

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM Juiz de Direito Dr Francisco Lacerda Figueiredo

**PROCESSO Nº.:** 50089090220228130433

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

**COMARCA:** Montes Claros

#### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** V. R. R.

**IDADE:** idade não informada

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento Avelumabe 700mg

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: C 67

**FINALIDADE/INDICAÇÃO:** Tratamento de carcinoma de bexiga

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 42.381

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2022.0002811

#### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informação sobre o medicamento Avelumabe 700mg a cada 15 dias

#### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos, datados de 28/03/2022. trata-se de VRR, idade não informada, com diagnóstico em 07/10/21 de câncer de bexiga (AP com inumohistoquímica carcinoma urotelial invasivo de alto grau) metastático para linfonodos parálíticos. Recebeu tratamento com quimioterapia paliativa de 1a linha, Carboplatina e Gencitabina de 03/12/21 a 18/02/2022, com resposta parcial ao tratamento. Tc de abdome de controle de 14/02/2022 mostrando redução dos linfonodos retroperitoneais para-aortico, pericaval, iliacas externas, com ate 6,3mm (media 11,7mm). Provável espessamento irregular na parede lateral esquerda da bexiga, com efeito obstrutivo do meato ureteral distal, promovendo moderada dilatação ureteral esquerda a montante. Solicitado imunoterapia de manutenção com Avelumabe na dose de de 10mg/kg a cada 15 dias ate progressão da doença.

O Cancer de bexiga é o 4º tumor de maior incidência em homens e a 9ª causa de mortalidade por câncer em homens. Podem **ocorrer em qualquer idade e sexo e sua incidência aumenta diretamente com a idade, mas seu diagnóstico é mais freqüente nos homens que nas mulheres, na 6ª e 7ª décadas de vida.** Raramente é um achado incidental em autópsias, sugerindo que, em algum momento de sua história natural, se manifestarão clinicamente e serão diagnosticados. **Mais de 90% dos casos de câncer de bexiga consistem de tumores derivados de células transicionais, sendo chamados de cancer urotelial de bexiga, 3 a 7% são carcinoma de células escamosas e os adenocarcinomas menos de 2%.** Sua ocorrência está associada à exposição ocupacional a aminas aromáticas e a substâncias químicas orgânicas em uma série de atividades profissionais, e em tabagista, já que a as aminas aromáticas estão presentes na fumaça de cigarros. **Tabagistas** apresentam incidência de **câncer de bexiga até quatro vezes maior que não-fumantes**, e a redução de risco leva até 20 anos para retornar aos níveis de um não-tabagista após a cessação do hábito. Consumo de grandes quantidades do **analgésico fenacetina por longo tempo, também está associado a maior risco de desenvolvimento de câncer de bexiga**, assim como a ciclofosfamida e radioterapia pélvica. Os carcinomas de células escamosas se associam à irritação crônica por cálculo, cateter vesical permanente, infecção urinária ou a infecção crônica por *Schistosoma haematobium* e o adenocarcinoma à irritação crônica, como em extrofia vesical, podendo também se originar no úraco.

**A sintomatologia envolve hematúria, micro ou macroscópica, indolor e intermitente, que é o sintoma e o sinal mais comum em pacientes com diagnóstico de tumor de bexiga, principalmente em pacientes acima de 50 anos. Sintomas irritativos do trato urinário inferior, como polaciúria, urgência e disúria, constituem a segunda apresentação mais freqüente de câncer de bexiga, estando especialmente associados a carcinoma *in situ* (CIS) ou em estágios mais avançados da**

