Brasília, DF | Julho de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1018

Nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1

Conitec

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GOVERNO FEDERAL BRASIL UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

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)
Layssa Andrade Oliveira
Ludmila Peres Gargano
Mayara Carvalho Ribeiro
Mariana Millan Fachi
Rosa Camila Lucchetta

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS
Karine Medeiros Amaral
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

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública
Nayra Thamires Alves Ramos - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão
Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Annemeri Livinalli - 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

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 n° 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 do Ministério da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias 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[1].

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.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cenário atual do paciente com carcinoma de esôfago avançado - metastático. 15
Figura 2. Cenário proposto do paciente com carcinoma de esôfago avançado - metastático....15
Figura 3. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde. 29
Figura 4. Contribuição da SBOC na consulta pública: Fluxograma de tratamento proposto pela SBOC para o manejo de pacientes com carcinoma escamoso de esôfago (diretriz em construção). 49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do nivolumabe. 16
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do pembrolizumabe. 17
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos]). 19
Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência para a comparação entre nivolumabe e quimioterapia versus quimioterapia isolada para pacientes com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com maior expressão de PD-L1. 25
Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência para a comparação entre pembrolizumabe e quimioterapia versus placebo e quimioterapia para pacientes com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com maior expressão de PD-L1. 25
Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade. 27
Quadro 7. Valores de utilidade utilizados no modelo. 30
Quadro 8. Taxas de eventos adversos utilizados no modelo....30
Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1. 38
Quadro 10. Recomendações das agências de ATS. 40
Quadro 11. Opiniões favoráveis à incorporação do nivolumabe e do pembrolizumabe nas contribuições recebidas na CP nº 31/2025. 44
Quadro 12. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 31/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relativos às tecnologias avaliadas. 45
Quadro 13. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 31/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados a outras tecnologias. 45
Quadro 14. Resultado das análises econômicas atualizados com a proposta de preço oferecida pelos fabricantes das tecnologias. 47
Quadro 15. Principais caraterísticas e resultados da análise fornecida pelo fabricante do pembrolizumabe. 47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado. 19
Tabela 2. Caracterização dos participantes dos estudos incluídos. 22
Tabela 3. Desfechos críticos e importantes reportados nos ensaios clínicos randomizados para a população com maior expressão de PD-L1. 24
Tabela 4. Eventos adversos reportados nos ensaios clínicos randomizados 24
Tabela 5. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade. 32
Tabela 6. Número de registros referentes ao código 03.04.02.017-6. 33
Tabela 7. Número de pacientes elegíveis. 33
Tabela 8. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO. 33
Tabela 9. Cenário alternativo 1, do *market share* utilizado na AIO. 34
Tabela 10. Cenário alternativo 2 e 3, do *market share* utilizado na AIO. 34
Tabela 11. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1 considerando a incorporação de nivolumabe+QT. 36
Tabela 12.Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1 considerando a incorporação de pembrolizumabe+QT. 36
Tabela 13. Nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1. 44
Tabela 14. Número de pacientes elegíveis. 48
Tabela 15. Resultados das novas análises de impacto orçamentário. 48

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO 10
2 CONFLITOS DE INTERESSE 10
3 RESUMO EXECUTIVO 11
4 INTRODUÇÃO 14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos 14
4.2 Tratamento recomendado 14
5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 15
5.1 Características gerais 15
5.2 Preços e custos das tecnologias 19
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 19
6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos 20
6.2 Efeitos desejáveis 23
6.3 Efeitos indesejáveis 24
7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA 24
8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS 26
9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA 26
9.1 Métodos 27
9.2 Resultados 31
10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 32
10.1 Métodos 33
10.2 Resultados 35
11 ACEITABILIDADE 37
12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 37
13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 37
14 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS 40
15 CONSIDERAÇÕES FINAIS 41
16 PERSPECTIVA DO PACIENTE 42
17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 43
18 CONSULTA PÚBLICA 43
18.1 Perfil dos participantes 43
18.2 Considerações sobre a recomendação preliminar 44
18.3 Contribuições para o tópico experiência com a tecnologia 45
18.4 Contribuições para o tópico experiência com outras tecnologias 45

18.5 Contribuições para o tópico evidências científicas 46
18.6 Contribuições para o tópico evidências econômicas 46
18.7 Outras contribuições 49
19 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO FINAL 50
20 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC 51
21 DECISÃO FINAL 51
22 REFERÊNCIAS 52
APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas 58
APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros 63
APÊNDICE 3 – Revisões sistemáticas 64
APÊNDICE 4 – Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos 67
APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos 68
APÊNDICE 6 – Resultados detalhados para os desfechos selecionados 70
APÊNDICE 8 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário 76
APÊNDICE 9 – Curvas de extrapolação para avaliação econômica 78
APÊNDICE 10 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica 84
APÊNDICE 11 – Redução do preço da tecnologia com base no limiar da análise de custo-efetividade 92
APÊNDICE 12 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário 96
APÊNDICE 13 – Patentes vigentes 101

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1 (*Programmed-Death Ligand 1*) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, 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 e do pembrolizumabe para a referida população.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Nivolumabe e pembrolizumabe.

Indicação: Adultos diagnosticados com câncer de esôfago avançado ou metastático, em primeira linha, com aumento da expressão de PD-L1.

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 um câncer agressivo, sendo o nono mais comum e a sexta principal causa de morte por câncer no mundo. A detecção precoce é difícil devido à ausência de sintomas iniciais, e o tratamento convencional com quimioterapia apresenta eficácia limitada. Recentemente, a imunoterapia com inibidores de checkpoint, como nivolumabe e pembrolizumabe, tem melhorado o prognóstico, especialmente em tumores com expressão de PD-L1. Estes são anticorpos monoclonais com indicação em bula para o tratamento de primeira linha de adultos com câncer de esôfago avançado ou metastático em associação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina. Especificamente, o nivolumabe é aprovado para pacientes com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 nas células tumorais ≥ 1%. Já o pembrolizumabe é aprovado para pacientes com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10.

Pergunta de pesquisa: O nivolumabe e o pembrolizumabe, associados à quimioterapia, são mais eficazes e seguros que a quimioterapia isolada no tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com maior expressão de PD-L1?

Síntese das evidências clínicas: Foram identificados dois ensaios clínicos randomizados (ECR) que atenderam aos critérios da pergunta de pesquisa. O nivolumabe associado a quimioterapia (QT) comparado a QT isolada aumentou a sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO) entre os participantes com maior expressão de PD-L1 (SG: HR 0,63; IC 95% 0,47 a 0,84 [GRADE: Alta]; SLP: HR 0,65; IC 95% 0,46 a 0,92 [GRADE: Alta]; TRO: 53% versus 20%). Similarmente, o pembrolizumabe associado a QT foi superior à QT isolada para os desfechos de SG, SLP E TRO, sendo considerado os pacientes com PPC ≥ 10 (SG: HR 0,62; 0,49 a 0,78 [GRADE: Alta]; SLP: HR 0,51; IC 95% 0,41 a 0,65 [GRADE: Alta]; TRO: 51% versus 27%). Quanto à segurança, os participantes que receberam nivolumabe e QT tiveram maior ocorrência de EA ≥ 3 do que os que receberam QT isolada (RR 1,33; IC 95% 1,10 a 1,62 [GRADE: Moderada]), enquanto as taxas de EA ≥ 3 de pembrolizumabe associado a QT e de QT isolada foram estatisticamente similares (RR 1,03, IC 95% 0,97 a 1,10 [GRADE: Moderada]).

Avaliação econômica: Foi conduzido um modelo de sobrevida particionada, com horizonte *lifetime* (20 anos). Na análise de custo-efetividade (anos de vida – AV) e custo-utilidade (anos de vida ajustados pela incapacidade – QALY), o nivolumabe+QT (0,59 AV, 0,39 QALY ganhos e R$ 240.006 incremental) e o pembrolizumabe+QT (0,91 AV, 0,59 QALY ganhos e R$ 312.507 incremental) resultaram em maior benefício clínico e custo total de tratamento comparado à QT isolada. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para nivolumabe+QT foi de R$ 611 mil/QALY e R$ 407 mil/AV; enquanto para pembrolizumabe+QT foi de R$ 527 mil/QALY e R$ 344 mil/AV, respectivamente. Além disso, notou-se uma concordância entre os resultados das análises de sensibilidade com os do caso-base, sendo identificado que custo de aquisição das tecnologias e os valores de utilidade para o desfecho QALY foram os parâmetros que mais impactaram a RCEI. Além disso, em nenhum dos extremos, para qualquer variável avaliada, foi identificado que nivolumabe e pembrolizumabe seriam custo-efetivos para o SUS.

