



Brasília, DF | Dezembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nivolumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente.

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz - UATS / HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Relatório (patente)

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida

o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sobrevida global na população com PD-L1 CPS ≥ 5	32
Figura 2. Sobrevida livre de progressão na população com PD-L1 CPS ≥ 5	32
Figura 3. Taxa objetiva de resposta na população com PD-L1 CPS ≥ 5	33
Figura 4. Diferença de média dos mínimos quadrados (IC 95%) na pontuação total do FACT-Ga em pacientes com um CPS PD-L1 ≥ 5	34
Figura 5. SG em pacientes com (A) CPS PD-L1 ≥ 5 e (B) todos pacientes.....	35
Figura 6. SLP em pacientes com (C) CPS PD-L1 ≥ 5 e (D) todos pacientes	35
Figura 7. Modelo de sobrevida particionada.	42
Figura 8. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).	47

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	15
Quadro 2. Preços da tecnologia em avaliação.	17
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	18
Quadro 4. Caracterização dos participantes dos estudos incluídos.	30
Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência para adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente com PD-L1 -> CPS \geq 5 e HER2 negativo para o desfecho sobrevida global.	38
Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência para adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente com PD-L1 -> CPS \geq 5 e HER2 negativo para o desfecho sobrevida livre de progressão.	39
Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	41
Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com câncer G/JEG, avançado ou metastático, não tratados anteriormente.	53
Quadro 9. Recomendações do nivolumabe de agências internacionais de ATS.	54

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valor unitário dos medicamentos avaliados.	44
Tabela 2. Custo por ciclo dos medicamentos em avaliação.	44
Tabela 3. Custos do estado pós-progressão por ciclo (30 dias).	45
Tabela 4. Análise de custo-efetividade (caso-base).	46
Tabela 5. Estimativa da população elegível.	48
Tabela 6. Market share: cenário referência.	48
Tabela 7. Market share: cenário alternativo 1 (análise principal).	48
Tabela 8. Market share: cenário alternativo 2.	48
Tabela 9. População elegível (ampliação do teste FISH).	49
Tabela 10. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal)	50
Tabela 11. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.	50
Tabela 12. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 2)	50
Tabela 13. Impacto orçamentário anual (testes de biomarcadores).	51

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	9
2	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3	RESUMO EXECUTIVO	10
4	INTRODUÇÃO	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	12
4.2	Tratamento recomendado.....	13
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.1	Características gerais.....	15
5.2	Preços e custo da tecnologia.....	17
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1	Caracterização dos estudos e participantes incluídos	18
6.2	Efeitos desejáveis.....	31
6.3	Efeitos indesejáveis.....	35
7	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	37
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	40
9	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	41
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	47
11	ACEITABILIDADE	51
12	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	51
13	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	52
14	PERSPECTIVA DO PACIENTE	54
15	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	54
16	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
17	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	56
18	REFERÊNCIAS.....	57
	APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas	62
	APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros.....	69
	APÊNDICE 3 – Características dos estudos incluídos e lista dos estudos excluídos	70
	APÊNDICE 4 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	75
	APÊNDICE 5- Curvas extraídas.....	76
	APÊNDICE 6 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e Curvas de extrapolação para avaliação econômica	77
	APÊNDICE 7 – Posologia, preços e custos considerados na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário	81
	APÊNDICE 8 – Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica.....	82
	APÊNDICE 9 – Patentes.....	83

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do nivolumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, em primeira linha de tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do nivolumabe para a referida população.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Nivolumabe.

Indicação: Adultos diagnosticados com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: Estudos demonstram que o bloqueio de inibidores de *checkpoint* imunológico em determinados pacientes pode melhorar a ativação das células T, promovendo a ação antitumoral em diversos tipos de tumores sólidos, incluindo o adenocarcinoma de estômago. Nivolumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 totalmente humano, que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e restaura a atividade imunológica das células T. Atualmente, nivolumabe está incorporado no SUS para o tratamento de melanoma avançado não cirúrgico e metastático.

Pergunta de pesquisa: Nivolumabe combinado à quimioterapia é mais eficaz e seguro no tratamento de indivíduos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente comparado à quimioterapia isolada?

Síntese das evidências científicas: Foi identificado um ECR de fase III que avaliou nivolumabe combinado à quimioterapia em pacientes com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente com PD-L1 CPS ≥ 5 . O nivolumabe combinado à quimioterapia demonstrou maior eficácia para os desfechos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) quando comparada à quimioterapia isolada (SG - HR: 0,71 IC 98%, 0,59-0,86; SLP - HR 0,68 IC 98% 0,56-0,81, respectivamente). Referente aos demais desfechos, a taxa objetiva de resposta foi de 60% (IC: 55-65) *versus* 45% (IC: 40-50), e a duração da resposta foi de 9,7 meses *versus* 7 meses. Quanto aos efeitos adversos, apesar dos riscos, o perfil de segurança foi considerado aceitável devido à melhora significativa na SG e SLP, respostas objetivas completas e duradouras, e preservação da qualidade de vida relacionada à saúde. Resultados atualizados após uma média de três anos de acompanhamento foram consistentes com estes anteriormente descritos.

Avaliação econômica: Uma análise de sobrevida particionada foi escolhida para avaliação de custo-efetividade do nivolumabe + quimioterapia, com horizonte temporal *lifetime*. Apenas o uso de quimioterapia foi considerado como comparador. Nesta análise, observou-se que nivolumabe + quimioterapia apresentou uma maior efetividade incremental em termos de AVAQ e AV ganhos (respectivamente, 0,39 e 0,65), porém esteve associado a um maior custo incremental (R\$ 618 mil), o que resultou em RCEI de R\$ 1,5 milhões/AVAQ e R\$ 948 mil/AV, acima do limiar de custo-efetividade estabelecido pela Conitec.

Análise de impacto orçamentário: No cenário atual foi considerado o uso de quimioterapia, enquanto no cenário alternativo englobou a possibilidade de incorporação do nivolumabe + quimioterapia. O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida, em conjunto com dados epidemiológicos, sendo em torno de 2,2 mil pacientes por ano. O *market share* considerado para o cenário alternativo 1 do nivolumabe variou de 10% a 30% ao longo dos cinco anos. Como resultados, observou-se que a incorporação do nivolumabe no SUS, para a indicação

proposta, tem como resultado um incremento de R\$ 70 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 404 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 1 bilhão em cinco anos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas três tecnologias potenciais para o tratamento da população analisada neste relatório: zolbetuximabe (anti CLDN 18.2) registrada na EMA e FDA; tislelizumabe (anti PD1) em pré-registro na FDA; cadonilimabe ou cardunirimabe (anti PD1) fase 3 de pesquisa clínica.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 76/2024 esteve aberta durante o período de 14 a 25 de novembro do mesmo ano. A representante de associação de pacientes conversou com usuário com câncer de estômago em estágio avançado e que realiza apenas quimioterapia. Em seu relato, o paciente enfatizou que o tempo de vida ganho com qualidade e o controle dos sintomas são elementos fundamentais para a qualidade de vida do paciente. Ademais, a representante conversou com oncologista especialista no tema que relatou a existência de eventos adversos do nivolumabe, mas que estes podem ser manejáveis e bem tolerados pelos pacientes.

Recomendações internacionais: Agências internacionais, como NICE, CADTH, SMC e PBAC, endossam o uso de nivolumabe combinado a quimioterapia como terapia de primeira linha em pacientes HER2 negativo com expressão de PD-L1.

Considerações finais: A síntese de evidência clínica demonstrou que o nivolumabe combinado a quimioterapia pode ser preferível à quimioterapia quando considerada sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa objetiva de resposta, mas não quando considerada qualidade de vida (ausência de diferença estatisticamente significativa). Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ e do limiar alternativo de três vezes o valor de referência para doenças graves, de modo que o nivolumabe não foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que uma possível incorporação deste medicamento, poderia gerar um impacto em média de 234 milhões de reais por ano.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do nivolumabe para adultos diagnosticados com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente. Para essa recomendação, os membros apontaram que a possível incorporação da tecnologia estaria associada a uma elevada razão de custo-utilidade incremental e alto impacto orçamentário para o SUS.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de estômago, também denominado câncer gástrico, é o quinto tipo de câncer mais diagnosticado e o quarto em mortalidade globalmente. Dados do GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), de 2020, estimaram mais de um milhão de novos casos de câncer gástrico no mundo. A sua ocorrência possui grande variabilidade geográfica, com maiores taxas na Ásia e Europa Orientais, e menor incidência na América do Norte e no Norte da Europa(1).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) são estimados para cada ano do triênio 2023-2025 mais de 21 mil novos casos de câncer gástrico (9,94 casos/100 mil habitantes, sendo 13.340 casos em homens e 8.140 em mulheres) (2). Entre os anos de 2000 e 2019, foram registrados mais de 276 mil óbitos relacionados com o câncer gástrico (3). Em 2021, foram registrados 14.260 óbitos por essa condição apenas no Brasil (4).

Diversos fatores de riscos podem estar associados ao câncer gástrico, incluindo infecções gástricas, como *Helicobacter pylori*, idade avançada, sexo masculino, obesidade e hábitos de vida (tabagismo, alcoolismo, alta ingestão de carne vermelha, alimentos processados e ricos em sódio), histórico familiar, exposição ocupacional, entre outros (5).

O adenocarcinoma é o tipo histopatológico predominante, representando mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago(6). Este tipo de câncer, denominado como câncer gástrico, gera uma significativa carga para o paciente, causando mais de 22 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY) em todo o mundo em 2019(7). O impacto da qualidade de vida é notável, especialmente em estágios avançados, com aumento de sinais, sintomas e risco de mortalidade(8–10). Um estudo brasileiro que avaliou pacientes com câncer gástrico metastático ou irresssecável (e que utilizaram ao menos uma linha terapêutica) indicou que a sobrevida durante ou após a primeira linha permaneceu baixa, de modo que um quinto dos pacientes no estudo morreu dentro de dois meses após a interrupção do tratamento de primeira linha(11).

As células cancerígenas podem evitar a resposta imunológica do organismo no microambiente tumoral ao expressarem proteínas que inibem a sinalização imunológica. A proteína PD-1 (do inglês, *programmed cell death*; assim como seu ligante PD-L1) é um inibidor de *checkpoint* imunológico, que tem sido fundamental no avanço das terapias contra o câncer. Estudos demonstram que o bloqueio desses pontos de controle melhora a ativação das células T, promovendo a ação antitumoral em diversos tipos de tumores sólidos, incluindo o tratamento do adenocarcinoma de estômago. Estima-se que entre 55% e 66% dos pacientes com câncer gástrico avançado apresentem a expressão do ligante PD-L1 (12).

O adenocarcinoma de estômago pode manifestar-se de forma difusa no órgão ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção gastroesofágica, ou na porção mais distal, junto ao piloro. Evidências indicam que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial na porção distal podem ser curados com a ressecção completa do tumor(13–15). Em contraste, pacientes com tumores na porção proximal têm uma taxa de cura inferior a 20%, mesmo em estágios iniciais (13–15)

Nesse contexto, medidas preventivas incluem dieta saudável, com aumento do consumo de frutas, vegetais, antioxidantes e vitaminas, e restrição de sódio e carnes vermelhas. Hábitos de vida saudáveis, como abstenção de tabaco e álcool, além de atividades físicas, são recomendados. Além disso, a erradicação eficaz de infecção gástrica, como por *Helicobacter pylori*, é uma das principais medidas de prevenção. O uso prolongado dos inibidores de bomba de prótons também deve ser evitado(16), e a detecção precoce, por métodos endoscópicos, contribuiu para um melhor prognóstico(5,17). O rastreamento populacional para o câncer gástrico não é recomendado, mas pode ser benéfico em populações de alto risco(18).

4.2 Tratamento recomendado

As estratégias terapêuticas para pacientes com câncer gástrico não tratados anteriormente, em estágio avançado ou metastático, englobam diversas opções de tratamento, dada a condição desafiadora desse grupo, que apresenta um prognóstico desfavorável e, conseqüentemente, tempo de sobrevida reduzido. Essa situação é agravada pelo diagnóstico frequentemente realizado em estágios avançados, quando o tumor se torna inoperável(19).

Evidências indicam que a quimioterapia proporciona melhorias significativas na sobrevida e na qualidade de vida em comparação com os cuidados de suporte isolados (19). Contudo, ao tomar decisões terapêuticas, é crucial considerar fatores como comorbidades, funções orgânicas e desempenho funcional (20).

A cirurgia é considerada o principal tratamento curativo para o câncer gástrico ou GEJ; no entanto, a maioria dos pacientes com câncer gástrico ou GEJ apresenta doença localmente avançada ou metastática no momento do diagnóstico, e a maioria dos pacientes submetidos à gastrectomia apresentará recorrências da doença(21). A quimioterapia sistêmica baseada em uma combinação de fluoropirimidina e platina é amplamente utilizada como terapia de primeira linha para pacientes com câncer gástrico avançado ou GEJ, o que prolonga significativamente a sobrevida global (SG) e melhora a qualidade de vida (QV) desses pacientes(20–22).

A quimioterapia padrão de primeira linha para câncer gástrico consiste no uso de um duplete de platina-fluoropirimidina. A oxaliplatina e a cisplatina são os agentes de platina mais comumente empregados, enquanto as fluoropirimidinas, administradas por

infusão (5-FU) ou oralmente (por meio de capecitabina ou tegafur-gimeracil-oteracila S-1) são utilizadas para tratamento da doença(20).

Para pacientes com câncer gástrico avançado, a terapia recomendada consiste no uso do duplete de platina/fluoropirimidina, seja de forma isolada ou em combinação com outros compostos (combinações triplas, com epirrubicina ou taxanos).

Com o avanço da imunoterapia, o uso de terapia alvo para tratamento do câncer gástrico, especialmente no cenário metastático, tem sido investigado nos últimos anos. Houve avanços expressivos em imunoterapia e terapias direcionadas a biomarcadores recentemente. A classificação baseada em biomarcadores moleculares, como ligante de morte celular programada 1 (PD-L1), instabilidade de microssatélite (MSI) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), possibilita diferenciar pacientes que podem se beneficiar de imunoterapia ou terapia direcionada a biomarcadores (23).

No caso da população de câncer gástrico avançado e metastático com expressão de PD-L1, a recomendação é a quimioterapia (platina-fluoropirimidina) combinada com nivolumabe.

O nivolumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano, é reconhecido por sua capacidade de se ligar ao receptor de morte programada 1 (PD-1), restaurando a atividade imunológica das células T. Estudo anterior demonstrou que o nivolumabe prolongou significativamente a sobrevida global em pacientes pré-tratados (2ª linha de tratamento) com adenocarcinoma gástrico avançado ou recorrente(24).

Resultados recentes do estudo CheckMate 649, ECR de fase III, que investigou o nivolumabe em combinação com quimioterapia versus quimioterapia isolada como tratamento de primeira linha para adenocarcinoma gástrico avançado, junção gastroesofágica (GEJ) ou esôfago, revelou resultados promissores(25,26). A combinação de nivolumabe e quimioterapia demonstrou melhorias significativas na sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (PFS), especialmente em pacientes com expressão de PD-L1 com CPS \geq 5. Esses resultados positivos destacam o potencial promissor desse regime terapêutico para pacientes com adenocarcinoma de esôfago ou GEJ avançado, sendo uma recomendação para a população de câncer gástrico avançado e metastático com expressão de PD-L1(25,26).

