Nota Técnica 377804

Data de conclusão: 18/07/2025 14:34:07

Paciente

Idade: 40 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: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 377804

CID: C16 - Neoplasia maligna do estômago

Diagnóstico: C16 Neoplasia maligna de 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: nivolumabe 10 mg/ml Aplicar dose fixa de 240 mg (2 frascos de 10 ml +

1 frasco de 4 ml) intravenoso

Posologia: nivolumabe 10 mg/ml Aplicar dose fixa de 240 mg (2 frascos de 10 ml + 1 frasco de 4 ml) intravenoso a cada 14 dias, por prazo indefinido

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. 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 (7).
O nivolumabe em associação com quimioterapia foi avaliado no ensaio clínico randomizado multicêntrico aberto de fase 3 intitulado CheckMate 649 (8). O referido estudo incluiu pacientes com adenocarcinoma gástrico, junção gastroesofágica ou esofágico que não apresentassem HER2-positivo e não tratados anteriormente (com exceção de quimioterapia adjuvante, neoadjuvante, radioterapia, e/ou quimiorradioterapia) apresentando doença irressecável, independentemente da expressão do ligante de PD-1 (PD-L1). Os pacientes foram randomizados 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 e sobrevida livre de progressão. A primeira publicação do estudo incluiu apenas os resultados dos braços nivolumabe e quimioterapia e quimioterapia isolada e, apesar de incluir pacientes independentemente da expressão PD-L1, os resultados foram para pacientes com expressão PD-L1 ? 5. Após uma mediana de acompanhamento de 13,1 meses para nivolumabe mais quimioterapia e 11,1 meses para quimioterapia isolada, pacientes tratados com a combinação de nivolumabe e quimioterapia apresentaram sobrevida global 3,3 meses superior em comparação à quimioterapia isolada (14,4 versus 11,1 meses; hazard ratio [HR] 0,71, intervalo de confiança [IC] de 98,4% de 0,59 a 0,86; P<0,0001). Para a sobrevida livre de progressão o grupo combinação foi superior em 1,6 meses (7,7 versus 6,1 meses; HR 0,68, IC 98,4% 0,56 a 0,81; P<0,0001). O apêndice do estudo apresentou 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 < 1. Considerando a população sem expressão do PD-L1, ambos os desfechos o tratamento não apresentaram diferença estatisticamente significativa. A sobrevida global foi de 13,1 meses para o tratamento combinado e 12,5 meses para o tratamento com quimioterapia isolada, com uma diferença de apenas 6 meses entre os tratamentos (HR 0,92; IC95% de 0,70 a 1,23). Na sobrevida livre de progressão, a diferença também foi de apenas 6 meses (8,7 versus 8,1; respectivamente; HR 0,93; IC 95% de 0,69 a 1,26) (8).
Na análise dos eventos adversos foram consideradas todas as expressões PD-L1. Entre os pacientes tratados, 462 (59%) de 782 pacientes no grupo nivolumabe e quimioterapia e 341 (44%) de 767 pacientes no grupo quimioterapia isolada apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento de graus 3 e/ou 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 (8).

A publicação mais atual do estudo (2024) apresentou os dados de eficácia e segurança de 3 anos de acompanhamento (9). A mediana de acompanhamento foi de 47,4 meses no grupo combinação e 47,3 meses no grupo quimioterapia isolada. Os resultados novamente focaram nos dados de pacientes com expressão PD-L1, escore combinado positivo (CPS) ? 5. No tempo mínimo de acompanhamento de 36,2 meses, a sobrevida global foi a mesma do acompanhamento anterior, com superioridade da combinação em 3,3 meses (14,4 vs 11,1 meses; respectivamente; para combinação e quimioterapia isolada; HR 0,70; IC 95% de 0,61 a 0,81). A sobrevida livre de progressão da doença no grupo combinação foi 2,2 meses superior ao grupo quimioterapia isolada (8,3 vs 6,1 meses; respectivamente; HR 0,70; IC 95% de 0,60 a 0,81). Ainda, de forma similar à análise primária, os resultados de sobrevida global para pacientes com expressão PD-L1 < 1 (disponíveis apenas no apêndice) mostraram que não houve diferença significativa entre os grupos de tratamentos para essa população (13,1 vs 12,5 meses; HR 0,95; IC 95% de 0,75 a 1,24). Não houve diferença significativa entre os grupos na avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (9).

A análise recente de segurança, também para todos os pacientes, reporta que a mediana de duração de tratamento foi de 6,8 meses no grupo nivolumabe e quimioterapia (variação de 0,1 a 57,7) e de 4,9 no grupo quimioterapia isolada (variação de 0,0 a 55,2 meses). Eventos adversos de qualquer grau ocorreram em 95% dos pacientes do grupo combinação e 89% no grupo quimioterapia isolada. Não foram reportadas novas mortes relacionadas ao tratamento ao longo do acompanhamento adicional (9).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Nivolumabe (Opdivo®)	100mg/10mL solução injetável	54	R$ 8.780,24	R$ 474.132,96
Nivolumabe (Opdivo®)	40mg/4mL solução injetável	27	R$ 3.512,11	R$ 94.826,97
Total	R$ 568.959,93			

