



Brasília, DF | Abril de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nivolumabe como tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia)

2025 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 em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -
CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Propriedade intelectual (patentes)

Munique Gonçalves Guimarães - 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

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

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

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, 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.

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) 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 população.

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 DGITIS 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.

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cenário atual do paciente adulto com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).....	12
Figura 2. Cenário proposto do paciente adulto com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).....	12
Figura 3. Sobrevida livre de doenças na população com intenção de tratar.....	18
Figura 4. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.	23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do nivolumabe.....	12
Quadro 2. Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil e o custo anual de tratamento estimado....	15
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos]).	15
Quadro 4. Caracterização dos participantes do estudo incluído (14).	16
Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência para pacientes com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal.	19
Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	21
Quadro 7. Parâmetros utilizados no modelo.	24
Quadro 8. Valores de utilidade.	24
Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal.	31
Quadro 10. Recomendações das agências de ATS.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Desfecho primário (sobrevida livre da doença) reportado no estudo CheckMate-577 (14).....	17
Tabela 2. Eventos adversos reportados no estudo CheckMate-577 (14).....	19
Tabela 3. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando nivolumabe e melhor cuidado de suporte.	26
Tabela 4. Estimativa da população elegível.	27
Tabela 5. Cenário referência do <i>market share</i> utilizado na AIO.	27
Tabela 6. Cenário alternativo 1, do <i>market share</i> utilizado na AIO.....	28
Tabela 7. Cenário alternativo 2, do <i>market share</i> utilizado na AIO.....	28
Tabela 8.Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1.	29

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

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	8
2	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3	RESUMO EXECUTIVO	9
4	INTRODUÇÃO	11
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	11
4.2	Tratamento recomendado	11
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	12
5.1	Características gerais	12
5.2	Preços e custo da tecnologia.....	14
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
6.1	Caracterização dos estudos e participantes incluídos	15
6.2.	Efeitos desejáveis	16
6.3	Efeitos indesejáveis	19
7	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	19
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	20
9	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	20
9.1	Métodos.....	21
9.2	Resultados.....	25
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	26
10.1	Métodos.....	26
10.2	Resultados.....	29
11	ACEITABILIDADE	30
12	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	30
13	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	30
14	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	31
15	CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
16	PERSPECTIVA DO PACIENTE	33
17	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	33
18	REFERÊNCIAS	34
	APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas	38
	APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros	43
	APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos.....	44

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

APÊNDICE 4 – Características do estudo incluído	45
APÊNDICE 5 – Resultados detalhados do estudo incluído.....	46
APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés do estudo incluído	48
APÊNDICE 7 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário.....	49
APÊNDICE 8 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica	51
APÊNDICE 9 – Redução do preço da tecnologia com base no limiar da análise de custo-efetividade	54
APÊNDICE 10 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário	58
APÊNDICE 11 – Patentes vigentes.....	62

Relatório preliminar

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 como tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) 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/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago. 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 como tratamento adjuvante 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 como tratamento adjuvante.

Indicação: Adultos com diagnóstico de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

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

Introdução: O carcinoma de esôfago é o nono câncer mais comum no mundo. Aproximadamente, metade dos pacientes apresentam doença localmente avançada, sendo conduzida a quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia como tratamento padrão para pacientes com doença ressecável. No entanto, uma resposta patológica completa frequentemente não é alcançada e a maioria dos pacientes tem um prognóstico ruim. No SUS, não há um tratamento sistêmico preconizado para esta população. Portanto, destaca-se a necessidade de novas opções terapêuticas para essa população-alvo, como o nivolumabe.

Pergunta de pesquisa: Para pacientes adultos com diagnóstico de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia), o tratamento adjuvante com nivolumabe demonstra ser mais eficaz e seguro em comparação ao cuidado padrão?

Síntese das evidências clínicas: Foi identificado um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de fase III, avaliando nivolumabe adjuvante ou placebo em indivíduos com câncer de esôfago ressecado ou de junção gastroesofágica. O período médio de acompanhamento foi de 24,4 meses. Dos 532 pacientes que receberam nivolumabe, a sobrevida livre de doença apresentou uma mediana de 22,4 meses (IC 95%: 16,6 a 34,0), em comparação com 11,0 meses (IC 95%: 8,3 a 14,3) no grupo de 262 pacientes que receberam placebo (taxa de risco para recorrência ou morte, 0,69; IC 95%: 0,56 a 0,86; p<0,001, GRADE: alta). A sobrevida livre de doença favoreceu o grupo tratado com nivolumabe em diversos subgrupos previamente especificados. Contudo, em análise post-hoc, não foi identificado benefício de nivolumabe comparado ao placebo (HR 0,75, IC 95% 0,45 a 1,24) ao incluir somente pacientes com ao menos 1% de expressão de PD-L1 (n=129 pacientes). Os desfechos de eventos adversos relacionados ao tratamento gerais (71% vs 46%, p<0,05) e grau 3 e 4 (13% vs 6%, p = 0,002, GRADE: moderada) foram predominantes no grupo da intervenção em comparação ao grupo controle, respectivamente. A descontinuação do tratamento devido a eventos adversos (9% vs 3%, p=0,004), e eventos adversos gerais e grau 3 e 4 relacionados ao tratamento (71% vs 46%, p<0,0001 e 13% vs 6%, p=0,002, GRADE: alta) também foram superiores no grupo dos pacientes tratados com nivolumabe do que no grupo placebo.

Avaliação econômica: Um modelo de Markov, com horizonte *lifetime* (20 anos), foi considerado para as análises de custo-efetividade e custo-utilidade. O nivolumabe apresentou maior benefício clínico (0,95 QALY e 1,23 AV ganhos) e custo total de tratamento incremental comparado ao melhor cuidado de suporte (R\$ 272,8 mil), apresentando razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 287.197 e R\$ 221.457 para QALY e anos de vida ganhos, respectivamente. Além disso, notou-se uma concordância entre os resultados das análises de sensibilidade e do caso-base, sendo que os parâmetros de sobrevida livre da doença, custo da tecnologia e dos seus eventos adversos foram os com maior influência na RCEI. Além disso, em nenhum dos extremos, para qualquer variável avaliada, foi identificado que nivolumabe seria custo-efetivo para o SUS.

Análise de impacto orçamentário: Ao considerar os desfechos baseados em sobrevida, todos os custos de saúde (i.e., para aquisição de tecnologias e cuidado em saúde para eventos relacionados), demanda epidemiológica (336 pacientes ao ano) e um cenário proposto variando de 10% a 50% para nivolumabe em 5 anos, a incorporação do nivolumabe no SUS pode gerar um incremento acumulado de R\$ 191 milhões. Já, ao considerar um cenário variando de 20% a 100%, o incremento acumulado em cinco anos seria de R\$ 381 milhões.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas duas tecnologias no horizonte para compor o esquema terapêutico adjuvante de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia). São eles: sintilimab e camrelizumab (Inibidor da proteína 1 de morte celular programada). Nenhum deles possui registro sanitário e recomendação pelas agências de ATS.

Recomendações de agências internacionais de ATS: Nivolumabe como tratamento adjuvante de carcinoma de esôfago completamente ressecado em adultos que apresentam doença residual após quimiorradioterapia neoadjuvante anterior é indicado pelas seguintes agências de ATS: CDA-AMC (*Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada*) (Canadá), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (Reino Unido), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) (Austrália) e SMC (*Scottish Medicines Consortium*) (Escócia).

Considerações finais: A síntese de evidências clínicas sugere que o uso de nivolumabe resultou em vantagem significativa na sobrevida livre de doença em comparação ao placebo (22,4 meses vs. 11,0 meses). No entanto, é crucial notar a maior incidência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento no grupo nivolumabe, levando à interrupção do tratamento em alguns pacientes. Portanto, o uso de nivolumabe deve ser ponderado, considerando os benefícios na sobrevida livre de doença e os potenciais riscos dos eventos adversos. Na análise de custo-efetividade/utilidade, observou-se que nivolumabe não é custo-efetivo para QALY e anos de vida ganhos se considerado o limiar de custo-efetividade adotado no SUS (um ou três vezes o valor de referência). A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação do nivolumabe no SUS geraria um incremento de, aproximadamente, R\$ 191 milhões em cinco anos da análise.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 78/2024 foi aberta durante o período de 14/11/2024 a 25/11/2024 e houve um inscrito. O participante descreveu a sua experiência com o uso de nivolumabe para tratamento de câncer de esôfago. Relatou ter realizado tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia), tendo iniciado o uso da tecnologia avaliada em setembro 2024, após o procedimento cirúrgico. Além disso, informou considerar o medicamento relevante para o controle da doença, bem como apontou não ter registrado a ocorrência de eventos adversos com o uso do nivolumabe.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária Conitec, realizada no dia 02 de abril de 2025, deliberaram preliminarmente por unanimidade recomendar a não incorporação de nivolumabe como tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia). Durante a reunião, discutiu-se o alto custo identificado na análise de custo-efetividade e impacto orçamentário, além da importância de propostas das empresas em relação ao preço da tecnologia.

4

INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O carcinoma de esôfago (CE) é uma forma agressiva de câncer que afeta o revestimento do esôfago (1). É considerado o nono câncer mais comum e a sexta principal causa de morte por câncer em todo o mundo. Estima-se que, em 2020, cerca de 544 mil indivíduos em todo o mundo foram diagnosticados com CE, levando a uma taxa de incidência padronizada de 7,0 por 100.000 pessoas-anو. Já no Brasil, aproximadamente, 10 mil pessoas foram diagnosticadas em 2020 com CE, resultando em uma incidência nacional estimada de 4,9 a cada 100.000 indivíduos. A taxa de mortalidade nacional, no mesmo ano, foi de 4,6 a cada 100.000 indivíduos (2,3).

A classificação de CE é essencial para o direcionamento adequado do tratamento e para estabelecer o prognóstico do indivíduo. A classificação geralmente utilizada é baseada no tipo histológico do tumor e na extensão da doença, usando o sistema TNM (Tumor, Linfonodo, Metástase) da União Internacional contra o Câncer (UICC). Os dois principais subtipos de acordo com o tipo histológico são o carcinoma de células escamosas (CEC) e o adenocarcinoma de esôfago (ACE), que são epidemiologicamente e biologicamente distintos (4–6).

O tratamento trimodal, que envolve cirurgia, quimioterapia e radioterapia, é uma estratégia robusta para enfrentar a complexidade do carcinoma de esôfago. No entanto, mesmo após a conclusão bem-sucedida dessa abordagem integrada, o risco de recorrência e a presença de células cancerígenas residuais podem persistir. Desta forma, novas abordagens como a interação da medicina convencional com a imunoterapia pode ser uma alternativa promissora para o tratamento do carcinoma de esôfago, destacando-se o nivolumabe como uma opção terapêutica (1,7,8).

O nivolumabe é um anticorpo monoclonal anti-PD-1, que se liga ao receptor PD-1 e bloqueia sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2. A ligação a estes receptores presentes nos linfócitos T impede a proliferação e a síntese de citocinas (7–9). Ainda, a introdução desta imunoterapia após o tratamento trimodal pode resultar em benefícios significativos para os pacientes como o aumento das taxas de sobrevida e redução do risco de recorrência, além de desencadear um perfil de segurança diferente das abordagens convencionais (7,8). Desta forma, este relatório visa avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do nivolumabe como tratamento adjuvante para indivíduos adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

4.2 Tratamento recomendado

Conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de esôfago vigentes (10), atualmente não há tratamento disponível para adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal

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

(quimioterapia, radioterapia e cirurgia). Desta forma, nivolumabe foi considerado como alternativa neste relatório, para estes pacientes.

A seguir é apresentado um fluxograma referente ao manejo dos pacientes com carcinoma de esôfago, destacando o cenário atual (**Figura 1**) e o cenário proposto (**Figura 2**).



Figura 1. Cenário atual do paciente adulto com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** QRT: quimiorradioterapia.



Figura 2. Cenário proposto do paciente adulto com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** QRT: quimiorradioterapia.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O nivolumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb). Sua ação é direcionada ao receptor de morte programada 1 (PD-1), interferindo de maneira específica na interação deste com PD-L1 e PD-L2. O PD-1 atua como um regulador negativo da atividade das células T, desempenhando um papel crucial no controle das respostas imunológicas. A afinidade do PD-1 pelos ligantes PD-L1 e PD-L2, presentes em células apresentadoras de抗ígenos, assim como em células tumorais e outras no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação das células T e na redução da secreção de citocinas. Desta forma, nivolumabe potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, por meio do bloqueio da ligação de PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2 (11).

No **Quadro 1** a seguir, é apresentada a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do nivolumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Nivolumabe
Nome comercial	Opdivo®
Apresentação	Forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL, em frascos de 4 mL (40 mg) e 10 mL (100 mg) de uso único

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

Detentores do registro	Registro – 101800408 - BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA
Fabricantes	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento adjuvante do câncer esofágico (CE) ou câncer da junção gastroesofágica (CJEG), completamente ressecados, em pacientes que apresentem doença patológica residual após tratamento com quimiorradioterapia neoadjuvante
Indicação proposta	Adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).
Posologia e Forma de Administração	240 mg a cada 2 semanas* OU 480 mg a cada 4 semanas* Após completar 16 semanas de tratamento, administrar 480 mg a cada 4 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, por até 1 ano de duração total do tratamento
Patente	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 de tozilato de nivolumabe (Opdivo®), registrada na Anvisa (11). **Legenda:** *Infusão intravenosa por 30 minutos. **Para mais informações, consultar o apêndice 11.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes (11).

Advertências e precauções:

Os pacientes devem ser monitorados continuamente (pelo menos até 5 meses depois da última dose), pois uma reação adversa com nivolumabe pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação (11).

Nivolumabe está associado a reações adversas relacionadas ao aumento da atividade imunológica (reações adversas imunorelacionadas). Quando há a suspeita de uma reação adversa relacionada ao sistema imunológico, etiologia alternativa deve ser descartada e deve-se considerar o uso de terapia imunossupressora (11).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas das seguintes condições clínicas: Pneumonite imunorrelacionada; colite imunorrelacionada; hepatite imunorrelacionada; nefrite ou disfunção renal imunorrelacionada; endocrinopatias imunorrelacionadas; reações adversas cutâneas imunorrelacionadas; e outras reações adversas imunorrelacionadas. Casos de miotoxicidade (miosite, miocardite e rabdomiólise), alguns com desfechos fatais, foram reportados com nivolumabe (11).

O tratamento com nivolumabe pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com nivolumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes (11). O aparecimento rápido e grave de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), em alguns casos com

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

desfecho fatal, foram relatados no cenário de pós-comercialização em pacientes que receberam transplante autólogo de células-tronco (TACT) prévio e posteriormente receberam inibidores de PD-1/PD-L1 (11).

Complicações de transplante de células-tronco hematopoieticas após tratamento com inibidores de PD-1/PD-L1: os inibidores de PD-1/PD-L1 podem estar associados a um risco aumentado de complicações relacionadas ao transplante, incluindo DECH (11).

Reações infusoriais: no caso de uma reação infusional grave ou que ameace a vida, a infusão de nivolumabe deve ser descontinuada e terapia clínica apropriada deve ser administrada. Os pacientes com reação infusional leve ou moderada podem receber nivolumabe com monitoramento cuidadoso e uso de pré-medicação de acordo com os guias de tratamento locais para profilaxia de reações infusoriais (11).

Populações especiais: Em todos os estudos registrados de nivolumabe, pacientes com doença autoimune, metástases cerebrais ativas (ou metástases leptomeningeais), status de capacidade funcional pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 ou status de performance de Karnofsky (KPS) < 70%, e recebendo imunossupressores sistêmicos antes da entrada no estudo foram excluídos. Para o tratamento adjuvante de câncer esofágico ou câncer da junção gastroesofágica, completamente ressecados, foram excluídos pacientes que não receberam quimioradioterapia concomitante previamente à cirurgia; pacientes sem evidência de doença patológica residual ou que possuem doença estágio IV ressecável (11).

Carcinogênese, mutagênese e prejuízo à fertilidade e gestação: Nenhum estudo foi realizado para avaliar o potencial de nivolumabe para carcinogenicidade, genotoxicidade, fertilidade ou gestação (desenvolvimento e reprodução) (11).

Lactação: Não se sabe se o nivolumabe é secretado no leite humano. Deve ser tomada uma decisão sobre descontinuar a amamentação ou a terapia com nivolumabe, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe (11).

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (12) no dia 28 de junho de 2024. Foram considerados os menores preços de compras públicas para cada terapia, sendo que os registros exibidos especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses, o que corresponde ao seguinte período: 28 de dezembro de 2023 a 28 de junho de 2024. Além disso, foi consultada a lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (13) em 28 de junho de 2024. O custo anual de cada terapia foi calculado, considerando a posologia em bula e o preço unitário identificado. Essas informações estão apresentadas no **Quadro 2** a seguir.