Há, atualmente, na bula do medicamento nivolumabe, indicações para várias condições, incluindo câncer gástrico, câncer da junção gastroesofágica e adenocarcinoma esofágico.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O Quadro 1 a seguir apresenta a ficha técnica do nivolumabe.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Nivolumabe
Apresentação	Solução injetável de 10mg/mL de nivolumabe apresentado em frascos de 4 mL (40 mg), 10 mL (100 mg) e 12 mL (120 mg) de uso único.
Detentor do registro	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica® Ltda. - CNPJ: 56.998.982/0001-07 Registro: 101800408 Processo: 25351.308360/2015-10
Fabricante	Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co®. KG - Ravensburg - Alemanha Embalado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma®, Ltd. Liability Company® - Manati, Porto Rico - EUA. Importado por: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica® LTDA. - Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio - São Paulo – SP. CNPJ 56.998.982/0001-07
Indicação aprovada na Anvisa ^a	Nivolumabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina é indicado para o tratamento de pacientes com câncer gástrico (CG), câncer da junção gastroesofágica (CJEG) e adenocarcinoma esofágico (ACE), avançado ou metastático.
Indicação proposta	Câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, PD-L1 - > CPS ≥ 5 e HER2 negativo, em primeira linha de tratamento.
Posologia e Forma de Administração	Dose recomendada de nivolumabe para o tratamento de câncer de estômago: 240 mg a cada 2 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos) ou 480 mg a cada 4 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos)
Patentes	PI0610235 [novo uso e produto (macromolécula), vigência prevista até 02/05/2026]; BR122022015975 [novo uso, vigência prevista até 13/05/2033]; BR112014028826 [formulação e novo uso, vigência prevista até 13/05/2033]; BR112014032999 (produto (macromolécula), vigência prevista até 02/07/2033), BR112016002614 (formulação, vigência prevista até 08/08/2034), BR112017003108 (produto (macromolécula), vigência prevista até 17/08/2035), BR112017003194 (produto (macromolécula), vigência prevista até 17/08/2035), BR112017025564 (formulação; produto (macromolécula), vigência prevista até 27/05/2036), BR112018004878 (novo uso, vigência prevista até 12/09/2036), BR112018013653 [produto (macromolécula), vigência prevista até 15/10/2036] e BR112021021683 [produto (macromolécula), vigência prevista até 28/04/2040]*

Fonte: Bula do nivolumabe(27). **Nota:** ^a existem diversas indicações do nivolumabe na Anvisa para outras condições que não são de interesse. * Para mais informações, consultar o Apêndice 9.

Contraindicações: Nivolumabe é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes(27).

Advertências e Precauções:

Geral: Nivolumabe não deve ser utilizado sem o conhecimento médico, pois pode ser perigoso para a saúde. Quando o nivolumabe é administrado em combinação, deve-se verificar a informação em bula dos outros agentes para terapia combinada antes do início do tratamento.

Gravidez: Categoria C de risco na gravidez. Nivolumabe não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Mulheres devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos por no mínimo 5 meses após a última dose de nivolumabe.

Amamentação: Não é conhecido se nivolumabe é secretado pelo leite humano, portanto a decisão de descontinuar a amamentação deve levar em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Reações adversas: reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (43%), dor musculoesquelética (30%), diarreia (25%), náusea (23%), erupção cutânea (23%), tosse (22%), prurido (19%), diminuição do apetite (18%), constipação (17%), dor abdominal (17%), dispnéia (17%), infecção do trato respiratório superior (15%), vômito (14%), pirexia (14%), artralgia (13%), dor de cabeça (12%), edema (11%).

Eventos adversos: Os efeitos colaterais relatados nos estudos clínicos do uso de nivolumabe isolado, estão apresentados a seguir(27):

- **Muitos comuns (podem afetar mais de 10% dos pacientes):** infecções e infestações (infecção do trato respiratório superior); distúrbios de metabolismo e de nutrição (diminuição do apetite); distúrbio do sistema nervoso (dor de cabeça); distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais (dispnéia e tosse); distúrbios gastrointestinais (diarreia, náusea, constipação, dor abdominal, vômito); distúrbios da pele e do tecido subcutâneo (erupção cutânea e prurido); distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (dor musculoesquelética e artralgia); distúrbios gerais e condições do local de administração (fadiga, pirexia, edema, incluindo edema periférico).
- **Comuns (podem afetar entre 1% e 10% dos pacientes):** infecções e infestações (pneumonia e bronquite); distúrbios do sistema imunológico (reação relacionada à infusão, hipersensibilidade (incluindo reação anafilática); distúrbios endócrinos (hipotireoidismo, hipertireoidismo); distúrbios oculares (visão embaçada, olho seco); distúrbios de metabolismo e de nutrição (desidratação); distúrbios do sistema nervoso (neuropatia periférica, tontura); distúrbios oculares (visão embaçada, olho seco); distúrbios cardíacos (taquicardia, fibrilação atrial); distúrbios vasculares (hipertensão); distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais (pneumonite, infiltração pleural); distúrbios gastrointestinais (colitea, estomatite, boca seca, gastrite); distúrbios da pele e do tecido subcutâneo (vitiligo, pele seca, eritema, alopecia, urticária); distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (artrite); distúrbios renais e urinários (insuficiência renal (incluindo dano renal agudo); distúrbios gerais e condições do local de administração (dor e dor torácica); investigações (redução de peso).
- **Incomum (podem afetar entre 0,1% e 1% dos pacientes):** Distúrbios do sistema linfático e do sangue (eosinofilia); distúrbios do sistema imunológico (sarcoidose); distúrbios endócrinos (insuficiência adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, diabetes mellitus, cetoacidose diabética, tireoidite); distúrbios de metabolismo e de nutrição (acidose metabólica); distúrbios do sistema nervoso (polineuropatia, neuropatia autoimune - incluindo paralisia do nervo abducente e facial); distúrbios oculares (uveíte); distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais (infiltração pulmonar); distúrbios gastrointestinais (pancreatite); distúrbios hepatobiliares (hepatite e colestase); distúrbios da pele e do tecido subcutâneo (eritema multiforme, psoríase, rosácea); distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (polimialgia reumática).
- **Rara:** linfadenite histiocítica necrosante (linfadenite de Kikuchi); distúrbios do sistema nervoso (síndrome de Guillain-Barré, desmielinização, síndrome miastênica, encefalite); distúrbios gastrointestinais (úlceras duodenais); distúrbios da pele e do tecido subcutâneo (necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson); distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (miopatia, miosite - incluindo polimiosite, rabdomiólise, síndrome de Sjogren); distúrbios renais e urinários (nefrite e túbulo-intersticial).

5.2 Preços e custo da tecnologia

A seguir, estão apresentados os preços (Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% e preço praticado em compras públicas (SIASG)) e custos de tratamento anual da tecnologia em avaliação.

Quadro 2. Preços da tecnologia em avaliação.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%*	Custo anual de tratamento	Preço praticado em compras públicas (SIASG)**	Custo anual de tratamento
40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	R\$ 3.560,31	R\$ 555.406,80	R\$ 2.700,00	R\$ 423.072,00
100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	R\$ 8.900,75		R\$ 6.780,00	

Nota: Posologia considerada em bula: 240 mg a cada 2 semanas
*Tabela CMED, consulta em 15 de outubro de 2024
**Banco de Preço em Saúde, SIASG, últimos 18 meses (data da consulta em 15 de outubro de 2024), compras administrativas, sendo selecionado o menor valor identificado
Nota: posologia considerada de 240 mg a cada 2 semanas.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta “Nivolumabe combinado à quimioterapia é eficaz e seguro no tratamento de indivíduos diagnosticados com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica comparado à quimioterapia isolada, ou melhor cuidado de suporte?” elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no Quadro abaixo.

Métodos do PTC são apresentados nos **Apêndices 1-3**.

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente (1ª linha) · PD-L1 → CPS ≥ 5 e HER2 negativo.
Intervenção	Nivolumabe + quimioterapia
Comparador	Quimioterapia Melhor cuidado de suporte
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<u>Primários:</u> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão <u>Secundários:</u> Taxa de resposta objetiva Eventos adversos graves e comuns Qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo (<i>Study type</i>)	Ensaio clínico randomizado de fase II em diante e revisões sistemáticas com meta-análises.

Fonte: Elaboração própria. **Notas:** a - Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥3. **Legenda:** PD-L1 (Ligante de morte programada 1); CPS (Pontuação positiva combinada); HER2 (Receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2).

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram identificados três registros (25,26,28) que reportaram resultados de um mesmo ECR. O ECR é um estudo de fase III, multicêntrico, realizado em 175 locais (hospitais e centros de tratamento de câncer) em 29 países, denominado CheckMate-649. O objetivo deste foi avaliar terapias de primeira linha para pacientes com câncer gástrico ou da junção gastroesofágica.

O estudo CheckMate-649 avaliou o nivolumabe combinado à quimioterapia *versus* quimioterapia isolada em 1.581 adultos com adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica e esofágico não tratados previamente, irresssecável avançado ou metastático e HER2-negativo (25,26,28). Os pacientes receberam nivolumabe (360 mg a cada 3 semanas ou 240 mg a cada 2 semanas) e quimioterapia XELOX (capecitabina e oxaliplatina) a cada 3 semanas ou FOLFOX (fluoracil, leucovorin e oxaliplatina) a cada 2 semanas), ou apenas quimioterapia (XELOX a cada 3 semanas ou FOLFOX a cada 2 semanas).

O estudo considerou como população primária pacientes com um PD-L1 CPS ≥ 5 , totalizando 955 pacientes recebendo nivolumabe combinado com quimioterapia (n=473) ou quimioterapia (n=482) (Quadro 4). Com relação às características dos pacientes, os estudos incluíram participantes com idade igual ou superior a 18 anos, e a maioria (70% dos participantes) apresentava câncer gástrico, 18% câncer da junção gastroesofágica, e 12% adenocarcinoma esofágico. Quanto ao estágio da doença, 96% com metástase, localmente avançado (3%) e localmente recorrente (1%). O tempo de acompanhamento médio do estudo controlado randomizado foi de 12,1 meses (25,26).

Quadro 4. Caracterização dos participantes dos estudos incluídos.

Estudo/ Acrônimo	Tipo de estudo	Idade ¹	N	Tratamento	Comparador	Acompanhamento	Desfecho
Shitara et al. 2022/ CheckMate-649 (26)	Ensaio Clínico Randomizado Fase III	NIVO + QUIMIO: 63 (54-69) QUIMIO: 62 (54-68)	Total: 955 NIVO + QUIMIO: 473 QUIMIO: 482	NIVO + QUIMIO	QUIMIO	Até 3 anos	SG, SLP, taxa de resposta objetiva, eventos adversos.
Janjigian et al. 2021/ CheckMate-649 (25)	Ensaio Clínico Randomizado Fase III	NIVO + QUIMIO: 63 (54-69) QUIMIO: 62 (54-68)	Total: 955 NIVO + QUIMIO: 473 QUIMIO: 482	NIVO + QUIMIO	QUIMIO	Até 3 anos	SG, SLP, QVRS, eventos adversos.
Janjigian et al. 2024/ CheckMate-649(28)	Ensaio Clínico Randomizado Fase III	NIVO + QUIMIO: 63 (54-69) QUIMIO: 62 (54-68)	Total: 955 NIVO + QUIMIO: 473 QUIMIO: 482	NIVO + QUIMIO	QUIMIO	Até 5 anos	SG, SLP, taxa de resposta objetiva, eventos adversos.

Fonte: elaboração própria. **Notas:** ¹mediana (IQR). **Legenda:** ECR: ensaio clínico randomizado; NIVO: nivolumabe; QUIMIO: quimioterapia; SG: Sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão. QVRS: qualidade de vida relacionada a saúde.

6.2 Efeitos desejáveis

Aqui sintetizamos os principais achados para efeitos desejáveis, neste caso sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa objetiva de resposta e qualidade de vida relacionada à saúde.

No ECR (CheckMate-649) comparou-se o tratamento com nivolumabe combinado à quimioterapia *versus* quimioterapia para os desfechos primários e secundários selecionados para avaliação(25,26). A população avaliada foi a de adultos de ambos os sexos diagnosticados com câncer gástrico, da junção gastroesofágica e esofágica não tratados previamente, irresssecável avançado ou metastático e HER2-negativo, com um PD-L1 CPS ≥ 5 . Os participantes foram randomizados para receber nivolumabe (360 mg a cada 3 semanas ou 240 mg a cada 2 semanas) e quimioterapia a escolha do avaliador (XELOX a cada 3 semanas ou FOLFOX a cada 2 semanas), ou apenas quimioterapia (XELOX a cada 3 semanas ou FOLFOX a cada 2 semanas).

Sobrevida global (SG)

O tempo de acompanhamento médio para sobrevida global (tempo desde a randomização até a morte) foi de 13,1 meses (intervalo interquartil [IQR] 6,7 a 19,1) no grupo nivolumabe combinado com quimioterapia e 11,1 meses (IQR 5,8 a 16,1) no grupo quimioterapia(25).

Em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 5 houve uma redução de 29% no risco relativo de morte no grupo nivolumabe combinado com quimioterapia em comparação com o grupo quimioterapia (HR: 0,71 – IC 98,4%, 0,59-0,86; $p < 0,0001$). Observou-se um aumento mediano de 3,3 meses na SG do grupo nivolumabe combinado à quimioterapia comparado ao grupo da quimioterapia isolada (14,4 meses - IC 95% 13,1-16,2 *versus* 11,1 meses - IC 95% - 10,0-12,1, respectivamente) (Figura 1).

Resultados do estudo indicaram que a proporção de pacientes vivos aos 12 meses foi numericamente maior com nivolumabe combinado com quimioterapia (57% - IC 95% 53-62) do que apenas com quimioterapia (46% - IC 95% 42-51)(25).

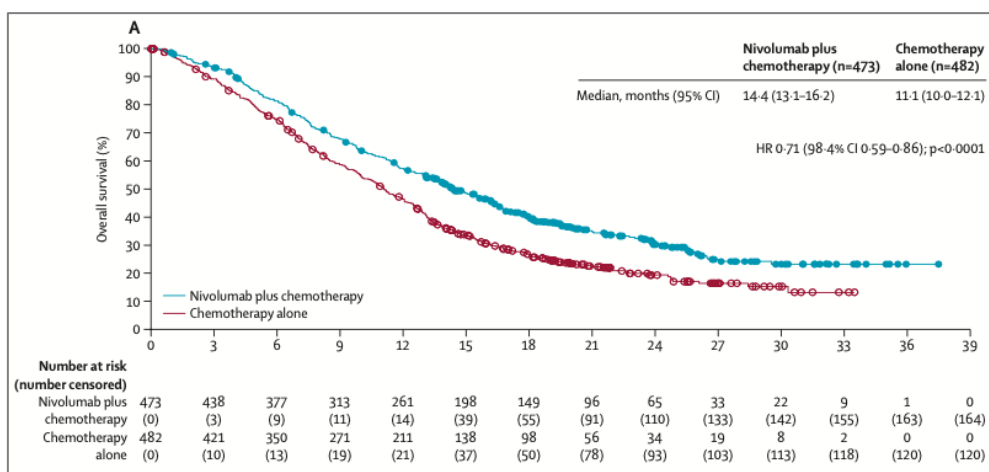


Figura 1. Sobrevida global na população com PD-L1 CPS ≥ 5 .

Fonte: Janjigian *et al.*, 2021 (25)

Sobrevida livre de progressão (SLP)

Para SLP, nivolumabe combinado com quimioterapia demonstrou ser mais eficaz, de modo que houve uma redução de 32% no risco de progressão da doença ou morte nesse grupo em comparação com aqueles que receberam apenas quimioterapia (HR 0,68; IC 98% 0,56-0,81; $p < 0,0001$) (25). A mediana da SLP foi de 7,7 meses (IC 95%: 7,0-9,2) no grupo que recebeu nivolumabe combinado com quimioterapia, em comparação com 6,05 meses (IC 95%: 5,6-6,9) no grupo que recebeu apenas quimioterapia (25). A estimativa de SLP em 12 meses foi maior no grupo nivolumabe combinado com quimioterapia, alcançando 36% (IC95%: 32-41), em comparação com 22% (IC95%: 18-26) no grupo que recebeu apenas quimioterapia (Figura2).