doença. O diagnóstico inequívoco é feito por cistoscopia, com biópsia. Cistoscopia é a conduta padrão no diagnóstico e acompanhamento do câncer de bexiga e se acompanha da biópsia e citologia. Vale ressaltar que, a cistoscopia convencional não detecta cerca de 25% de tumores pequenos, inclusive Cis. A citologia oncológica urinária, muito utilizada para o acompanhamento, é um método que apresenta alta sensibilidade para tumores de alto grau, porém ainda com baixo poder diagnóstico para tumores de baixo grau, não sendo recomendado seu uso para screening em populações sob risco. Tem facilidade de coleta, não é invasiva e tem especificidade extremamente elevada (94%). Até o momento, o uso de marcadores moleculares urinários não se mostrou superior à combinação de cistoscopia e citologia. 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. A ultra-sonografia abdominal apresenta alta sensibilidade na detecção de tumores vesicais com mais de 0,5 cm, sendo de utilidade por seu baixo custo e por não ser invasiva. Urografia excretora é indicada em pacientes de alto risco. Caso de diagnóstico de invasão muscular, deve-se realizar o estadiamento clínico por imagem para definir prognóstico e indicação do tratamento. A ressonância magnética nuclear (RMN) tem boa acurácia para definir estadiamento T (até 96%) sendo superior à tomografia computadorizada (TC) para avaliação de partes moles na pelve em cerca de 30% das vezes. A tomografia computadorizada (TC) é superior para definir melhor as relações anatômicas dos órgãos e as lesões com infiltração grosseira da gordura perivesical (a partir das lesões pT3b). Além disso, a TC é o exame de eleição para avaliação do trato urinário superior e presença de metástases viscerais abdominais. O comprometimento linfonodal não pode ser definido com exatidão, pois nem a RMN ou TC têm sensibilidade / especificidade suficientes para detectar linfonodos comprometidos. Nem

todo linfonodo positivo no exame de imagem terá comprovação patológica. **O estadiamento deve incluir imagem do pulmão e abdome, preferencialmente com tomografia. Avaliação óssea e de sistema nervoso central só devem ser realizadas na presença de sintomas, e inclui cintilografia óssea e RMN.**

**Tratando-se de doença localizada, os pacientes são divididos em dois grandes grupos: os que apresentam doença muscular não invasiva (Ta, T1, Tis) e os que apresentam doença músculo-invasiva (T2, T3, T4) em relação às camadas histológicas da parede vesical. Essa informação é de suma importância para classificação de prognóstico e risco de recorrência. Considera-se tumor músculo-invasivo quando a lesão ultrapassa a camada da lâmina basal e penetra a muscular própria, o que define o estadiamento pT2 do TNM.**

**O câncer de bexiga é uma neoplasia extremamente complexa e que pode se desenvolver por diferentes. Sua evolução depende de fatores como o grau histológico, estadiamento, multifocalidade, tamanho e aspecto endoscópico do tumor, presença de Cis e tempo de recidiva após o tratamento. Outros fatores importantes são: invasão linfovascular, idade, ploidia tumoral, marcadores tumorais, perfuração vesical durante a ressecção transuretral da bexiga e invasão prostática. Como regra geral, quanto mais profunda a invasão da parede vesical e mais indiferenciado o tumor, pior é o prognóstico. Quanto à diferenciação celular, o grau 3, que é o mais indiferenciado, tem maior chance de recorrência, progressão e maior índice de mortalidade.**

**O tratamento padrão do tumor de bexiga independentemente do T, sempre envolve cirurgia seguida de quimioterapia, com variação da técnica cirúrgica conforme o estágio da doença. A ressecção transuretral (RTU) é o procedimento padrão para diagnóstico, estadiamento e tratamento do carcinoma urotelial não invasivo. Uma**