Quadro 2. Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento ^c	Menor preço em compras públicas ^a		CMED - PMVG 18% ^b	
	Custo unitário	Custo anual	Custo unitário	Custo anual
Nivolumabe 10 mg/mL, solução injetável – Frasco 4 mL	R\$ 2.574,63	R\$ 370.746,72	R\$ 3.560,31	R\$ 512.683,20
Nivolumabe 10 mg/mL, solução injetável – Frasco 10 mL	R\$ 6.436,60	R\$ 370.746,72	R\$ 8.900,75	R\$ 512.683,20

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** * Infusão intravenosa por 30 minutos. CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo. **Notas:** ^a Menor preço identificado em busca no Banco de Preço em Saúde no período entre 28 de dezembro de 2023 a 28 de junho de 2024); ^b Extraído da CMED atualizada em 04 de junho de 2024; ^c Considerou-se a seguinte posologia: infusão intravenosa por 30 minutos de 240 mg a cada 2 semanas OU 480 mg a cada 4 semanas. Após completar 16 semanas de tratamento, administração de 480 mg a cada 4 semanas. O tratamento deve ser utilizado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, por até 1 ano de duração total do tratamento.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta “Para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia), o tratamento adjuvante com nivolumabe demonstra ser mais eficaz e seguro em comparação ao cuidado padrão?”, elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no **Quadro 3**. Os métodos do PTC são apresentados no **Apêndice 1**.

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

População	Adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) ^a
Intervenção	Nivolumabe como tratamento adjuvante
Comparador	Cuidado padrão
Desfechos (Outcomes)	<u>Primários:</u> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Sobrevida livre da doença <u>Secundários:</u> Qualidade de vida relacionada à saúde Evento adverso grave ^b e gerais Descontinuação por evento adverso.
Tipo de estudo (Study type)	Revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: Elaboração própria. **Notas:** a – Destaca-se que, caso haja evidência de subgrupos com elevada expressão de PD-L1, estes subgrupos serão considerados e incluídos na análise; b - Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥3.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Após a etapa de triagem e elegibilidade (**Apêndice 2 e 3**), foi identificado um registro (14) que relata um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) (**Apêndice 4**). O estudo de fase III, chamado CheckMate-577, comparou a monoterapia com

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

nivolumabe a placebo como tratamento pós-operatório após ressecção completa de câncer esofágico ressecável ou câncer da junção esofagogástrica em pacientes previamente submetidos à quimiorradioterapia pré-operatória sem atingir resposta patológica completa.

O estudo abrangeu 794 pacientes (idade média de 60,5 anos) com adenocarcinoma esofágico ressecável (estágio II-III) e da junção esofagogástrica. Aqueles sem resposta patológica completa na peça cirúrgica pós-ressecção foram aleatoriamente designados (2:1) para receber tratamento adjuvante com nivolumabe ou placebo, sem seleção baseada na expressão do ligante de morte programada 1 (PD-L1) (14).

Os pacientes do estudo foram distribuídos nos grupos da seguinte forma: n=532, com administração de nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas durante 16 semanas, seguido de 480 mg a cada 4 semanas; e n=262, com administração de placebo. A randomização levou em conta a histologia (escamoso vs. adenocarcinoma), o estado patológico dos linfonodos e a expressão de PD-L1. Quanto à histologia, 71% dos casos eram de adenocarcinoma e 29% de carcinoma epidermoide (i.e., escamoso). Em relação à localização, 60% dos tumores estavam no esôfago, enquanto o restante estava na junção gastroesofágica. Ainda, somente 89 (17%) e 40 (15%) pacientes apresentavam PD-L1 igual ou superior a 1% no grupo nivolumabe e placebo, respectivamente. A mediana de acompanhamento do tratamento foi de 24,4 meses (14) (**Quadro 4**).

Quadro 4. Caracterização dos participantes do estudo incluído (14).

Estudo/ Acrônimo	Tipo do estudo	Idade ¹	Tratamento prévio	Tempo de acampamento	N
Kelly et al. 2021	Ensaio Clínico Randomizado Fase III	Nivolumabe: 60,8 (9,2) Placebo: 59,9 (10,1)	Quimiorradioterapia neoadjuvante, seguida de ressecção completa	24,4 meses (variação de 6,2 a 44,9)	Nivolumabe: 532 Placebo: 262

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** N= número de participantes. **Notas:** ¹ Média ± desvio padrão (DP).

Ainda, outros detalhes sobre os resultados deste estudo e o risco de viés são apresentados no **Apêndice 5 e 6**, respectivamente.

6.2. Efeitos desejáveis

No momento da elaboração deste relatório, os resultados de sobrevida global ainda não haviam sido divulgados (14).

6.2.1. Sobrevida livre de doença

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

Com um acompanhamento de 24,4 meses, a mediana de sobrevida livre de doença (definida como tempo entre a data da randomização e a primeira data de recorrência da doença ou morte, o que ocorrer primeiro) foi cerca de duas vezes maior nos pacientes do grupo nivolumabe (22,4 meses versus 11 meses, HR para recorrência da doença ou morte de 0,69, IC 95% de 0,56 a 0,86) (**Tabela 1 e Figura 1**). Ainda, ao considerar somente pacientes com carcinoma de esôfago (n=462), a mediana foi de 24,0 meses e 8,3 meses, respectivamente (HR 0,61, IC 95% de 0,47 a 0,78) (**Tabela 1**) (14).

Em análises post-hoc considerando pacientes com expressão de ao menos 1% de PD-L1, não foi identificado benefício de nivolumabe comparado ao placebo, possivelmente, devido à falta de poder da análise (129 pacientes avaliados) (Apêndice 5).

Tabela 1. Desfecho primário (sobrevida livre da doença) reportado no estudo CheckMate-577 (14).

Grupo	N	Nivolumabe (IC 95%)	Placebo	Estimativa comparativa (IC 95%)
Todos os pacientes (carcinoma de esôfago e junção gastroesofágica)	794	22,4 meses (IC 95%: 16,6, 34,0)	11,0 meses (IC 95%: 8,3, 14,3)	HR 0,69 (0,56 a 0,86)
Pacientes com carcinoma de esôfago	462	24 meses	8,3 meses	HR 0,61 (0,47 a 0,78)

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

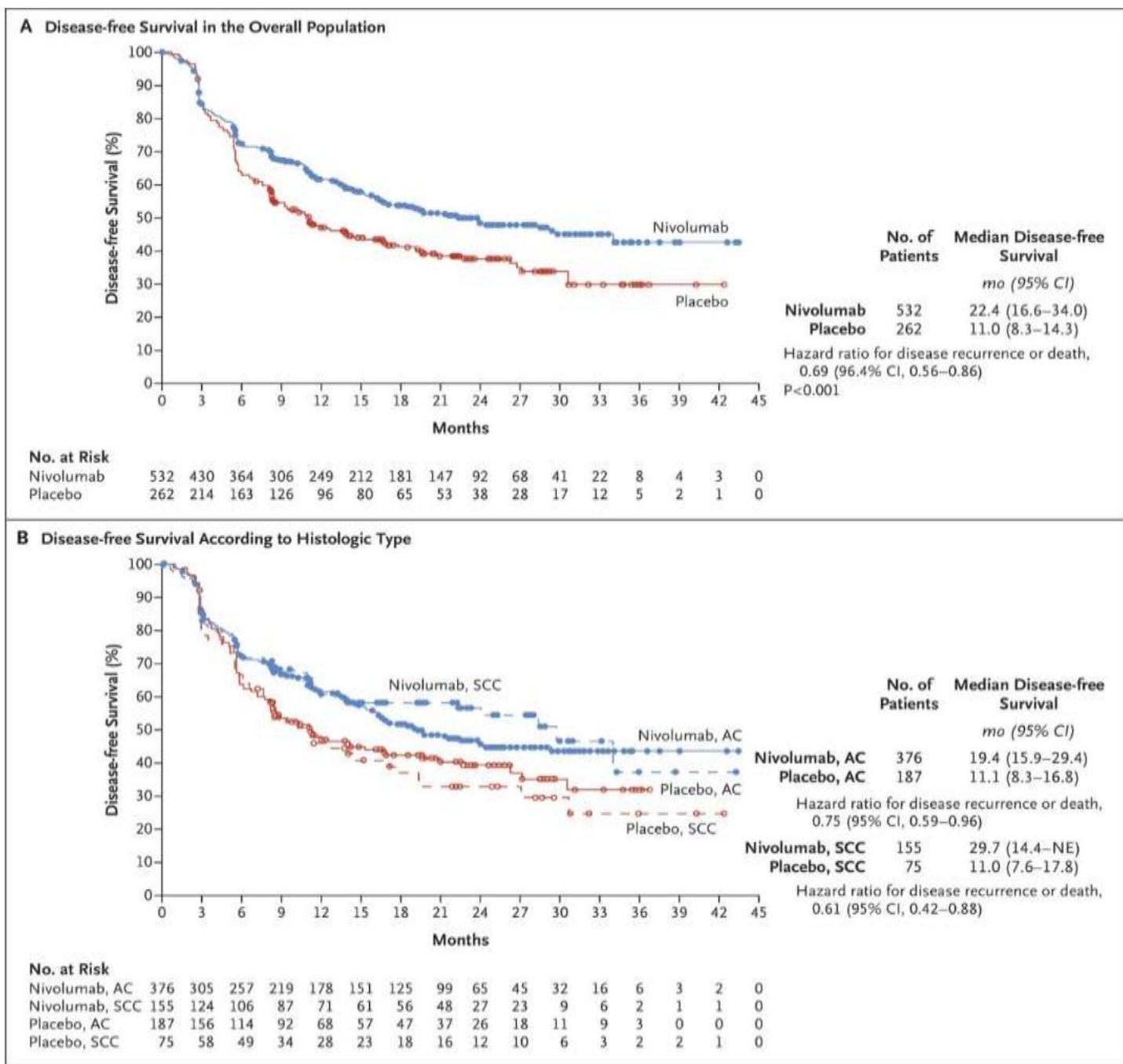


Figura 3. Sobrevida livre de doenças na população com intenção de tratar.

Fonte: Kelly et al, 2021 (14). Legenda: AC – adenocarcinoma; SCC: carcinoma de células escamosas.

6.2.2. Qualidade de vida

Pelo menos 95% dos pacientes completaram as avaliações iniciais FACT-E e EQ-5D-3L. Cerca de 90% mantiveram essas avaliações aos 12 meses. A análise comparativa mostrou melhorias similares em ambos os grupos até a semana 53. Houve melhorias clinicamente notáveis na escala visual analógica EQ-5D-3L em ambos os grupos, mas nenhuma melhoria clinicamente significativa na pontuação total do FACT-E ou no índice de utilidade EQ-5D-3L. A qualidade de vida relacionada à saúde permaneceu estável ao longo do tratamento. A percepção dos efeitos colaterais foi similar em ambos os grupos (14).

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

6.3 Efeitos indesejáveis

As diferenças de risco para a incidência de eventos adversos de qualquer grau e grau 3 ou maior são apresentadas na **Tabela 2**. Para eventos adversos de grau 3 ou maior e eventos gerais, não foi identificada diferença entre nivolumabe e placebo, enquanto para EA relacionados ao tratamento houve diferença significativa (14).

Para a descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos, observou-se que houve maior taxa de descontinuação no grupo nivolumabe do que no placebo (14).

Tabela 2. Eventos adversos reportados no estudo CheckMate-577 (14).

Desfecho	Nivolumabe (IC 95%)	Placebo	Estimativa comparativa RR (IC 95%) ^a
	Secundários		
EA graves ^a	158/532 (30%)	78/260 (30%)	0,99 (0,79 a 1,24), p=0,93
EA grau 3 e 4	183/532 (34%)	84/260 (32%)	1,06 (0,86 a 1,32), p=0,56
EA grau 3 e 4 relacionados ao tratamento	71/532 (13%)	15/260 (6%)	2,31 (1,35 a 3,96), p=0,002
EA gerais	510/532 (96%)	243/260 (93%)	1,03 (0,99 e 1,06), p=0,17
EA gerais relacionados ao tratamento	376/532 (71%)	119/260 (46%)	1,54 (1,34 a 1,78), p<0,0001
Descontinuação por EA	68/532 (13%)	20/260 (8%)	1,66 (1,03 a 2,67), p=0,04
Descontinuação por EA relacionados ao tratamento	48/532 (9%)	8/260 (3%)	2,93 (1,41 a 6,11), p=0,004

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** EA: eventos adversos; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo. **Notas:** a – Não reportado; calculado pelos autores do PTC. Em negrito os valores com diferença estatisticamente significativa.

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação da evidência (**Quadro 5**) revelou que não houve limitações metodológicas significativas, heterogeneidade, imprecisão, evidência indireta, viés de publicação ou outros fatores que comprometessem a confiabilidade dos resultados para o desfecho sobrevida livre da doença. Porém, para sobrevida livre de metástase, a certeza da evidência foi considerada moderada devido à evidência indireta (inclusão de pacientes com carcinoma esofágico e na junção gastroesofágica, apesar da pergunta deste relatório focar em carcinoma esofágico). Isso implica que existe uma confiança substancial de que os efeitos observados são verdadeiros e que a intervenção com nivolumabe é benéfica para a sobrevida livre de doença e de metástase neste grupo de pacientes. Para eventos adversos grau 3 e 4, não foi pontuada a questão da evidência indireta porque este desfecho possivelmente não seria alterado, mudando a população avaliada.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência para pacientes com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal.

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

Nº dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Efeito Relativo (95% IC)	Efeito Absoluto (95% IC)	Certeza
Desfecho: sobrevida livre de doença								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0,61 (0,47 a 0,78)	-	⊕⊕⊕ Alta
Desfecho: Sobrevida livre de metástase								
1 ECR	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	HR 0,74 (0,60 a 0,92))	-	⊕⊕⊕○ Moderada
Desfecho: eventos adversos grau 3 e 4								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	RR 1,00 (0,83 a 1,22) ^b	19 mais por 1.000 (de 45 menos para 103 mais)	⊕⊕⊕ Alta

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** ^a população inclui pacientes com carcinoma esofágico e junção gastroesofágica; ^b calculado pelos autores do relatório.

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

O estudo indica que o tratamento adjuvante com nivolumabe resulta em melhora na sobrevida livre de doença em comparação ao placebo, com uma mediana de 22,4 meses versus 11,0 meses, representando uma redução significativa de 31% no risco de recorrência ou morte (14). Esses resultados têm uma certeza alta, sustentando a eficácia do nivolumabe para pacientes com carcinoma de esôfago pós-tratamento trimodal.

Quanto aos eventos adversos, a maioria dos eventos adversos considerados relacionados ao nivolumabe ou placebo foi de grau 1 ou 2, a incidência de eventos de grau 3 ou 4 foi semelhante nos grupos nivolumabe e placebo, ocorrendo em 34% e 32% dos pacientes, respectivamente, em que pneumonite e erupção cutânea foram os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns relacionados ao nivolumabe (14). Destaca-se que a descontinuação do tratamento (13% vs 8%, p=0,04), descontinuação devido a eventos adversos relacionados ao tratamento (9% vs 3%, p=0,004), eventos adversos gerais relacionados ao tratamento (71% vs 46%, p<0,0001) e eventos adversos grau 3 e 4 relacionados ao tratamento (13% vs 6%, p=0,02) foram mais comuns no grupo tratado com nivolumabe do que no grupo placebo (14).

Em resumo, o nivolumabe como terapia adjuvante demonstrou eficácia substancial na sobrevida livre de doença, respaldada por uma certeza alta da evidência. Apesar da maior incidência de eventos adversos, a maioria foi de grau baixo a moderado. A decisão de utilizar o nivolumabe deve considerar os benefícios significativos na sobrevida livre de doença e a gestão adequada dos eventos adversos potenciais.

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Para a análise, foram elaborados modelos econômicos (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações

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

das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (15). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (16) e os principais aspectos das análises estão sumarizados no **Quadro 6**.

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia)
Perspectiva das análises	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Nivolumabe
Comparador	Melhor cuidado de suporte
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (20 anos - 240 ciclos com duração de um mês)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Modelo escolhido	Markov
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria.

9.1 Métodos

População de estudo

A população considerada para a AE foram adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

Destaca-se que os dados obtidos para o modelo foram extraídos do estudo CheckMate-577 (14), em que a idade mediana foi de 62 anos (com intervalo de 26 a 86), sendo aproximadamente 85% do sexo masculino, 82% brancos e a maioria da Europa (aproximadamente 39%) e EUA/Canadá (aproximadamente 34%). Ainda, havia em média 36% em estadiamento II e 64% em estadiamento III. O tipo histológico mais comum foi adenocarcinoma (71%).

