a £50.000 por QALY), especialmente para pacientes em que o pembrolizumabe não é uma opção viável. Isso reflete a possibilidade de extensão da sobrevida e o cumprimento dos critérios de "tratamento de fim de vida" para essa população. Além disso, houve uma negociação de preço para o fornecimento do nivolumabe, onde a empresa responsável, Bristol Myers Squibb, estabeleceu um arranjo comercial que oferece o medicamento com um desconto para o NHS (Serviço Nacional de Saúde), porém o valor do desconto é confidencial.
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: aumento na sobrevida global da ordem de 2,5 meses na comparação com quimioterapia isolada?.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade apontando que a adição de nivolumabe ao tratamento quimioterápico do carcinoma de células escamosas esofágicas metastático está associado a aumento de sobrevida global da ordem de 2,5 meses. Além disso, a taxa de descontinuação da terapia pleiteada por eventos adversos foi de 47%.

Além do benefício modesto e da elevada intolerância, o tratamento proposto tem perfil de custo-efetividade desfavorável - 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 em seu sistema de saúde apenas com condicionantes clínicos e/ou 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 da paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e impactante na expectativa de vida 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. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathobiology-of-esophageal-cancer
2. INCA. Tipos de câncer: câncer de esôfago [Internet]. 2022 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. 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. 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. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380. PMID: 35108470.
10.National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy for untreated unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma [Internet]. 2023. Disponível em:

https://www.nice.org.uk/guidance/ta865
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: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, LAUDO8), a parte autora foi diagnosticada com carcinoma epidermóide de esôfago com metástase pulmonar, estágio clínico IV, em 2024 através de biópsia endoscópica. Iniciou quadro clínico com disfagia progressiva e perda ponderal, sendo realizado investigação com endoscopia digestiva alta e tomografia de tórax e abdômen. Exames de imagem demonstraram lesões pulmonares compatíveis com metástase pulmonar. 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)