segunda RTU deve ser considerada, caso se suspeite de uma ressecção incompleta, ou quando o patologista não descrever músculo nas amostras, na presença de tumores superficiais ou de alto grau. Como estes tumores apresentam alta probabilidade de recorrência e progressão, é necessário terapia intra-vesical adicional no pós-operatório da RTU, não existindo consenso sobre os esquemas, dose intervalos de uso das drogas. Já o carcinoma urotelial invasivo de bexiga é considerada uma doença potencialmente letal, por isto requer tratamento agressivo, pois menos de 15% dos pacientes sobrevivem dois anos, se não tratados. Nestes casos os objetivos do tratamento são a prevenção de recorrência local ou distante e oferecer sobrevida longa, com boa qualidade de vida. A cistectomia radical que envolve linfadenectomia pélvica permanece como a opção de escolha para tumor de bexiga com invasão da camada muscular. As taxas de sobrevida global (SG) e livre de doença (SLPD) relacionam-se significativamente com o estadio patológico e a condição dos linfonodos pélvicos. A cistectomia radical em pT2-pT3a, com linfonodos negativos, apresenta uma SLPD em 5 e 10 anos, nas melhores séries, de 85% e 82%, respectivamente. Já nos pT3b e pT4, as SLPD caem para 58% e 55%, respectivamente, e, havendo linfonodos comprometidos, para 35% e 34%. Nos casos de doença loco-regional ou metastática, o tratamento pode ser indicado com finalidade paliativa. A associação da cistectomia radical a esquemas de quimioterapia combinada que têm por base a cisplatina apresenta uma alta taxa de resposta. Assim a quimioterapia tem sido usados em doença avançada e sua aplicação antes (neoadjuvante) ou após (adjuvante) a cistectomia objetiva melhorar os índices de recidiva local e sobrevida. As vantagens da quimioterapia neoadjuvante são possibilidade de tratar as micrometástases, a avaliação objetiva da quimiossensibilidade do tumor, a administração de citostáticos na ausência da morbidade pós-operatória e o potencial de rebaixar o

estadiamento tumoral. Nos casos de resposta completa (pT0), há aumento da SG. Tem se tornado cada vez mais frequente para **tentar melhorar os resultados da cistectomia e possui nível I de evidência para a sua adoção**. A possibilidade de tratar a doença micrometastática mais precocemente e ofertar quimioterapia num momento em que o paciente está mais apto a tolerar o tratamento tem tornado seu emprego no pré-operatório mais usual. O receio de piorar o resultado por provável retardo da cistectomia não se comprovou em estudos clínicos, nem foi demonstrada a possibilidade de maior morbidade no pós-operatório. **Existe uma tendência, a oferecer quimioterapia adjuvante a pacientes com T3-T4 e/ou N+, considerando-se a faixa etária, a condição física geral, as funções cardiovascular e renal e o desejo do paciente**. Apesar das revisões mostrarem tendência de melhor sobrevida livre de recorrência, nenhum estudo demonstrou ganho de SG satisfatório. Não existe consenso sobre o benefício em oferecer quimioterapia adjuvante ou introduzir a quimioterapia somente na comprovação de doença metastática. A quimioterapia neoadjuvante tem indicação particular em casos de **doença localmente avançada, como tentativa para viabilizar a cistectomia**. A quimioterapia citotóxica é a única modalidade terapêutica capaz de prolongar a sobrevida dos pacientes portadores de câncer de bexiga metastático. O tratamento combinando metotrexate, vinblastina, e doxorubicina, associado a cisplatina (MVAC), produz taxa de resposta de 72%, acarretando sobrevida mediana em torno de 13 meses, sendo que somente 4% dos pacientes alcançam sobrevida em 5 anos. A desvantagem desse esquema é a alta taxa de toxicidade, que inclui vômitos, mucosite e neutropenia febril, acarretando 3% de mortalidade. A presença de metástases viscerais, em pulmões, fígado e ossos, juntamente com índice Karnofsky abaixo de 80%, são fatores preditivos de baixa resposta e menor sobrevida com tratamento com MVAC. Esquema de quimioterapia de gencitabina e cisplatina (GC) foi comparado ao MVAC em estudo randomizado que

**mostrou melhor perfil de toxicidade com mesma sobrevida na avaliação de longo prazo (SG de de 14,8 meses *versus* 13,8 meses, para MVAC e GC). Devido à menor toxicidade, o GC tem sido o esquema preferencial no tratamento do câncer de bexiga. Deve-se ressaltar, entretanto, que este estudo foi desenhado para detectar superioridade do GC e não equivalência entre ambos. O estudos envolvendo o uso de gencitabina intravesical são de baixa evidência, não existindo segurança para seu uso. Nos casos de doença loco-regional ou mtretanto a sobrevida livre de progressão da doença e a sobrevida global (SG) são limitadas pela resistência a quimioterapia.**