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Comparador

Considerando que atualmente não há tecnologia específica disponível no SUS para essa população de estudo, o comparador utilizado para esta avaliação econômica foi o melhor cuidado de suporte.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Para esta análise econômica, foi considerado um horizonte temporal *lifetime* (acompanhamento dos pacientes por até 20 anos) para capturar todos os custos e potenciais benefícios. Este horizonte de tempo foi estabelecido de acordo com a gravidade e resposta terapêutica esperadas em cada análise, e conforme a faixa etária comumente acometida e da estimativa de vida da população brasileira (7).

Além disso, o modelo assumiu ciclos mensais e uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos clínicos e humanísticos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de AE do MS (15).

Desfechos em saúde

Os desfechos em saúde para as análises econômicas foram anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida (AV) sem recorrência. Considerou-se este último desfecho com base no desfecho primário do estudo CheckMate-577 (14), que correspondeu à sobrevida livre de doença (que se refere ao tempo entre a data da randomização e a primeira data de recorrência da doença ou morte) (14).

O resultado é apresentado como a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada pela diferença entre os custos e desfechos das intervenções.

Mensuração e valoração de custos

Incluíram-se apenas custos médicos diretos. Consideraram-se, para a composição do custo, os componentes hospitalares e ambulatoriais, relacionados aos procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes, seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de esôfago vigente (10).

Os custos de monitoramento, progressão e eventos adversos foram extraídos da tabela do SUS/SIGTAP, e os preços das terapias foram recuperados do Banco de Preços em Saúde em junho de 2024, sendo considerado o menor preço de aquisição praticado no período (18 meses). Os custos de tratamento foram calculados considerando a posologia

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

apresentada em bula e foram imputados até a recorrência da doença. Os custos estão dispostos de forma detalhada no **Apêndice 7**.

Moeda, data de preços e conversões

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

Racional e descrição do modelo

Um modelo baseado em Markov com três estados de saúde foi desenvolvido para a avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU). Optou-se por este modelo em vez de sobrevida particionada, devido à ausência do dado de sobrevida global, havendo somente o desfecho de sobrevida livre da doença no estudo CheckMate-577 (14).

O modelo para esta análise incluiu três estados de saúde (livre de recorrência, pós-recorrência e óbito), conforme apresentado na **Figura 4**. Todos os pacientes entraram no modelo no estado de saúde “livre de recorrência”.

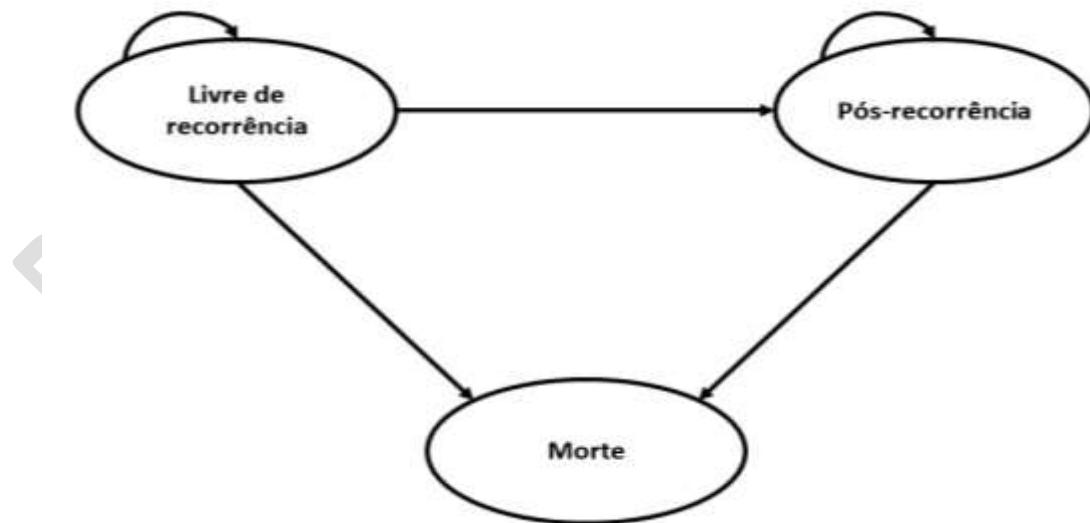


Figura 4. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.

Fonte: elaboração própria.

Os custos incrementais e efetividade/utilidade foram calculados e representados como a diferença relativa entre as alternativas avaliadas.

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

Parâmetros e utilidade

A estimativa de probabilidade de transição entre os estados foi estabelecida de acordo com estudos da literatura, e são apresentados com mais detalhes no **Quadro 7** a seguir.

Quadro 7. Parâmetros utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Sobrevida livre de doença_nivolumabe	Mediana: 22,4 meses	Beta	Kelly, 2021 (CheckMate 577) (14)
Sobrevida livre da doença_Melhor cuidado de suporte	Mediana: 11 meses	Beta	Kelly, 2021 (CheckMate 577) (14)
Probabilidade_óbito_Carcinoma de esôfago_pré-recorrência	0,0032	Beta	Kelly, 2021 (CheckMate 577) (14)
Morte_CA esôfago pós recorrência	0,0611	Beta	Lou et al, 2013 (17)
EA_grau3e4_Nivolumabe	0,3400	Beta	Kelly, 2021 (CheckMate 577) (14)
EA_grau3e4_Melhor cuidado de suporte	0,3200	Beta	Kelly, 2021 (CheckMate 577) (14)
Taxa de descontinuação_Nivolumabe	0,0107	Beta	Kelly, 2021 (CheckMate 577) (14)

Fonte: elaboração própria

Para a definição das utilidades e desutilidades, considerou-se:

1. A falta de dados de utilidade para brasileiros com carcinoma de esôfago;
2. A falta de dados de valores de *desutility* (eventos adversos);
3. E que a utilidade média reportada para população brasileira com idade entre 60 e 64 anos, de $0,761 \pm 0,0212$ (18), é menor que o relatado na literatura para os pacientes elegíveis. Assim, este valor de utilidade foi ajustado, considerando o valor do escore EQ-5D-3L *health utility* para a população francesa obtida do estudo CheckMate-577 (19) (20) e os parâmetros são reportados no **Quadro 8** a seguir.

Quadro 8. Valores de utilidade.

Parâmetros	Valor literatura	Distribuição	Referência
Utilidade livre de doença – França	0,837 (EP: 0,006)	Beta	Casabianca et al, 2022(20)
Utilidade pós-doença - França	0,742 (EP: 0,015)	Beta	Casabianca et al, 2022(20)
Utilidade livre de doença – Brasil *	0,761	Beta	Calculado
Utilidade pós-doença – Brasil *	0,680	Beta	Calculado

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** EP: erro padrão; *Calculado com base na utilidade da população francesa (19) e brasileira 212 (18).

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

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

Para a PSA, foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão, representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC, foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$ 40.000,00 por QALY ganho e R\$ 35.000,00 por AV ganho) (21), sendo variados entre uma e três vezes o valor de referência.

Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos (IC: intervalo de confiança; IIQ: intervalo interquartil; mínimo e máximo) e, quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 20\%$ foi assumida. Adicionalmente, foi utilizado um fator de correção (2,8) para ajustar os valores extraídos da Tabela de Procedimento, Medicamentos, Órteses/Próteses e materiais Especiais do SUS (22).

Finalmente, seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (23,24), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, que identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas.

Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Devido à ausência do dado de sobrevida global, assumiu-se que a probabilidade de mortalidade em ambos os grupos era igual.
- O custo do tratamento de intercorrência clínica de paciente oncológico foi imputado para todos os eventos adversos de grau ≥ 3 .

9.2 Resultados

O tratamento com nivolumabe foi associado a um maior benefício clínico (AV e QALY ganhos) e a um maior custo total em relação ao melhor cuidado de suporte. As razões de custo efetividade incrementais (RCEI) foram de R\$ 221.457 e R\$ 287.197 para AV e QALY ganhos, respectivamente, conforme apresentado na **Tabela 3**.

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

Tabela 3. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando nivolumabe e melhor cuidado de suporte.

Estratégia	Custo total	E-QALY	E-AV	ICER QALY	ICER AV
Melhor cuidado de suporte	R\$ 646	1,47	2,0528		
Nivolumabe	R\$ 273.413	2,42	3,2845	R\$ 287.197	R\$ 221.457
Incremental	R\$ 272.766	0,95	1,23		

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida; E: efetividade; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Observou-se uma concordância entre os resultados da análise probabilística com os do caso-base, tendo em vista que os resultados das simulações estão em sua totalidade no quadrante superior direito, confirmando que o nivolumabe apresenta benefício clínico e custo incremental, para ambos os desfechos avaliados (**Apêndice 8**).

Considerando o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec (25), o tratamento com nivolumabe não é custo-efetivo na perspectiva do SUS, independentemente do limiar de disposição a pagar (um a três vezes o valor de referência), para o desfecho de QALY e AV ganhos. Seria necessário que o preço da tecnologia avaliada (nivolumabe) fosse 41% (Frasco 4 mL: R\$ 1.055,60 e Frasco 10 mL: R\$ 2.639,00) e 47% (Frasco 4 mL: R\$ 1.210,08 e Frasco 10 mL: R\$ 3.025,19,00) do preço incluído nesta análise (de R\$ 1.821,95 para R\$ 1.038,51) para estar dentro de três vezes o limiar estabelecido pela Conitec para QALY ganho (RCEI de R\$ 118.008) e anos de vida ganho (R\$ 104.263) (**Apêndice 9**).

Ainda, nas análises de sensibilidade univariadas determinísticas, os parâmetros de sobrevida livre da doença, custo da tecnologia e dos seus eventos adversos foram os parâmetros com maior influência na RCEI de nivolumabe comparada ao melhor cuidado de suporte, para ambos os desfechos (**Apêndice 8**). Além disso, em nenhum dos extremos, para qualquer variável avaliada, foi identificado que nivolumabe seria custo-efetivo para o SUS.

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) e se seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do MS (26).

10.1 Métodos

População

A população considerada para a análise foi de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia), no SUS.

Para a estimativa da população elegível, uma análise por demanda aferida não gerou resultados plausíveis. Foi realizada a busca no Tabwin, entre 2018 e 2023, combinando os códigos referentes aos procedimentos cirúrgicos

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

esofagectomia (04.7.01.003-3, 04.07.01.004-1 e 04.07.01.005.0) e esofagogastrectomia (04.07.01.007-6, 04.16.04.003-9 e 04.16.04.003-9) com o CID da doença. Porém, foi identificada uma média de aproximadamente 40 registros/ano. Após a validação com especialista, optou-se por seguir por demanda epidemiológica, considerando haver uma subnotificação nos registros e visando a obter um modelo mais conservador.

Assim, por demanda epidemiológica, partiu-se da projeção da população adulta brasileira apresentada pelo IBGE para 2025 a 2029 (27). Em seguida, calculou-se o número de indivíduos com carcinoma de esôfago (3).

A partir disso, foi estimada a proporção de indivíduos elegíveis para cirurgia (28), e desses, quantos realizaram quimioterapia neoadjuvante (29) e ressecção completa (30), mas não alcançaram a resposta patológica completa (31,32). Por fim, calculou-se a proporção de indivíduos elegíveis para imunoterapia (33). Mais detalhes são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 4. Estimativa da população elegível.

Dados	Proporção	2025	2026	2027	2028	2029	Referência
População brasileira	---	207.051.604	208.268.638	209.430.151	210.534.691	210.534.691	IBGE (27)
Incidência de Câncer de esôfago	4,9/100.000	10.146	10.205	10.262	10.316	10.316	Globocan, 2020 (3)
Pacientes elegíveis para cirurgia	44%	4.510	4.536	4.562	4.586	4.586	Oncocentro, 2020 a 2023 (28)
Pacientes que recebem quimiorradioterapia neoadjuvante	31%	1.418	1.426	1.434	1.442	1.442	Ferreira, 2021 (29)
Pacientes que realizam ressecção completa	94%	1.339	1.347	1.354	1.361	1.361	Udelsman (30)
Pacientes que não alcançam a resposta patológica completa	28%	376	378	380	382	382	Murphy, 2017 e Luc, 2015 (31,32)
Pacientes elegíveis para imunoterapia	90%	338	340	342	344	344	CADTH, 2021 (33)

Fonte: elaboração própria.

Market share

O cenário referência, considerando que todos os pacientes elegíveis não estão recebendo nenhum tratamento, é apresentado na tabela a seguir.

Tabela 5. Cenário referência do market share utilizado na AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Melhor cuidado de suporte	100%	100%	100%	100%	100%
Nivolumabe	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

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

Foi estimada uma taxa de difusão conservadora para nivolumabe, tendo um aumento de 10% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 50% dos pacientes elegíveis, conforme demonstrado na tabela a seguir.

Tabela 6. Cenário alternativo 1, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Melhor cuidado de suporte	90%	80%	70%	60%	50%
Nivolumabe	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria.

Além disso, foi estimado um cenário alternativo 2, prevendo uma taxa de difusão agressiva, quando o nivolumabe teria um aumento do uso de 20% ao ano, alcançando, em cinco todos, os pacientes elegíveis, conforme demonstrado na tabela a seguir.

Tabela 7. Cenário alternativo 2, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário proposto (análise de sensibilidade)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Melhor cuidado de suporte	80%	60%	40%	20%	0%
Nivolumabe	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS.

Custos

De acordo com os custos incluídos, as análises foram estratificadas em A e B. Para a composição do custo nas Análises 1A e 2A, consideraram-se custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes com carcinoma de esôfago, seguindo as recomendações da DDT vigente para carcinoma de esôfago (10). Ainda, foi feito um cenário alternativo (Análises 1B e 2B), incluindo apenas custos com as tecnologias. Os custos estão apresentados detalhadamente no **Apêndice 7**.

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

Pressupostos utilizados no modelo

Para a estimativa da população elegível, foram considerados dados epidemiológicos. Contudo, sabe-se que há limitações desta abordagem, que pode superestimar o tamanho da população devido ao viés dos estudos. Além disso, devido à ausência de dados epidemiológicos nacionais, alguns parâmetros considerados foram identificados em estudos internacionais.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi de $\pm 20\%$. Ainda, o fator de correção (2,8) foi testado na análise de sensibilidade, para todos os custos baseados no SIGTAP (22).

10.2 Resultados

Ao considerar um cenário alternativo 1 de 10% a 50% para nivolumabe entre os anos 1 e 5, observa-se que, tanto na análise A (incluindo custos diretos ambulatoriais e hospitalares) quanto na análise B (incluindo somente o custo da aquisição da tecnologia), a incorporação do nivolumabe no SUS geraria um incremento de, aproximadamente, R\$ 191 milhões em cinco anos, conforme apresentado na **Tabela 8**.

Tabela 8.Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Análise A: perspectiva SUS, incluindo custos diretos ambulatoriais e hospitalares						
Cenário referência	135.888	226.738	308.783	381.896	444.865	1.498.170
Cenário alternativo	12.665.596	25.442.956	38.358.344	51.401.307	64.243.431	192.111.634
IO	12.529.708	25.216.218	38.049.561	51.019.411	63.798.566	190.613.464
Análise B: perspectiva SUS, incluindo custos somente a aquisição da tecnologia						
Cenário referência	23.471	23.609	23.741	23.866	23.866	118.552
Cenário alternativo	12.553.179	25.230.322	38.044.677	50.985.812	63.726.299	190.540.290
IO	12.529.708	25.206.713	38.020.937	50.961.947	63.702.433	190.421.738

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: impacto orçamentário

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

Na análise de sensibilidade determinística, a incidência de câncer de esôfago e outras variáveis atreladas à estimativa da população foram as variáveis mais influentes no valor acumulado em cinco anos conforme demonstrado no **Apêndice 10**.

Para os cenários alternativos 2A e 2B, com *market share* agressivo (difusão de 20% ao ano, alcançando 100% no quinto ano), uma possível incorporação do nivolumabe no SUS geraria um incremento de R\$ 25,0 milhões no primeiro ano e R\$ 127,4 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 381 milhões em cinco anos da análise (**Apêndice 10**).

A análise de sensibilidade determinística permanece demonstrando que a variação do custo do tratamento e a incidência do câncer de esôfago são as variáveis mais influentes no valor acumulado em cinco anos (**Apêndice 10**).