Análise de impacto orçamentário: Em análise que estimou a população elegível por demanda epidemiológica (5.865 pacientes ao ano) e com um cenário proposto variando de 10% a 50%, a incorporação de nivolumabe+QT ou pembrolizumabe+QT no SUS pode gerar um incremento acumulado de R$ 4 bilhões e R$ 5 bilhões, respectivamente. Já com um cenário proposto de 20% a 100% o impacto seria de aproximadamente R$ 8 bilhões e R$ 10 bilhões, respectivamente. Em um cenário que ambas as tecnologias fossem incorporadas com a mesma proporção e com *market share* de 10% a 50% para cada tecnologia, o impacto seria de R$ 9 bilhões em cinco anos acumulado.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas 6 tecnologias potenciais para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1. São elas (todas classificados como anti PD-1, sendo critério para identificação das tecnologias): tislelizumabe e toripalimabe, com registro

para a indicação na EMA; camrelizumabe, serplulimabe, sintilimabe e sugemalimabe, com estudos de fase 3 em andamento.

Recomendações de agências internacionais de ATS: Para a população avaliada neste relatório, nivolumabe e pembrolizumabe combinados com quimioterapia à base de fluoropirimidina e platina são recomendados como opção para o carcinoma do esófago não ressecável ou metastático ou localmente avançado 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 demonstrou que a introdução da imunoterapia com pembrolizumabe ou nivolumabe aumentou a SG, SLP e TRO comparada à quimioterapia isolada entre os pacientes com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com maior expressão de PD-L1. Quanto aos EA ≥ 3, a introdução do pembrolizumabe não aumentou a frequência destes eventos. Entretanto, no estudo que avaliou o nivolumabe e quimioterapia, houve aumento de EA ≥ 3. A análise de custo-efetividade/utilidade evidenciou que nivolumabe e pembrolizumabe não são custo-efetivos para QALY e anos de vida ganhos, com base no limiar de custo-efetividade adotado no SUS (uma ou três vezes o valor de referência). A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação do nivolumabe e pembrolizumabe no SUS podem gerar um incremento de custo, com um total acumulado de aproximadamente R$ 4 bilhões a R$ 5 bilhões em cinco anos da análise (*market share* de 10% a 50%).

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 77/2024 foi aberta durante o período de 14/11/2024 a 25/11/2024 e houve dois inscritos. A participante descreveu a sua experiência com o uso de pembrolizumabe + trastuzumabe associado à quimioterapia para tratamento de câncer de esôfago avançado e metastático. Relatou ter utilizado pembrolizumabe + trastuzumabe durante oito meses antes do procedimento cirúrgico, tendo a redução do tumor como principal resultado positivo. Ademais, informou sobre a manutenção do tratamento com a tecnologia avaliada após a cirurgia, registrando como efeitos positivos a remissão da doença, a inexistência de eventos adversos e a melhora da qualidade de vida. Em contraponto, a dificuldade de acesso foi mencionada como limitação enfrentada durante o tratamento.

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 e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1. 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.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 31/2025 foi realizada entre os dias 15 de maio a 03 de junho de 2025. Durante esse período, foram recebidas dez contribuições, no entanto uma delas não era relacionada a tecnologia em avaliação. Na consulta pública, todas as nove contribuições consideradas válidas manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, com base na melhora da sobrevida dos pacientes medicados com nivolumabe e pembrolizumabe. Como efeitos positivos e facilidades associados às tecnologias, foram citados a melhor taxa de resposta dos medicamentos e o aumento da sobrevida. A toxicidade do nivolumabe foi apontada como um efeito negativo. Quanto à experiência com outras tecnologias, foi mencionada a quimioterapia, com destaque para resultados negativos, tais como a menor sobrevida, em comparação com as tecnologias avaliadas. Foram recebidas três contribuições sobre evidências clínicas e econômicas. Os benefícios clínicos da tecnologia foram destacados, e uma nova publicação relacionada à qualidade de vida do estudo KEYNOTE-590 foi incluída e descrita neste relatório. As empresas fabricantes do nivolumabe e do pembrolizumabe ofereceram descontos de aproximadamente 21,6% e 44,0% no custo de aquisição sobre o menor preço em compras públicas, respectivamente. Considerando o novo custo unitário (nivolumabe R$ 5.045,00 e pembrolizumabe R$ 8.021,43) as análises econômicas foram atualizadas, resultando em uma RCEI de R$ 481.992 e R$ 301.118 por QALY ganho, para nivolumabe e pembrolizumabe, respectivamente. No impacto orçamentário, com uma população elegível variando de 1.347 a 1.158 e com um cenário proposto variando de 10% a 50%, a incorporação de nivolumabe+QT ou pembrolizumabe+QT no SUS pode gerar um incremento acumulado de R$ 535 milhões e R$ 570 milhões, respectivamente. A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) atribuiu prioridade intermediária ao nivolumabe e pembrolizumabe no tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago com expressão elevada de PD-L1, informando

que incorporará ambos os imunoterápicos em suas diretrizes a serem publicadas em breve, todavia o alto custo do tratamento é reconhecido como um fator limitante para a incorporação no sistema público.

Discussão da Conitec na apreciação final: Após a apreciação das contribuições recebidas durante a Consulta Pública, o Comitê concluiu que, apesar das propostas de novo preço para ambos os medicamentos, o cenário de avaliação continua com uma razão de eficiência e impacto orçamentário incremental muito elevados para o SUS. Ademais, relembrou-se que o preço proposto pela empresa para pembrolizumabe corresponde ao valor considerado para o mesmo medicamento em outras demandas anteriormente avaliadas na Conitec. Por fim, salientou-se o quanto é desafiador incluir a imunoterapia no SUS por conta dos altos custos que essas tecnologias continuam apresentando, apesar da crescente expansão de indicações terapêuticas.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 142ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de julho de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1. Considerou-se que, embora descontos tenham sido fornecidos pelos fabricantes, o alto custo identificado na análise de custo-efetividade e impacto orçamentário permanece. Sendo assim, assinou-se a registro de deliberação nº 1016/2025.

Decisão: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sectics/ms-n-57-de-28-de-julho-de-2025-645205374

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço da Tecnologia	Nivolumabe 10 mg/mL, frasco 4 mL: R$ 2.574,63 (menor preço em compras públicas); R$ 3.560,31 (CMED PMVG 18%) Nivolumabe 10 mg/mL, frasco 10 mL: R$ 6.436,60 (menor preço em compras públicas); R$ 8.900,75 (CMED PMVG 18%) Pembrolizumabe 25 mg/mL, frasco 4 mL: R$ 14.317,04 (menor preço em compras públicas); R$ 16.021,40 (CMED PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	Nivolumabe 10 mg/mL, frasco 10 mL: R$ 5.045,00 Pembrolizumabe 25 mg/mL, frasco 4 mL: R$ 8.021,43
Desconto sobre preço CMED (PMVG 18%)	Nivolumabe: 43,3% Pembrolizumabe: 49,9%
Custo de tratamento por paciente	Custo anual com nivolumabe: R$ 290.592 Custo anual com pembrolizumabe: R$ 256.686
RCEI final	Nivolumabe: R$ 481.992 por QALY ganho; R$ 321.354 por ano de vida ganho Pembrolizumabe: R$ 301.118 por QALY ganho; R$ 196.251 por ano de vida ganho
População estimada	Número de pacientes incidentes (novos) por ano: 1.347 pacientes em 2026, 1.296 em 2027, 1.248 em 2028, 1.202 em 2029 e 1.158 em 2030.
Impacto orçamentário estimado	Nivolumabe: R$ 532.518.329 acumulado em cinco anos, variando de R$ 33.265.984 no primeiro ano e R$ 174.350.619 no quinto ano – cenário restrito a pacientes com carcinoma de esôfago de células escamosas. Pembrolizumabe: R$ 570.331.552 acumulado em cincos anos, variando de R$ 34.570.015 no primeiro ano e R$ 187.712.728 no quinto ano.