**As SG e SLPD relacionam-se significativamente com estadio patológico e condição dos linfonodos pélvicos, havendo linfonodos comprometidos, a SG e SLPD são é a 35% e 34% respectivamente. Estima-se que 50% dos pacientes com lesão músculo invasiva submetidos à cistectomia radical apresentam recorrência da doença à distância ou local e 10-15% já apresentam metástase no momento do diagnóstico. Nos casos de doença loco-regional ou metastática, o tratamento pode ser indicado com finalidade paliativa. Existe uma tendência, a oferecer quimioterapia adjuvante a pacientes com T3-T4 e/ ou N+, considerando-se a faixa etária, a condição física geral, as funções cardiovascular e renal e o desejo do paciente. Apesar das revisões mostrarem tendência de melhor sobrevida livre de recorrência, nenhum estudo demonstrou ganho de SG satisfatório. Não existe consenso sobre o benefício em oferecer quimioterapia adjuvante ou introduzir a quimioterapia somente na comprovação de doença metastática. O Consenso Brasileiro em carcinoma urotelial músculo invasivo e metastático recomenda terapia adjuvante para pacientes T3-T4 e/ou pN+ que não receberam tratamento neoadjuvante (recomendação com grau de evidencia 1C). A quimioterapia citotóxica é a única modalidade terapêutica capaz de prolongar a sobrevida dos**

**pacientes portadores de câncer de bexiga metastático, sendo a cisplatina a opção de primeira linha, já que seu uso duplica a taxa de SG de pacientes com a forma avançada. O tratamento combinando metotrexate, vinblastina, e doxorrubicina, associado a cisplatina (MVAC), produz taxa de resposta de 72%, acarretando sobrevida mediana em torno de 13 meses, sendo que somente 4% dos pacientes alcançam sobrevida em 5 anos. A desvantagem desse esquema é a alta taxa de toxicidade, que inclui vômitos, mucosite e neutropenia febril, acarretando 3% de mortalidade. A presença de metástases viscerais, em pulmões, fígado e ossos, juntamente com índice Karnofsky abaixo de 80%, são fatores preditivos de baixa resposta e menor sobrevida com tratamento com MVAC. Nos casos de doença loco-regional ou metastática a SLPD e SG são limitadas pela resistência a quimioterapia. Regimes à base de carboplatina para pacientes que são candidatos à quimioterapia combinada, mas que não podem receber cisplatina (por exemplo, devido a disfunção renal, neuropatia, perda auditiva grave ou insuficiência cardíaca), tem a recomendação de usar a combinação de gencitabina mais carboplatina (GCa), assim como em pacientes com doença sintomática ou volumosa, nos quais é necessário tratamento imediato com quimioterapia citotóxica. No geral paciente com história de quimioterapia neoadjuvante com um regime à base de cisplatina seguido de cistectomia e que apresentam uma resposta patológica insatisfatória, recomenda-se o acompanhamento (Evidencia grau 2B). A evidência para o uso de quimioterapia adjuvante nesta população ainda é limitada. Os resultados de um estudo observacional mostraram um benefício de SG de 5 meses em uma coorte de pacientes pT3/T4 e/ou pN+ com neoadjunate e cistectomia radical. A imunoterapia oferece uma opção adicional para pacientes que progridem após o tratamento de primeira linha. Ao contrário da terapia de primeira linha, a resposta à imunoterapia como terapia de segunda linha não depende da expressão de PD-L1. O tratamento de**

segunda linha preferencial após falha da quimioterapia com terapia à base de platina como tratamento de primeira linha, independentemente do status de FGFR, é a imunoterapia (consenso, LE:1b GR:A). Pembrolizumabe é a imunoterapia preferida (consenso, LE:1b GR:A) porque é a única com estudo de fase III mostrando benefício significativo, com SG mais longa (10,3 meses versus 7,4 meses com quimioterapia) e qualidade de vida melhorias.