11 ACEITABILIDADE

Acredita-se que a aceitabilidade entre profissionais de saúde, pacientes e cuidadores seja alta, pois:

- 1) Atualmente, não há tecnologia disponível para esta população (10);
- 2) Aumenta a sobrevida livre de recorrência, que pode impactar na qualidade de vida do paciente pelo aparecimento de manifestações clínicas relacionadas a progressão da doença;
- 3) A demanda surgiu no âmbito da reunião de escopo de atualização das DDT de câncer de esôfago, que contou com a presença de representantes de profissionais de saúde, pacientes e cuidadores.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Nivolumabe apresenta registro válido até abril de 2026. O medicamento é administrado somente por dois dias via intramuscular. Adicionalmente, esta tecnologia já está disponível no SUS como primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático, facilitando o ciclo de assistência farmacêutica (incluindo aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição, dispensação e administração da tecnologia).

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam elevado incremento dos recursos necessários para a incorporação do nivolumabe no SUS.

13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e registro de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento

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

trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia). A busca foi realizada em 25 de novembro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: C15 - Neoplasia maligna do esôfago (34).
- (2) Clinicaltrials.gov: Esophageal Squamous Cell Carcinoma | Other terms: Adjuvant Therapy | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2019 (35).
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Esophagus tumor) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("adjuvant") (36).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos 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). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (37–39). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for Health and Care Excellence*) e CDA (*Canada's Drug Agency*).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas tecnologias para compor o esquema terapêutico para a indicação deste relatório (**Quadro 9**).

Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação por agência de ATS
Sintilimab	Inibidor da proteína 1 de morte celular programada	IV	Fase 3 ^{a,b} (7,8)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CDA: sem avaliação
Camrelizumab	Inibidor da proteína 1 de morte celular programada	IV	Fase 2 ^a (9)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CDA: sem avaliação

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 24/03/2025. **Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; IV – intravenoso. ^a Recrutando. ^b Não recrutando ainda

14 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca em junho de 2024 nas seguintes agências internacionais de ATS: ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*) (Argentina), CDA-AMC (*Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada*) (Canadá), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (Reino Unido), PBAC

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

(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) (Austrália) e SMC (Scottish Medicines Consortium) (Escócia). Os resultados encontrados são apresentados no **Quadro 10** a seguir.

Quadro 10. Recomendações das agências de ATS.

Agência de ATS	País	Recomendação
ANMAT (40)	Argentina	Não foi encontrado recomendação referente a esta tecnologia
CDA-AMC (41)	Canadá	Nivolumabe é recomendado para o tratamento adjuvante de câncer de esôfago ou junção gastroesofágica completamente ressecado em pacientes que apresentam doença patológica residual após quimiorradioterapia neoadjuvante prévia.
NICE (42)	Reino Unido	O nivolumabe é recomendado para o tratamento adjuvante do cancro do esôfago ou da junção gastroesofágica completamente ressecado em adultos que apresentam doença residual após quimiorradioterapia neoadjuvante anterior. É recomendado apenas se a empresa fornecer nivolumabe conforme acordo comercial.
PBAC (43)	Austrália	Nivolumabe em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante do câncer ressecado do esôfago ou da junção gastroesofágica em pacientes que receberam quimiorradioterapia neoadjuvante
SMC (44)	Escócia	Nivolumabe como monoterapia para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de esôfago ou junção gastroesofágica completamente ressecado que apresentam doença patológica residual após quimiorradioterapia neoadjuvante prévia.

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; CDA-AMC: Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC: Scottish Medicines Consortium.

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O único estudo encontrado, de certeza de evidência alta a moderada, aponta que a administração de nivolumabe como terapia adjuvante em pacientes com câncer de esôfago e doença residual pós-tratamento trimodal resulta em uma significativa melhora na sobrevida livre de doença. O nivolumabe demonstrou vantagem substancial sobre o placebo, com uma mediana de 22,4 meses versus 11,0 meses, com redução de 31% no risco de recorrência ou morte. A incidência de eventos adversos graves e EA grau 3 e 4 foi semelhante entre os grupos (30% vs 30%, $p=0,93$ e 34% vs. 32%, $p=0,56$), mas o número de EA grau 3 e 4 relacionado ao tratamento (13% vs 6%, $p=0,002$), o número de EA gerais relacionados ao tratamento (71% vs 46%, $p<0,0001$) e a descontinuação devido a esses eventos (9% vs 3%, $p=0,004$) foi mais comum no grupo nivolumabe do que placebo, respectivamente. A maioria dos eventos adversos foi de grau baixo a moderado, sendo pneumonite e erupção cutânea os mais comuns de grau 3 ou 4 relacionados ao nivolumabe. Portanto, o uso de nivolumabe deve ser ponderado, considerando os benefícios na sobrevida livre de doença e os potenciais riscos dos eventos adversos.

O nivolumabe demonstrou gerar maior benefício clínico e maior custo total de tratamento comparado ao melhor cuidado de suporte na análise de custo-efetividade e custo-utilidade. A RCEI foi de R\$ 287.197 e R\$ 221.457 para QALY e anos de vida ganho, respectivamente. Na análise de sensibilidade probabilística, observou-se concordância entre os

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

resultados com os do caso-base. Nas análises de sensibilidade univariadas determinísticas, observou-se que sobrevida livre da doença, custo da tecnologia e dos seus eventos adversos são os parâmetros com maior impacto na RCEI.

Na análise de impacto orçamentário, considerando os desfechos baseados em sobrevida e todos os custos em saúde (cenário 1A) e somente os custos da tecnologia (cenário 2A), o impacto acumulado em cinco anos seria de R\$ 191 milhões com um cenário proposto variando de 10% a 50% em 5 anos, e de R\$ 381 milhões com um cenário proposto de 20% a 100%.

Acredita-se que haverá boa aceitabilidade para a incorporação do nivolumabe como terapia adjuvante, tanto por parte dos pacientes quanto dos profissionais, por não haver tratamento disponível para essa população-alvo no SUS.

16 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 78/2024 foi aberta durante o período de 14/11/2024 a 25/11/2024 e recebeu uma inscrição. O representante informou que realizou o tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) para controle de câncer de esôfago, fez a esofagectomia em agosto de 2024 e começou a utilizar o nivolumabe em setembro de 2024. Sobre a experiência com a tecnologia avaliada, o participante destacou que faz administração mensal do medicamento, o que deve se estender por dois anos. Além disso, afirmou não ter apresentado evento adverso com o uso do nivolumabe e considera a tecnologia relevante para o controle da doença no período após a cirurgia. Ao ser questionado sobre o acesso ao medicamento e a continuidade do tratamento, ele respondeu que o fornecimento ocorre regularmente por meio do sistema de saúde suplementar e não há registro de interrupção da terapia.

O vídeo da 139ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária Conitec, realizada no dia 02 de abril de 2025, deliberaram preliminarmente por unanimidade recomendar a não incorporação de nivolumabe como tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia). Durante a reunião, discutiu-se o alto custo identificado na análise de custo-efetividade e impacto orçamentário, além da importância de propostas das empresas em relação ao preço da tecnologia.

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

18 REFERÊNCIAS

1. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *The Lancet* [Internet]. 25 de novembro de 2017;390(10110):2383–96. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31462-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31462-9)
2. 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* [Internet]. 2021/02/05. 2021;71(3):209–49. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33538338>
3. WHO. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. 2020. Global Cancer Observatory.
4. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(5):112.
5. Yang J, Liu X, Cao S, Dong X, Rao S, Cai K. Understanding Esophageal Cancer: The Challenges and Opportunities for the Next Decade. *Front Oncol* [Internet]. 2020;10. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.01727>
6. Sheikh M, Roshandel G, McCormack V, Malekzadeh R. Current status and future prospects for esophageal cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):765.
7. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(10).
8. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Cooke D, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;21(4).
9. Sekhon N, Kumbla RA, Mita M. Chapter 1 - Current Trends in Cancer Therapy. Em: Gottlieb RA, Mehta PK, organizadores. *Cardio-Oncology* [Internet]. Boston: Academic Press; 2017. p. 1–24. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012803547400001X>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/ddt_carcinoma-esofago_2014.pdf. 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago.
11. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. 2023. OPDIVO® (nivolumabe) - Solução injetável - 10 mg/mL.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
13. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

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

14. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1º de abril de 2021;384(13):1191–203.
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
16. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ*. 11 de janeiro de 2022;e067975.
17. Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, Bains MS, Sarkaria IS, Rusch VW, et al. Esophageal Cancer Recurrence Patterns and Implications for Surveillance. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 1º de dezembro de 2013;8(12):1558–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000437420.38972.fb>
18. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 29 de novembro de 2022];19(1):1–7. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
19. Perneger T V, Combescure C, Courvoisier DS. General Population Reference Values for the French Version of the EuroQol EQ-5D Health Utility Instrument. *Value in Health* [Internet]. 2010;13(5):631–5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301510601052>
20. Casabianca P., Massetti M., Cotte FE, Moreau R, Kassahun S, Singh P, et al. A cost-effectiveness analysis of adjuvant nivolumab for patients with resected esophageal cancer or gastroesophageal junction cancer in France. Disponível em: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/d1-heor-ec67cfreg-isporieu22-postervf-pdf.pdf?sfvrsn=7fecd2ab_0. 2022;
21. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [citado 30 de novembro de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [citado 16 de novembro de 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
23. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. setembro de 2012;15(6):843–50.

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

24. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. julho de 2009;27(7):533–45.
25. MS. Relatório uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. 2022;
26. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
27. Projeções da população brasileira. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. IBGE.
28. Oncocentro. Disponível em: <https://fosp.saude.sp.gov.br/fosp/diretoria-adjunta-de-informacao-e-epidemiologia/rhc-registro-hospitalar-de-cancer/download-de-arquivos/>. 2023. FOSP - Registro hospitalar de cancer.
29. Ferreira RP, Bussyguin DS, Trombetta H, Melo VJD, Ximenez DR, Preti VB, et al. Treatment of esophageal cancer: Surgical outcomes of 335 cases operated in a single center. *Rev Col Bras Cir*. 2021;48.
30. Udelsman B V., Ermer T, Ely S, Canavan ME, Zhan P, Boffa DJ, et al. Assessment of a collaborative treatment model for trimodal management of esophageal cancer. *J Thorac Dis*. 2023;15(9).
31. Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, Maru DM, Correa AM, G. Amlashi F, et al. Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival—The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2017;123(21).
32. Luc G, Gronnier C, Lebreton G, Brigand C, Mabrut JY, Bail JP, et al. Predictive Factors of Recurrence in Patients with Pathological Complete Response After Esophagectomy Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22.
33. CADTH. Disponível em: <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/pc0253r/604>. 2021. CADTH Reimbursement Review Nivolumab (Opdivo).
34. Brasil. Anvisa. Página inicial da Anvisa [Internet]. [citado 31 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
35. ClinicalTrial. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 31 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20not%20rec>
36. Clarivate Analytics Cortellis. Drug Report [Internet]. [citado 2 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>

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

37. Brasil. Anvisa. Página Inicial da Anvisa [Internet]. [citado 31 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
38. EMA. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. [Internet]. [citado 31 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
39. US-FDA. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. [citado 31 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
40. ANMAT. Disponível em: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>. ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
41. CADTH. Disponível em: <https://www.cadth.ca/nivolumab>. 2022. CADTH - nivolumab.
42. NICE. Disponivel em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta746>. 2021. Nivolumab for adjuvant treatment of resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer.
43. PBAC. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=nivolumab>. Nivolumab.
44. SMC. Disponivel em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-smc2429/>. 2022. Scottish Medicines Consortium - nivolumab (Opdivo).

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

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de inclusão

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o nivolumabe como tratamento adjuvante para pacientes com carcinoma de esôfago. O nivolumabe é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL, em frascos de 4 mL (40 mg) e 10 mL (100 mg) de uso único.

Comparadores

O comparador foi o cuidado padrão para tratamento de câncer esofágico após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia), melhor cuidado de suporte ou placebo.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas, foram priorizados os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre da doença, eventos adversos graves e gerais e qualidade de vida 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 (SLP): definida como o tempo da randomização até progressão da doença ou morte por qualquer causa.

Sobrevida livre de doença (SLD): definida como o tempo entre a data da randomização e a primeira data de recorrência ou morte, o que ocorrer primeiro.

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

Desfechos secundários:

Qualidade de vida: 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.

Eventos adversos graves: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso grau ≥ 3 , esse evento pode ou não ter relação causal com o tratamento administrado.

Eventos adversos graves relacionados ao tratamento: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso grau ≥ 3 , sendo que este evento tem relação causal estabelecida ou suspeita com o tratamento administrado.

Eventos adversos gerais: referem-se a qualquer ocorrência médica desfavorável ao paciente ou sujeito de uma investigação clínica que não necessariamente tenha uma relação causal com o tratamento. Isso pode englobar qualquer sintoma, sinal, condição desfavorável e não intencional, ou ainda uma doença temporalmente associada ao tratamento, incluindo achados laboratoriais anormais. Podendo ser específico ou não ao tratamento.

Eventos adversos gerais relacionados ao tratamento: referem-se a qualquer ocorrência médica desfavorável ao paciente ou sujeito de uma investigação clínica que necessariamente tenha uma relação causal com o tratamento. Isso pode englobar qualquer sintoma, sinal, condição desfavorável e não intencional, ou ainda uma doença temporalmente associada ao tratamento, incluindo achados laboratoriais anormais. Sendo específico ao tratamento.

Descontinuação de tratamento por evento adverso: diz respeito à interrupção ou suspensão de um tratamento devido à ocorrência de um evento adverso associado ao uso da intervenção ou do tratamento controle. Apesar das definições supracitadas, os estudos podem diferir ou não reportar os conceitos e métodos de avaliação dos desfechos, de forma que as definições dos desfechos não foram consideradas como critérios de elegibilidade, mas sim discutidas quanto à potencial heterogeneidade.

Tipos de estudo

Foram considerados, para inclusão, revisões sistemáticas 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 exclusão

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;

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

- 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 estudos, foi realizada uma busca em agosto de 2023 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e CENTRAL Cochrane. 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. No quadro a seguir, são detalhadas as estratégias de busca.

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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Registros
PubMed	((("esophageal squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "oesophageal squamous cell carcinoma"[Title/Abstract]) AND "Nivolumab"[Title/Abstract]) OR "BMS-936558"[Title/Abstract] OR "BMS-936558"[Title/Abstract] OR "BMS936558"[Title/Abstract] OR "MDX-1106"[Title/Abstract] OR "MDX-1106"[Title/Abstract] OR "MDX1106"[Title/Abstract] OR "ONO-4538"[Title/Abstract] OR "ONO-4538"[Title/Abstract] OR "ONO4538"[Title/Abstract] OR "ONO4538"[Title/Abstract] OR "Opdivo"[Title/Abstract]) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))	90
EMBASE	#1 ('esophageal squamous cell carcinoma'/exp OR 'scc of the esophagus' OR 'scc of the oesophagus' OR 'esophageal scc' OR 'esophageal squamous cell cancer' OR 'esophageal squamous cell carcinoma' OR 'esophagus scc' OR 'esophagus squamous cell cancer' OR 'esophagus squamous cell carcinoma' OR 'oesophageal scc' OR 'oesophageal squamous cell cancer' OR 'oesophageal squamous cell carcinoma' OR 'oesophagus squamous cell cancer' OR 'oesophagus squamous cell carcinoma' OR 'squamous cell cancer of the cervical oesophagus' OR 'squamous cell cancer of the esophagus' OR 'squamous cell cancer of the oesophagus' OR 'squamous cell cancer of the thoracic esophagus' OR 'squamous cell cancer of the thoracic oesophagus' OR 'squamous cell carcinoma of the cervical esophagus' OR 'squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus' OR 'squamous cell carcinoma of the esophagus' OR 'squamous cell carcinoma of the oesophagus' OR 'squamous cell esophageal cancer' OR 'squamous cell esophageal carcinoma' OR 'squamous cell esophageal cancer' OR 'squamous cell oesophageal cancer' OR 'squamous esophageal cancer' OR 'squamous esophageal carcinoma' OR 'squamous oesophageal cancer' OR 'squamous oesophageal carcinoma') AND ('nivolumab'/exp OR 'ba 1104' OR 'ba1104' OR 'bms 936558' OR 'bms936558' OR 'cmab 819' OR 'cmab819' OR 'ly 01015' OR 'ly01015' OR 'mdx 1106' OR 'mdx1106' OR 'nivolumab' OR 'ono 4538' OR 'ono4538' OR 'opdivo' OR 'pbp 2101' OR 'pbp2101' OR 'xdivane') 479 #2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) 198 #3 #2 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'conference review'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) 120	120
CENTRAL Cochrane	Esophageal Squamous Cell Carcinoma OR oesophageal squamous cell carcinoma in Title Abstract Keyword AND Nivolumab OR BMS 936558 OR BMS-936558 OR BMS936558 OR MDX 1106 OR MDX-1106 OR MDX1106 OR ONO 4538 OR ONO-4538 OR ONO4538 OR Opdivo in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	9 Cochrane Reviews
TOTAL		219

Fonte: Elaboração própria.