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 mortes por câncer em todo o mundo. Estima-se que, em 2020, cerca de 544 mil indivíduos foram diagnosticados com CE, levando a uma taxa de incidência padronizada de 7,0 por 100.000 pessoas-ano, no mundo. Já no Brasil, aproximadamente 10,4 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, em 2020, 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 CE apresenta um prognóstico desfavorável. Nos estágios avançados, sua detecção ocorre sintomaticamente; no entanto, nos estágios iniciais, a ausência de sintomas dificulta a identificação precoce. Além disso, apesar de a quimioterapia sistêmica ser a abordagem convencional para pacientes com carcinoma esofágico metastático ou recorrente, que não possuem opções de cura, os agentes quimioterápicos atualmente disponíveis demonstram eficácia limitada. A terapia padrão para o carcinoma avançado ou metastático de esôfago, que consiste principalmente em fluoropirimidina e platina, geralmente leva a resultados de sobrevida desfavoráveis (7,8). Assim, a imunoterapia vem mudando drasticamente este cenário, principalmente com a incorporação de inibidores de *checkpoint* imunológico, como nivolumabe e pembrolizumabe. Estes fármacos atuam em vias essenciais da regulação do sistema imune, impedindo que o sistema ataque as células do organismo indiscriminadamente. Dentre essas vias, destaca-se a via *Programmed Death-1 receptor* (PD-1), presente nos linfócitos T, B e mastócitos (9,10). Desta forma, este relatório visa avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do nivolumabe e pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para adultos com carcinoma de esôfago avançado ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1.

4.2 Tratamento recomendado

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de esôfago vigentes (11), o manejo terapêutico para estes pacientes baseia-se no tratamento quimioterápico, sendo comumente utilizado esquemas com 5-fluorouracila infusional e cisplatina. Assim, este relatório foi conduzido considerando a incorporação de nivolumabe ou pembrolizumabe, ambos associados à quimioterapia.

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**).

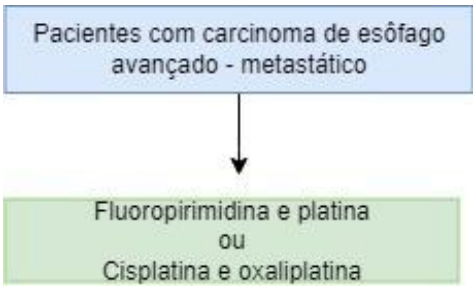

Figura 1. Cenário atual do paciente com carcinoma de esôfago avançado - metastático.
Fonte: Elaboração própria.

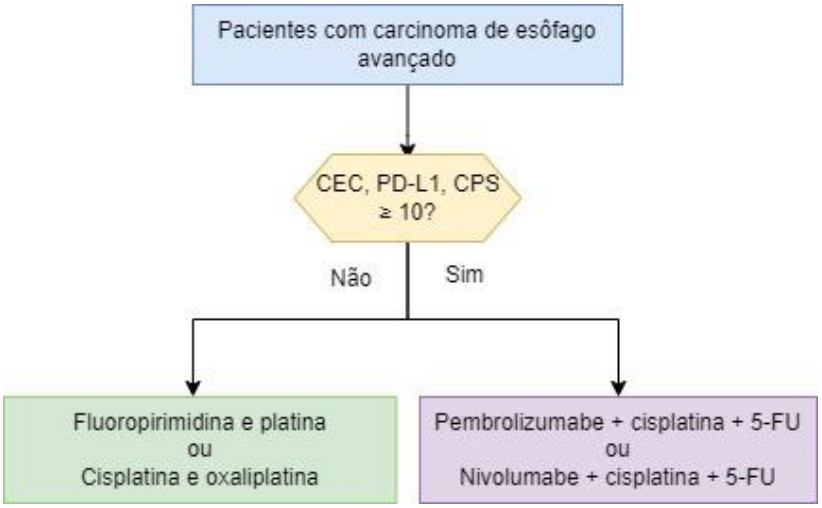

Figura 2. Cenário proposto do paciente com carcinoma de esôfago avançado - metastático
Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** CEC: carcinoma espinocelular; CPS: *Combined Positive Score*, PD-L-1: *Programmed-Death Ligand 1*; 5-FU: 5-Fluorouracil.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

5.1.1 Nivolumabe

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 antígenos, 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 (12).

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
Detentores do registro	Registro – 101800408 - BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA
Fabricantes	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Nivolumabe, em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células escamosas do esôfago irressecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 ≥ 1%.
Indicação proposta	Adultos diagnosticados com câncer de esôfago avançado ou metastático, em primeira linha, com aumento da expressão de PD-L1.
Posologia e Forma de Administração	240 mg a cada 2 semanas* OU 480 mg a cada 4 semanas* Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou por até 2 anos em pacientes sem progressão da doença
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 do medicamento tozilato de nivolumabe (Opdivo®), registrada na Anvisa (12). **Nota:** *Infusão intravenosa por 30 minutos. **Para mais informações, consultar o apêndice 13.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes (12).
Advertências e precauções:
Quando nivolumabe é administrado em combinação, deve-se verificar a informação em bula dos outros agentes para terapia combinada antes do início do tratamento. 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. Nivolumabe está associado a reações adversas relacionadas ao aumento da atividade imunológica (reações adversas imunorelacionadas). Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação (12).
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 e reações adversas cutâneas imunorrelacionadas (12).
Outras reações adversas imunorrelacionadas: as seguintes reações adversas imunorrelacionadas foram relatadas em menos de 1% dos pacientes: pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, síndrome miastênica, meningite asséptica, encefalite, gastrite, sarcoidose, duodenite, miosite, miocardite e rabdomiólise. Casos de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada foram reportados durante o uso após aprovação de nivolumabe. Casos graves ou fatais foram reportados para algumas dessas reações adversas (12).

Casos de miotoxicidade (miosite, miocardite e rabdomiólise), alguns com desfechos fatais, foram reportados com nivolumabe (12).
Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados com inibidores de PD-1/PD-L1 (12).
Complicações de transplante de células-tronco hematopoiéticas após tratamento com inibidores de PD-1/PD-L1: os inibidores de PD-1/PD-L1, incluindo o nivolumabe, administrados previamente ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, podem estar associados a um risco aumentado de complicações relacionadas ao transplante, incluindo DECH. Casos fatais foram relatados em estudos clínicos (12).
Reações infusionais: 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 (12).
Populações especiais: em todos os estudos, 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 em primeira linha de carcinoma de células escamosas do esôfago, foram excluídos pacientes com alto risco de sangramento ou fístula devido à aparente invasão tumoral a órgãos adjacentes ao tumor esofágico, metástase cerebral sintomática, doença autoimune ativa, uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores (12).
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) (12).
Lactação: 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 (12).

5.1.2 Pembrolizumabe

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado seletivo, com um peso molecular aproximado de 149 kDa, desenhado para bloquear a interação entre a PD1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2. Assim, pembrolizumabe exerce bloqueio ligante duplo da via PD-1, inclusive dos PD-L1 e PD-L2, no antígeno existente ou nas células tumorais. Ao bloquear a ligação entre PD-1 e seus ligantes, reativa os linfócitos T citotóxicos específicos do tumor no microambiente tumoral e a imunidade antitumoral. No **Quadro 2** a seguir, é apresentada a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do pembrolizumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pembrolizumabe
Nome comercial	Keytruda®
Apresentação	Solução injetável de 100 mg em 1 frasco-ampola com 4 mL de solução (25 mg/mL)
Detentores do registro	Registro 101710209 - MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA.
Fabricantes	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA. - 03560974000118
Indicação aprovada na Anvisa	Pembrolizumabe, em combinação com quimioterapia a base de platina e fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma esofágico ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER2 negativo, irressecável, localmente avançado ou metastático, em adultos com tumores que possuem expressão de PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥10.
Indicação proposta	Adultos diagnosticados com câncer de esôfago avançado ou metastático, em primeira linha, com aumento da expressão de PD-L1.
Posologia e Forma de Administração	200 mg a cada 3 semanas (Infusão de 30 minutos) ou 400 mg a cada 6 semanas (Infusão de 30 minutos). Administrar pembrolizumabe antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia. Administrar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses.
Patente	BR112019007714 (produto (macromolécula); vigência prevista até 02/05/2026); PI0812913 (formulação; produto (macromolécula); vigência prevista até 13/06/2028); BR112018013653 (produto (macromolécula); vigência prevista até 13/06/2028); BR112015014833

	(produto(macromolécula); vigência prevista até 18/12/2033); BR112017003194 (produto(macromolécula); vigência prevista até 31/07/2035); BR112017003108 (produto(macromolécula); vigência prevista até 08/01/2036); BR112021021683 (produto(macromolécula); vigência prevista até 08/01/2036); BR122017025062 (produto(macromolécula); vigência prevista até 27/05/2036); BR112017025564 (formulação e produto(macromolécula); vigência prevista até 12/09/2036) e PI0610235 (produto(macromolécula); vigência prevista até 28/04/2040).*

Fonte: Bula do medicamento pembrolizumabe (Keytruda®), registrada na Anvisa (13). **Nota**: *Para mais informações, consultar o apêndice 13.