Atualmente o **imunoterápico Avelumabe, droga inibidora do PD-L1, é sugerida como droga de manutenção para pacientes com câncer de bexiga avançado** (independentemente do status do tumor PD-L1) **que não progridem** (ou seja, atingem uma resposta objetiva ou doença estável) após quimioterapia à base de platina e são elegíveis para receber imunoterapia com inibidor de checkpoint. Esta droga é administrada em uma dose fixa de 800 mg a cada duas semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável após 4 a 10 semanas do término da terapia e terem resposta confirmada ou doença estável nas imagens radiográficas. **Os resultados do estudo clínico de fase III JAVELIN, citado pela médica assistente do caso, são a base para esta indicação. Com base nos dados deste estudo a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o avelumabe para terapia de manutenção em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que não progrediu na quimioterapia inicial à base de platina e o Consenso Brasileiro, também sugere seu uso como terapia de manutenção. O estudo JAVELIN Bladder 100 trata-se de estudo clínico de fase III, que abordou 700 pacientes com câncer de bexiga urotelial metastático ou irressecável localmente avançado que apresentaram uma resposta objetiva (ou seja, resposta completa ou parcial) ou doença estável após quatro a seis ciclos de gencitabina mais platina quimioterapia baseada foram aleatoriamente designados para avelumab de manutenção e melhores cuidados de suporte) ou**

**melhores cuidados sozinhos sozinho. O estudo incluiu um subconjunto de 358 pacientes (51%) com tumores positivos para PD-L1 identificados usando um ensaio específico. Nos resultados preliminares, acompanhamento médio de aproximadamente 39 meses, a adição de avelumabe aos melhores cuidados melhorou a SG em toda a população do estudo (SG de três anos 36 versus 30%, mediana 24 versus 15 meses, HR 0,76, IC 95% 0,63 -0,92) e naqueles com tumores positivos para PD-L1 (três anos SG 45 versus 35 por cento, mediana 31 versus 19 meses, HR 0,69, IC 95% 0,52-0,90. Avelumabe também melhorou a SLPD sobre os melhores cuidados em ambos os grupos (SLPD de três anos 16 versus 5%, mediana de 6 versus 2 meses, HR 0,54, IC de 95% 0,46-0,65 em toda a população do estudo; SLPD de três anos (22 versus 6%, mediana 8 versus 3 meses, HR 0,46, IC 95% 0,36-0,59) naqueles com tumores positivos para PD-L1. O benefício de SG da manutenção com avelumabe ainda foi mantido, apesar de uma alta proporção de pacientes tratados com melhores cuidados receberem terapia subsequente (72%), mais comumente inibidores de PD-1 ou PD-L1 (53%). Em resultados preliminares de uma análise de subgrupo, a adição de avelumabe aos melhores cuidados de suporte melhorou a SG em pacientes tratados com GC (25 versus 17 meses, HR 0,69, IC 95% 0,51-0,94) e GCa (20 versus 13 meses, HR 0,66, IC 95% 0,47-0,91). Dados preliminares também sugerem que o avelumabe tem um benefício de SG independente do número de ciclos de quimioterapia recebidos. Embora este estudo tenha demonstrado que a utilização do Avelumabe de manutenção após quimioterapia baseada em platina em pacientes com câncer de bexiga metastático, quando comparado a cuidados de suporte o impacto real no melhor cenário aumentou, em média, 8 meses (24 X 15 meses) e de 4 meses na SLPD a mais do que as pessoas que receberam apenas os melhores cuidados de suporte, com melhor performance nos PD-L1, aumento de 12 meses na SG e 5 meses na SGLP. Entretanto as pessoas tratadas com avelumabe**