* 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 junho 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 avaliação de custo-efetividade realizada pela CONITEC para o uso de nivolumabe no tratamento de indivíduos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, foi conduzida por meio de uma análise de sobrevida particionada, com horizonte temporal lifetime, utilizando como comparador o uso exclusivo de quimioterapia (10). Nessa análise, observou-se que a associação de nivolumabe à quimioterapia apresentou maior efetividade incremental em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV) ganhos. No entanto, também foi identificado um maior custo incremental, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 1,5 milhão por AVAQ e R$ 948 mil por AV, valores considerados acima do limiar de custo-efetividade estabelecido pela CONITEC. A incorporação do nivolumabe no SUS resultaria em um impacto orçamentário estimado de R$ 70 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 404 milhões no quinto ano, totalizando R$ 1 bilhão em cinco anos. Embora a empresa fabricante da tecnologia tenha apresentado, durante a consulta pública, uma proposta de redução de 25% no preço do medicamento, a RCEI e o impacto orçamentário permaneceram elevados, mantendo-se, assim, a recomendação de não incorporação ao SUS.
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 (11). No entanto, o medicamento só deve ser utilizado para pacientes com PD-L CPS ? 5. Concluiu-se que um grau de incerteza nos dados clínicos e de custo-efetividade era aceitável e que a estimativa de uma 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 (12). 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: 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 e de sobrevida livre de progressão de 2,2 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 Recomendada

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual,

entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. 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 estômago metastática está associado com aumento de sobrevida global de aproximadamente 3,3 meses.
Além desse benefício modesto, o esquema terapêutico pleiteado apresenta, segundo avaliação da CONITEC, 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; ao perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na recomendação de não incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.
A respeito do eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído, restam incertezas clínicas. Não há estudos ou evidências científicas sobre tal situação. O principal risco com a suspensão do tratamento fornecido através de antecipação de tutela é o de progressão da doença. No entanto, este risco também existe na vigência do tratamento, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que eventual progressão da doença ou período de remissão seja inequivocamente causada pelo tratamento. Por fim, não identificamos necessidade de suspensão gradual da medicação.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. INCA. Estimativa 2023 - Incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA CONJUNTA No 03, DE 15 de JANEIRO de 2018 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/portaria_conjunta_n3_adenocarcinoma_de_estomago-15-01-2018.pdf
3. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer - UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer
4. 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. novembro de 2010;29(11):923–30.

5. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. World J Gastroenterol. 14 de dezembro de 2011;17(46):5123–30.
6. Yoon HH. Initial systemic therapy for metastatic esophageal and gastric cancer - UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer
7. 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.
8. 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.
9. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. J Clin Oncol. 10 de junho de 2024;42(17):2012–20.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 999: nivolumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025.
11.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. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta857
12.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: A parte autora, com 38 anos de idade, possui diagnóstico de neoplasia maligna de estômago, estágio clínico IV por carcinomatose peritoneal irressecável. O diagnóstico foi em fevereiro de 2023 com doença localmente avançada (Evento 1, OUT16). Realizou tratamento neoadjuvante com FLOT (fluorouracil, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel) por 4 ciclos de fevereiro a abril de 2023. Foi submetida a gastrectomia total em maio de 23 e, posteriormente, realizou mais 4 ciclos de FLOT de junho a agosto de 2023. Em janeiro de 2024 teve progressão peritoneal. Segundo laudo datado em 18 de janeiro de 2024 (Evento 1, LAUDO6), a paciente apresenta neoplasia maligna do tipo adenocarcinoma difuso, HER2 negativo, estável para microssatélite, e com expressão de PD-L1 CPS = 15% (Evento 1, EXMMED11). Teve tutela de urgência deferida (Evento 17, DESPADEC1) para nivolumabe em janeiro de 2024 e iniciou seu uso associado com FOLFIRI (leucovorina, fluorouracil e irinotecano) em 22 de janeiro de 2024. A partir disso, segundo laudo mais recente de 23 de abril de 2025 (Evento 102, LAUDO4), apresentou benefício clínico com resolução dos sintomas de dor, inapetência e perda de peso, com resposta radiológica importante. Após completar 12 ciclos de tratamento (6 meses) e devido a resposta clínica e não evidência de doença em atividade, descalonou o tratamento quimioterápico, passando a fazer uso de capecitabina oral

associada a nivolumabe a partir de 16 de julho de 2024. Em janeiro de 2025, apresentou progressão da doença de forma oligossintomática, voltando a utilizar o esquema FOLFIRI, associado a nivolumabe. Assim, apresentou nova melhora clínica e resposta laboratorial. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com nivolumabe a ser utilizado em associação com FOLFIRI.

O adenocarcinoma de estômago (ou câncer gástrico) 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, correspondendo a 7,5% das mortes por câncer em homens e 4,7% em mulheres (1). O adenocarcinoma de estômago divide-se em dois tipos: difuso de Lauren e intestinal. O tipo difuso de Lauren está associado a um pior prognóstico, apresenta padrão infiltrativo, com extensão submucosa e metástases precoces, acometendo mais mulheres em idade jovem, do tipo sanguíneo A. O tipo intestinal apresenta-se como um tumor mais diferenciado, que acomete mais homens, principalmente idosos, e evolui principalmente de lesões pré-malignas (2).

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 (3–5).

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 (6).