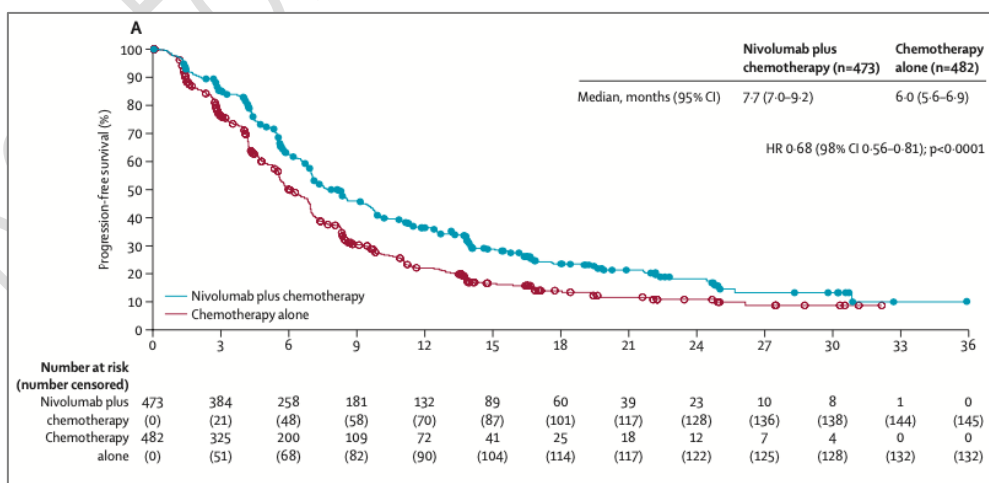


Figura 2. Sobrevida livre de progressão na população com PD-L1 CPS ≥ 5 .

Fonte: Janjigian *et al.*, 2021 (25)

Taxa objetiva de resposta

Na população PD-L1, 60% dos pacientes no grupo nivolumabe combinado à quimioterapia (n=226) e 45% dos pacientes no grupo de quimioterapia (n=176) alcançaram uma resposta objetiva(26). A proporção de pacientes com resposta completa foi de 12% (nivolumabe + quimioterapia) *versus* 7% (quimioterapia), e a duração mediana da resposta foi de 9,5 meses *versus* 7 meses (Figura 3).

Entre os pacientes que apresentaram mais de 50% de redução da carga tumoral, 53% estavam no grupo nivolumabe combinado à quimioterapia e 44% no grupo que recebeu apenas quimioterapia. Em geral, a proporção de pacientes com resposta objetiva foi maior, com respostas mais completas e duradouras com nivolumabe combinado à quimioterapia quando comparado ao grupo da quimioterapia isolada(26).

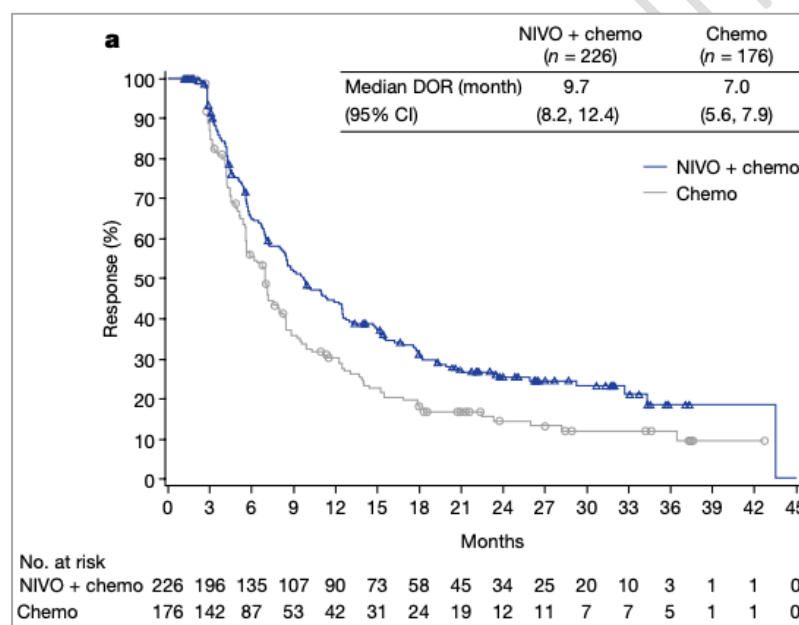


Figura 3. Taxa objetiva de resposta na população com PD-L1 CPS ≥ 5 .

Fonte: Shitara *et al.*, 2022(26)

Qualidade de vida relacionada à saúde

A qualidade de vida foi analisada a partir do instrumento de Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Gástrico (FACT-Ga) em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 5 . Estes pacientes receberam uma avaliação inicial (dia 1, avaliação antes da administração do tratamento no dia da primeira dose) e pelo menos uma avaliação subsequente durante o tratamento. Uma diferença clinicamente significativa foi definida como uma alteração de 15,1 ou maior em relação ao valor basal na pontuação total do FACT-Ga(25).

As pontuações totais médias do FACT-Ga na linha de base foram numericamente semelhantes nos grupos que receberam nivolumabe combinado com quimioterapia

(127,6 pontos - dp: 27,4) e apenas quimioterapia e (127,6 pontos - dp: 26,4] (Figura 4). Observou-se melhora em relação ao valor basal na pontuação total do FACT-Ga nas avaliações realizadas durante o tratamento(25). Apesar da diferença média dos mínimos quadrados entre os grupos de tratamento favorecer o nivolumabe combinado com quimioterapia, essa diferença foi inferior à diferença minimamente importante de 15,1 pontos.

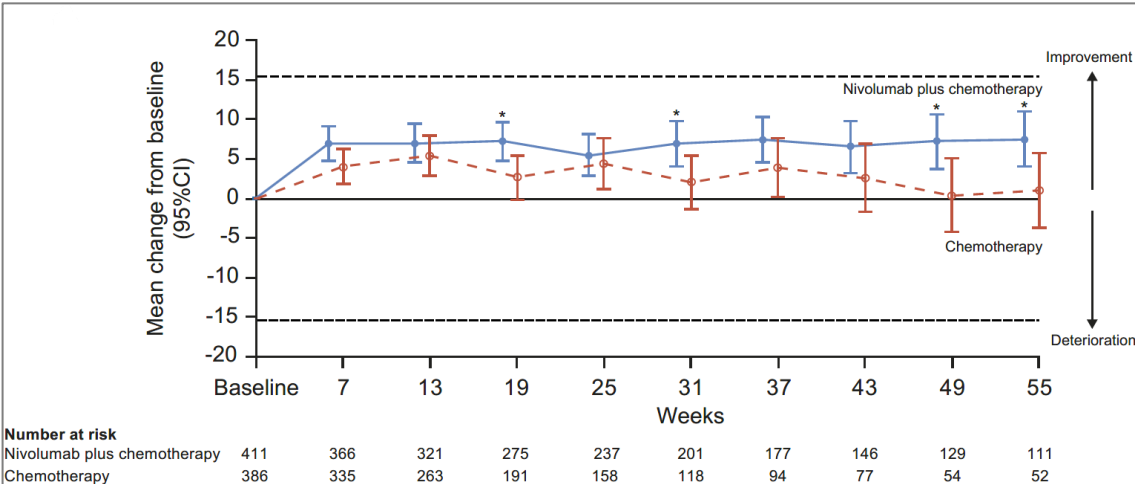


Figura 4. Diferença de média dos mínimos quadrados (IC 95%) na pontuação total do FACT-Ga em pacientes com um CPS PD-L1 ≥ 5 .

Fonte: Janjigian *et al.*, 2021 (25)

Resultados atualizados do estudo (Janjigian *et al.*, 2024) (28)

Janjigian e colaboradores (2024) (28) publicaram os resultados atualizados do estudo CheckMate-649 com um tempo de acompanhamento de até cinco anos (mediana de 47,4 meses [IC95% 36-61] no braço nivolumabe, e 47,3 meses [36-61] no braço do comparador).

Em pacientes com PD-L1 ≥ 5 CPS, os resultados foram consistentes com os do estudo original, com uma mediana de SG de 14,4 meses [IC95% 13,1-16,2] no braço do nivolumabe versus 11,1 meses [IC95% 10,0-12,1] (HR 0,70 [IC95% 0,61-0,81]). Resultados na mesma direção foram observados para a população geral, assim como para o desfecho SLP. Tais resultados estão apresentados nas figuras abaixo.

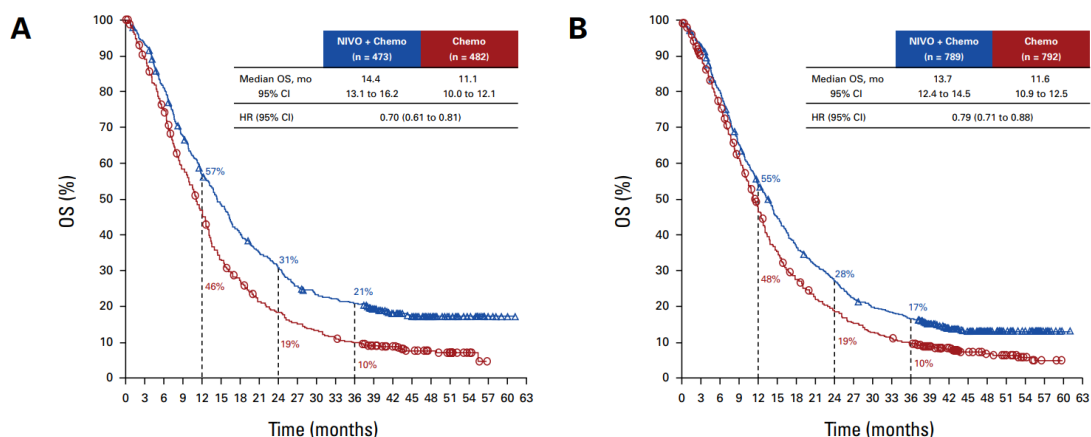


Figura 5. SG em pacientes com (A) CPS PD-L1 ≥ 5 e (B) todos os pacientes

Fonte: Janjigian et al. (2024) (28)

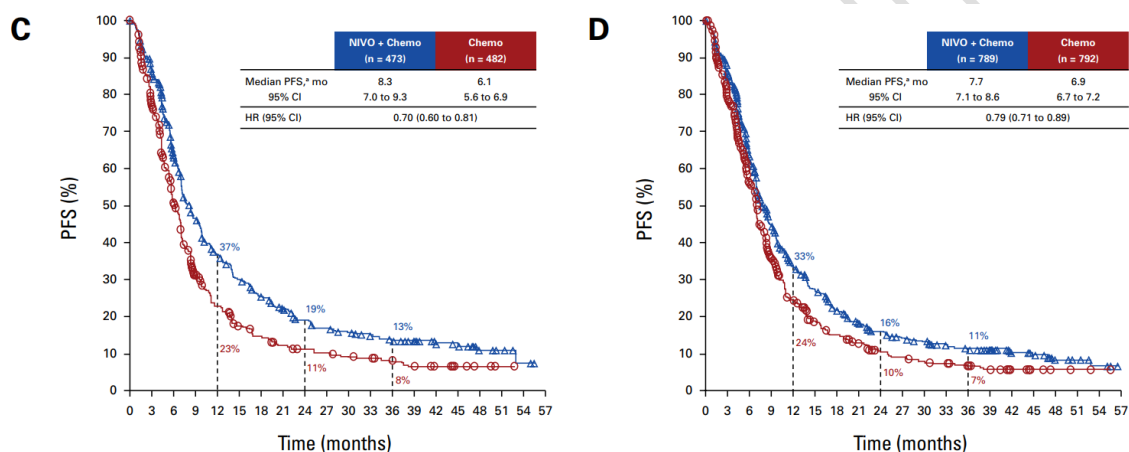


Figura 6. SLP em pacientes com (C) CPS PD-L1 ≥ 5 e (D) todos os pacientes

Fonte: Janjigian et al. (2024) (28)

Da mesma forma, a taxa de resposta global foi maior entre aqueles com CPS PD-L1 ≥ 5 e tratados com nivolumabe (60% [IC95%, 54-64%] versus 45% [IC95%, 40-50]).

6.3 Efeitos indesejáveis

Os eventos adversos relatados no estudo CheckMate-649 (eventos graves e eventos que levaram à descontinuação) foram reportados para população geral do estudo, independente de PD-L1(25,26). Entretanto, não é esperada diferença quanto aos efeitos adversos entre as populações geral e PD-L1.

Considerando a população total do estudo, independente de PD-L1, os eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau mais comuns foram náuseas, diarreia e neuropatia periférica nos dois grupos. No grupo que recebeu nivolumabe combinado com quimioterapia, eventos adversos de grau 3-4 relacionados ao tratamento ocorreram em 59% dos pacientes, resultando em descontinuação do tratamento em 36%

dos casos, enquanto no grupo de quimioterapia isolada, esses eventos ocorreram em 44% dos pacientes, com 24% de descontinuação(25).

A maioria dos eventos adversos relacionados ao tratamento com potencial causa imunológica foram de grau 1 ou 2, e os eventos de grau 3-4 ocorreram em 5% ou menos dos pacientes. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram mais frequentes no grupo nivolumabe combinado à quimioterapia (22%) em comparação com o grupo de quimioterapia isolada (12%). Entre as causas de morte relacionadas ao tratamento (n=16), estas foram relacionadas ao nivolumabe (n=4), nivolumabe combinado a quimioterapia (n=5), e quimioterapia isolada (n=7)(25).

Resultados atualizados após uma média de três anos de acompanhamento indicaram eventos grau 3 ou 4 em 60% dos que receberam nivolumabe e 45% no braço comparador.

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Considerando apenas o estudo CheckMate-496, a avaliação da evidência revelou que não houve limitações metodológicas significativas, heterogeneidade, imprecisão, evidência indireta, viés de publicação ou outros fatores que comprometessem a confiabilidade dos resultados. Portanto, a certeza da evidência foi considerada alta para ambos os desfechos primários analisados (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Isso implica que existe uma confiança substancial de que os efeitos observados são verdadeiros e que a intervenção com nivolumabe combinado à quimioterapia está relacionada a um aumento na sobrevida global e sobrevida livre de progressão neste grupo de pacientes em relação à intervenção com quimioterapia isolada.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência para adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente com PD-L1 -> CPS \geq 5 e HER2 negativo para o desfecho sobrevida global.

Sobrevida global							
População: Adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente com PD-L1 -> CPS \geq 5 e HER2 negativo.							
Intervenção: Nivolumabe + quimioterapia							
Comparadores: Quimioterapia ou melhor cuidado de suporte							
Desfecho: Sobrevida Global							
Total de estudos: 1 Total de participantes: 955	Efeito relativo (IC 95%)	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Nivolumabe + quimioterapia vs. quimioterapia	HR 0,71 (0,59-0,86)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Definições:							
¹ Embora o número de estudos não permita a análise quantitativa de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas, não sendo identificado indício de viés de publicação.							
Grau da evidência conforme GRADE Working Group (ou certeza da evidência):							
Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito							
Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente.							
Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito							
Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito							

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência para adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente com PD-L1 -> CPS \geq 5 e HER2 negativo para o desfecho sobrevida livre de progressão.

Sobrevida livre de progressão							
População: Adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente com PD-L1 -> CPS \geq 5 e HER2 negativo.							
Intervenção: Nivolumabe + quimioterapia							
Comparadores: Quimioterapia ou melhor cuidado de suporte							
Desfecho: Sobrevida livre de progressão							
Total de estudos: 1 Total de participantes: 955	Efeito relativo (IC 95%)	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Nivolumabe + quimioterapia vs. quimioterapia	HR 0,68 (0,56-0,81)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Definições:							
¹ Embora o número de estudos não permita a análise quantitativa de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas e não foram identificados indícios de viés.							
Grau da evidência conforme GRADE Working Group (ou certeza da evidência):							
Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito							
Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente.							
Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito							
Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito							

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

O tratamento com nivolumabe combinado à quimioterapia (XELOX ou FOLFOX) demonstrou aumento significativo na SG e SLP em comparação com quimioterapia isolada (XELOX ou FOLFOX), com uma redução de 29% no risco relativo de morte (média de 13,1 meses versus 11,1 meses) e de 32% no risco relativo de progressão da doença ou morte (7,7 meses versus 6,05 meses). Resultados com alta certeza da evidência indicam a maior eficácia do nivolumabe combinado à quimioterapia para pacientes com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente. Além disso, o grupo que recebeu nivolumabe combinado à quimioterapia apresentou taxas superiores de resposta objetiva (60%), resposta completa (13%), e duração mediana da resposta de 9,7 meses, enquanto o grupo de quimioterapia obteve taxas inferiores (45%, 7%, e 7 meses, respectivamente). Em relação à qualidade de vida não foram observadas diferenças entre os tratamentos comparados.