Contraindicações: É contraindicado para pacientes com hipersensibilidade grave ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes inativos (13).

Advertências e precauções:

Ao avaliar o status de PD-L1 do tumor, é importante que uma metodologia bem validada e robusta seja escolhida para minimizar determinações falso negativo ou falso positivo (13).

Reações adversas imunomediadas: Reações adversas imunomediadas, incluindo casos severos e fatais, ocorreram em pacientes que receberam pembrolizumabe. Em ensaios clínicos, a maioria das reações adversas imunomediadas foi reversível e controlada com interrupção de pembrolizumabe, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Reações adversas imunomediadas também ocorreram após a última dose de pembrolizumabe. Reações adversas imunomediadas que afetam mais de um sistema corporal podem ocorrer simultaneamente. Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve-se assegurar uma avaliação adequada para confirmar etiologia ou excluir outras causas. Dependendo da gravidade da reação adversa, suspender pembrolizumabe e administrar corticosteroides. Em pacientes cujas reações adversas imunorelacionadas não puderam ser controladas com uso de corticosteroides, a administração de outros imunossupressores sistêmicos pode ser considerada (13).

Pembrolizumabe pode ser reiniciado no prazo de 12 semanas após sua última dose se a reação adversa se recuperar para ≤ Grau 1 e a dose de corticosteroide for reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia (13). Pembrolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para qualquer reação adversa imunomediada Grau 3 que ocorra e para qualquer toxicidade de reação adversa imunomediada Grau 4, exceto para endocrinopatias controladas por reposição hormonal (13).

Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de pneumonite imunomediada; colite imunomediada; hepatite imunomediada; nefrite imunomediada; endocrinopatias imunomediadas; reações adversas imunomediadas de pele; outras reações adversas imunomediadas: uveíte, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, síndrome Guillian-Barré, síndrome miastênica, anemia hemolítica, sarcoidose, encefalite, mielite, vasculite, colangite esclerosante, gastrite, cistite intersticial (não infecciosa) e hipoparatireoidismo (13).

Reações Adversas relacionadas a transplantes: rejeição de transplante de órgãos sólidos; complicações decorrentes de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Alogênico (TCTH), TCTH prévio ao tratamento com pembrolizumabe (13).

Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia (13).

Pacientes excluídos dos estudos clínicos: pacientes com as seguintes condições: metástases ativas no sistema nervoso central (SNC), ECOG PS ≥2 (exceto para carcinoma urotelial e RCC), HIV, hepatite B ou hepatite C, doença autoimune sistêmica ativa, doença pulmonar intersticial, pneumonia anterior que requereu terapia sistêmica com corticosteroide, histórico de hipersensibilidade grave a outro anticorpo monoclonal, ter recebido terapia imunosupressora e histórico de reações adversas imunomediadas graves em tratamento com ipilimumabe, definido como qualquer toxicidade Grau 4 ou toxicidade Grau 3 requerendo tratamento com corticosteroide (>10 mg/dia de prednisona ou equivalente) por mais de 12 semanas. Pacientes com infecções ativas foram excluídos dos estudos clínicos e foram obrigados a tratar a infecção antes de receber o tratamento com pembrolizumabe. Pacientes com infecções ativas que ocorreram durante o tratamento com pembrolizumabe foram tratados com terapia médica apropriada. Pacientes com anormalidades renais (creatinina > 1,5 x LSN) ou hepáticas (bilirrubina > 1,5 x LSN, ALT, AST > 2,5 x LSN em ausência de metástase hepática) clinicamente significantes na linha de base foram excluídos (13).

Gestantes: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica (Categoria D). Não há dados sobre o uso de pembrolizumabe em mulheres grávidas (13).

Lactantes: Desconhece-se se pembrolizumabe é secretado pelo leite humano. Deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou pembrolizumabe (13).

5.2 Preços e custos das tecnologias

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) (14) no dia 02 de julho de 2024. Foram considerados os menores preços de compras públicas para cada terapia. Cabe destacar que os registros exibidos especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses, correspondendo ao seguinte período: 02 de janeiro de 2023 a 02 de julho de 2024. Além disso, foi consultada a lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (15) em 02 de julho de 2024. O custo anual de cada terapia foi calculado, conforme a posologia em bula e o preço unitário identificado. Essas informações estão apresentadas na tabela a seguir**.**

Tabela 1. Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento	**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[c]	R$ 2.574,63	R$ 370.746,72	R$ 3.560,31	R$ 512.684,64
Nivolumabe 10 mg/mL, solução injetável – Frasco 10 mL[c]	R$ 6.436,60	R$ 370.746,72	R$ 8.900,75	R$ 512.683,20
Pembrolizumabe 25 mg/mL, solução injetável – Frasco-ampola 4 mL[d]	R$ 14.317,04	R$ 496.324,05	R$ 16.021,40	R$ 555.408,53

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo. **Notas:** * Infusão intravenosa por 30 minutos. [a] Menor preço identificado em busca no Banco de Preço em Saúde no período entre 02 de janeiro de 2023 e 02 de julho 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. Uso até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (12); [d] Considerou-se a seguinte posologia: infusão intravenosa por 30 minutos de 200 mg a cada 3 semanas OU 400 mg a cada 6 semanas. Administração antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia. Até progressão da doença ou toxicidade (13) inaceitável, ou por até 24 meses.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta "*O nivolumabe e o pembrolizumabe, associados a quimioterapia, são mais eficazes e seguros que a quimioterapia isolada no tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com maior expressão de PD-L1?*" elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no quadro abaixo. 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 carcinoma de esôfago avançado ou metastático em tratamento de 1ª linha, cujos tumores expressam PD-L1
Intervenção	Imunoterapia (nivolumabe ou pembrolizumabe) associada a quimioterapia

Comparador	Quimioterapia convencional ou cuidado padrão
Desfechos (*Outcomes*)	Críticos: Sobrevida global (SG) Sobrevida livre de progressão (SLP) Evento adverso ≥ 3 (EA) Importantes: Sobrevida livre de doença (SLD) Qualidade de vida relacionada à saúde (QV) Evento adverso (EA) Taxa de resposta objetiva (TRO)
Tipo de estudo (*Study type*)	Revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: Elaboração própria.

Após a remoção das duplicatas, e etapas de triagem (seleção por título e resumo) e elegibilidade (leitura na íntegra), ambas conduzidas no web aplicativo Rayyan (16), foram elegíveis 3 revisões sistemáticas (RS) para este PTC **(Apêndice 2 e 3)** (17–19). A qualidade metodológica das revisões foi avaliada de modo semelhante pelo AMSTAR-2 (20) **(Apêndice 3)**.

Como as revisões sistemáticas apresentaram os dados dos participantes randomizados independente da expressão de PD-L1, foi necessária a síntese e avaliação dos ensaios clínicos randomizados (ECR) para obtenção dos dados de eficácia da população com maior expressão de PD-L1. O risco de viés dos ECR foi avaliado pela ferramenta RoB 2 (21).