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

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura por texto completo (elegibilidade), foi realizada por um avaliador. Foi utilizado o web aplicativo *Rayyan* para realizar a exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação. A extração dos dados foi realizada por um único avaliador por meio de uma planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Inicialmente, foi realizada a leitura de todas as revisões sistemáticas e ensaios que atenderam aos critérios de elegibilidade. Um ensaio clínico randomizado foi identificado e avaliado quanto à qualidade metodológica.

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* 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. Foram extraídas as seguintes informações:

- i) Características dos estudos e intervenção: número no *ClinicalTrials.gov* (NCT); acrônimo de identificação; fase do ECR; alternativas comparadas e suas respectivas posologias; desfechos reportados.
- ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, idade; sexo.
- iii) Desfechos e resultados: 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 e qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas, seria utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2) (44), composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, foi utilizada a ferramenta Risk of Bias (ROB 2.0) (45) 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.

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

Síntese e análise de dados

Tabelas 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 agrupados por desfecho, fazendo destaque à alternativa comparada e população. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais seriam utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores (tempo de seguimento, idade, estadiamento da doença).

Desfechos binários de sobrevida (HR: *hazard ratio*) foram summarizados e transformados em estimativa de efeito e respectiva erro-padrão, enquanto desfechos binários de eventos adversos foram summarizados em número de pacientes em relação à população do estudo. 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, conforme recomendado pelo GRADE Working Group.

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

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

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

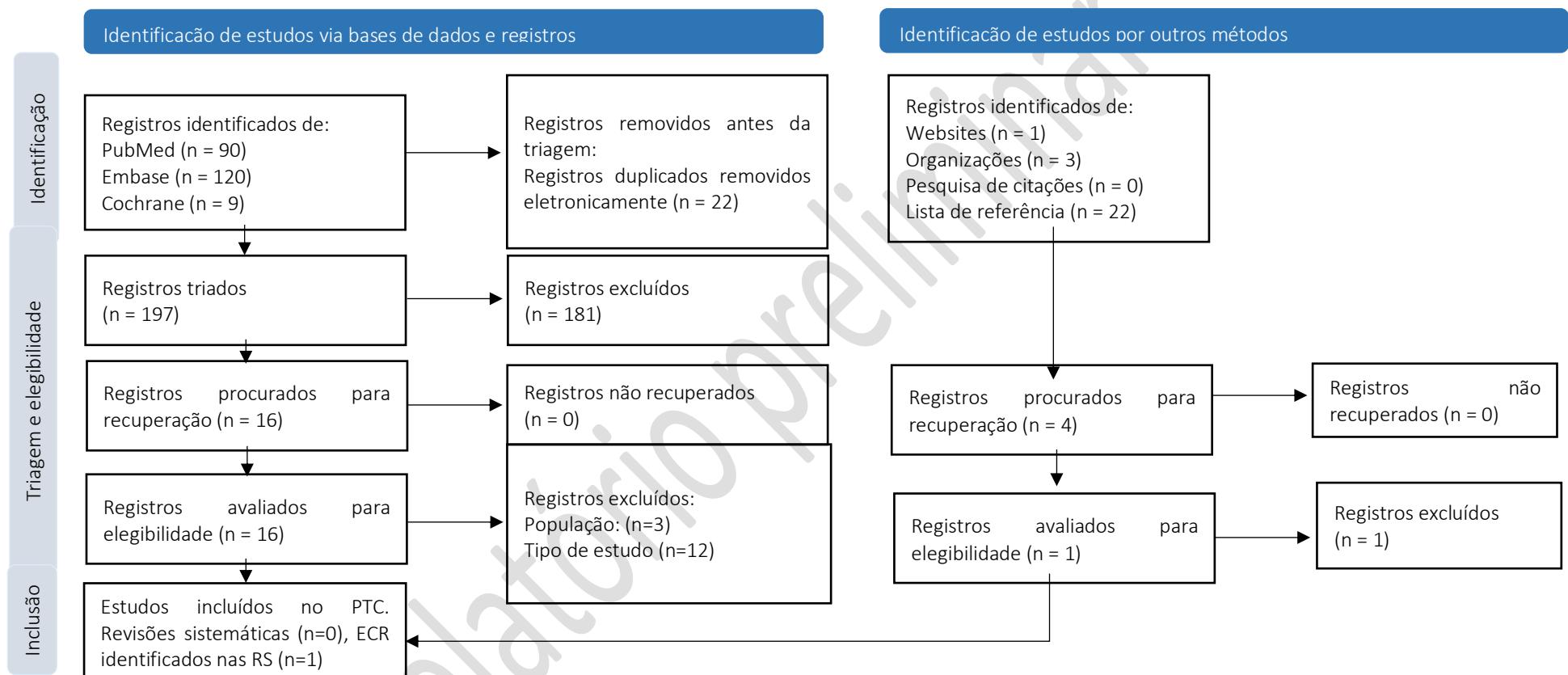


Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos.

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 – Justificativa para exclusão dos estudos

Quadro A 2. Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos.

Primeiro autor e ano	Título	Motivo de exclusão
Singh et al., 2022	A meta-analysis of PD-1 inhibitors for the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma in second-line setting	População: estudo não relata tratamento prévio trimodal nos pacientes
EUCTR2015-003339-36-GB ,2016	A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs	Tipo de estudo: registro de ECR
PER-012-16, 2016	A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study Of Adjuvant Nivolumab Or Placebo In Subjects With Resected Lower Esophageal, Or Gastroesophageal Junction Cancer	Tipo de estudo: registro de ECR
EUCTR2015-005556-10-ES, 2016	A study of nivolumab or placebo in patients following removal of their esophageal or gastroesophageal junction cancer	Tipo de estudo: registro de ECR
Kato et al., 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).	População: pacientes metastáticos e não descreveram claramente os pacientes que realizaram terapia trimodal
Schneider et al., 2022	ASO Perspectives: Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer: Never Stop Questioning	Tipo de estudo: revisão de literatura
Hirose et al., 2021	Emerging data on nivolumab for esophageal squamous cell carcinoma.	Tipo de estudo: revisão de literatura
Satoh et al., 2021	Five-year follow-up of nivolumab treatment in Japanese patients with esophageal squamous-cell carcinoma (ATTRACTION-1/ONO-4538-07).	Tipo de estudo: estudo aberto, de braço único
Kelly RJ, 2017	Immunotherapy for Esophageal and Gastric Cancer.	Tipo de estudo: revisão de literatura
Petrillo et al., 2022	Immunotherapy for Squamous Esophageal Cancer: A Review.	Tipo de estudo: revisão de literatura
Kato et al., 2020	Long-term efficacy and predictive correlates of response to nivolumab in Japanese patients with esophageal cancer.	População: pacientes metastáticos
Yin et al., 2023	Neoadjuvant therapy with immunoagent (nivolumab) or placebo plus chemotherapy followed by surgery and adjuvant treatment in subjects with resectable esophageal squamous cell carcinoma: study protocol of a randomized, multicenter, double blind, phase II trial (NATION-2203 trial)	Tipo de estudo: protocolo de estudo
Smyth et al., 2019	Nivolumab for previously treated squamous oesophageal carcinoma	Tipo de estudo: comentário
Kudo et al., 2017	Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial.	Tipo de estudo: estudo aberto, de braço único
Kim et al., 2023	Profile of Nivolumab in the Treatment of Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Review of the Clinical Data	Tipo de estudo: revisão de literatura

APÊNDICE 4 – Características do estudo incluído

Quadro A 3. Características dos estudos incluídos.

Estudo/ Acrônimo	NCT	Delineamento	País	População	Alternativas/ posologia	Follow up	Desfechos reportados no estudo	Financiamento
Kelly et al, 2021	NCT02743 494	ECR fase 3, duplo cego, multicêntrico, grupos paralelos	Multicêntrico 29 países	Adultos com câncer de esôfago ou junção gastroesofágica em estágio II ou III ressecado que receberam quimiorradioterapia neoadjuvante e apresentavam doença patológica residual	Nivolumab e 240 mg por 8 ciclos (16 semanas) seguido de Nivolumab e 480 mg por 9 ciclos Placebo	Acompanhamento médio foi de 24,4 meses	Sobrevida livre de doença Sobrevida global Taxa de sobrevivência global Eventos adversos graves e gerais	Bristol-Myers Squibb

Fonte: elaboração própria

APÊNDICE 5 – Resultados detalhados do estudo incluído

Sobrevida livre de doenças, segundo subgrupos

Na análise post hoc, verificou-se um benefício consistente na sobrevida livre de doença, independentemente do tipo histológico. As taxas de risco para recorrência da doença ou óbito foram consistentemente favoráveis ao nivolumabe em subgrupos pré-especificados, incluindo características demográficas e da doença de base, como a expressão de PD-L1 em células tumorais. Adicionalmente, análises post hoc demonstraram um benefício na sobrevida livre de doença com nivolumabe em pacientes somente com carcinoma de esôfago (Figura abaixo).

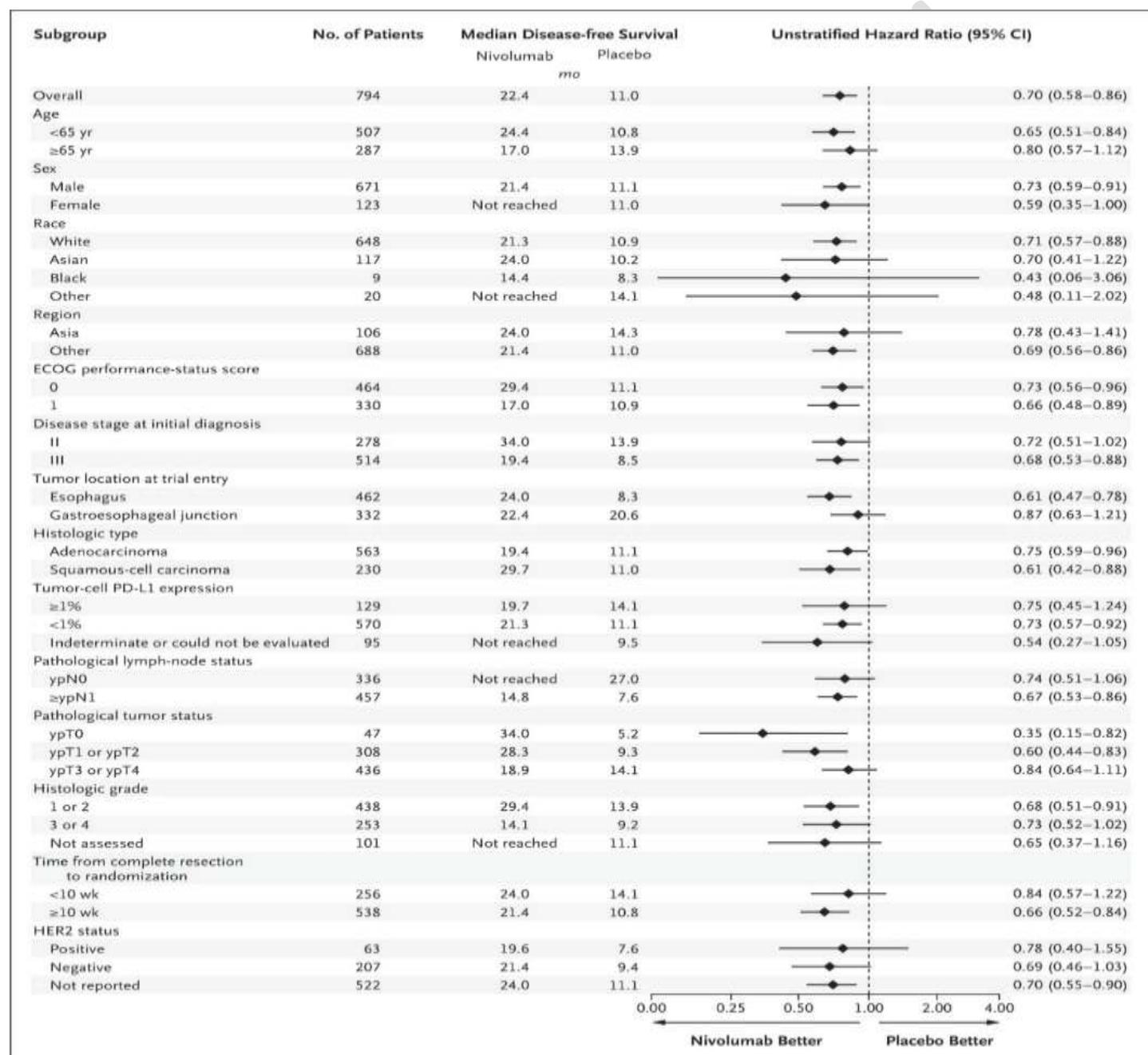


Figura A2. Sobrevida livre de doenças, segundo subgrupos.

Fonte: Kelly et al, 2021

Sobrevida livre de metástase à distância na população com intenção de tratar

A recorrência à distância e local foi menos comum no grupo nivolumabe (29% e 12%, respectivamente) do que no grupo placebo (39% e 17%, respectivamente). A sobrevida livre de metástases à distância foi maior no grupo nivolumabe (mediana de 28,3 meses) em comparação ao placebo (mediana de 17,6 meses). O risco de recorrência à distância ou óbito foi 26% menor com nivolumabe (taxa de risco, 0,74; IC 95%, 0,60 a 0,92).

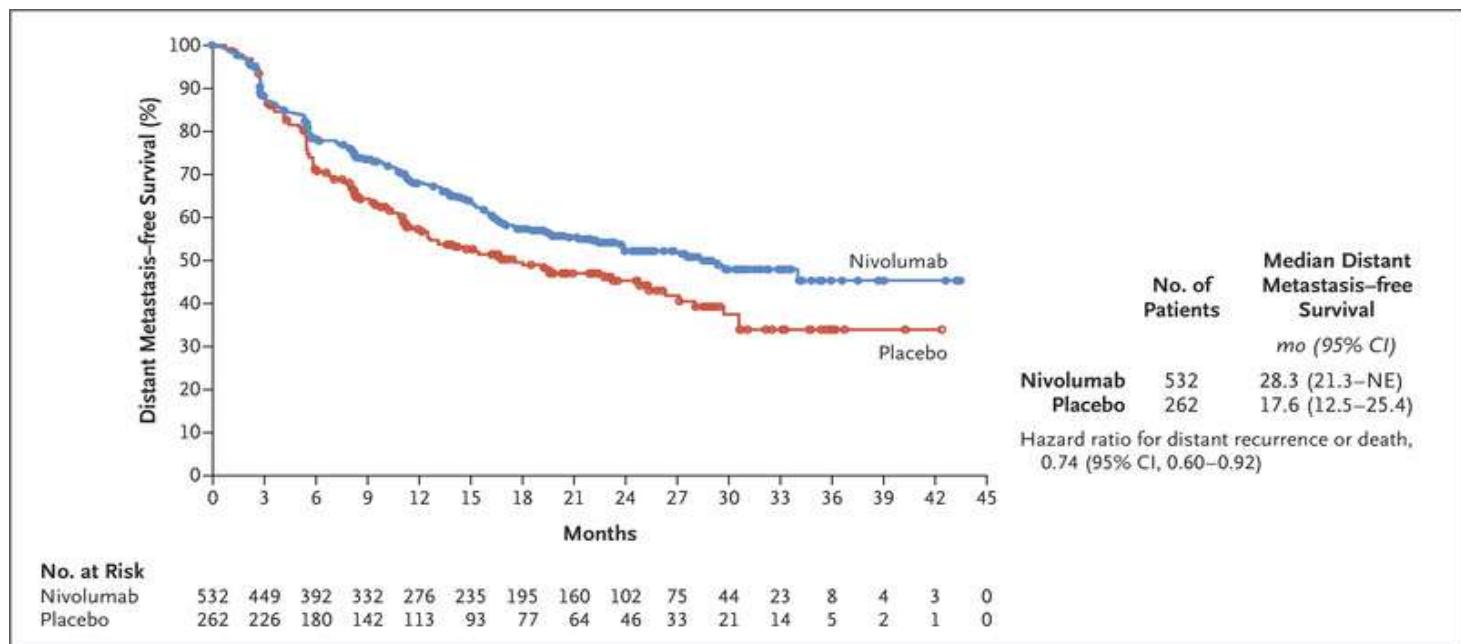


Figura A3. Sobrevida livre de metástase à distância na população com intenção de tratar.

Fonte: Kelly et al, 2021.