tiveram mais efeitos colaterais do que aquelas não tratadas com avelumabe, presentes em 98%. Os efeitos colaterais comuns com avelumabe incluíram cansaço persistente, coceira na pele, infecção do trato urinário e diarreia, sendo os de grau 3 ou mais em 47,4%. O próprio trabalho conclui que o uso de avelumabe na terapia de manutenção se comparado as melhores práticas suportivas em pacientes com cancer urotelial em pacientes que não apresentam progressão da doença com a quimioterapia de 1a linha prolonga a SG, sem entretanto citar que o mesmo é considerado padrão ouro. Apesar da significância estatística em números de pacientes que tiveram um aumento da SG, podemos claramente observar que este aumento se restringe a meses, não impactando na história/evolução natural da doença. Estudos demonstram que a adição de manutenção de avelumabe ao tratamento de suporte em pacientes com cancer urotelial que não progrediram com quimioterapia contendo platina de primeira linha prolongada SG, mas com um efeito relativamente mínimo na qualidade de vida a um custo de se pagar de US\$150.000/QALY e não sendo custo efetivo em toda a população

**Conclusão:** paciente de idade não informada, com diagnóstico em 07/10/21 de câncer de bexiga (AP com imunohistoquímica carcinoma urotelial invasivo de alto grau) metastático para linfonodos paralíticos. Tratamento com quimioterapia paliativa de 1a linha, Carboplatina e Gencitabina de 03/12/21 a 18/02/2022, com resposta parcial ao tratamento. Tc de abdome de controle de 14/02/2022 mostrando redução dos linfonodos retroperitoneais para-aortico, pericaval, iliacas externas, com ate 6,3mm (media 11,7mm). Provável espessamento irregular na parede lateral esquerda da bexiga, com efeito obstrutivo do meato ureteral distal, promovendo moderada dilatação ureteral esquerda a montante. Solicitado imunoterapia de manutenção com Avelumabe na dose de de 10mg/kg a cada 15 dias ate progressão da doença.

O câncer de bexiga é uma neoplasia extremamente complexa e

que pode se desenvolver por diferentes caminhos. Sua evolução depende de fatores como o grau histológico, estadiamento, multifocalidade, tamanho e aspecto endoscópico do tumor, presença de Cis e tempo de recidiva após o tratamento. Mais de 90% dos casos de câncer de bexiga consistem de cancer urotelial de bexiga e do restante, 3 a 7% são carcinoma de células escamosas e menos de 2% adenocarcinomas. Sua ocorrência está associada à exposição ocupacional a aminas aromáticas e a substâncias químicas orgânicas em uma série de atividades profissionais e uso de tabaco. Os pacientes são divididos em dois grandes grupos: os que apresentam doença muscular não invasiva (Ta, T1, Tis) e os que apresentam doença músculo-invasiva (T2, T3, T4) em relação às camadas histológicas da parede vesical. Essa informação é de suma importância para classificação de prognóstico e risco de recorrência. Lesão músculo invasiva e doença metastática correspondem a 25% do cancer de bexiga.

As baixas taxas de sobrevida no carcinoma urotelial músculo-invasivo e metastático impõem grandes desafios para o manejo. **O tratamento padrão do tumor de bexiga independentemente do T, sempre envolve cirurgia seguida de quimioterapia, com variação da técnica cirúrgica conforme o estágio da doença. Apesar do tratamento, estima-se que 50% dos pacientes com lesão músculo invasiva submetidos à cistectomia radical apresentam recorrência da doença à distância ou local e 10-15% já apresentam metástase no momento do diagnóstico. A sobrevida em 5 anos na presença de metástase à distância não é superior a 5% a 10%. Nestes casos de doença loco-regional ou metastática, o tratamento pode ser indicado com finalidade paliativa. Existe uma tendência, a oferecer quimioterapia adjuvante a pacientes com T3-T4 e/ou N+, considerando-se a faixa etária, a condição física geral, as funções cardiovascular e renal e o desejo do paciente. Apesar das revisões mostrarem tendência de melhor sobrevida livre de recorrência, nenhum estudo demonstrou ganho de SG satisfatório. Não**