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram identificados seis registros que reportaram resultados de dois ECR **(Apêndice 4),** sendo que o risco de viés destes estudos é apresentado no **Apêndice 5.** O estudo Keynote-590 avaliou o uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia comparado a placebo e quimioterapia (22–25). Já o estudo Checkmate-648 comparou nivolumabe associado à quimioterapia com nivolumabe mais ipilumumabe ou com quimioterapia isolada (randomização 1:1:1) (26,27). Este estudo avaliou especificamente os pacientes adultos com carcinoma de células escamosas de esôfago avançado, recorrente ou metastático, previamente não tratado, irressecável. Apenas a comparação entre nivolumabe e quimioterapia com quimioterapia isolada foi incluída na análise por atender os critérios de elegibilidade deste PTC.

Na tabela abaixo, são descritas as características dos participantes dos ECR incluídos. A idade mediana e a funcionalidade dos participantes dos dois estudos são semelhantes, assim como a maior proporção de pacientes do sexo masculino, que variou de 79 a 85% entre os grupos. Já em relação à presença de metástase, o estudo Keynote-590 tinha uma proporção de pacientes metastáticos maior que o estudo Checkmate-648 (25,27).

Quanto à expressão de PD-L1, é importante observar que os estudos avaliaram esse dado por duas ferramentas distintas. O estudo Checkmate-648 avaliou este dado a partir da expressão de PD-L1 apenas nas células tumorais (o estudo apresentou subgrupo com PD-L1≥ 1%), enquanto o estudo Keynote-590 fez a avaliação a partir da PPC, que inclui a

expressão de PD-L1 nas células tumorais, macrófagos e linfócitos (PPC≥ 10%). Por este motivo, não é possível avaliar a homogeneidade dos estudos quanto a esta variável (28).

Tabela 2. Caracterização dos participantes dos estudos incluídos.

Autor, ano	NCT (nome do estudo)	Alternativas comparadas	Pacientes com carcinoma de esôfago de células escamosas N (%)	ECOG ≥ 1 N (%)	Metástase N (%)	Idade Mediana (amplitude)	Sexo masculino N (%)	Número de pacientes randomizados	Número de participantes com maior expressão de PD-L1 N (%)
Doki, 2022 (27)	NCT03143153 (Checkmate-648)	Nivolumabe + QT	311 (97)	171 (53)	184 (57)	64 (40-90)	253 (79)	321	PD-L1 ≥ 1%: 158 (51)
		Nivolumabe+ Ipilimumabe	322 (99)	174 (54)	196 (60)	63 (28-81)	269 (83)	325	PD-L1 ≥ 1%: 158 (49)
		QT	318 (98)	170 (52)	187 (58)	64 (26-81)	275 (85)	324	PD-L1 ≥ 1%: 157 (49)
Sun, 2021 (25)	NCT03189719 (Keynote-590)	Pembrolizumabe+ QT	274 (73)	224 (60)	344 (92)	64 (28-94)	306 (82)	373	PPC≥ 10: 186 (68)
		Placebo +QT	274 (73)	226 (60)	339 (90)	62 (27-89)	319 (85)	376	PPC≥ 10: 197 (72)

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** ECOG: *Eastern Cooperative Oncologic Group*; N: número de participantes; NCT: número no Clinical Trials; PD-L1: *Programmed-Death Ligand 1*; PPC: pontuação positiva combinada; QT: quimioterapia.

6.2 Efeitos desejáveis

Neste PTC, foram considerados como efeitos desejáveis a SG, SLP, SLD, TRO e QV. Os resultados detalhados estão descritos no **Apêndice 6**, incluindo tanto os dados para a população geral quanto para a população com maior expressão de PD-L1. Esta seção descreve apenas os resultados resumidos para a população com maior expressão de PD-L1.

A introdução da imunoterapia à quimioterapia levou a aumento da SG dos pacientes com câncer de esôfago avançado ou metastático em tratamento de primeira linha com PPC ≥ 10. O risco de morte ao longo do tempo foi menor no grupo que recebeu nivolumabe e quimioterapia quando comparado à quimioterapia isolada (HR 0,63; IC 95% 0,47 a 0,84) (27). Resultado semelhante foi descrito para os participantes que receberam pembrolizumabe e quimioterapia quando comparados ao grupo que recebeu placebo e quimioterapia (HR 0,62; 0,49 a 0,78) (25).

Da mesma forma, houve benefício da introdução de inibidores de PD-1 para o desfecho de SLP. No estudo Checkmate-648, a mediana da SLP foi de 6,9 meses para os participantes com PD-L1 ≥ 1% que receberam nivolumabe e quimioterapia e de 4,4 meses para os participantes que receberam quimioterapia isolada (HR 0,65; IC 95% 0,46 a 0,92) (27). Já no estudo Keynote-590, a SLP mediana foi superior entre os participantes com PPC ≥ 10 que receberam pembrolizumabe e quimioterapia comparado a placebo e quimioterapia (7,5 meses versus 5,5 meses; HR 0,51; IC 95% 0,41 a 0,65)(25).

O desfecho SLD foi planejado durante a reunião de escopo, mas este dado não foi reportado em nenhum dos estudos incluídos no PTC.

A TRO foi superior entre os participantes que receberam a imunoterapia associada a quimioterapia. Os participantes com PPC ≥ 10 que receberam pembrolizumabe e quimioterapia tiveram uma TRO de 51% comparada a 27% entre os que receberam placebo e quimioterapia (25). Já os participantes do estudo Checkmate-648 PD-L1 ≥ 1% que receberam nivolumabe e quimioterapia tiveram uma TRO de 53% e os que receberam quimioterapia isolada, 20% (27).

A QV foi avaliada nos estudos Checkmate-648 e Keynote-590 por ferramentas diferentes. No estudo Checkmate-648, a avaliação a partir do questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophagus* (FACT-E) não mostrou diferença entre os grupos (27,29). Já no estudo Keynote-590, a QV foi reportada por meio do relato de subescalas dos questionários *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30* (EORTC-QLQ-C30) e *EORTC Quality Of Life Questionnaire Oesophageal Module* (QLQ-OES18). Os autores relataram que não houve diferença na qualidade de vida entre o início e a 18ª semana de tratamento, mas não foi possível obter informações detalhadas sobre este desfecho devido ao relato incompleto identificado (25,30).

Na tabela abaixo, é apresentado o resumo dos dados obtidos para os desfechos desejáveis.

Tabela 3. Desfechos críticos e importantes reportados nos ensaios clínicos randomizados para a população com maior expressão de PD-L1.

Desfecho	Pembrolizumabe e QT vs Placebo e QT (IC 95%)	Nivolumabe e QT vs QT (IC 95%)
Críticos		
Sobrevida global	HR 0,62 (0,49 a 0,78)	HR 0,63 (0,47 a 0,84)
Sobrevida livre de progressão	HR 0,51 (0,41 a 0,65)	HR 0,65 (0,46 a 0,92)
Importantes		
Sobrevida livre de doença	Não reportado	Não reportado
Taxa de resposta objetiva	51% versus 27%	53% versus 20%

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** HR: *Hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; QT: quimioterapia.

6.3 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis priorizados neste PTC foram os EA gerais e EA grau 3 ou superior. Especificamente para estes desfechos, estão descritos os dados de todos os pacientes randomizados e não somente aqueles com maior expressão de PD-L1. No entanto, não se espera diferença entre as populações para os desfechos relacionados à segurança.

Na tabela a seguir, são apresentados os resultados referentes aos EA gerais e classificados como grau 3 ou superior pela versão 4 do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (31). Não foram identificadas diferenças na ocorrência de EA ou de EA≥ 3 entre os grupos no estudo Keynote-590 (25). Já no estudo Checkmate-648, houve maior ocorrência de EA e EA ≥ 3 entre os participantes que receberam nivolumabe e quimioterapia quando comparado a quimioterapia isolada (27).