Apesar de uma maior incidência de eventos adversos de grau 3-4, e eventos que resultaram na descontinuação do tratamento com nivolumabe combinado à quimioterapia em comparação com a quimioterapia isolada, o perfil de segurança foi considerado aceitável, dada a significativa melhora na sobrevida global, benefícios na sobrevida livre de progressão, respostas objetivas completas e duradouras, além da preservação da qualidade de vida relacionada à saúde.

Resultados atualizados após uma média de três anos de acompanhamento foram consistentes com estes anteriormente descritos.

Em síntese, o nivolumabe demonstra maior eficácia em termos de SG, juntamente com benefícios clinicamente relevantes na SLP e respostas objetivas completas e duradouras. Esses resultados respaldam a utilização do nivolumabe em combinação com quimioterapia como um novo tratamento padrão de primeira linha para pacientes não tratados anteriormente com adenocarcinoma gástrico avançado e junção gastroesofágica.

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (29). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (30), conforme apresentado a seguir.

Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente (1ª linha), PD-L1 -> CPS \geq 5 e HER2 negativo.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Nivolumabe + quimioterapia
Comparador	Quimioterapia
Horizonte temporal	20 anos (<i>Lifetime</i>).
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise univariada determinística e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensibility Assessment – PSA</i>).

Fonte: Elaboração própria.

População-alvo

Foram avaliados adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente (1ª linha), PD-L1 -> CPS \geq 5 e HER2 negativo. A idade de entrada no modelo foi de 62 anos (25).

Intervenções e comparadores

A combinação de nivolumabe + quimioterapia foi avaliada como intervenção, sendo comparado a alternativas com evidência disponível para SG e SLP, e compatíveis com aquelas usuais na prática clínica do SUS. Assim, apenas o uso de quimioterapia foi considerado como comparador (25).

Modelo econômico

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU), visto que este é um modelo comumente utilizado para avaliar a razão de custo-efetividade de terapias oncológicas. As informações referentes a estes desfechos foram coletadas a partir da literatura e síntese apresentada no PTC.

A análise de sobrevida particionada seguiu o modelo conceitual apresentado na Figura abaixo, com os respectivos estados de saúde: livre de progressão, pós-progressão e óbito.

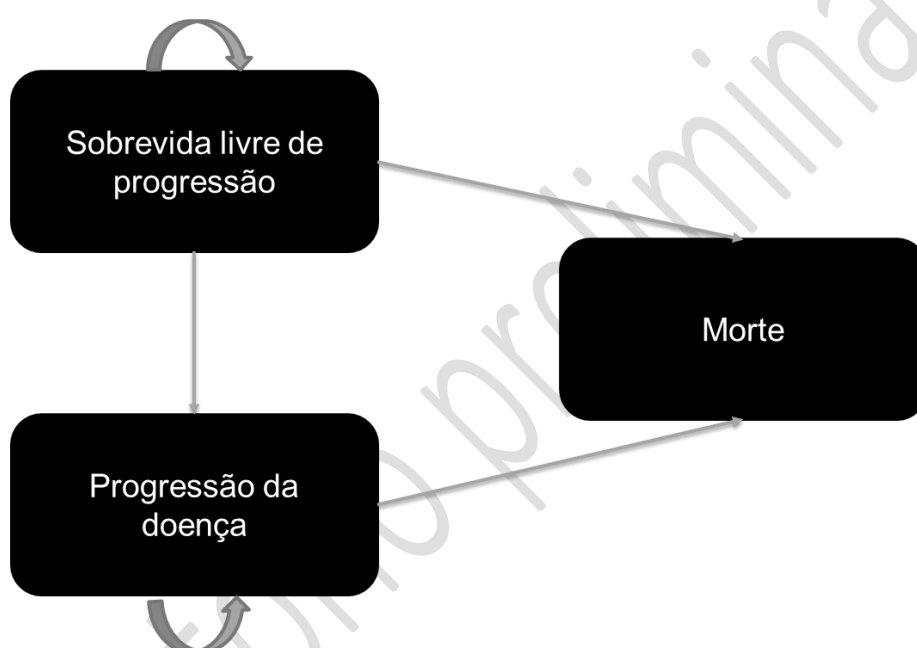


Figura 7. Modelo de sobrevida particionada.

Fonte: elaboração própria.

A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de SG e SLP foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier dos estudos primários (apêndice 5) através da digitalização no *software* WebPlotDigitizer (versão 4.6).

Para a comparação entre nivolumabe + quimioterapia *versus* apenas quimioterapia, as curvas de SLP e SG destas duas intervenções foram extraídas a partir do ECR CheckMate 649 (Janjigian, 2024) (28).

Nesse estudo, as medianas de SLP e SG foram alcançadas e os gráficos Kaplan-Meier apresentaram dados de *follow-up* até a progressão ou óbito para a maioria dos pacientes. Como parte dos pacientes ainda estavam vivos, com ou sem progressão no final do acompanhamento, houve a necessidade de extrapolação das curvas. Os

parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas, foram gerados a partir dos dados extraídos, utilizando o *software* RStudio e R 3.3.0 (Apêndice 6). Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuições exponencial, weibull, lognormal, loglogística, gompertz e gama generalizada, para cada tecnologia avaliada. A adequação das curvas se deu por meio de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, pelo qual se avalia a robustez da curva, sendo que em caso de discordância entre AIC e BIC, BIC foi preponderante. Para as curvas de SLP e SG, a distribuição loglogística foi selecionada para ambas as alternativas para extrapolação dos dados.

Para as análises de sensibilidade, as curvas do comparador foram estimadas a partir do intervalo de confiança disponibilizado no estudo para cada desfecho (SLP 0,60-0,81; SG 0,61-0,81; valores probabilísticos gerados a partir de distribuição lognormal) (28).

Perspectiva, contexto, ciclo, horizonte temporal e dados de utilidade

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo considerado o contexto da Atenção Especializada em Saúde, em que se realizam os tratamentos para as doenças oncológicas.

O ciclo considerado foi de 30 dias e o horizonte temporal foi de 20 anos (correspondendo a *lifetime*). Destaca-se que após cinco anos, ~90% das pessoas já haviam morrido. Além disso, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% (min 0%; max 10%), para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS).

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV).

Em relação aos valores de utilidade, estes foram obtidos na literatura internacional (31–34). Por se tratar de dados referentes à população japonesa, realizou-se ajuste de parâmetros de utilidade para a população brasileira (35). Um fator multiplicador foi estimado a partir dos dados de utilidade da população geral brasileira/utilidade da população geral japonesa (0,761/0,93=0,81) (36,37).

Desse modo, o valor de utilidade do estado SLP foi de 0,65 (mín 0,52; máx 0,68; distribuição beta) e a do estado pós-progressão foi de 0,46 (mín 0,37; máx 0,48; distribuição beta).

Estimativa de recursos e custos

Foram considerados os custos médicos diretos relacionados com o consumo de medicamentos nos estados sobrevida livre de progressão e pós-progressão.

No estado sobrevida livre de progressão foram considerados os custos de cada intervenção em avaliação. Além disso, o custo do teste do biomarcador PD-L1 foi considerado a partir da realização do teste de imuno-histoquímica (código SIGTAP 02.03.02.004-9).

Para o nivolumabe foram consideradas as recomendações posológicas apresentadas em bula. O preço foi obtido no Banco de Preço em Saúde, SIASG, últimos 18 meses (data da consulta em 15 de outubro de 2024), compras administrativas, sendo selecionado o menor valor identificado.

Para as demais alternativas (quimioterapia utilizada no estado livre de progressão e pós progressão), considerou-se o custo do procedimento 03.04.02.004-4 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO (R\$ 571,50). Todas as recomendações posológicas por alternativa estão apresentadas nas tabelas abaixo e no APÊNDICE 7.

Para o estado pós progressão, foram considerados os custos relacionados à quimioterapia paliativa e de complicação da doença.

Nas tabelas abaixo e no APÊNDICE 7 estão sumarizados os preços e custos por ciclo (30 dias) para os estados de saúde livre de progressão e pós-progressão.

Tabela 1. Valor unitário dos medicamentos avaliados.

Alternativa	Apresentação	Valor unitário
Nivolumabe	NIVOLUMABE, CONCENTRAÇÃO:10 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL (frasco 10 mL)	R\$ 6.700,00
Quimioterapia	03.04.02.004-4 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO	R\$ 571,00

Tabela 2. Custo por ciclo dos medicamentos em avaliação.

Alternativa	Custo do tratamento por ciclo (min; max)
Nivolumabe	R\$ 35.256,00 (R\$ 31.730,40; R\$ 38.781,60)
Quimioterapia	R\$ 571,00 (R\$ 457,20; R\$ 685,80)

Nota: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama.

Tabela 3. Custos do estado pós-progressão por ciclo (30 dias).

Procedimento	Valor	Fonte
03.04.02.004-4 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO	R\$ 571,50 (min R\$ 457,20; max R\$ 685,80))	SIGTAP
03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO	R\$ 79,48 (min R\$ 79,48; max R\$ 222,55)	Calculado*
Custo do ciclo pós progressão	R\$ 650,98 (min R\$ 536,68; máx R\$ 908,35)	Calculado

*Calculado a partir do DATASUS SIH, serviços profissionais, ano de 2022: Valor aprovado/frequência/12 meses. Entende-se que o evento não ocorra a cada ciclo, e por este motivo foi feito a ponderação pelo tempo para alcançar essa média/ciclo.

Nota: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama.

Moeda, datas da consulta dos preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em outubro de 2024. Conversões não foram realizadas.

Heterogeneidade e efeitos distributivos, caracterização da incerteza e validação

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão.

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada, na qual foram variadas as probabilidades e custos adotados no modelo, a fim de verificar as mudanças na RCEI final (gráfico de tornado).

Para ambas as análises, as variáveis, assim como valores mínimos e máximos, foram apresentadas ao longo do texto. Destaca-se que nos custos de procedimentos obtidos por meio da tabela SIGTAP aplicou-se o fator de correção de 2,8x para os valores máximos.

Não foram realizadas análises de heterogeneidade, considerando subgrupos ou populações prioritárias devido à falta de evidência para possíveis subpopulações.

Pressupostos do modelo

Como em todo modelo econômico, foi necessário utilizar alguns pressupostos que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- Os dados de SLP e SG foram obtidos a partir de um único ECR;

- No estado de sobrevida livre de progressão foram considerados apenas os custos dos medicamentos, por entender que os demais custos seriam semelhantes para todos os braços, e por consequência não teriam um impacto representativo no resultado final;
- Dados de qualidade de vida e outros desfechos foram obtidos a partir de estudos internacionais, devido a indisponibilidade de dados nacionais. Entretanto, ao compará-los com parâmetros de utilidades nacionais da população geral, observa-se que não há discrepâncias importantes (p.ex. utilidade para o paciente livre de progressão ou pós-progressão não é superior ao da população geral brasileira). Por essa razão, aplicou-se um fator multiplicador conforme recomendação de diretriz do Ministério da Saúde(35).

RESULTADOS

Os resultados do caso-base da comparação entre nivolumabe + quimioterapia versus quimioterapia estão apresentados a seguir. Observou-se que nivolumabe + quimioterapia apresentou uma maior efetividade incremental, em termos de AVAQ e AV, porém esteve associado a um maior custo incremental, o que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1,5 milhão e R\$ 948 mil por desfecho, respectivamente.

Tabela 4. Análise de custo-efetividade (caso-base)

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
Quimioterapia	R\$ 10.171,44	0,78	1,34
Nivolumabe + quimioterapia	R\$ 628.574,48	1,17	1,99
Incremental	R\$ 618.403,04	0,39	0,65
RCEI		R\$ 1.574.696,25	R\$ 948.848,86

Fonte: Elaboração própria. Legenda: AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Nas análises de sensibilidade univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram a utilidade SLP, taxa de desconto e o custo do nivolumabe, conforme apresentado na sequência.

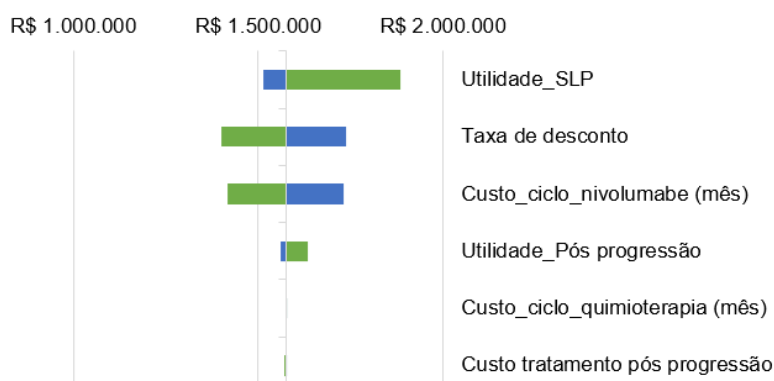


Figura 8. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).

Os resultados das análises probabilísticas corroboram com os das análises principais, de modo que em todas as iterações nivolumabe + quimioterapia foi associado a um maior custo e efetividade incremental (APÊNDICE 8). Além disso, em 100% das iterações observou-se uma RCEI acima do limiar alternativo de custo-efetividade de 3 vezes o valor de referência (três vezes o valor de referência de 40 mil reais por AVAQ ganho) recomendado pela Conitec para doenças graves (Recomendações finais após avaliação da consulta pública nº 41/2022 e audiência pública nº 02/2022).

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário, conforme a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (38).

No cenário atual foi considerado o uso do procedimento 03.04.02.004-4 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO. O cenário alternativo englobou a possibilidade de incorporação do nivolumabe em associação com o procedimento mencionado anteriormente.

O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida e epidemiológica. Inicialmente, com base nos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS) do SUS de 2018 a 2022, obteve-se o número de pacientes que realizaram o procedimento 03.04.02.004-4 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO AVANÇADO (variou entre 5.820 e 6.214/ano). Na sequência, por meio de análise de tendência linear ($R^2 = 0,8775$), estimou-se o número de pacientes para os anos subsequentes.

Além disso, foi estimado que 73% (min 65%; máx. 79%) estariam em primeira linha de tratamento avançado, com base na proporção de pacientes que não fizeram tratamento anterior. Esse dado foi obtido a partir do DATASUS, SIA-SUS, APAC

quimioterapia, ano 2022, todos estados, filtro por CIDs (C160, C161, C162, C163, C164, C165, C166, C168 e C169).

Adicionalmente, foram considerados os pacientes sem expressão de HER2 (82%; min 75%; máx. 85%) (39), e com expressão de PD-L1 CPS ≥ 5 (60%; min 55%, máx. 65%) (40). O número de pacientes elegíveis a cada ano está apresentado na tabela abaixo.

Tabela 5. Estimativa da população elegível

Estimativa da população elegível	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com câncer gástrico e tratamento de câncer avançado	6.627	6.739	6.852	6.965	7.077
Proporção de indivíduos em primeira linha de tratamento	4.817	4.899	4.981	5.063	5.145
Pacientes com expressão de PD-L1 e CPS ≥ 5 ; e HER2- (população elegível)	2.385	2.425	2.466	2.506	2.547

Fonte: elaboração própria.

O *market share* foi estabelecido com base na opinião de especialista. As distribuições utilizadas na análise estão apresentadas abaixo. Destaca-se que dois cenários alternativos foram propostos.

Tabela 6. Market share: cenário referência.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	100%	100%	100%	100%	100%
Nivolumabe + Quimioterapia	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Tabela 7. Market share: cenário alternativo 1 (análise principal).

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	90%	85%	80%	75%	70%
Nivolumabe + Quimioterapia	10%	15%	20%	25%	30%

Fonte: elaboração própria.

Tabela 8. Market share: cenário alternativo 2.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	80%	70%	60%	50%	40%
Nivolumabe + Quimioterapia	20%	30%	40%	50%	60%

Fonte: elaboração própria.

Para esta análise, foram considerados os mesmos custos estimados na análise de custo-efetividade para cada braço ao longo de 5 anos (também considerando a possibilidade e óbito (APÊNDICE 7). Na análise de sensibilidade probabilística estes custos foram variados em $\pm 20\%$.

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada foi multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 iterações). Os resultados estão expressos como intervalo de confiança. Os parâmetros foram variados conforme os valores mínimos e máximos anteriormente descritos.