**existe consenso sobre o benefício em oferecer quimioterapia adjuvante ou introduzir a quimioterapia somente na comprovação de doença metastática. O Consenso Brasileiro recomenda terapia adjuvante para pacientes T3-T4 e/ou pN+ que não receberam tratamento neoadjuvante (recomendação com grau de evidencia 1C). A quimioterapia citotóxica é a única modalidade terapêutica capaz de prolongar a sobrevida dos pacientes portadores de câncer de bexiga metastático, sendo a cisplatina a opção de primeira linha, já que seu uso duplica a taxa de SG de pacientes com a forma avançada. Nos casos de doença loco-regional ou metastática a SLPD e SG são limitadas pela resistência a quimioterapia. Regimes à base de carboplatina para pacientes que são candidatos à quimioterapia combinada, mas que não podem receber cisplatina (por exemplo, devido a disfunção renal, neuropatia, perda auditiva grave ou insuficiência cardíaca), tem a recomendação de usar a combinação de GCa, assim como em pacientes com doença sintomática ou volumosa, nos quais é necessário tratamento imediato com quimioterapia citotóxica. No geral paciente com história de quimioterapia neoadjuvante com um regime à base de cisplatina seguido de cistectomia e que apresentam uma resposta patológica insatisfatória, recomenda-se o acompanhamento (Evidencia grau 2B). A evidência para o uso de quimioterapia adjuvante nesta população ainda é limitada. Os resultados de um estudo observacional mostraram um benefício de SG de 5 meses em uma coorte de pacientes pT3/T4 e/ou pN+ com neoadjunate e cistectomia radical.**

**A imunoterapia oferece uma opção adicional para pacientes que progridem após o tratamento de primeira linha (consenso, LE:1b GR:A). Pembrolizumabe é a imunoterapia preferida (consenso, LE:1b GR:A) porque é a única com estudo de fase III mostrando benefício significativo, com SG mais longa (10,3 meses versus 7,4 meses com quimioterapia) e qualidade de vida melhorias.**

O imunoterápico Avelumabe é uma droga inibidora do PD-L1, sugerido como droga de manutenção pelo Consenso brasileiro para pacientes com câncer de bexiga avançado (independentemente do status do tumor PD-L1) que não progridem (ou seja, atingem uma resposta objetiva ou doença estável) após quimioterapia à base de platina e são elegíveis para receber imunoterapia com inibidor de checkpoint, em vez do melhor tratamento de suporte sozinho, pois essa abordagem melhorou a sobrevida global, tendo por base o estudo fase II JAVELIN, mesmo citado pela médica assistente. Vale ressaltar que o próprio estudo clínico apresentado, mostrou que a utilização do Avelumabe de manutenção após quimioterapia baseada em GCa em pacientes com câncer de bexiga metastático, quando comparado a cuidados de suporte viveram, em média, aumento apenas em 7 meses na SG e de 4 meses na SLPD em sua melhor performance. Além disto esta droga apresenta efeitos adversos em 98% dos casos sendo os de grau 3 ou mais em 47,4%. O trabalho conclui que o uso de avelumabe na terapia de manutenção se comparado as melhores práticas suportivas em pacientes com cancer urothelial em pacientes que não apresentam progressão da doença com a quimioterapia de 1a linha prolonga a SG, sem entretanto citar que o mesmo é considerado padrão ouro. Entretanto a despeito da significância estatística em números de pacientes que tiveram um aumento da SG, podemos claramente observar que este aumento se restringe a meses, não impactando na história/evolução natural da doença. Estudos demonstram que a adição de manutenção de primeira linha de avelumabe ao tratamento de suporte em pacientes com cancer urotelial que não progrediram com quimioterapia contendo platina de primeira linha prolongada SG, mas com um efeito relativamente mínimo na qualidade de vida, considera custo efetiva com uma disposição de se pagar US\$150.000/QALY e não sendo custo efetivo em toda a população e em tumores PD-L1.