Tabela 4. Eventos adversos reportados nos ensaios clínicos randomizados

Desfecho	Pembrolizumabe e QT (N = 370) [a]	Placebo e QT (N = 370) [a]	Risco relativo (IC 95%) [b]	Nivolumabe e QT (N = 310) [a]	QT (N = 304) [a]	Risco relativo (IC 95%) [b]
Eventos adversos	370 (100%)	368 (99%)	RR 1,01 (1,00-1,01), p=0,25	297 (96%)	275 (90%)	RR 1,06 (1,01-1,11), **p=0,009**
Eventos adversos ≥ 3	318 (86%)	308 (83%)	RR 1,03 (0,97-1,10), p=0,31	147 (47%)	108 (36%)	RR 1,33 (1,10-1,62), **p=0,003**

Fonte: Elaboração própria. **Legenda**: IC: intervalo de confiança; N: número amostral; QT – quimioterapia; RR: risco relativo. **Nota:** [a] População para análise de segurança; [b] Calculado pelos autores do relatório.

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Nos quadros abaixo, é apresentada a avaliação da certeza do conjunto da evidência para os desfechos considerados críticos para este PTC (SG, SLP e EA ≥ 3). A avaliação foi realizada utilizando-se a metodologia GRADE (32).

A certeza da evidência variou de moderada a alta e os critérios utilizados para esta avaliação estão descritos nos quadros abaixo (33).

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência para a comparação entre nivolumabe e quimioterapia versus quimioterapia isolada para pacientes com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com maior expressão de PD-L1.

№ dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Efeito Relativo (95% IC)	Efeito Absoluto (95% IC)	Certeza
Sobrevida Global								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	**HR 0,63** (0,47 para 0,84)	---	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida livre de progressão								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	**HR 0,65** (0,46 para 0,92)	---	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos grau 3 ou superior								
1 ECR	grave[a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	**RR 1,33** (1,10 para 1,62)	**117 mais por 1.000** (de 36 mais para 220 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; RR: Risco relativo.
Explicações: a. O estudo Checkmate-648 foi avaliado com algumas preocupações devido à falta de cegamento dos avaliadores.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência para a comparação entre pembrolizumabe e quimioterapia versus placebo e quimioterapia para pacientes com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com maior expressão de PD-L1.

№ dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Efeito Relativo (95% IC)	Efeito Absoluto (95% IC)	Certeza
Sobrevida Global								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	**HR 0,62** (0,49 para 0,68)	---	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida livre de progressão								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	**HR 0,51** (0,41 para 0,65)	---	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos grau 3 ou superior								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	**RR 1,03** (0,97 para 1,10)	**25 a mais por 1000** (de 25 a menos para 83 a mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; RR: Risco relativo.
Explicações: a. O estudo apresentou tamanho ótimo da informação inferior (n calculado=2.284).

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

A introdução do nivolumabe ao tratamento com quimioterapia possibilitou aumento da SG (HR 0,63; IC 95% 0,47 a 0,84; certeza da evidência alta) e SLP (HR 0,65; IC 95% 0,46 a 0,92; certeza da evidência alta). No entanto, houve aumento de 33% no risco de ocorrência de EA ≥ 3 (RR 1,33; IC 95% 1,10-1,62, certeza de evidência moderada) (27).

Quanto à adição de pembrolizumabe ao tratamento com quimioterapia, também houve aumento da SG (HR 0,62; 0,49 a 0,78; certeza da evidência alta) e SLP (HR 0,51; IC 95% 0,41 a 0,65; certeza da evidência alta). Além disso, não houve diferença significativa no risco de EA ≥ 3 após a introdução do inibidor de PD-L1 (RR 1,03; IC 95% 0,97 a 1,10; certeza da evidência moderada) (25).

A TRO foi selecionada como desfecho importante para este PTC. Tanto o estudo Checkmate-648 quanto o Keynote-590 mostram benefício da adição de inibidores de PD-L1 ao tratamento, com melhor TRO entre os pacientes que receberam nivolumabe e pembrolizumabe, respectivamente (25,27).

Quanto à qualidade de vida, a ausência de diferença entre os grupos deve ser avaliada com cautela, devido ao risco de viés dos estudos Checkmate-648 e Keynote-590 para este desfecho **(Apêndice 6)** (25,27,30).

Cabe destacar que as indicações específicas diferem entre as tecnologias avaliadas uma vez que nivolumabe é indicado para tumores com PD-L1 ≥1% (percentual de células tumorais que expressam PD-L1), enquanto pembrolizumabe é indicado para tumores com PPC ≥ 10 (soma das células tumorais e imunes expressando PD-L1 dividido pelo número total de células tumorais). Esta diferença de critério pode impactar na escolha do tratamento. Ainda, apesar de ambas as tecnologias apresentarem benefícios clínicos significativos, pembrolizumabe se destaca por não aumentar significativamente o risco de eventos adversos comparado a quimioterapia isolada, sugerindo uma melhor segurança em comparação com nivolumabe.

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 das Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS) (34). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report* – 2022 (35) 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 carcinoma de esôfago avançado ou metastático em tratamento de primeira linha, cujos tumores expressam PD-L1
Perspectiva das análises	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Nivolumabe+quimioterapia Pembrolizumabe+quimioterapia
Comparador	Quimioterapia isolada
Horizonte temporal	*Lifetime* (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	Modelo de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (*Probabilistic Sensitivity Analysis* – PSA).

Fonte: Elaboração própria.

9.1 Métodos

População de estudo

Para o cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica, foi considerada a seguinte população: adultos com carcinoma de esôfago avançado ou metastático em tratamento de primeira linha, cujos tumores expressam PD-L1. A média de idade inicial foi de 63 anos, estabelecido de acordo com a média de idade dos pacientes dos estudos clínicos Keynote-590 (25) e Checkmate-648 (27).

Perspectiva

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

Comparador

Em ambos os estudos, os comparadores foram fluorouracila 800mg/m^2 + cisplatina 80mg/m^2 a cada 4 semanas (25)(27), tratamento disponível no SUS. Desta forma, o comparador escolhido para esta análise de custo-efetividade foi a quimioterapia sistêmica supracitada.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

De acordo com a cronicidade do condição clínica (carcinoma de esôfago) e conforme os dados extraídos da curva do Kaplan-Meyer dos estudos Keynote-590 (25) e Checkmate-648 (27), foram geradas curvas de extrapolação, considerando um horizonte temporal de 20 anos (240 ciclos mensais), o que seria o equivalente a *lifetime* (i.e., vida inteira), visto que compreende a expectativa de vida da população brasileira, que, de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), era de 76,6 anos (36).

Adicionalmente, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS (34), aplicou-se taxa de desconto de 5% para custos e desfechos.

Desfechos em saúde

Os desfechos primários dessa análise foram anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida (AV).

Mensuração e valoração de custos

Neste modelo, foram incluídos somente custos médicos diretos. Assim, os custos foram compostos por componentes hospitalar e ambulatorial, relacionados aos procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes, seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma de esôfago (11).

Os custos das tecnologias avaliadas (nivolumabe e pembrolizumabe) foram obtidos do Banco de Preços em Saúde em julho de 2024, de acordo com o menor preço de aquisição praticado no período (18 meses). Os custos de tratamento foram calculados considerando a posologia apresentada em bula de nivolumabe (12) e pembrolizumabe (13). Já os demais custos foram extraídos do SIGTAP.

Para a estimativa dos custos relacionados aos eventos adversos, foi incluído as taxas dos eventos adversos de grau ≥3, multiplicada pelo custo de R$ 45,93 (03.04.10.001-3 – Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico). Os demais custos imputados estão dispostos de forma detalhada no **Apêndice 8**.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R$), conforme consultas realizadas em julho de 2024. Não foram realizadas conversões de moeda.

Racional e descrição do modelo

Para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU), foi realizada análise de sobrevida particionada (PartSA). Neste modelo (Figura 3), foram considerados os seguintes estados de saúde: livre de progressão, progressão e óbito. A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. Para as estimativas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), foi conduzida a extração das curvas de Kaplan-Meier do estudo Keynote-590 (25) e Checkmate-648 (27) no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6).