Eventos Adversos

Segundo estudo de Kelly et al, 2021 no grupo nivolumabe, 34% dos pacientes tiveram eventos adversos de grau 3 ou 4, enquanto no grupo placebo foram 32%. Eventos adversos graves ocorreram em 30% dos pacientes em ambos os grupos. No entanto, os eventos relacionados ao tratamento foram mais frequentes no grupo nivolumabe, incluindo eventos de grau 3 ou 4 (13% vs. 6%) e descontinuações devido a eventos adversos (9% vs. 3%). Os eventos adversos mais comuns foram fadiga, diarreia, prurido e erupção cutânea no grupo nivolumabe, e diarreia e fadiga no grupo placebo.

Eventos adversos de grau 3 ou 4 com possível causa imunológica foram raros, ocorrendo em 1% ou menos dos pacientes no grupo nivolumabe, sem eventos de grau 5. Pneumonite e erupção cutânea foram os mais comuns, ambos em menos de 1% dos pacientes no grupo nivolumabe.

APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés do estudo incluído

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

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Risco global
Kelly et al., 2021	SLP	+	+	+	+	+	+
Kelly et al., 2021	SLM	+	+	+	+	+	+
Kelly et al., 2021	EA	+	+	+	+	+	+
Kelly et al., 2021	QV	+	+	+	+	+	+

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 (relatório de desfechos seletivos); EA: eventos adversos; SLM: sobrevida livre de metástase; SLP: sobrevida livre de progressão; QV: qualidade de vida.

+, baixo risco; ? Algumas preocupações (*some concerns*); - alto risco

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE 7 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário

Tabela A1. Custos incluídos nas análises econômicas

Tecnologia	Código SigTap/Código BR	Custo unitário	Custo total por ciclo	Fonte custo
Custo do tratamento				
Nivolumabe 10 mg/mL ^a	BR0436778	Frasco de 10 mL: R\$ 6.436,60; Frasco de 4 mL: R\$ 2.574,63	R\$30.895,56	BPS/SIASG
Administração IV	03.01.10.019-5 - Administração de medicamentos por via endovenosa	R\$ 0,00	R\$0,00	BPS/SIASG
Custo do evento adverso – nivolumabe				
Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico)	03.04.10.001-3 Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	R\$ 45,93	R\$73,79	SIGTAP/Datasus
Custo do evento adverso - Comparador				
Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico)	03.04.10.001-3 Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	R\$ 45,93	R\$69,45	SIGTAP/Datasus
Monitoramento (pré-progressão)				
Consulta médica em atenção especializada ^b	03.01.01.007-2 - Consulta medica em atenção especializada	R\$ 10,00	R\$3,32	SIGTAP/Datasus
PET-CT ^b	02.06.01.009-5 - Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)	R\$ 1,85	R\$0,61	SIGTAP/Datasus
Cuidado em saúde ^b	03.03.13.006-7 - Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas	R\$ 71,65	R\$23,79	SIGTAP/Datasus
Monitoramento (pós progressão)				
Consulta médica em atenção especializada ^b	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00	R\$6,12	SIGTAP/Datasus
Hemograma ^b	02.02.02.038-0 - Hemograma completo	R\$ 4,11	R\$3,63	SIGTAP/Datasus
Plaquetas ^b	02.02.02.002-9 - Contagem de plaquetas	R\$ 2,73	R\$2,41	SIGTAP/Datasus
TP ^b	02.02.02.013-4 - Determinação de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTP ativada)	R\$ 5,77	R\$5,10	SIGTAP/Datasus
KTTP ^b	02.02.02.014-2 - Determinação de tempo e atividade da protrombina (TAP)	R\$ 2,73	R\$2,41	SIGTAP/Datasus
Creatinina ^b	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina	R\$ 1,85	R\$1,26	SIGTAP/Datasus

Albumina ^b	02.02.01.061-9 Dosagem de albumina	R\$ 1,40	R\$0,91	SIGTAP/Datasus
TGO ^b	02.02.01.064-3 - Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	R\$ 2,01	R\$1,30	SIGTAP/Datasus
TGP ^b	02.02.01.065-1 - Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP)	R\$ 2,01	R\$1,30	SIGTAP/Datasus
PET-CT ^b	02.06.01.009-5 - Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)	R\$ 1,85	R\$0,68	SIGTAP/Datasus
Atendimento paliativo ^b	03.01.14.001-4 - Atendimento de paciente em cuidados paliativos	R\$ 0,00	R\$0,00	SIGTAP/Datasus
Atendimento paliativo – fisioterapia ^b	03.02.02.001-2 - Atendimento fisioterapêutico de paciente com cuidados paliativos	R\$ 6,35	R\$9,12	SIGTAP/Datasus
Cuidado em saúde ^b	03.03.13.006-7 - Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas	R\$ 71,65	R\$23,79	SIGTAP/Datasus
Internação ^b	Custo médio para o CID de carcinoma de esôfago– DATASUS	R\$ 497,72	R\$189,13	Tabwin --> Datasus
Atendimento de urgência ^b	03.01.06.008-8 - Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clinica medica	R\$ 44,22	R\$16,80	SIGTAP/Datasus

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** BPS: Banco de Preços em Saúde. SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. **Notas:** ^a 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas. Infusão intravenosa por 30 minutos. ^b Frequência estabelecida de acordo com o NICE. *Consulta realizada em 28 de junho de 2024

APÊNDICE 8 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

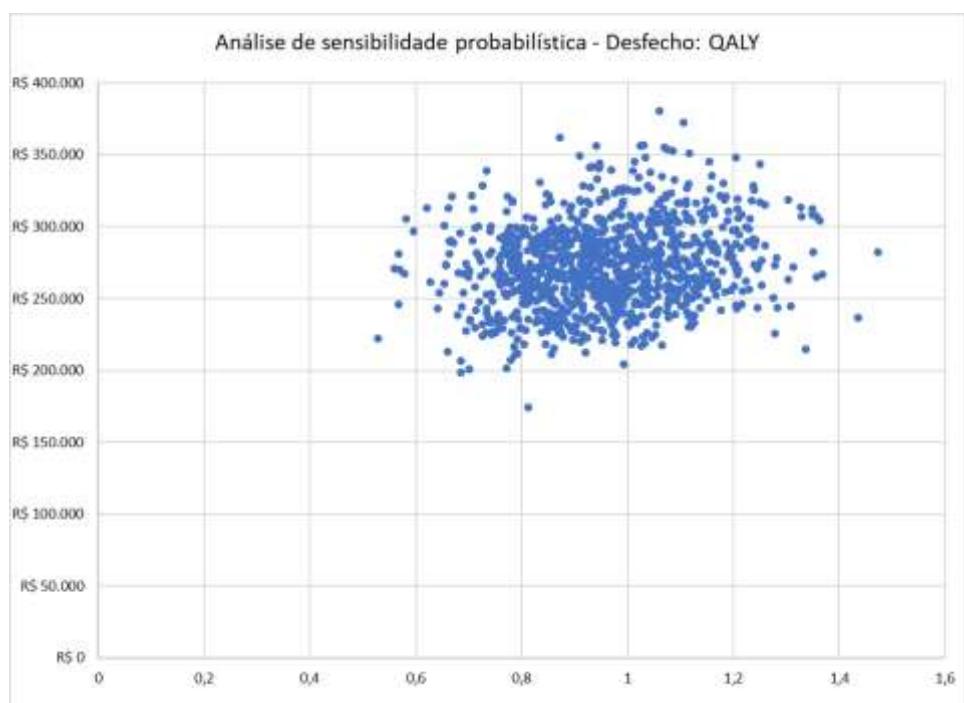


Figura A4. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).

Fonte: elaboração própria.



Figura A5. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida - AV).

Fonte: elaboração própria.

CEAC - Nivolumabe vs melhor cuidado de suporte - QALY ganho

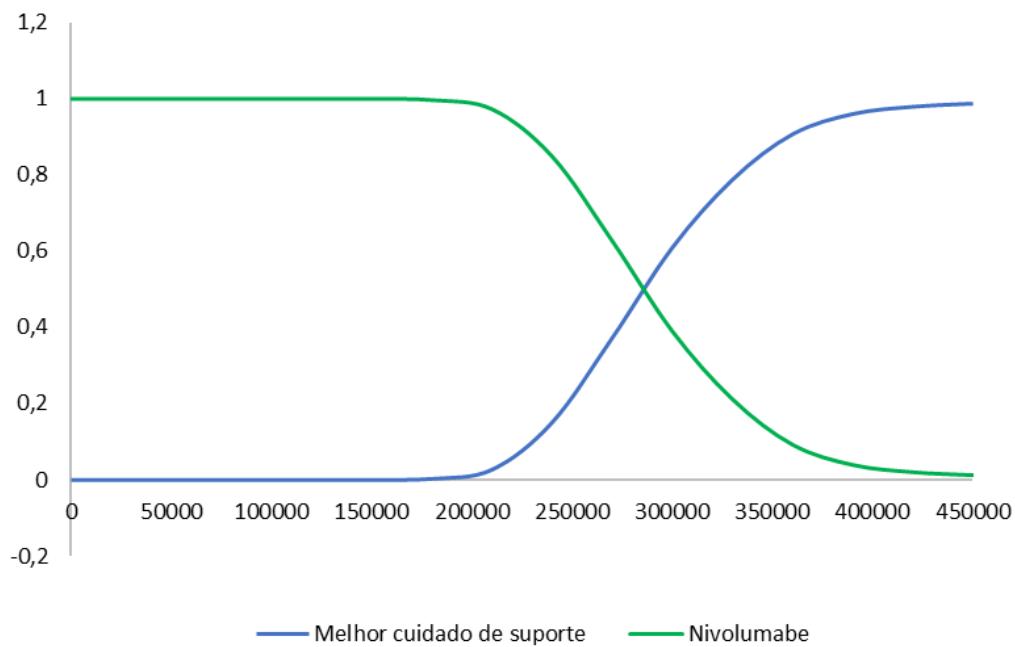


Figura A6. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY – nivolumabe vs melhor cuidado de suporte).

Fonte: elaboração própria.

CEAC - Nivolumabe vs melhor cuidado de suporte - AV ganho

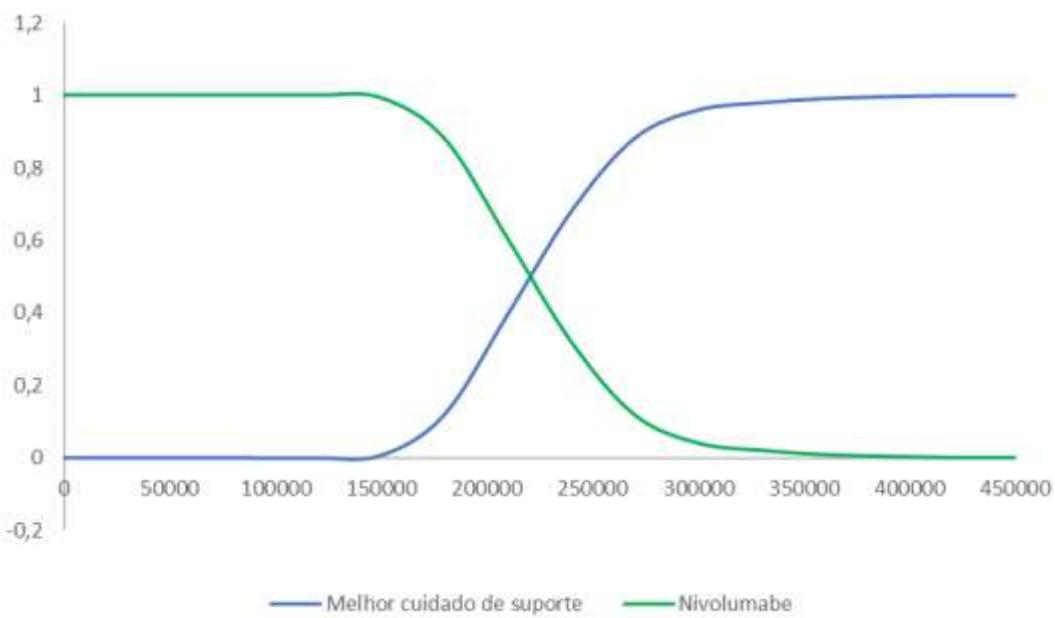


Figura A7. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida – AV– Nivolumabe vs melhor cuidado de suporte).

Fonte: elaboração própria.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado Desfecho: QALY (Nivolumabe vs melhor cuidado de suporte)

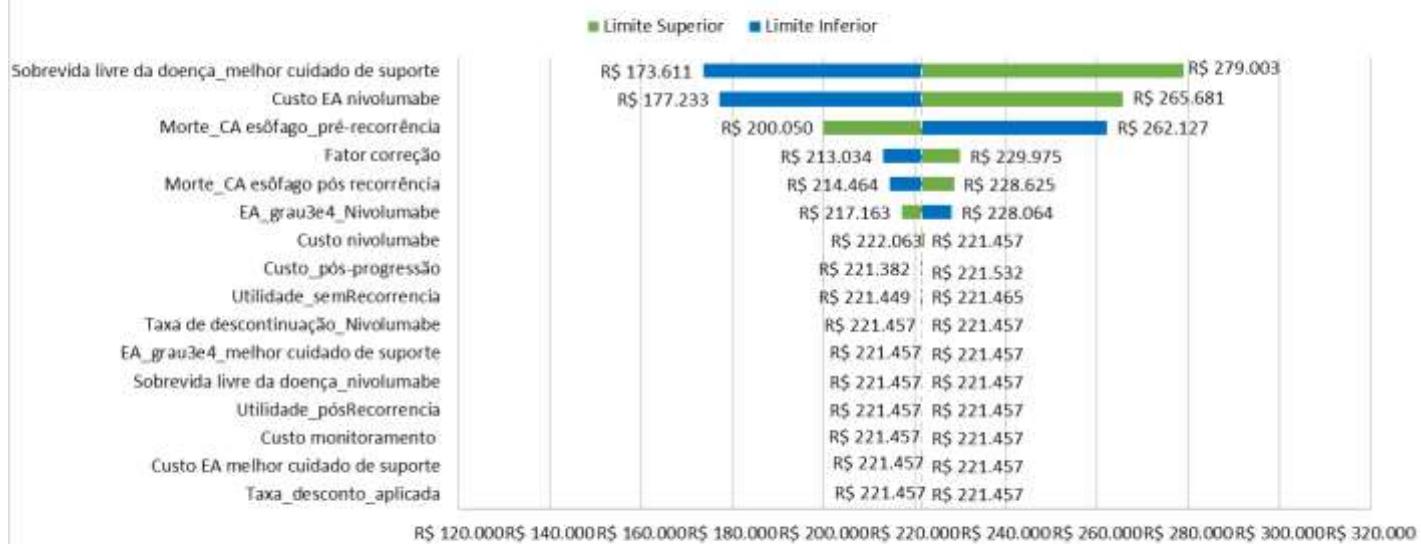


Razão de Custo-Efetividade Incremental

Figura A8. Diagramas de tornado para nivolumabe vs melhor cuidado de suporte (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado Desfecho: AV (Nivolumabe vs melhor cuidado de suporte)



Razão de Custo-Efetividade Incremental

Figura A9. Diagramas de tornado para nivolumabe vs melhor cuidado de suporte (desfecho: AV ganho).