Deste modo, no caso em tela, o **tratamento requerido, segundo a**

14/16

**literatura, não tem caracter de emergência, não é imprescindível já que, caso não ocorra, não é critério de cura para pacientes, sendo tratamento paliativo, não afetará o desfecho natural da doença. Embora mostre um número significativo de pacientes com aumento na SG e SLPD, este aumento se restringe a poucos meses, chegando na melhor resposta a 7 meses para pacientes, como no caso tratado com esquema GCa previamente, e a custa da presença de elevados índices de efeitos colaterais (98% dos pacientes sendo graves em 47,4% dos casos) e levados custos de aplicação US\$150.000,00/QALY.**

#### **IV - REFERÊNCIAS:**

1. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Gerência de Assistência à Saúde. Gerência Geral de Regulação Assistencial. Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos. Relatório: Nota Técnica nº 196/2017, Nota Técnica no 204/2017. Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - 2018. Processo nº 33902.440494/2016-22. Rio de Janeiro, 2017. 188p. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer\\_tecnico/uploads/parecer\\_tecnico/\\_parecer\\_2019\\_10.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer_tecnico/uploads/parecer_tecnico/_parecer_2019_10.pdf).
2. Pompeo ACL, Carrerette FB, Glina S, Ortiz V, Ferreira U, Fonseca CEC, Wroclawski ER, Bretas FFH, Snitcovsky I, Coelho JMC, Fonseca F°LL, Berger M, Monti PR, Matheus WE, Clark O, Freitas LAR. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Câncer de Bexiga- Parte 1. São Paulo, 2006. 14p. Disponível em: [https://amb.org.br/files/\\_BibliotecaAntiga/cancer-de-bexiga-parte-i.pdf](https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/cancer-de-bexiga-parte-i.pdf).
3. Pompeo ACL, Carrerette FB, Glina S, Ortiz V, Ferreira U, Fonseca CEC, Wroclawski ER, Bretas FFH, Snitcovsky I, Coelho JMC, Fonseca F°LL, Berger M, Monti PR, Matheus WE, Clark O, Freitas LAR. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Câncer de Bexiga- Parte 1. São Paulo, 2006. 16p. Disponível em: [https://amb.org.br/files/\\_BibliotecaAntiga/cancer-de-bexiga-parte-i.pdf](https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/cancer-de-bexiga-parte-i.pdf).
4. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinem E, Böhle A, Palou J,

Rouprêt M. Cancer de bexiga não músculo invasivo **Eur Urol.** 2011;59(4): 584-94. Disponível em:

[https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Abstract/2008/05000/Should\\_a\\_Panniculectomy\\_Abdominoplasty\\_After.7.aspx](https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Abstract/2008/05000/Should_a_Panniculectomy_Abdominoplasty_After.7.aspx).

5.T Powles, SH Park, E Voog, C Caserta, BP Valderrama, H Gurney, H Kalofonos, S Radulović, W Demey, A Ullén, Y Loriot, SS Sridhar, N Tsuchiya, E Kopyltsov, CN Sternberg, J Bellmunt, JB Aragon-Ching, DP Petrylak, R Laliberte, J Wang, B Huang, C Davis, C Fowst, N Costa, JA Blake-Haskins, A di Pietro, P Grivas. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. **NEJM.** 2020;383(13):1218-30. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02192732/full?highlightAbstract=treatment%7Ccancer%7Cavelumab%7Cbladder>.

6. P Grivas, J Bellmunt, SH Park, E Voog, C Caserta, BP Valderrama, H Gurney, Y Loriot, SS Sridhar, N Tsuchiya, CN Sternberg, JB Aragon-Ching, DP Petrylak, JA Blake-Haskins, RJ Laliberte, J Wang, N Costa, T Powles. AVELUMAB first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: long-term follow-up results from Javelin Bladder 100 Trial. **J Urol.** 2022;207 (SUPPL5):e183-e4. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02403270/full>

9.Xie Q, Zheng H, Chen Y, Peng X. Cost-Effectiveness of Avelumab Maintenance Therapy Plus Best Supportive Care vs. Best Supportive Care Alone for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. **Front Public Health.** 2022;27;10:837854 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9093135/>

#### **V - DATA:**

10/08/2022 NATJUS - TJMG