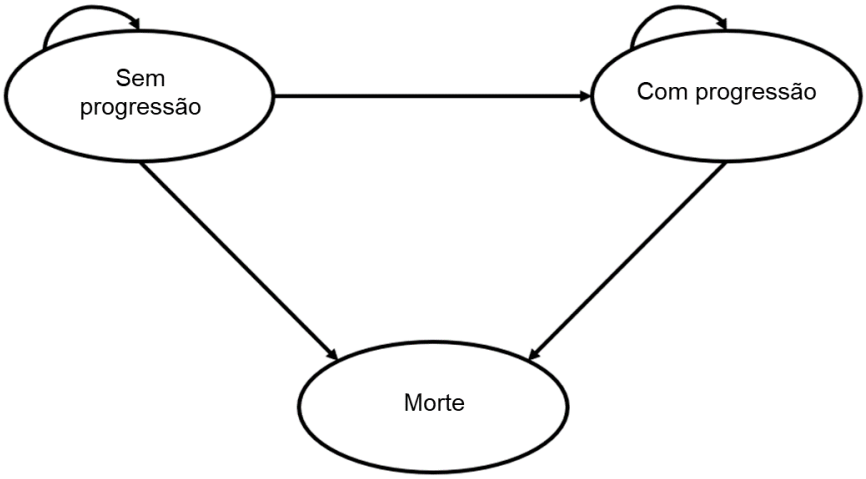

Figura 3. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.

Fonte: Elaboração própria.

A PartSA permitiu que os dados do período de acompanhamento do estudo fossem extrapolados para 20 anos, utilizando cálculos paramétricos, por meio dos quais é possível projetar a tendência das curvas de sobrevida para horizontes temporais mais longos (37). Assim, após a extração dos dados da curva de Kaplan-Meyer, foi feito a extrapolação por meio de distribuição exponencial, weibull, lognormal e loglogistica, gompertz e gama generalizada para cada população e tecnologia avaliada e aplicadas ao respectivo estado de saúde, utilizando os softwares RStudio e R 3.3.0 (**Apêndice 9**).

A escolha das curvas foi realizada por meio de inspeção visual associada aos menores valores de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério de informação Bayesiano).

A proporção de pacientes no estado de saúde 'óbito' foi calculada por 1-SG, a proporção de pacientes do estado 'progressão' foi estimada subtraindo a SLP da SG (SLP-SG) e a do estado 'livre de progressão' de acordo com os dados extraídos e extrapolados diretamente. Ainda, é importante mencionar que uma das premissas da PartSA é que os pacientes não retornam ao estado de saúde anterior.

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

Definição de utilidades e desutilidades

Para a definição das utilidades e desutilidades, considerou-se a falta de dados de utilidade para brasileiros com carcinoma de esôfago; a falta de dados de valores de *desutility* (eventos adversos) e que a utilidade média reportada para população brasileira com idade entre 60 e 64, de 0,761 (38), é maior do que a utilidade identificada no estudo de Keynote-590 (25) (Utilidade sem progressão: 0,7397 e com progressão: 0,5674) (39). Dessa forma, optou-se por utilizar os valores de utilidade do próprio estudo. Os valores utilizados estão especificados no **Quadro 7.**

Quadro 7. Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Sem progressão	0,7397 (0,5930 a 0,8890)	Beta	Ye, 2023 (39)
Com progressão	0,5674 (0,4650 a 0,6670)	Beta	Ye, 2023 (39)

Fonte: Elaboração própria.

As taxas de eventos adversos de grau ≥3, utilizadas para composição do custo, foram extraídos dos estudos primários Keynote-590 (25) e Checkmate-648 (27) e estão dispostos no **Quadro 8,** a seguir.

Quadro 8. Taxas de eventos adversos utilizados no modelo.

Algum evento adverso de grau ≥ 3	Taxa	Referência
Nivolumabe+QT	47,39%	Doki, 2022(27)
QT (comparador de nivolumabe)	41,07%	Doki, 2022(27)
Pembrolizumabe+QT	83,52%	Sun, 2021 (25)(39)
QT (comparador de pembrolizumabe)	79,13%	Sun, 2021 (25)(39)

Fonte: Elaboração própria.

Análises de sensibilidade

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

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) (40), 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; quando a variação não estava disponível, uma variação de ±20% foi assumida. Nesta análise, foi considerado o uso de fator de correção para ajustar os valores extraídos da Tabela de Procedimento, Medicamentos, Órteses/Próteses e materiais Especiais do SUS (65).

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (41,42), 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.

- Os valores de utilidade do estudo Keynote-590 eram menores que o valor médio de utilidade da população brasileira com idade entre 60 e 64, sendo possível a sua utilização, no entanto, esse valor foi estimado com base em uma população diferente (168 centros em 26 países, impossibilitando o ajuste proporcional);
- O custo do tratamento de intercorrência clínica de paciente oncológico foi imputado para todos os eventos adversos de grau ≥3.

9.2 Resultados

De acordo com a inspeção visual e o teste AIC/BIC, foi possível estabelecer as curvas com maior robustez para a extrapolação das curvas não paramétricas de todas as sobrevidas, conforme demonstrado no **Apêndice 9**.

No horizonte temporal de 20 anos, o tratamento com nivolumabe+QT e pembrolizumabe+QT foi associado a um maior benefício clínico e um maior custo total em relação à quimioterapia. As razões de custo efetividade incrementais (RCEI) foram de R$ 611.475 e R$ 407.683 para nivolumabe+QT e de R$ 527.087 e R$ 343.524 para pembrolizumabe+QT, para QALY ganho e AV ganho, respectivamente, conforme apresentado na **Tabela 5.**

Tabela 5. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade.

Estratégia	Custo (R$)	Efetividade 1 (QALY)	RCEI 1 QALY (R$)	Efetividade 2 (AV)	RCEI 2 AV (R$)
QT	8.530	0,62	611.475	0,9584	407.683
Nivolumabe+QT	248.536	1,02		1,5471	
Diferença	240.006	0,39		0,59	
QT	9.004	0,68	527.087	1,0315	343.524
Pembrolizumabe+QT	321.511	1,27		1,9412	
Diferença	312.507	0,59		0,91	

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; QT: quimioterapia; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Ainda, houve concordância entre os resultados da análise probabilística com os do caso-base, uma vez que os resultados das simulações estão em sua totalidade no quadrante superior direito, confirmando que o nivolumabe+QT e o pembrolizumabe+QT apresentam benefício clínico e custo incremental, para ambos os desfechos comparado à QT isolado **(Apêndice 10)**.

Considerando o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec, os tratamentos com nivolumabe+QT e pembrolizumabe+QT não são custo-efetivos, independentemente do limiar de disposição a pagar (um a três vezes o valor de referência), para ambos os desfechos, QALY ou AV ganho **(Apêndice 10).** Seria necessário que o preço do nivolumabe tivesse uma redução de 83% (Frasco 4 mL: R$ 437,69 e Frasco 10 mL: R$ 1.094,22) e 76% (Frasco 4 mL: R$ 617,91 e Frasco 10 mL: R$ 1.544,78) do preço incluído nesta análise e que o preço do pembrolizumabe reduzisse em 80% (R$ 2.863,41) e 72% (R$ 4.008,77) para estar dentro de três vezes o limiar estabelecido pela Conitec para QALY ganho e anos de vida ganho, respectivamente **(Apêndice 11)**.

Na análise de sensibilidade univariada determinística, o custo de aquisição das tecnologias e os valores de utilidade para o desfecho QALY foram os parâmetros que mais impactaram na RCEI **(Apêndice 10)**. Além disso, em nenhum dos extremos dos parâmetros foi identificado que os tratamentos podem ser custo-efetivos.

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizado 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 (43).

10.1 Métodos

População

A população considerada para a análise foi pacientes adultos com carcinoma de esôfago avançado ou metastático em tratamento de 1ª linha, cujos tumores expressam PD-L1, no SUS. A estimação do número de indivíduos elegíveis foi conduzida por meio de demanda aferida com demanda epidemiológica. Para isso, foi realizada a busca no Tabwin, combinando o CID C15 com o código do procedimento de Quimioterapia do carcinoma epidermoide/adenocarcinoma de esôfago avançado (código: 03.04.02.017-6) (Tabela 6).

Tabela 6. Número de registros referentes ao código 03.04.02.017-6.

População	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Demanda aferida	9.549	10.020	10.917	11.011	10.564	10.772

Fonte: Elaboração própria.

Em seguida, estimou-se que 51% apresentam aumento da expressão de PD-L1 (25), enquanto a projeção foi estabelecida de acordo com a projeção dos dados do IBGE (44). O número de pacientes elegíveis é apresentado na tabela a seguir.

Tabela 7. Número de pacientes elegíveis.