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 9 – Redução do preço da tecnologia com base no limiar da análise de custo-efetividade

Tabela A2. Redução do preço da tecnologia e resultados da análise de custo-efetividade

Porcentagem	Preço da tecnologia por mg	Frasco 4 mL	Frasco 10 mL	RCEI QALY ganho	RCEI AV ganho
100%	R\$ 643,66	R\$ 2.574,63	R\$ 6.436,58	R\$ 287.197,32	R\$ 221.457,00
99%	R\$ 637,22	R\$ 2.548,88	R\$ 6.372,21	R\$ 284.329,71	R\$ 219.245,80
98%	R\$ 630,78	R\$ 2.523,14	R\$ 6.307,84	R\$ 281.462,11	R\$ 217.034,59
97%	R\$ 624,35	R\$ 2.497,39	R\$ 6.243,48	R\$ 278.594,50	R\$ 214.823,39
96%	R\$ 617,91	R\$ 2.471,64	R\$ 6.179,11	R\$ 275.726,89	R\$ 212.612,19
95%	R\$ 611,47	R\$ 2.445,90	R\$ 6.114,75	R\$ 272.859,28	R\$ 210.400,98
94%	R\$ 605,04	R\$ 2.420,15	R\$ 6.050,38	R\$ 269.991,67	R\$ 208.189,78
93%	R\$ 598,60	R\$ 2.394,41	R\$ 5.986,01	R\$ 267.124,06	R\$ 205.978,57
92%	R\$ 592,16	R\$ 2.368,66	R\$ 5.921,65	R\$ 264.256,45	R\$ 203.767,37
91%	R\$ 585,73	R\$ 2.342,91	R\$ 5.857,28	R\$ 261.388,85	R\$ 201.556,16
90%	R\$ 579,29	R\$ 2.317,17	R\$ 5.792,92	R\$ 258.521,24	R\$ 199.344,96
89%	R\$ 572,86	R\$ 2.291,42	R\$ 5.728,55	R\$ 255.653,63	R\$ 197.133,75
88%	R\$ 566,42	R\$ 2.265,67	R\$ 5.664,19	R\$ 252.786,02	R\$ 194.922,55
87%	R\$ 559,98	R\$ 2.239,93	R\$ 5.599,82	R\$ 249.918,41	R\$ 192.711,35
86%	R\$ 553,55	R\$ 2.214,18	R\$ 5.535,45	R\$ 247.050,80	R\$ 190.500,14
85%	R\$ 547,11	R\$ 2.188,44	R\$ 5.471,09	R\$ 244.183,19	R\$ 188.288,94
84%	R\$ 540,67	R\$ 2.162,69	R\$ 5.406,72	R\$ 241.315,58	R\$ 186.077,73
83%	R\$ 534,24	R\$ 2.136,94	R\$ 5.342,36	R\$ 238.447,98	R\$ 183.866,53
82%	R\$ 527,80	R\$ 2.111,20	R\$ 5.277,99	R\$ 235.580,37	R\$ 181.655,32
81%	R\$ 521,36	R\$ 2.085,45	R\$ 5.213,63	R\$ 232.712,76	R\$ 179.444,12
80%	R\$ 514,93	R\$ 2.059,70	R\$ 5.149,26	R\$ 229.845,15	R\$ 177.232,91
79%	R\$ 508,49	R\$ 2.033,96	R\$ 5.084,89	R\$ 226.977,54	R\$ 175.021,71
78%	R\$ 502,05	R\$ 2.008,21	R\$ 5.020,53	R\$ 224.109,93	R\$ 172.810,50
77%	R\$ 495,62	R\$ 1.982,47	R\$ 4.956,16	R\$ 221.242,32	R\$ 170.599,30
76%	R\$ 489,18	R\$ 1.956,72	R\$ 4.891,80	R\$ 218.374,72	R\$ 168.388,10
75%	R\$ 482,74	R\$ 1.930,97	R\$ 4.827,43	R\$ 215.507,11	R\$ 166.176,89
74%	R\$ 476,31	R\$ 1.905,23	R\$ 4.763,07	R\$ 212.639,50	R\$ 163.965,69
73%	R\$ 469,87	R\$ 1.879,48	R\$ 4.698,70	R\$ 209.771,89	R\$ 161.754,48
72%	R\$ 463,43	R\$ 1.853,73	R\$ 4.634,33	R\$ 206.904,28	R\$ 159.543,28
71%	R\$ 457,00	R\$ 1.827,99	R\$ 4.569,97	R\$ 204.036,67	R\$ 157.332,07
70%	R\$ 450,56	R\$ 1.802,24	R\$ 4.505,60	R\$ 201.169,06	R\$ 155.120,87
69%	R\$ 444,12	R\$ 1.776,49	R\$ 4.441,24	R\$ 198.301,46	R\$ 152.909,66

Porcentagem	Preço da tecnologia por mg	Frasco 4 mL	Frasco 10 mL	RCEI QALY ganho	RCEI AV ganho
68%	R\$ 437,69	R\$ 1.750,75	R\$ 4.376,87	R\$ 195.433,85	R\$ 150.698,46
67%	R\$ 431,25	R\$ 1.725,00	R\$ 4.312,51	R\$ 192.566,24	R\$ 148.487,26
66%	R\$ 424,81	R\$ 1.699,26	R\$ 4.248,14	R\$ 189.698,63	R\$ 146.276,05
65%	R\$ 418,38	R\$ 1.673,51	R\$ 4.183,77	R\$ 186.831,02	R\$ 144.064,85
64%	R\$ 411,94	R\$ 1.647,76	R\$ 4.119,41	R\$ 183.963,41	R\$ 141.853,64
63%	R\$ 405,50	R\$ 1.622,02	R\$ 4.055,04	R\$ 181.095,80	R\$ 139.642,44
62%	R\$ 399,07	R\$ 1.596,27	R\$ 3.990,68	R\$ 178.228,20	R\$ 137.431,23
61%	R\$ 392,63	R\$ 1.570,52	R\$ 3.926,31	R\$ 175.360,59	R\$ 135.220,03
60%	R\$ 386,19	R\$ 1.544,78	R\$ 3.861,95	R\$ 172.492,98	R\$ 133.008,82
59%	R\$ 379,76	R\$ 1.519,03	R\$ 3.797,58	R\$ 169.625,37	R\$ 130.797,62
58%	R\$ 373,32	R\$ 1.493,29	R\$ 3.733,21	R\$ 166.757,76	R\$ 128.586,41
57%	R\$ 366,88	R\$ 1.467,54	R\$ 3.668,85	R\$ 163.890,15	R\$ 126.375,21
56%	R\$ 360,45	R\$ 1.441,79	R\$ 3.604,48	R\$ 161.022,54	R\$ 124.164,01
55%	R\$ 354,01	R\$ 1.416,05	R\$ 3.540,12	R\$ 158.154,94	R\$ 121.952,80
54%	R\$ 347,58	R\$ 1.390,30	R\$ 3.475,75	R\$ 155.287,33	R\$ 119.741,60
53%	R\$ 341,14	R\$ 1.364,55	R\$ 3.411,38	R\$ 152.419,72	R\$ 117.530,39
52%	R\$ 334,70	R\$ 1.338,81	R\$ 3.347,02	R\$ 149.552,11	R\$ 115.319,19
51%	R\$ 328,27	R\$ 1.313,06	R\$ 3.282,65	R\$ 146.684,50	R\$ 113.107,98
50%	R\$ 321,83	R\$ 1.287,32	R\$ 3.218,29	R\$ 143.816,89	R\$ 110.896,78
49%	R\$ 315,39	R\$ 1.261,57	R\$ 3.153,92	R\$ 140.949,28	R\$ 108.685,57
48%	R\$ 308,96	R\$ 1.235,82	R\$ 3.089,56	R\$ 138.081,67	R\$ 106.474,37
47%	R\$ 302,52	R\$ 1.210,08	R\$ 3.025,19	R\$ 135.214,07	R\$ 104.263,17
46%	R\$ 296,08	R\$ 1.184,33	R\$ 2.960,82	R\$ 132.346,46	R\$ 102.051,96
45%	R\$ 289,65	R\$ 1.158,58	R\$ 2.896,46	R\$ 129.478,85	RR\$ 99.840,76
44%	R\$ 283,21	R\$ 1.132,84	R\$ 2.832,09	R\$ 126.611,24	RR\$ 97.629,55
43%	R\$ 276,77	R\$ 1.107,09	R\$ 2.767,73	R\$ 123.743,63	RR\$ 95.418,35
42%	R\$ 270,34	R\$ 1.081,34	R\$ 2.703,36	R\$ 120.876,02	RR\$ 93.207,14
41%	R\$ 263,90	R\$ 1.055,60	R\$ 2.639,00	R\$ 118.008,41	RR\$ 90.995,94
40%	R\$ 257,46	R\$ 1.029,85	R\$ 2.574,63	R\$ 115.140,81	RR\$ 88.784,73
39%	R\$ 251,03	R\$ 1.004,11	R\$ 2.510,26	R\$ 112.273,20	RR\$ 86.573,53
38%	R\$ 244,59	R\$ 978,36	R\$ 2.445,90	R\$ 109.405,59	RR\$ 84.362,33
37%	R\$ 238,15	R\$ 952,61	R\$ 2.381,53	R\$ 106.537,98	RR\$ 82.151,12
36%	R\$ 231,72	R\$ 926,87	R\$ 2.317,17	R\$ 103.670,37	RR\$ 79.939,92
35%	R\$ 225,28	R\$ 901,12	R\$ 2.252,80	R\$ 100.802,76	RR\$ 77.728,71
34%	R\$ 218,84	R\$ 875,37	R\$ 2.188,44	RR\$ 97.935,15	RR\$ 75.517,51
33%	R\$ 212,41	R\$ 849,63	R\$ 2.124,07	RR\$ 95.067,55	RR\$ 73.306,30

Porcentagem	Preço da tecnologia por mg	Frasco 4 mL	Frasco 10 mL	RCEI QALY ganho	RCEI AV ganho
32%	R\$ 205,97	R\$ 823,88	R\$ 2.059,70	RR\$ 92.199,94	RR\$ 71.095,10
31%	R\$ 199,53	R\$ 798,14	R\$ 1.995,34	RR\$ 89.332,33	RR\$ 68.883,89
30%	R\$ 193,10	R\$ 772,39	R\$ 1.930,97	RR\$ 86.464,72	RR\$ 66.672,69
29%	R\$ 186,66	R\$ 746,64	R\$ 1.866,61	RR\$ 83.597,11	RR\$ 64.461,48
28%	R\$ 180,22	R\$ 720,90	R\$ 1.802,24	RR\$ 80.729,50	RR\$ 62.250,28
27%	R\$ 173,79	R\$ 695,15	R\$ 1.737,88	RR\$ 77.861,89	RR\$ 60.039,08
26%	R\$ 167,35	R\$ 669,40	R\$ 1.673,51	RR\$ 74.994,29	RR\$ 57.827,87
25%	R\$ 160,91	R\$ 643,66	R\$ 1.609,14	RR\$ 72.126,68	RR\$ 55.616,67
24%	R\$ 154,48	R\$ 617,91	R\$ 1.544,78	RR\$ 69.259,07	RR\$ 53.405,46
23%	R\$ 148,04	R\$ 592,16	R\$ 1.480,41	RR\$ 66.391,46	RR\$ 51.194,26
22%	R\$ 141,60	R\$ 566,42	R\$ 1.416,05	RR\$ 63.523,85	RR\$ 48.983,05
21%	R\$ 135,17	R\$ 540,67	R\$ 1.351,68	RR\$ 60.656,24	RR\$ 46.771,85
20%	R\$ 128,73	R\$ 514,93	R\$ 1.287,31	RR\$ 57.788,63	RR\$ 44.560,64
19%	R\$ 122,29	R\$ 489,18	R\$ 1.222,95	RR\$ 54.921,03	RR\$ 42.349,44
18%	R\$ 115,86	R\$ 463,43	R\$ 1.158,58	RR\$ 52.053,42	RR\$ 40.138,24
17%	R\$ 109,42	R\$ 437,69	R\$ 1.094,22	RR\$ 49.185,81	RR\$ 37.927,03
16%	R\$ 102,99	R\$ 411,94	R\$ 1.029,85	RR\$ 46.318,20	RR\$ 35.715,83
15%	R\$ 96,55	R\$ 386,19	R\$ 965,49	RR\$ 43.450,59	RR\$ 33.504,62
14%	R\$ 90,11	R\$ 360,45	R\$ 901,12	RR\$ 40.582,98	RR\$ 31.293,42
13%	R\$ 83,68	R\$ 334,70	R\$ 836,75	RR\$ 37.715,37	RR\$ 29.082,21
12%	R\$ 77,24	R\$ 308,96	R\$ 772,39	RR\$ 34.847,76	RR\$ 26.871,01
11%	R\$ 70,80	R\$ 283,21	R\$ 708,02	RR\$ 31.980,16	RR\$ 24.659,80
10%	R\$ 64,37	R\$ 257,46	R\$ 643,66	RR\$ 29.112,55	RR\$ 22.448,60
9%	R\$ 57,93	R\$ 231,72	R\$ 579,29	RR\$ 26.244,94	RR\$ 20.237,39
8%	R\$ 51,49	R\$ 205,97	R\$ 514,93	RR\$ 23.377,33	RR\$ 18.026,19
7%	R\$ 45,06	R\$ 180,22	R\$ 450,56	RR\$ 20.509,72	RR\$ 15.814,99
6%	R\$ 38,62	R\$ 154,48	R\$ 386,19	RR\$ 17.642,11	RR\$ 13.603,78
5%	R\$ 32,18	R\$ 128,73	R\$ 321,83	RR\$ 14.774,50	RR\$ 11.392,58
4%	R\$ 25,75	R\$ 102,99	R\$ 257,46	RR\$ 11.906,90	R\$ 9.181,37
3%	R\$ 19,31	R\$ 77,24	R\$ 193,10	R\$ 9.039,29	R\$ 6.970,17
2%	R\$ 12,87	R\$ 51,49	R\$ 128,73	R\$ 6.171,68	R\$ 4.758,96
1%	R\$ 6,44	R\$ 25,75	R\$ 64,37	R\$ 3.304,07	R\$ 2.547,76

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores em azul, referem-se aos valores próximos a três vezes o valor do limiar da análise de custo-efetividade (QALY ganho: R\$ 40.000 e anos de vida ganho; R\$ 35.000)

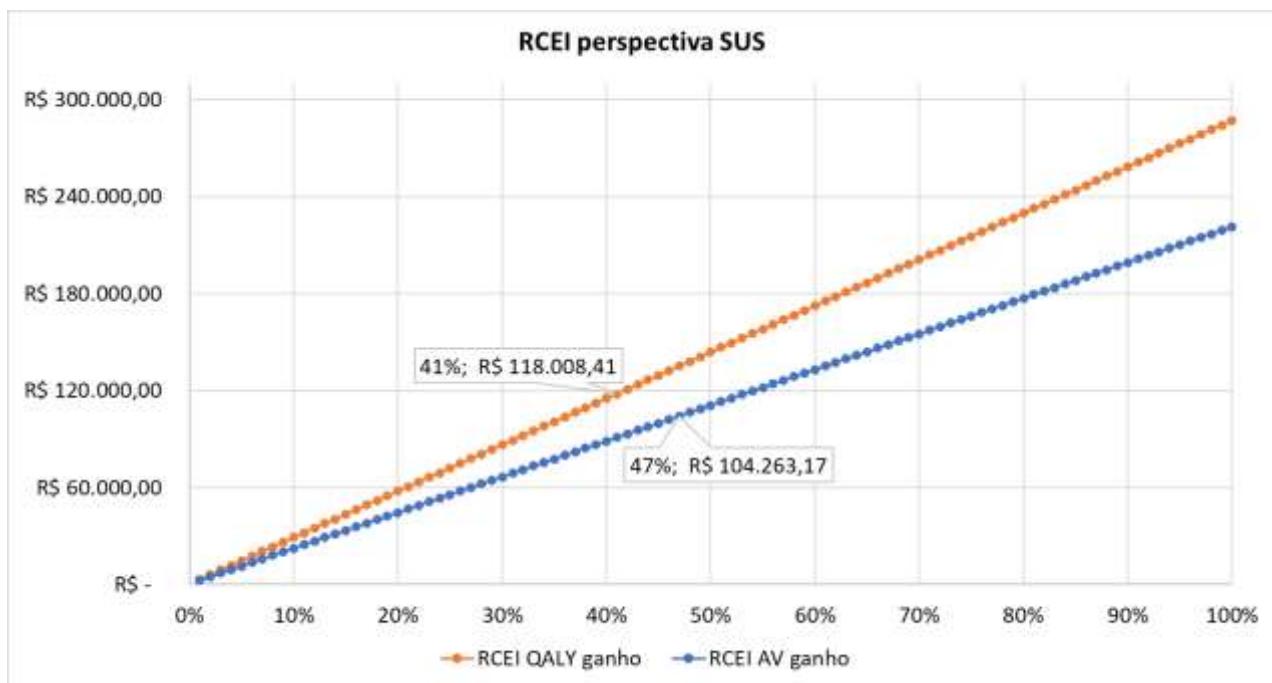


Figura A10. Análises de redução do preço da tecnologia conforme o limiar de análise de custo efetividade (Desfecho: QALY ganho)

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 10 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário

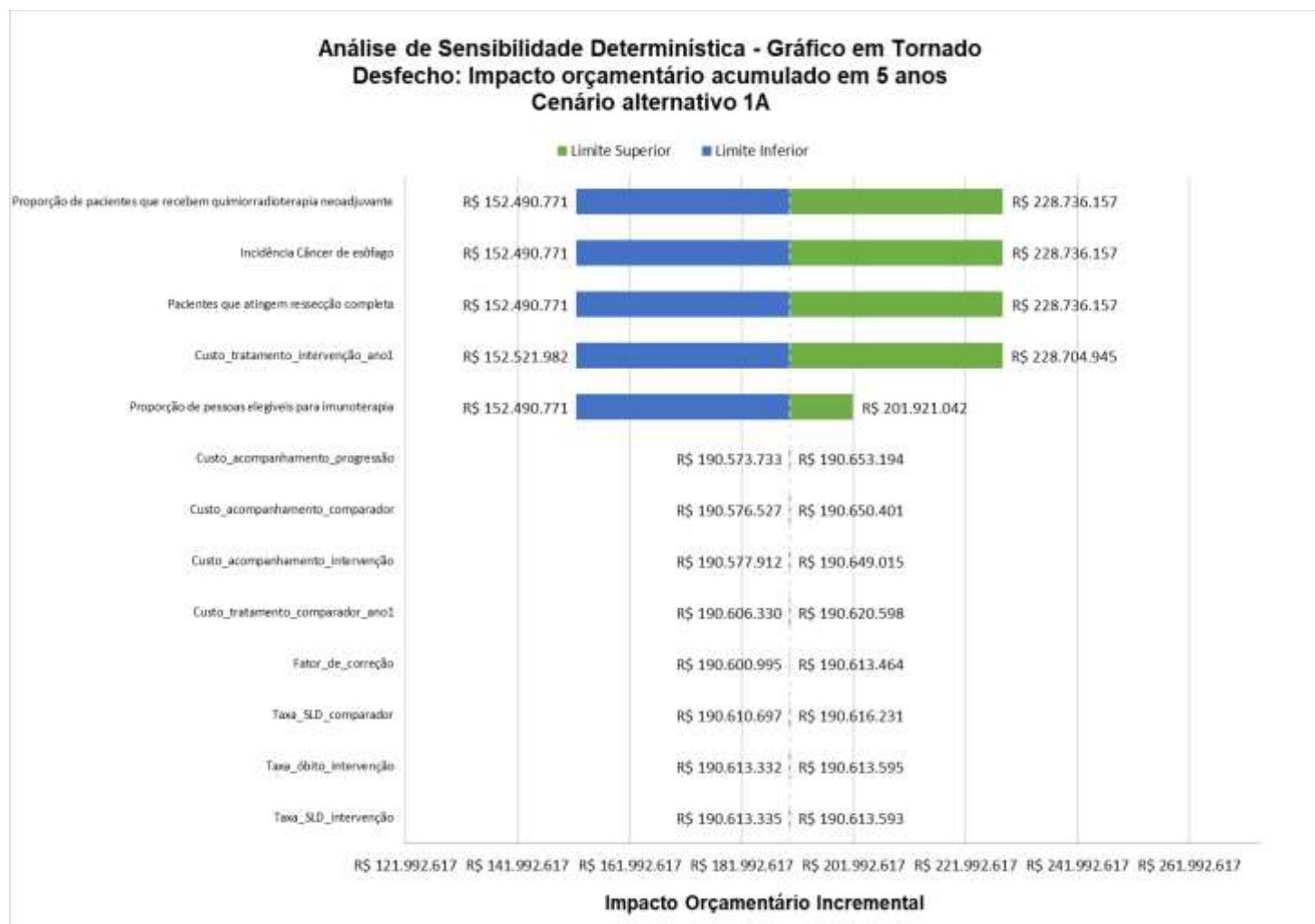


Figura A11. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para nivolumabe (cenário alternativo 1A).

Fonte: elaboração própria.

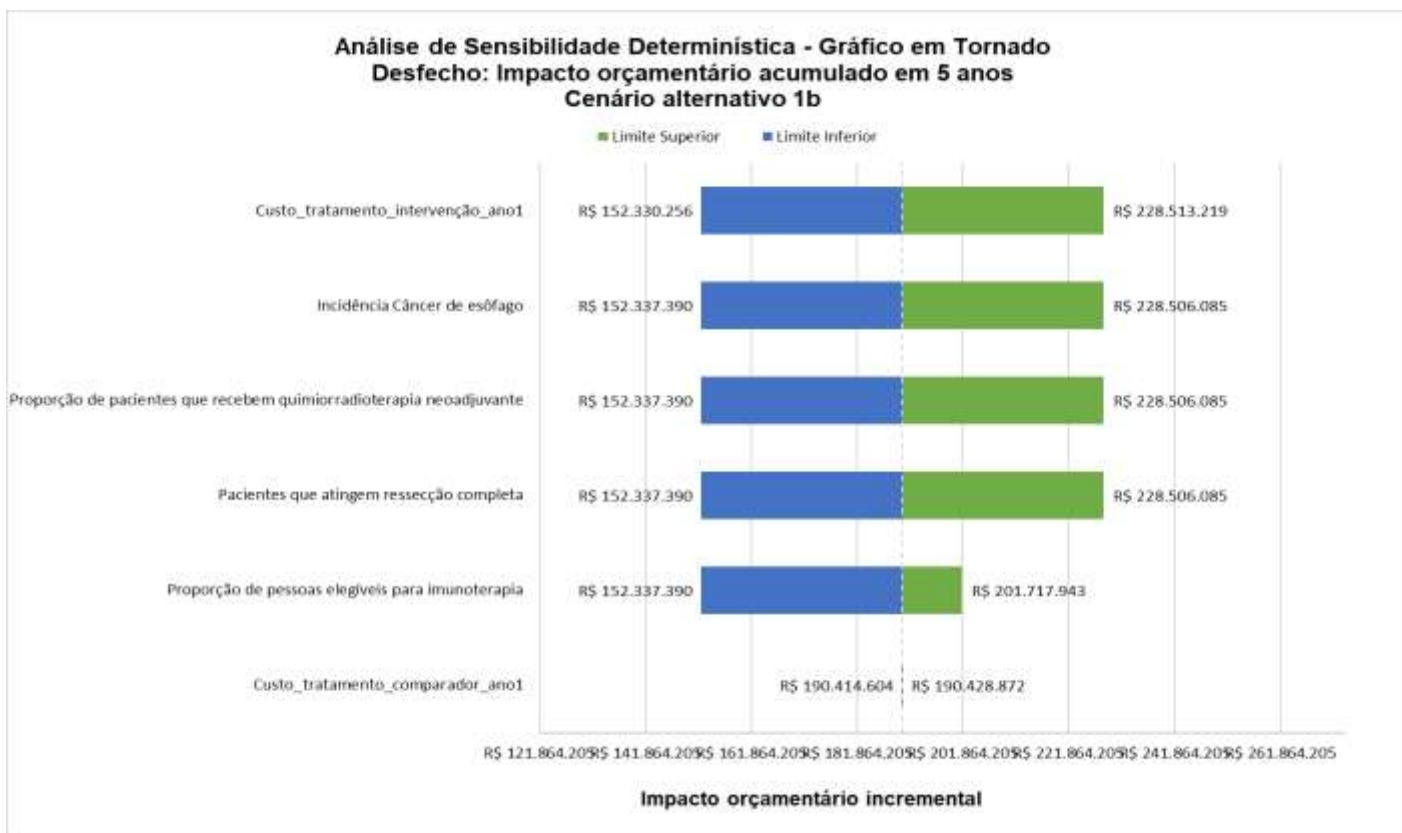


Figura A12. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para nivolumabe (cenário alternativo 1B).

Fonte: elaboração própria.

Tabela A3. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2 para adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) (*market share* agressivo).

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Análise A: perspectiva SUS, incluindo custos diretos ambulatoriais e hospitalares						
Cenário atual	135.888	226.738	308.783	381.896	444.865	1.498.170
Cenário alternativo	25.172.821	50.649.930	76.380.068	102.364.834	127.948.675	382.516.328
IO	25.036.933	50.423.192	76.071.285	101.982.938	127.503.810	381.018.158
Análise B: perspectiva SUS, incluindo custos somente a aquisição da tecnologia						
Cenário atual	23.471	23.609	23.741	23.866	23.866	118.552
Cenário alternativo	25.082.887	50.437.036	76.065.614	101.947.759	127.428.732	380.962.028
IO	25.059.416	50.413.427	76.041.873	101.923.893	127.404.867	380.843.476

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: impacto orçamentário

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado
Desfecho: Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Cenário alternativo 2A

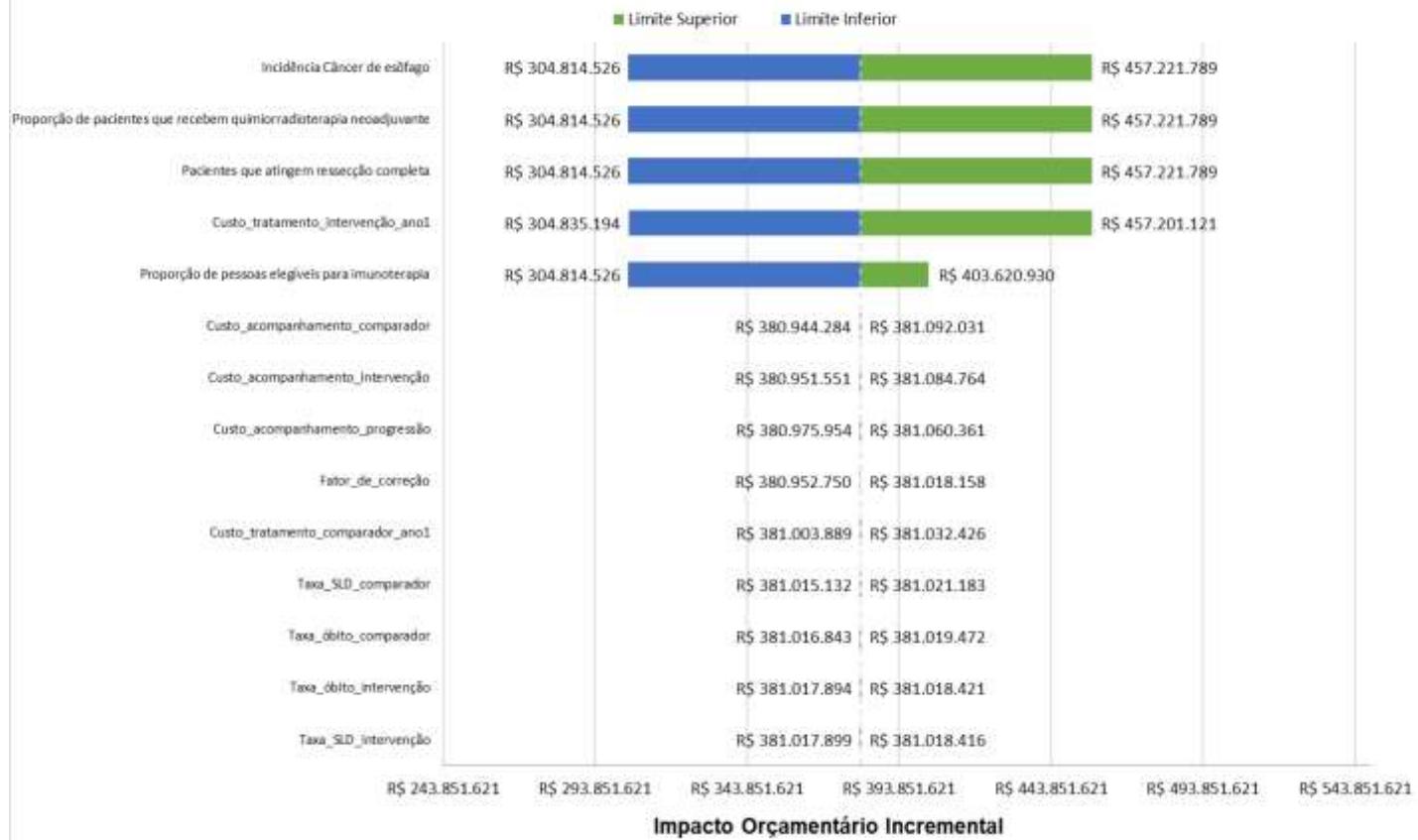


Figura A13. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para nivolumabe (cenário alternativo 2A).

Fonte: elaboração própria.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado
Desfecho: Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Cenário 2B

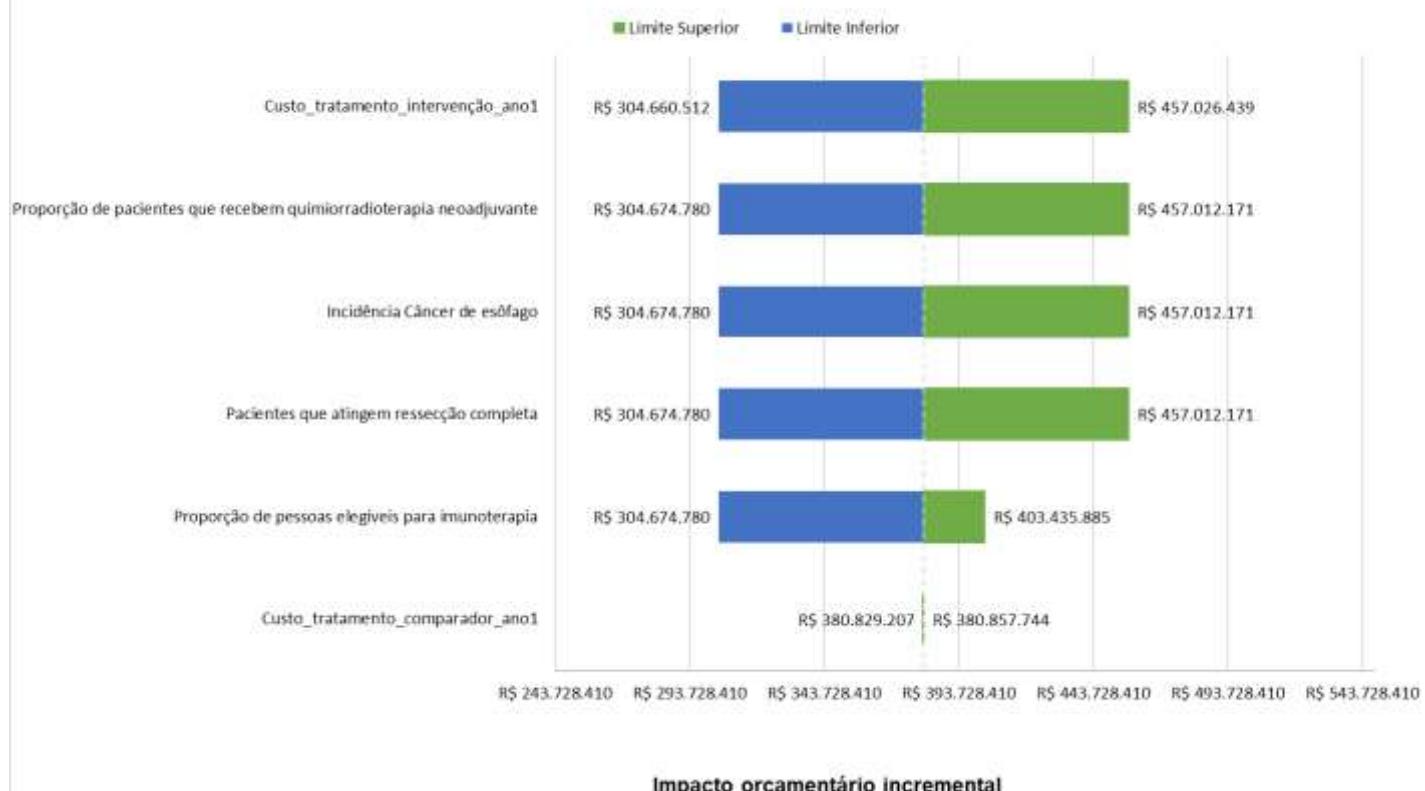


Figura A14. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para nivolumabe (cenário alternativo 2B).

Fonte: elaboração própria

APÊNDICE 11 – Patentes vigentes

1. Nivolumabe

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)⁵, 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:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["nivolumab"]
- (2) *Espacenet; PatentScope*: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) *INPI*: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia nivolumabe, foram identificados 19 documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na tabela a seguir.

Tabela A4. 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, imunoconjunto, 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 afigido 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	Bristol-Myers Squibb Company (US)	02/07/2033	Combinação de medicamentos ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(c)

	preparação, molécula biespecífica, imunoconjulado, composição compreendendo os mesmos, ácido nucleico isolado e vetor de expressão			
BR112016002614	Imunocitoquina e composição farmacêutica	Cytune Pharma (FR) / Assistance Publique - Hopitaux De Paris (FR) / Institut National De La Sante Et De La Recherche Medicale (INSERM) (FR) / Université Paris Cité (FR)	08/08/2034	Formulação ^(d)
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 Universite (FR) / Université Paris Diderot - Paris 7 (FR) / Assistance Publique - Hôpitaux De Paris (FR)	09/05/2037	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(e)

/ Université Paris Cité
(FR)

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)

^(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 Ensaios: 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)⁶, 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 patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

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 nula⁷.

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)⁶.

Referências

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 22 de nov. de 2024.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 22 de nov. de 2024.
3. 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.
4. 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.

5. 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.
6. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 22 de nov. de 2024.
7. 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**