Por fim, considerando que o uso de trastuzumabe requer teste prévio de biomarcador, uma análise foi feita simulando o aumento do número de testes de imuno-histoquímica realizados, assim como a necessidade ampliação do teste FISH (02.02.10.004-9) para confirmação em casos de IHC HER2+ (disponível atualmente apenas para casos de pacientes com câncer de mama). A população elegível nesta análise englobou todos os pacientes com câncer de estômago ou da junção gastresofágica, avançado ou metastático, e que estavam em primeira linha de tratamento, conforme apresentado na tabela abaixo.

Tabela 9. População elegível (ampliação do teste FISH).

Parâmetro	Valor	2024	2025	2026	2027	2028
Pacientes com câncer de estômago ou da junção esofagagástrica, avançado ou metastático	-	6627	6739	6852	6965	7077
Pacientes em 1ª linha (pacientes que realizaram teste IHC)	0,72 ¹	4817	4899	4981	5063	5145
Pacientes com CA estômago HER2 2+ após IHC (pacientes que realizaram FISH)	0,46 ²	2211	2249	2286	2324	2362

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CA, câncer, FISH, Hibridização in situ por fluorescência; IHC, imuno-histoquímica. **Notas:** ¹Dado obtido a partir Datasus (pacientes em 1ª linha de tratamento); ²Dado obtido a partir do estudo de Kattan et al. 2022 (doi: 10.1186/s12885-022-10206-1): o estudo avaliou a prevalência de HER2 em pacientes com câncer de estômago: 45,9% dos pacientes que realizaram IHC, obtiveram como resultado HER2 “2+”.

RESULTADOS

Utilizando os dados da análise principal (cenário alternativo 1), observou-se que a incorporação do nivolumabe no SUS para indicação proposta tem como resultado um incremento de custos. O resultado da análise se inicia com estimativa de gasto de R\$ 70 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 404 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 1 bilhão em cinco anos.

Tabela 10. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal)

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 12.883.619	R\$ 18.308.354	R\$ 20.932.295	R\$ 22.545.906	R\$ 23.702.416	R\$ 98.372.590
Cenário alternativo 1	R\$ 83.516.759	R\$ 168.086.062	R\$ 253.078.565	R\$ 336.076.576	R\$ 427.944.503	R\$ 1.268.702.466
Impacto incremental	R\$ 70.633.140	R\$ 149.777.708	R\$ 232.146.270	R\$ 313.530.671	R\$ 404.242.087	R\$ 1.170.329.876

Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados da análise principal. Estes resultados estão apresentados nas tabelas abaixo.

Tabela 11. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 10.007.223	R\$ 15.297.674	R\$ 18.487.263	R\$ 20.673.556	R\$ 22.318.465	R\$ 86.784.180
Cenário alternativo 1	R\$ 81.046.006	R\$ 165.822.932	R\$ 251.649.938	R\$ 335.552.619	R\$ 427.688.500	R\$ 1.261.759.995
Impacto incremental	R\$ 71.038.783	R\$ 150.525.258	R\$ 233.162.676	R\$ 314.879.062	R\$ 405.370.036	R\$ 1.174.975.816
Intervalo de confiança (R\$)	58.355.673; 83.721.892	123.359.466; 177.691.050	190.625.494; 275.699.857	256.605.583; 373.152.541	329.808.929; 480.931.141	-

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados considerando o cenário alternativo 2, com a proposta de *market share* variando de 20% a 60% de difusão, estão apresentados a seguir.

Tabela 12. Resultado do Impacto orçamentário (cenário alternativo 2)

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 12.883.619	R\$ 18.308.354	R\$ 20.932.295	R\$ 22.545.906	R\$ 23.702.416	R\$ 98.372.590
Cenário alternativo 2	R\$ 154.149.900	R\$ 317.863.769	R\$ 485.224.835	R\$ 654.986.972	R\$ 834.580.605	R\$ 2.446.806.082
Impacto incremental	R\$ 141.266.281	R\$ 299.555.415	R\$ 464.292.540	R\$ 632.441.067	R\$ 810.878.189	R\$ 2.348.433.491

Fonte: Elaboração própria.

Análise de cenário: aumento no número de testes de IHC realizados e ampliação do procedimento FISH

Conforme anteriormente explanado, realizou-se uma análise de cenário simulando o aumento do número de testes de imuno-histoquímica realizados, assim como a necessidade ampliação do teste FISH. Os resultados estão apresentados a seguir.

Tabela 13. Impacto orçamentário anual (testes de biomarcadores)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário atual	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Cenário alternativo	R\$ 898.939,06	R\$ 914.227,74	R\$ 929.516,42	R\$ 944.805,10	R\$ 960.093,78	R\$ 4.647.582,10
Impacto orçamentário	R\$ 898.939,06	R\$ 914.227,74	R\$ 929.516,42	R\$ 944.805,10	R\$ 960.093,78	R\$ 4.647.582,10

Fonte: elaboração própria.

11 ACEITABILIDADE

O nivolumabe é um medicamento administrado por via intravenosa, requerendo um ambiente de média ou alta complexidade para sua aplicação. Considerando a via de administração, tanto o nivolumabe quanto a quimioterapia são administrados por via intravenosa, portanto, tornando essa característica não prejudicial a aceitabilidade dos medicamentos. Por outro lado, pela perspectiva do paciente, a aceitabilidade poderia ser favorecida, visto que o ECR demonstra o benefício na melhoria da qualidade de vida, apesar dos riscos dos eventos adversos.

Pela perspectiva dos médicos e serviços de saúde, acredita-se que a aceitabilidade seria alta, visto que o tratamento com nivolumabe combinado a quimioterapia foi associado a um aumento significativo no tempo de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, bem como o aumento da taxa e duração da resposta objetiva em comparação com a quimioterapia isolada. Além disso, a avaliação da incorporação do nivolumabe surgiu de uma discussão entre MS, metodologias e especialistas médicos.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Segundo a bula do medicamento, nivolumabe “deve ser armazenado sob refrigeração entre 2°C e 8°C sob proteção da luz. Não congelar nem agitar”.

O nivolumabe está apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL. É apresentado em frascos de 4 mL (40 mg), 10 mL (100 mg) e 12mL (120 mg) de uso único. O medicamento deve ser administrado por via intravenosa (uso adulto).

Considerando que o tratamento para câncer de estômago ofertado no SUS consiste na quimioterapia, incluindo cisplatina e fluorouracila, e que nivolumabe já é uma

tecnologia incorporada para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, considera-se que a implementação do nivolumabe para pacientes com câncer de estômago avançado e metastático não será um fator limitante de implementação.

13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogastrica (G/JEG), avançado ou metastático, não tratados anteriormente (41,42). A busca foi realizada no dia 26 de novembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: Gastroesophageal-junction Cancer \\\(GEJ\\) AND Stomach Cancer | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64) | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Primary completion on or after 01/01/2019.

(ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Metastatic stomach cancer or Gastroesophageal junction cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA) (43–45). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) foram consultadas no Nice (National Institute for health and care excellence) e CDA (Canada's Drug Agency) (46,47).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas três tecnologias potenciais para o tratamento de adultos com câncer G/JEG, avançado ou metastático, não tratados anteriormente (Quadro 8):

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com câncer G/JEG, avançado ou metastático, não tratados anteriormente.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Zolbetuximabe	Anti CLDN 18.2	Endovenosa	Fase 3	EMA, FDA (2024)	-
Tislelizumabe	Anti PD1	Endovenosa	Fase 3	-	-
Cadonilimabe ou cardunirimabe	Anti PD1	Endovenosa	Fase 3	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 02/12/2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; SC - subcutânea; EV – endovenosa; CLDN – proteína transmembrana da família das Claudinas; PD-1 - proteína de morte celular programada 1; HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor-type 2

Zolbetuximabe é um anticorpo citolítico direcionado à Claudina (CLDN) 18.2 (proteína transmembrana). Atua sob as células CLDN18.2 positivas através da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA) e da citotoxicidade dependente do complemento (CDC). A indicação de uso na EMA e FDA, em combinação com fluoropirimidina e platina, é para o tratamento de primeira linha de adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção esofagogástrica (G/JEG) localmente avançado, irressecável ou metastático, positivos para claudina (CLDN) 18.2. Os medicamentos citotóxicos aumentam a expressão de CLDN18.2 nas células cancerígenas e com isso melhoram as atividades CCDA e CDC induzidas por zolbetuximabe (48,49).

Tislelizumabe é um anticorpo monoclonal anti proteína de morte celular programada 1 (PD-1) de uso endovenoso e em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, está em pré-registro na FDA para primeira linha de tratamento de pessoas com câncer G/JEG localmente avançado, irressecável ou metastático. A submissão da biologics license application (BLA) à FDA aconteceu fevereiro/2024 e possui previsão de resposta em dezembro/2024 (50–52).

Cadonilimabe ou cardunirimabe, também anti PD1 de uso endovenoso, é avaliado em estudo clínico (NCT05008783), ativo, desenvolvido na China, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de fase 3, com previsão de fim em 2025, comparando sua eficácia e segurança mais oxaliplatina e capecitabina versus placebo mais oxaliplatina e capecitabina como tratamento de primeira linha para adenocarcinoma G/JEG, metastático ou irressecável, localmente avançado. A tecnologia não possui registro nas agências sanitárias nem avaliação por agências de ATS pesquisadas (53,54).

14 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 76/2024 esteve aberta durante o período de 14 a 25 de novembro do mesmo ano. O tema recebeu apenas uma inscrição de modo que não foi necessária a realização de sorteio para definição de representante.

A representante de associação de pacientes conversou com usuário com câncer de estômago em estágio avançado e que realiza apenas quimioterapia. Em seu relato, o paciente enfatizou que o tempo de vida ganho com qualidade e o controle dos sintomas são elementos fundamentais para a qualidade de vida do paciente. Ademais, a representante conversou com oncologista especialista no tema que relatou a existência de eventos adversos do nivolumabe, mas que estes podem ser manejáveis e bem tolerados pelos pacientes.

O vídeo da 21ª Reunião Extraordinária pode ser acessado [aqui](#).

15 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em 04 de dezembro de 2023 foram realizadas buscas por “nivolumab” e “nivolumab plus chemotherapy” nas agências internacionais *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT).

Quadro 9. Recomendações do nivolumabe de agências internacionais de ATS.

INSTITUIÇÃO	PARECER / RECOMENDAÇÃO
National Institute for Health and Care Excellence - NICE(55,56)	Nivolumabe com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina é recomendado , no âmbito da sua Autorização de Introdução no Mercado, como uma opção para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com HER2-negativo avançado ou metastático gástrico, junção gastroesofágica ou adenocarcinoma esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma pontuação positiva combinada (CPS) ≥ 5 .
Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health - CADTH (55,56)	O CADTH recomenda que o nivolumabe, em combinação com quimioterapia com duplete de platina, seja reembolsado para o tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) ressecável (tumores ≥ 4 cm ou linfonodos positivos).
Scottish Medicines Consortium (57)	É recomendado o uso de nivolumabe em combinação com quimioterapia combinada à base de fluoropirimidina e platina para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com HER2-negativo avançado ou metastático gástrico, junção gastroesofágica ou adenocarcinoma esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma pontuação positiva combinada (CPS) ≥ 5 .

**Pharmaceutical Benefits
Advisory Committee
(PBAC) (58)**

Nivolumabe é **recomendado** para cânceres gastroesofágicos avançados ou metastáticos. (câncer gástrico, câncer da junção gastroesofágica, adenocarcinoma esofágico). Terapias concomitantes: quimioterapia contendo pelo menos um medicamento fluoropirimidina mais um medicamento de platina; Linha de tratamento: tratamento medicamentoso de primeira linha; Achado clínico adicional: HER2 negativo

Fonte: elaboração própria.

Nota: não foram identificados registros na *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT).

16 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo CheckMate 649, com alta certeza da evidência, destaca que a administração de nivolumabe combinado à quimioterapia (XELOX ou FOLFOX) em pacientes com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, em estágio avançado irressecável ou metastático não tratados previamente, resulta em aumento significativo da sobrevida global e sobrevida livre de progressão, bem como em taxas de resposta mais altas. A administração de nivolumabe combinado à quimioterapia parece resultar em melhorias na qualidade de vida relacionada a saúde em comparação com quimioterapia isolada, apesar de não atingir pontuação específica.

Considerando os benefícios e potenciais riscos, o tratamento com nivolumabe combinado à quimioterapia apresenta um balanço favorável dado o significativo aumento na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, respostas objetivas completas e duradouras, além da preservação da qualidade de vida relacionada à saúde. O tratamento com a associação é seguro apesar da incidência dos eventos adversos.

Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ e do limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves, de modo que o nivolumabe para essa indicação não foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, um impacto em média de 234 milhões de reais por ano poderia ser gerado.

O tratamento com nivolumabe combinado à quimioterapia pode ter boa aceitabilidade comparada à quimioterapia isolada tanto por parte dos pacientes, quanto dos profissionais, pela previsão de maior eficácia. Além disso, o nivolumabe é uma tecnologia incorporada para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático e diversas outras condições, indicando que a sua implementação não representa uma barreira significativa ao acesso.

Agências internacionais, como NICE (55,56) e CADTH (55,56), também endossam o uso de nivolumabe combinado a quimioterapia como terapia de primeira linha em pacientes HER2 negativo com expressão de PD-L1.

17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do nivolumabe para adultos diagnosticados com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente. Para essa recomendação, os membros apontaram que a possível incorporação da tecnologia estaria associada a uma elevada razão de custo-utilidade incremental e alto impacto orçamentário para o SUS.

18 REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* maio de 2021;71(3):209–49.
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.
3. Braga, L. L. B. C., Ferreira, A. F., Pinheiro, F. A. S., et al. Temporal trends and spatial clusters of gastric cancer mortality in Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, e101.
4. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Câncer de estômago. Estatística. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/estomago>.
5. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 4 de junho de 2020;21(11):4012.
6. National Institutes of Health (NIH). National Cancer Institute (NCI). NIH. NCI. 2023 [citado 7 de dezembro de 2023]. Gastric Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Disponível em: https://www.cancer.gov/types/stomach/hp/stomach-treatment-pdq#_1
7. Song Y, Liu X, Cheng W, Li H, Zhang D. The global, regional and national burden of stomach cancer and its attributable risk factors from 1990 to 2019. *Sci Rep.* 2022;12(1):11542.
8. Bektas DK, Demir S. Anxiety, Depression Levels and Quality of Life in Patients with Gastrointestinal Cancer in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016/03/02. 2016;17(2):723–31.
9. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Ajani J. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. *Ecanermedicalscience.* 2018;12:883.
10. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol.* maio de 2023;20(5):338–49.
11. de Alencar Camara Vieira FM, de Souza Victorino APO, de Iracema Gomes Cubero D, Beato CAM, Minowa E, Julian GS, et al. Treatment Patterns Among Patients with Metastatic and/or Unresectable Gastric Cancer in Brazil. *J Gastrointest Cancer.* 2018/08/06. 2019;50(4):780–93.
12. Peixoto RD, Mathias-Machado MC, Jácome A, Gil M, Fogacci J, Sodré B, Passarini T, Chaves A, Diniz PH, Lino F, Palladino A, Souto M, de Castro AC, Garicochea B. PD-L1 testing in advanced gastric cancer-what physicians who treat this disease must know-a literature review. *J Gastrointest Oncol.* 2023 Jun 30;14(3):1560-1575. .
13. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. UpToDate [Internet]. 21 de outubro de 2022 [citado 7 de dezembro de 2023]; Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>
14. Xiao LB. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2011;17(46):5123.
15. 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.* 5 de novembro de 2010;29(11):923–30.
16. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut.* janeiro de 2022;71(1):16–24.
17. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* setembro de 2020;35(9):1495–502.
18. American Cancer Society. Can Stomach Cancer Be Found Early?. Last Revised: January 22, 2021.

19. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 29 de agosto de 2017;2017(8).
20. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. setembro de 2016;27:v50–7.
21. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. CA Cancer J Clin. 16 de maio de 2021;71(3):264–79.
22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric Cancer. 14 de janeiro de 2021;24(1):1–21.
23. Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. J Hematol Oncol. 2023 May 27;16(1):57.
24. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. dezembro de 2017;390(10111):2461–71.
25. 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. The Lancet. julho de 2021;398(10294):27–40.
26. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature. 31 de março de 2022;603(7903):942–8.
27. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. OPDIVO® (nivolumabe) [Internet]. 2023 [citado 7 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101800408>
28. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Cleary JM, Elimova E, Karamouzis M, Bruges R, Skoczylas T, Bragagnoli A, Liu T, Tehfe M, Zander T, Kowalyszyn R, Pazo-Cid R, Schenker M, Feeny K, Wang R, Lei M, Chen C, Nathani R, Shitara K. 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. 2024 Jun 10;42(17):2012–2020.
29. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
30. Husereau D, et al. CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. BMJ. 2022;376:e067975.
31. Jiang Y, Li Y, Wang LXW. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus standard chemotherapy versus chemotherapy alone for the first-line treatment of unresectable advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma. Int J Clin Pharm. abril de 2022;44(2):499–506.
32. Shu Y, Ding Y, Zhang Q. Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Chemotherapy vs. Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer/Esophageal Adenocarcinoma in China. Front Oncol. 2022;12:851522.
33. Cao X, Zhang M, Li N, Zheng B, Liu M, Song X, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma: a cost-effectiveness analysis. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231171038–17588359231171038.
34. Zhang PF, Shi XQ, Li Q. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal

- adenocarcinoma: a cost-effectiveness analysis. Cost Effectiveness and Resource Allocation [Internet]. 2023;21(1):65. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12962-023-00476-2>
35. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas versão 18 de dezembro de 2023.
 36. Shiomiwa T, Noto S, Fukuda T. Japanese Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by Disease and Symptom in Community Settings. Value Health. 2021 Aug;24(8):1193-1202.
 37. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes. 2021 Jun 10;19(1):162. .
 38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012. Brasília-DF; 2012.
 39. Patel TH, Cecchini M. Targeted Therapies in Advanced Gastric Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2020 Sep;21(9):70. .
 40. 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. julho de 2021;398(10294):27–40.
 41. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
 42. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
 43. Medicines | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
 44. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
 45. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
 46. NICE | National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2024 [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.
 47. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>.
 48. European Medicines Agency (EMA) - zolbetuximab [Internet]. 2024 [citado 2 de dezembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyloy>.
 49. FDA-Approved Drugs: zolbetuximab [Internet]. 2024 [citado 2 de dezembro de 2024]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.
 50. BeiGene. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Study Comparing the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) Plus Platinum and Fluoropyrimidine Versus Placebo Plus Platinum and Fluoropyrimidine as First-Line Treatment in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 out [citado 2 de dezembro de 2024]. Report No.: NCT03777657. .
 51. Cortellis Clarivate. Tislelizumab - Drug Report [Internet]. [citado 2 de dezembro de 2024]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/77347>.
 52. Cortellis Clarivate. Tislelizumab - Press Release Report [Internet]. [citado 2 de dezembro de 2024]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/sourcesPressRelease/3612673>.
 53. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated HER2-negative advanced gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma [Internet]. 2023 jan [citado

- 7 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta857/chapter/1-Recommendations>
54. CADTH - Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Recommendation Nivolumab (Opdivo) [Internet]. 2023 abr [citado 7 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0303%20Opdivo%20NSCLC%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf>
55. Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab (Opdivo). Disponível em: www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-goj-oa-full-smc2458/.
56. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Nivolumab. Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=nivolumab>>.

Lista de figuras dos apêndices

Figura A 1. SLP: Nivolumabe + quimioterapia versus quimioterapia	76
Figura A 2. SG: Nivolumabe + quimioterapia versus quimioterapia	76
Figura A 3. Curvas de extrapolação (nivolumabe + QT: SLP)	77
Figura A 4. Curvas de extrapolação (nivolumabe + QT: SG)	78
Figura A 5. Curvas de extrapolação (QT: SLP)Tabela A 4. Parâmetros para extrapolação das curvas (QT: SG)	79
Figura A 6. Curvas de extrapolação (QT: SG)	80
Figura A 7. Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica	82

Lista de quadros dos apêndices

Quadro A 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em novembro de 2023. 64	
Quadro A 2. Características dos estudos incluídos.	70
Quadro A 3. Lista de estudos excluídos e motivo de exclusão.....	71
Quadro A 4. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0.....	75
Quadro A 5. Recomendações de posologia das alternativas em avaliação.....	81

Lista de tabelas dos apêndices

Tabela A 1. Parâmetros para extrapolação das curvas (nivolumabe + QT: SLP)	77
Tabela A 2. Parâmetros para extrapolação das curvas (nivolumabe + QT: SG)	78
Tabela A 3. Parâmetros para extrapolação das curvas (QT: SLP)	79
Tabela A 4. Parâmetros para extrapolação das curvas (QT: SG)	79
Tabela A 5. Custo anual por braço de tratamento (AIO)	81

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente (1ª linha).

Em reunião de priorização realizada em julho de 2023 entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas foi definida que a população corresponderia a todos pacientes câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente (1ª linha), PD-L1 -CPS > 5 ou HER2 negativo.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o nivolumabe em apresentação de frascos de 4 mL (40 mg) e 10 mL (100 mg) de uso único combinado à quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina.

Comparadores

O comparador foi quimioterapia ou melhor cuidado de suporte.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas de pesquisa realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos de sobrevida, qualidade de vida e segurança elencados pelos especialistas. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Desfechos primários:

Sobrevida global, SG: definida como o tempo da randomização até morte por qualquer causa, seja a causa do óbito a própria doença e suas complicações ou outra causa qualquer, e é medida na população por intenção de tratar.

Sobrevida livre de progressão: definida como o tempo da randomização até progressão da doença ou morte por qualquer causa.

Desfechos secundários:

Taxa de resposta objetiva: definida como o tempo desde a randomização até a data da progressão objetivamente documentada ou a data da terapia anticâncer subsequente, o que ocorrer primeiro.

Qualidade de vida relacionada à saúde: considerada como uma medida definida pelo paciente utilizando a definição de saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), considerando níveis de satisfação física, mental e social com o tratamento, bem como seu resultado.

Evento adverso: Uma alteração desfavorável na saúde de um participante, incluindo resultados laboratoriais anormais, que ocorre durante um estudo clínico ou dentro de um determinado período de tempo após o término do estudo.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas com meta-análises atualizadas, sendo definidas como aquelas que continham todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplavam a população. Não havendo revisões sistemáticas atualizadas, os ECR foram identificados e extraídos individualmente para o presente PTC.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito à pergunta de pesquisa e acrônimo PICOS (descritos em detalhes no tópico 5.1), enquanto os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (*pool analysis*);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Revisões sistemáticas com restrição do ano de publicação;
- Revisões sistemáticas desatualizadas: aquelas que excluem algum estudo de interesse, identificados em outras revisões sistemáticas.

Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais revisões sistemáticas foi realizada uma busca em novembro de 2023 nas seguintes plataformas: PubMed e EMBASE. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma dos registros.

Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. O quadro abaixo a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Quadro A 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em novembro de 2023.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	<p>("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR (((((((((((Stomach Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Stomach Neoplasm[Title/Abstract])) OR (Neoplasms, Stomach[Title/Abstract])) OR (Gastric Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm, Gastric[Title/Abstract])) OR (Neoplasms, Gastric[Title/Abstract])) OR (Cancer of Stomach[Title/Abstract])) OR (Stomach Cancers[Title/Abstract])) OR (Cancer, Gastric[Title/Abstract])) OR (Cancers, Gastric[Title/Abstract])) OR (Cancer, Stomach[Title/Abstract])) OR (Cancers, Stomach[Title/Abstract])) OR (Cancer of the Stomach[Title/Abstract])) OR ("Esophagogastric Junction"[Mesh]) OR (((((((Junctions, Gastroesophageal[Title/Abstract]) OR (Esophagogastric Junction[Title/Abstract])) OR (Junction, Esophagogastric[Title/Abstract])) OR (Gastroesophageal Junction[Title/Abstract])) OR (Gastroesophageal Junctions[Title/Abstract])) OR (Junction, Gastroesophageal[Title/Abstract]))</p> <p>AND</p> <p>("Nivolumab"[Mesh]) OR (((((((Nivolumab[Title/Abstract]) OR (Opdivo[Title/Abstract])) OR (ONO4538[Title/Abstract])) OR (MDX1106[Title/Abstract])) OR (BMS936558[Title/Abstract]))</p> <p>AND</p> <p>((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR ("randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract])) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])</p>
EMBASE	<p>'stomach tumor'/exp OR 'stomach tumor' OR 'gastric mass (tumor)':ab,ti OR 'gastric masses (tumor)':ab,ti OR 'gastric neoplasia':ab,ti OR 'gastric neoplasm':ab,ti OR 'gastric tumor':ab,ti OR 'gastric tumour':ab,ti OR 'neoplasia of the stomach':ab,ti OR 'neoplasm of the stomach':ab,ti OR 'neoplasms of the stomach':ab,ti OR 'neoplastic gastric':ab,ti OR 'neoplastic stomach':ab,ti OR 'stomach neoplasia':ab,ti OR 'stomach neoplasm':ab,ti OR 'stomach neoplasms':ab,ti OR 'stomach tumorigenesis':ab,ti OR 'stomach tumour':ab,ti OR 'tumor of the gastric':ab,ti OR 'tumor of the stomach':ab,ti OR 'tumour of the gastric':ab,ti OR 'tumour of the stomach':ab,ti OR 'stomach tumor':ab,ti OR 'gastroesophageal junction'/exp OR 'cardio-esophageal junction':ab,ti OR 'cardio-oesophageal junction':ab,ti OR 'cardioesophageal junction':ab,ti OR 'cardiooesophageal junction':ab,ti OR 'eg junction':ab,ti OR 'esophago-gastric junction':ab,ti OR 'esophagogastric junction':ab,ti OR 'gastro-esophageal junction':ab,ti OR 'gastro-oesophageal junction':ab,ti OR 'gastrooesophageal junction':ab,ti OR 'ge junction':ab,ti OR 'oesophago-gastric junction':ab,ti OR 'oesophagogastric junction':ab,ti OR 'gastroesophageal junction':ab,ti</p> <p>AND</p> <p>'nivolumab'/exp OR 'ba 1104':ab,ti OR 'ba1104':ab,ti OR 'bms 936558':ab,ti OR 'bms936558':ab,ti OR 'cmab 819':ab,ti OR 'cmab819':ab,ti OR 'ly 01015':ab,ti OR</p>

	<p>'ly01015':ab,ti OR 'mdx 1106':ab,ti OR 'mdx1106':ab,ti OR 'ono 4538':ab,ti OR 'ono4538':ab,ti OR 'opdivo':ab,ti OR 'pbp 2101':ab,ti OR 'pbp2101':ab,ti OR 'xdivane':ab,ti OR 'nivolumab':ab,ti</p> <p>AND</p> <p>('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))) OR ('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review:it)) NOT (letter:it OR editorial:it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))</p> <p>AND</p> <p>[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Erratum'/it OR 'Review'/it)</p> <p>[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'review'/it)</p>
--	---

Fonte: Elaboração própria.

Fonte para os filtros validados:

1. Glanville J, Foxlee R, Wisniewski S, Noel-Storr A, Edwards M, Dooley G. Translating the Cochrane EMBASE RCT filter from the Ovid interface to Embase.com: a case study. *Heal Inf Libr J* [Internet]. 2019. Sep 22;36(3):264–77. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hir.12269>
2. Glanville J, Kotas E, Featherstone R, Dooley G. Which are the most sensitive search filters to identify randomized controlled trials in MEDLINE? *J Med Libr Assoc* [Internet]. 2020 Oct 1;108(4). Available from: <http://jmla.pitt.edu/ojs/jmla/article/view/912>

Seleção dos estudos

Um avaliador realizou a seleção das revisões sistemáticas com meta-análise e ECRs elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o web aplicativo Rayyan® e, posteriormente, de modo manual. A triagem dos estudos foi realizada utilizando o web aplicativo Rayyan®, enquanto a elegibilidade foi realizada utilizando planilha de Microsoft Office Excel®. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas foram identificados e lidos na íntegra. Entretanto, como nenhuma revisão sistemática foi considerada elegível, por não apresentar as comparações nivolumabe *versus* quimioterapia como tratamento de primeira linha, ou por avaliar outros desfechos, este PTC foi conduzido considerando três ECRs identificados referente ao mesmo estudo.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Além disso, os registros no *ClinicalTrials.gov* (<https://clinicaltrials.gov/>) foram identificados e todas as publicações citadas foram verificadas e incluídas neste PTC, se cumpriram os critérios de elegibilidade.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador com checagem de um segundo. Foram extraídas as seguintes informações:

i) Características dos estudos e intervenção: número no *ClinicalTrials.gov* (NCT); acrônimo de identificação; fase do ECR; país de realização; descrição da população incluída; alternativas comparadas e suas respectivas posologias; desfechos reportados.

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, idade; e sexo.

iii) Desfechos e resultados: definição e time-point de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos foram obtidas as diferenças de média, desvio-padrão (DP), e número de participantes; e para desfechos dicotômicos foram extraídos o número de pacientes com evento e as medidas de hazard ratio (HR), risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) descritos nos estudos.

Análise do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados seria utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0) (1) para cada desfecho e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de alto risco de viés foram explicitados.

Síntese e análise de dados

Tabela contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos e uma descrição narrativa dos principais resultados encontrados com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]) foram elaboradas para sintetizar as evidências. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos.

Os resultados foram apresentados em figuras e agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas e população. Resultados foram expressos segundo HR para desfechos de sobrevida, risco relativo (RR) para eventos adversos, com seus respectivos intervalos de confiança (IC) 95%.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE para resultados provenientes de meta-análises em rede, conforme recomendado pelo GRADE *Working Group* (2).

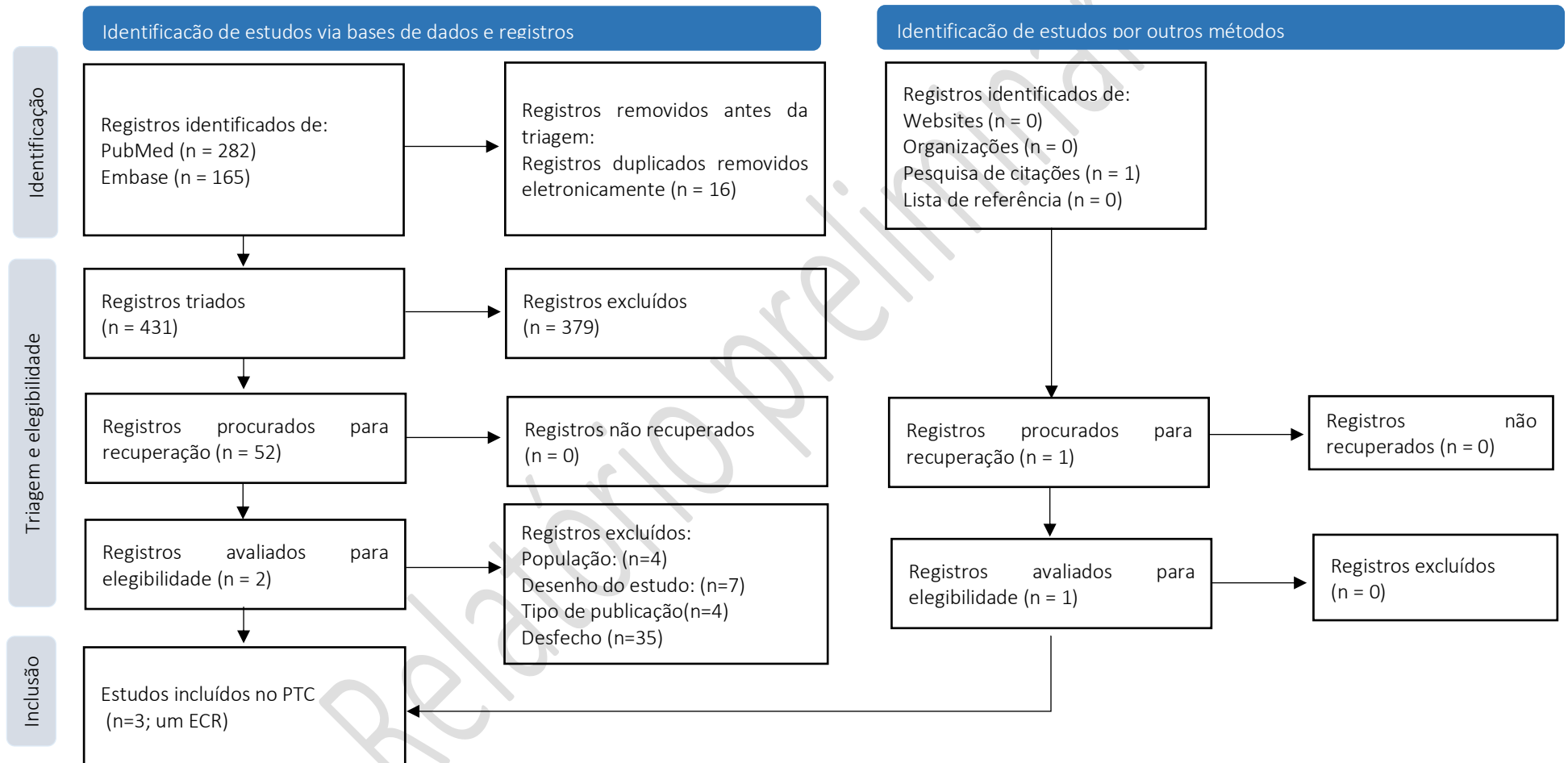
Os desfechos primários foram considerados relevantes para paciente e/ou gestores e foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa qualidade da evidência.

(1) Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. The BMJ. 2019;366:1–8.

(2) Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1a edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros



Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

APÊNDICE 3 – Características dos estudos incluídos e lista dos estudos excluídos

Quadro A 2. Características dos estudos incluídos.

Estudo/ Acrônimo	NCT	Delineament o	País	População	Alternativas/ posologia	Follow up	Desfechos reportados no estudo
Shitara et al. 2022/ CheckMate- 649	NCT02872116	ECR fase 3, duplo cego, grupos paralelos	Multicêntrico 29 países	Adultos com câncer de esôfago ou junção gastroesofágica	NIVO + QUIMIO (XELOX ou FOLFOX) vs QUIMIO (XELOX ou FOLFOX) NIVO: 360mg a cada 3 semanas ou 240 mg a cada 2 semanas. QUIMIO (XELOX: Oxaliplatina 130mg no dia 1 + Capecitabina 1000mg 2x nos dias 1-2, durante 3 semanas) ou QUIMIO (FOLFOX: Oxaliplatina 85mg no dia 1 + Leucovorina 400mg no dia 1 + Fluorouracil 400mg no dia 1 e 1200mg nos dias 1-2, 1 durante 2 semanas)	12 a 24 meses	SG SLP Taxa objetiva de resposta Eventos adversos
Janjigian et al. 2021/ CheckMate- 649	NCT02872116	ECR fase 3, duplo cego, grupos paralelos	Multicêntrico 29 países	Adultos com câncer de esôfago ou junção gastroesofágica	NIVO + QUIMIO (XELOX ou FOLFOX) vs QUIMIO (XELOX ou FOLFOX) NIVO: 360mg a cada 3 semanas ou 240 mg a cada 2 semanas. QUIMIO (XELOX: Oxaliplatina 130mg no dia 1 + Capecitabina 1000mg 2x nos dias 1-2, durante 3 semanas) ou QUIMIO (FOLFOX: Oxaliplatina 85mg no dia 1 + Leucovorina 400mg no dia 1 + Fluorouracil 400mg no dia 1 e 1200mg nos dias 1-2, 1 durante 2 semanas)	12 a 24 meses	SG SLP QVHR Eventos adversos
Janjigian et al. 2024/	NCT02872116	ECR fase 3, duplo cego,	Multicêntrico 29 países	Adultos com câncer de	NIVO + QUIMIO (XELOX ou FOLFOX) vs QUIMIO (XELOX ou FOLFOX)	Até 5 anos	SG, SLP, taxa de resposta objetiva, eventos adversos.

CheckMate-649(28)	grupos paralelos	esôfago ou junção gastroesofágica	NIVO: 360mg a cada 3 semanas ou 240 mg a cada 2 semanas. QUIMIO (XELOX: Oxaliplatina 130mg no dia 1 + Capecitabina 1000mg 2x nos dias 1-2, durante 3 semanas) ou QUIMIO (FOLFOX: Oxaliplatina 85mg no dia 1 + Leucovorina 400mg no dia 1 + Fluorouracil 400mg no dia 1 e 1200mg nos dias 1-2, 1 durante 2 semanas)
-------------------	------------------	-----------------------------------	--

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ECR: ensaio clínico randomizado; NIVO: nivolumabe; QUIMIO: quimioterapia; NCT: número no Clinical Trial; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; QVHR: qualidade de vida relacionada a saúde.

Quadro A 3. Lista de estudos excluídos e motivo de exclusão.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Tkahari, 2023	Perioperative immune checkpoint inhibitor therapy for gastric and gastroesophageal junction cancers: a review of current approaches and future perspectives.	Delineamento do estudo
Liu, 2023	First-line nivolumab plus chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced gastric, gastroesophageal junction and esophageal adenocarcinoma: CheckMate 649 Chinese subgroup analysis.	Tipo de população: apenas chineses.
Andre, 2023	Perioperative immune checkpoint inhibitor therapy for gastric and gastroesophageal junction cancers: a review of current approaches and future perspectives.	Delineamento do estudo: um braço, sem grupo comparador.
Liu, 2023	Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis	Avalia a eficácia de diferentes imunoterapias
Yuan, 2023	Combining neoadjuvant chemotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors for locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis	Avalia outros medicamentos
Oyenuga, 2023	Efficacy and safety of Nivolumab in patients with advanced esophageal, gastroesophageal, and gastric cancers: a meta-analysis of randomized controlled trials	Tipo de intervenção: tratamentos de 3ª linha
Liu, 2022	Comparative efficacy and tolerability of targeted and immunotherapy combined with chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer: a Bayesian network meta-analysis.	MA inclui outros medicamentos
Moehrer, 2022	Recent progress and current challenges of immunotherapy in advanced/metastatic esophagogastric adenocarcinoma.	Delineamento do estudo: comparativo
Mentha, 2022	Nivolumab plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastroesophageal junction cancer-regional differences in efficacy.	Tipo de publicação: editorial

Yamada, 2022	First-line treatment with nivolumab and chemotherapy for metastatic gastric cancer in East Asia is not supported by results of the ATTRACTION-4 trial.	Tipo de publicação: editorial
Stein, 2022	Efficacy of Ipilimumab vs FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in Patients With Previously Untreated ERBB2-Positive Esophagogastric Adenocarcinoma: The AIO INTEGA Randomized Clinical Trial.	Tipo de intervenção: outro medicamento
Hasegawa, 2022	A multicenter, open-label, single-arm phase I trial of neoadjuvant nivolumab monotherapy for resectable gastric cancer.	Delineamento do estudo: um braço, sem grupo comparador.
Kang, 2022	Assessment of hyperprogression versus the natural course of disease development with nivolumab with or without ipilimumab versus placebo in phase III, randomized, controlled trials.	Avalia tratamentos de 3ª linha
Kang, 2022	Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Tipo de população: independente de PD-L1
Zheng, 2022	Treatment- and immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in esophageal or gastroesophageal junction cancer: A network meta-analysis of randomized controlled trials.	Tipo de intervenção: outro medicamento
Gu, 2022	Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced gastroesophageal cancer: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials	MA inclui outros medicamentos
Xiang, 2022	Comprehensive Evaluation of Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-CTLA-4 and Their Combined Immunotherapy in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis	Tipo de população: inclui outros tipos de cancer
Parmar, 2022	Anti PD-1/Anti PDL-1 Inhibitors in Advanced Gastroesophageal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase 2/3 Randomized Controlled Trials	RS inclui outros medicamentos
Mo, 2022	Efficacy and safety of adjuvant therapy with PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer	RS inclui outros medicamentos
Shah, 2022	Randomized, open-label, phase 2 study of andecaliximab plus nivolumab versus nivolumab alone in advanced gastric cancer identifies biomarkers associated with survival.	Comparador errado: nivo+ outro medicamento
Boku, 2021	Nivolumab in previously treated advanced gastric cancer (ATTRACTION-2): 3-year update and outcome of treatment beyond progression with nivolumab.	Tipo de intervenção: tratamentos de 3ª linha
Kelly, 2021	Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer.	Tipo de intervenção: já recebeu tratamento prévio.
Ibson, 2021	Adjuvant Nivolumab in Esophageal Cancer - A New Standard of Care.	Tipo de publicação: editorial
da Silva, 2021	Comparative efficacy and safety of programmed death-1 pathway inhibitors in advanced gastroesophageal cancers: A systematic review and network meta-analysis of phase iii clinical trials	RSMA inclui outros medicamentos
Kawakami, 2021	An investigator-initiated phase 2 study of nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy for microsatellite instability—high advanced gastric or esophagogastric junction cancer (No limit, wjog13320g/ca209-7w7)	Tipo de intervenção: outro medicamento
Kawazoe, 2021	Current status of immunotherapy for advanced gastric cancer.	Delineamento de estudo
Liu, 2021	Effectiveness and Safety of Targeted Agents Combined With Chemoradiotherapy for the Treatment of Esophageal Cancer: A Network Meta-Analysis	Delineamento de estudo: estudo comparativo
Pan, 2021	Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in gastric cancer: a network meta-analysis of well-designed randomized controlled trials	NMA outros medicamentos













Lin, 2021	Comparative efficacy of treatments for previously treated patients with advanced esophageal and esophagogastric junction cancer: A network meta-analysis.	Tipo de intervenção: tratamentos de 3ª linha
Dovnik, 2021	Changes in the therapeutic landscape of oesophago-gastric cancers	Tipo de estudo: revisão simples
Gong, 2021	Efficacy and safety of targeted drugs in advanced or metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer: A network meta-analysis	NMA outros medicamentos
Hindson, 2021	Adjuvant nivolumab for resected gastroesophageal cancer	Tipo de publicação: editorial
Tintelnot, 2020	Ipilimumab or FOLFOX with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2-positive locally advanced or metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma - the randomized phase 2 INTEGA trial (AIO STO 0217).	Tipo de intervenção: outro medicamento
Chen, 2020	A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data.	Tipo de intervenção: tratamentos de 3ª linha
Cohen, 2020	ocalized MSI/dMMR gastric cancer patients, perioperative immunotherapy instead of chemotherapy: The GERCOR NEONIPIGA phase II study is opened to recruitment	Delineamento do estudo: não ECR, e não RS
Roviello, 2020	Immune Checkpoint Inhibitors in Pre-Treated Gastric Cancer Patients: Results from a Literature-Based Meta-Analysis.	Tipo de intervenção: já recebeu tratamento prévio.
Zhao, 2020	Efficacy of PD-1/PD-L1 blockade monotherapy in clinical trials	Tipo de população: inclui outros tipos de cancer
Chau, 2020	Comparative effectiveness of nivolumab versus clinical practice for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer.	Delineamento do estudo: estudo comparativo.
Yang, 2020	Efficacy and safety of anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody therapy in treatment of advanced gastric cancer or gastroesophageal junction cancer: A meta-analysis	MA inclui outros medicamentos
Satoh, 2020	Exploratory subgroup analysis of patients with prior trastuzumab use in the ATTRACTION-2 trial: a randomized phase III clinical trial investigating the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer.	Tipo de intervenção: tratamentos de 3ª linha
Cheng, 2019	Systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis.	Tipo de intervenção: já recebeu tratamento prévio.
Kato, 2019	A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2).	Tipo de intervenção: já recebeu tratamento prévio.
Boku, 2019	Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4).	Tipo de população: independente de PD-L1
Smyth, 2019	VESTIGE: Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Esophageal, Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): An Open Label Randomized Controlled Phase-2-Study.	Tipo de intervenção: já recebeu tratamento prévio.
Huang, 2019	Comparative Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors for Cancer Patients: Systematic Review and Network Meta-Analysis	RSNMA inclui outros medicamentos
Janjigian, 2018	CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer.	Tipo de intervenção: outro medicamento
Akyala, 2018	Immune checkpoint inhibition in gastric cancer: A systematic review	RS inclui outros medicamentos

Kang, 2017	Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Tipo de intervenção: já recebeu tratamento prévio.
Mizrak, 2017	Advances in therapeutic options for esophageal and esophagogastric junctional adenocarcinoma	Delineamento do estudo
Brahmer, 2012	Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer.	Tipo de população: inclui outros tipos de câncer

APÊNDICE 4 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram avaliados como ‘baixo risco de viés’. A classificação por domínio pode ser observada no quadro abaixo.

Quadro A 4. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Risco global
Shitara et al., 2022 e 2024	SG						
Shitara et al., 2022 e 2024	SLP						

Legenda: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (reporte de desfechos seletivos); SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; QVHR: qualidade de vida relacionada a saúde; EA: eventos adversos.



, baixo risco;



Algumas preocupações (*some concerns*);



alto risco

APÊNDICE 5- Curvas extraídas

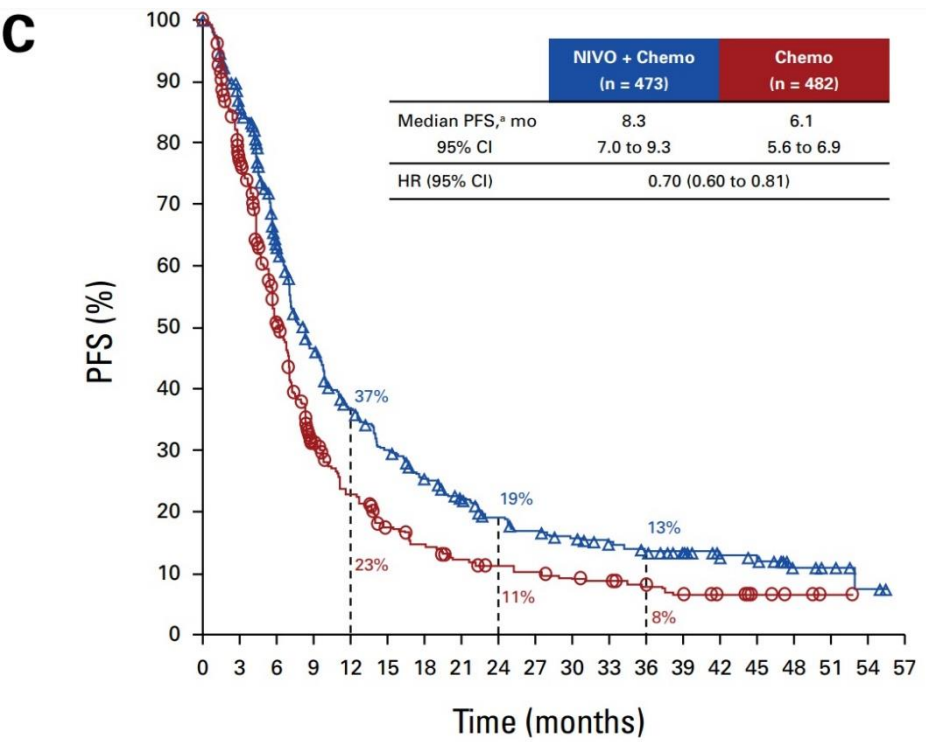


Figura A 1. SLP: Nivolumabe + quimioterapia versus quimioterapia

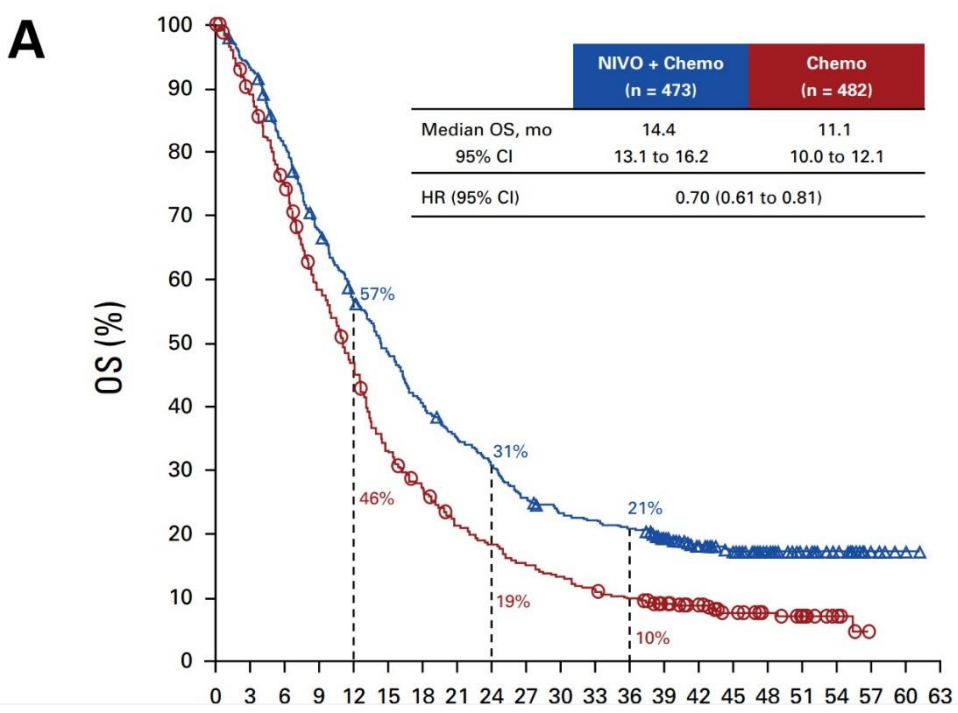


Figura A 2. SG: Nivolumabe + quimioterapia versus quimioterapia

APÊNDICE 6 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e Curvas de extrapolação para avaliação econômica

Tabela A 1. Parâmetros para extrapolação das curvas (nivolumabe + QT: SLP)

Exponencial	Valores
lambda	0,071928
constante (b)	1

Lognormal	
μ	1,052754
σ	1,075047

Log-logística	
alfa	0,042096
gama	1,452866

Weibull	
lambda	0,087072
gama	0,922256

Gompertz	
alfa	-0,02302
beta	0,085372

	AIC	BIC
reg_exp	- 341,9346	- 336,4799
reg_wei	- 347,96	- 339,77
reg_logl	- 492,41	- 484,23
reg_gomp	- 392,13	- 383,95
reg_lnorm	- 468,77	- 460,59

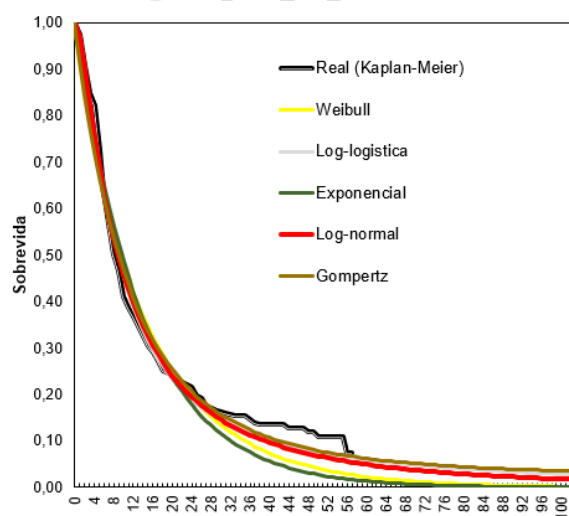


Figura A 3. Curvas de extrapolação (nivolumabe + QT: SLP)

Tabela A 2. Parâmetros para extrapolação das curvas (nivolumabe + QT: SG)

Exponencial
lambda
constante (b)

Log-logística
alfa
gama

Weibull
lambda
gama

Gompertz
alfa
beta

	AIC	BIC
reg_exp	- 443,0205	- 437,3799
reg_wei	- 441,87	- 433,41
reg_logl	- 616,77	- 608,31
reg_gomp	- 450,66	- 442,20

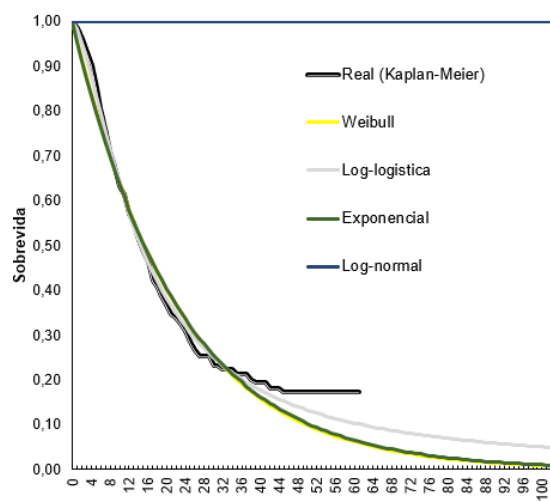


Figura A 4. Curvas de extrapolação (nivolumabe + QT: SG)

Tabela A 3. Parâmetros para extrapolação das curvas (QT: SLP)

Exponencial
lambda
constante (b)

Lognormal
μ
σ

Log-logística
alfa
gama

Weibull
lambda
gama

Gompertz
alfa
beta

	AIC	BIC
reg_exp	- 348,6239	- 343,2412
reg_wei	- 354,63	- 346,55
reg_logl	- 520,15	- 512,07
reg_gomp	- 351,49	- 343,42
reg_lognorm	- 472,43	- 464,35

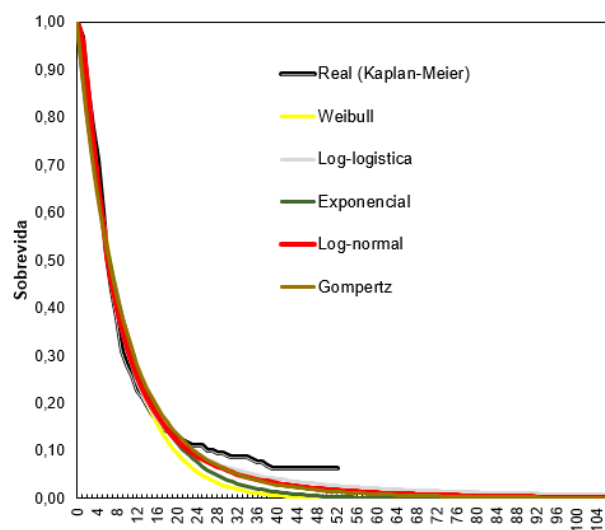


Figura A 5. Curvas de extrapolação (QT: SLP)

Tabela A 4. Parâmetros para extrapolação das curvas (QT: SG)

Exponencial
lambda
constante (b)

Log-logística
alfa
gama

Weibull
lambda
gama

Gompertz
alfa
beta

	AIC	BIC
reg_exp	- 447,6251	- 441,9685
reg_wei	- 508,36	- 499,87
reg_logl	- 730,05	- 721,56
reg_gomp	- 458,84	- 450,36

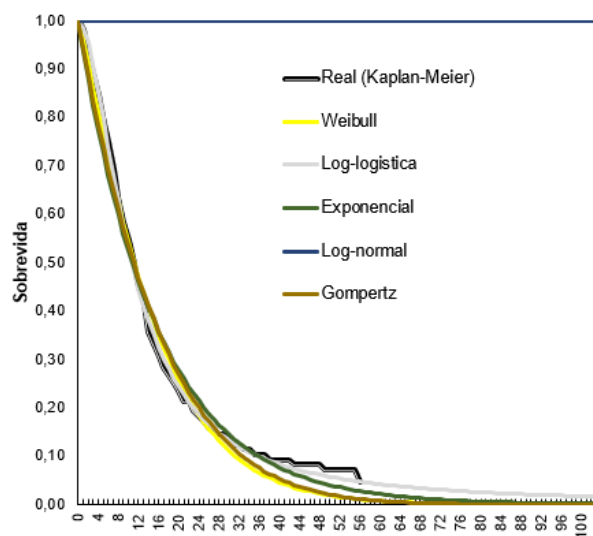


Figura A 6. Curvas de extrapolação (QT: SG)

APÊNDICE 7 – Posologia, preços e custos considerados na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

Quadro A 5. Recomendações de posologia das alternativas em avaliação

Alternativa	Recomendação posológica
Nivolumabe	240 mg a cada 2 semanas com quimioterapia (contendo fluoropirimidina e platina) a cada 2 semana
Quimioterapia	A cada 2 semanas

Tabela A 5. Custo anual por braço de tratamento (AIO)

Custos	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
QT	R\$ 5.402,74	R\$ 2.146,47	R\$ 939,98	R\$ 506,45	R\$ 310,84
Nivo + QT	R\$ 301.336,80	R\$ 117.672,40	R\$ 59.954,28	R\$ 36.590,81	R\$ 24.749,69

Nota: estes custos já consideram a probabilidade de progressão e óbito.

APÊNDICE 8 – Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica

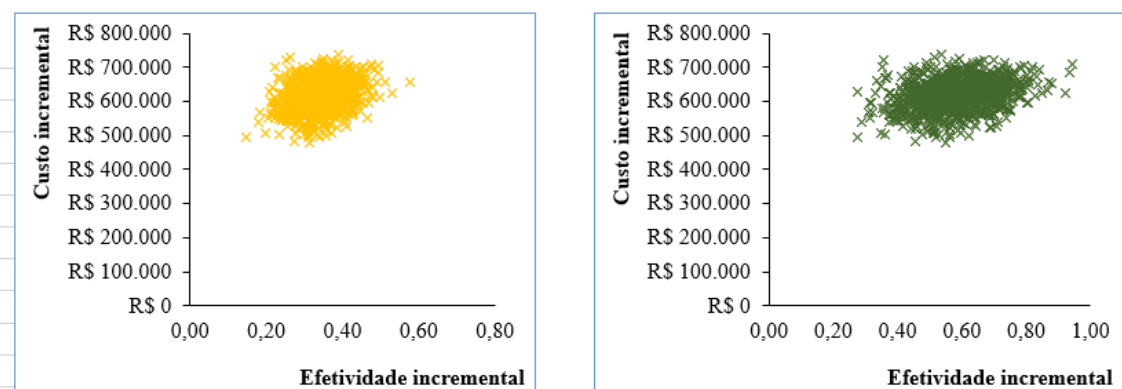


Figura A 7. Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica

APÊNDICE 9 – Patentes

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 22 de novembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: ["nivolumab"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

2. Patentes

Para o medicamento nivolumabe, foram encontrados 19 documentos patentários na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela abaixo.

TABELA. Documento de patente do medicamento nivolumabe depositados no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0610235	Anticorpos monoclonais geneticamente modificados e diferentes daqueles encontrados na natureza, ou porção de ligação ao antígeno dos mesmos, usos terapêuticos dos mesmos, composições, imunoconjugado, molécula biespecífica compreendendo os mesmos, molécula de ácido nucléico e vetor de expressão	Ono Pharmaceutical CO., LTD. (JP) / E. R. Squibb & Sons, L.L.C. (US)	02/05/2026	Combinação de medicamentos ^(a) ; Novo uso ^(b) ; Produto (Macromolécula) ^(c)
BR122022015975	Anticorpos monoclonais, kit para o tratamento de um indivíduo afligido com um câncer, processo para medir pd-l1 membranoso em células tumorais isoladas e uso do anticorpo ou uma porção que se liga ao antígeno do mesmo	Bristol-Myers Squibb Company (US)	13/05/2033	Combinação de medicamentos ^(a) ; Formulação ^(d) ; Novo uso ^(b)
BR112014028826	Uso de nivolumab ou pembrolizumabe	Bristol-Myers Squibb Company (US)	13/05/2033	Combinação de medicamentos ^(a) ; Formulação ^(d) ; Novo uso ^(b)
BR112014032999	Anticorpo ou porção de ligação a antígeno do mesmo que se ligam ao gene de ativação de linfócito 3 (lag-3), seu uso e seu método de preparação, molécula biespecífica, imunoconjugado, composição compreendendo os mesmos, ácido nucleico isolado e vetor de expressão	Bristol-Myers Squibb Company (US)	02/07/2033	Combinação de medicamentos ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(c)
BR112016002614	Imunocitoquina e composição farmacêutica	Cytune Pharma (FR) / Assistance Publique - Hopitaux De Paris (FR) /	08/08/2034	Formulação ^(d)

		Institut National De La Sante Et De La Recherche Medicale (INSERM) (FR) / Université Paris Cité (FR)		
BR112016013969	Usos de um anticorpo anti-pd-l1, composições e kits	Genentech, INC. (US)	17/12/2034	Combinação de medicamentos ^(a)
BR112017002729	Terapia de combinação kit para tratar um tumor sólido em um indivíduo, anticorpo ou porção de ligação a antígeno do mesmo, uso e composição farmacêutica	Alligator Bioscience AB (SE)	12/08/2035	Combinação de medicamentos ^(a)
BR112017003108	Anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, molécula de ácido nucleico isolado, vetor de expressão, microorganismo transgênico, composição, e, método para produção de um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	17/08/2035	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(e) ; Combinação de medicamentos ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(c)
BR112017003194	Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a lag3 humano, composição, e, uso do anticorpo ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e da composição	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	17/08/2035	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(e) ; Combinação de medicamentos ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(c)
BR112017010324	Uso de uma molécula de ligação ao antígeno biespecífica que ativa células t, uso de um antagonista de ligação do eixo pd-1, kits e uso de uma combinação de uma molécula	F. Hoffmann-La Roche AG (CH)	16/11/2035	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(e) ; Combinação de medicamentos ^(a)
BR122024006008	Uso de preparações combinadas e composições para a preparação de medicamento para o tratamento de infecção	Immutep S.A.S. (FR)	08/01/2016	Combinação de medicamentos ^(a)
BR112017014742	Preparações combinadas para o tratamento de câncer ou infecção	Immutep S.A.S. (FR)	08/01/2036	Combinação de medicamentos ^(a)
BR112017025564	Anticorpos anti-ctla-4 e métodos de uso dos mesmos	Agenus INC. (US) / Ludwig Institute For Cancer Research LTD (CN) / Memorial Sloan Kettering Cancer Center (US)	27/05/2036	Combinação de medicamentos ^(a) ; Formulação ^(d) ; Produto (Macromolécula) ^(c)
BR112017027227	Agente anti-câncer	Eisai R&D Management CO., LTD. (JP)	15/06/2036	Combinação de medicamentos ^(a)
BR112018004878	Intervenção de ponto de verificação imune no câncer	Cancer Research Technology Limited (GB)	12/09/2036	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(e) ; Novo uso ^(b)
BR112018013653	Anticorpos anti-pd-1, processo para produção do mesmo e uso dos anticorpos	Innovent Biologics (SUZHOU) CO., LTD. (CN)	15/10/2036	Produto (Macromolécula) ^(c)
BR112018072993	Método in vitro para o prognóstico do tempo de sobrevivência de um paciente que sofre de um câncer sólido e método in vitro para avaliar a capacidade de resposta de um paciente que sofre de um câncer sólido a um tratamento antitumoral	Inserm (Institut National De La Santé Et De La Recherche Médicale) (FR) / Sorbonne Université (FR) / Université Paris Diderot - Paris 7 (FR) / Assistance Publique - Hôpitaux De Paris (FR) / Université Paris Cité (FR)	09/05/2037	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(e)
BR112019000243	Medicamento compreendendo uma combinação de um composto antagonista do ep4 e um inibidor de checkpoint imunológico, bem como uso da referida combinação para o tratamento de câncer	Ono Pharmaceutical CO., LTD. (JP)	06/07/2037	Combinação de medicamentos ^(a)

BR112021021683	Compostos multivalentes de ligação a pd-l1 para tratar câncer, composição farmacêutica e uso relacionados	Mayo Foundation For Medical Education And Research (US)	28/04/2040	Combinação de medicamentos ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(c)
----------------	---	---	------------	--

Legenda: ^(a)Combinação de medicamentos: Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. ^(b)Novo Uso - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). ^(c)Produto (Macromolécula) - Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. ^(d)Formulação: Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. ^(e)Diagnóstico, Análise e Ensaio: Aplicações analíticas e de diagnóstico. (Fonte: Cortellis Intelligence)

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

Referências bibliográficas

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 22 de nov. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 22 de nov. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 22 de nov. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 22 de nov. de 2024.

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 22 de nov. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 22 de nov. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 22 de nov. de 2024.

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136