Ano	2025	2026	2027	2028	2029
População elegível	5.845	5.941	6.033	6.121	6.121

Fonte: Elaboração própria.

Market share

O cenário atual, considerando que todos os pacientes elegíveis estão recebendo quimioterapia isolada, é apresentado na tabela a seguir.

Tabela 8. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO.

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

Fonte: Elaboração própria.

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

Tabela 9. Cenário alternativo 1, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	90%	80%	70%	60%	50%
Nivolumabe+Quimioterapia ou Pembrolizumabe+Quimioterapia	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+QT ou pembrolizumabe+QT teriam um aumento do uso de 20% ao ano, alcançando em cinco todos os pacientes elegíveis, e um cenário alternativo 3, considerando a incorporação das 2 tecnologias, conforme demonstrado na tabela a seguir**.**

Tabela 10. Cenário alternativo 2 e 3, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário alternativo 2					
Quimioterapia	80%	60%	40%	20%	0%
Nivolumabe+Quimioterapia ou Pembrolizumabe+Quimioterapia	20%	40%	60%	80%	100%
Cenário alternativo 3					
Quimioterapia	0%	0%	0%	0%	0%
Nivolumabe+Quimioterapia	10%	20%	30%	40%	50%
Pembrolizumabe+Quimioterapia	10%	20%	30%	40%	50%

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, 2A e 3A, consideraram-se custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento, seguindo as recomendações das DDT vigentes para carcinoma de esôfago (11). Ainda, foi feito um cenário alternativo (Análises 1B, 2B e 3B), incluindo nas análises somente os custos das tecnologias. Os custos estão apresentados detalhadamente no **Apêndice 8.**

Pressupostos utilizados no modelo

Para a estimação do tamanho amostral, foi conduzida a análise por demanda aferida combinado com abordagem epidemiológica. Contudo, sabe-se que há limitações da última abordagem, principalmente por ter sido utilizado um estudo que não é do âmbito nacional, podendo divergir da realidade brasileira.

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 ±20%. Ainda, o fator de correção (2,8) foi testado na análise de sensibilidade, para todos os custos baseados no SIGTAP (45).

10.2 Resultados

Em um cenário proposto de 10% a 50% entre o ano 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+QT no SUS geraria um incremento de aproximadamente 4 bilhões em cinco anos, iniciando com um incremento de R$ 216,7 milhões no primeiro ano, chegando a um incremento de aproximadamente R$ 1,4 bilhões no quinto ano de análise, conforme apresentado na **Tabela 11.**

Tabela 11. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1 considerando a incorporação de nivolumabe+QT.

	Ano 1 (R$)	Ano 2 (R$)	Ano 3 (R$)	Ano 4 (R$)	Ano 5 (R$)	Acumulado (5 anos) (R$)
Análise 1A: perspectiva SUS, incluindo custos diretos ambulatoriais e hospitalares						
Cenário atual	42.321.114	48.254.580	51.517.218	54.803.365	56.329.950	253.226.228
Cenário alternativo	259.029.966	545.019.157	837.166.498	1.137.556.266	1.428.098.945	4.206.870.831
IO	216.708.852	496.764.576	785.649.279	1.082.752.901	1.371.768.995	3.953.644.604
Análise 1B: perspectiva SUS, incluindo custos somente a aquisição da tecnologia						
Cenário atual	40.086.378	45.033.788	47.020.564	48.994.398	49.103.240	230.238.367
Cenário alternativo	256.795.230	541.814.549	832.727.316	1.131.850.019	1.421.028.910	4.184.216.025
IO	216.708.852	496.780.762	785.706.752	1.082.855.622	1.371.925.671	3.953.977.658

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

Na avaliação da incorporação de pembrolizumabe+QT, com um cenário proposto de 10% a 50% entre o ano 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), haveria um incremento de aproximadamente 5 bilhões em cinco anos, respectivamente, conforme apresentado na **Tabela 12.**

Tabela 12.Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1 considerando a incorporação de pembrolizumabe+QT.

	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	42.321.114	47.741.957	51.225.079	54.843.472	57.072.645	253.204.267
Cenário alternativo	310.116.168	673.941.596	1.047.237.185	1.430.880.567	1.803.536.883	5.265.712.399
IO	267.795.053	626.199.639	996.012.106	1.376.037.095	1.746.464.238	5.012.508.132
Análise B: perspectiva SUS, incluindo custos somente a aquisição da tecnologia						
Cenário atual	40.086.378	44.535.461	46.765.397	48.986.904	49.793.538	230.167.678
Cenário alternativo	307.881.431	670.738.890	1.042.797.640	1.425.086.439	1.710.334.228	5.156.838.628
IO	267.795.053	626.203.428	996.032.243	1.376.099.535	1.660.540.691	4.926.670.950

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

Para o cenário alternativo 2A e 2B com *market share* agressivo (difusão de 20% ao ano, alcançando 100% no quinto ano), uma possível incorporação do nivolumabe+QT e pembrolizumabe+QT no SUS geraria um incremento acumulado em cinco anos de aproximadamente R$ R$ 7,9 bilhões e R$ 10 bilhões, respectivamente **(Apêndice 12)**. Ainda,

no cenário 3A e 3B, observou-se que a incorporação de ambas as tecnologias geraria um impacto acumulado de aproximadamente 9 bilhões (**Apêndice 12).**

Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que os dados epidemiológicos usados para a estimativa da população e os custos das tecnologias avaliadas foram as variáveis mais influentes no valor acumulado em cinco anos conforme demonstrado no **Apêndice 12**.

11 ACEITABILIDADE

Acredita-se que os profissionais de saúde, pacientes e cuidadores teriam boa aceitabilidade para a incorporação destas tecnologias, uma vez que esta população-alvo atualmente é tratada somente com quimioterapia sistêmica, entretanto os estudos demonstram que somente a quimioterapia não impacta significativamente na SG e SLP, e há estudos evidenciando melhoras significativas nestes desfechos com o uso destas tecnologias. Adicionalmente, esta demanda surgiu no âmbito da reunião de escopo de atualização das DDT de carcinoma de esôfago, que contou com a presença de representantes de profissionais de saúde, pacientes e cuidadores.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Nivolumabe e pembrolizumabe já estão disponíveis no SUS para melanoma avançado não cirúrgico e metastático, facilitando o ciclo de assistência farmacêutica (incluindo aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição, dispensação e administração da tecnologia).

Contudo, quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam elevado incremento dos recursos necessários para a incorporação de ambas as tecnologias 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 e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1**. A busca foi realizada em novembro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 C15 (Neoplasia maligna do esôfago), fases de estudo 3, 4 (46).

(2) ClinicalTrials: *Metastatic Esophageal Cancer | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies* (47)

(3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Metastatic esophageal cancer*) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) (48)*

* *Advanced esophageal cancer; Metastatic oesophageal cancer; Stage IV esophageal cancer; Stage IV oesophageal cancer*

Foram considerados estudos clínicos de fases 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 (49–51).

Foram excluídas as tecnologias constantes no Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago (Portaria nº 1.439, de 16 de dezembro de 2014).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 6 tecnologias potenciais para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1 (**Quadro 9).**

Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Tislelizumabe	Anti PD-1	Intravenosa	Fase 3 [a]	**Anvisa e FDA:** sem registro **EMA:** registrado (10/2024)
Toripalimabe	Anti PD-1	Intravenosa	Fase 3 [a]	**Anvisa e FDA:** sem registro **EMA:** registrado (07/2024)
Camrelizumabe	Anti PD-1	Intravenosa	Fase 3 [a,b]	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro
Serplulimabe	Anti PD-1	Intravenosa	Fase 3 [c]	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro
Sintilimabe	Anti PD-1	Intravenosa	Fase 3 [a]	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro
Sugemalimabe	Anti PD-1	Intravenosa	Fase 3 [a]	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro

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

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; Anti PD-1: inibidor da proteína 1 de morte celular programada. [a] Completo. [b] Recrutando. [c] Ativo, não recrutando mais.

O **tislelizumabe** é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado IgG4, que atua como inibidor da proteína 1 de morte celular programada (PD-1). Na **EMA,** bem recentemente, foi aprovado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado, metastático ou irressecável HER-2-negativo, cujos tumores expressam PD-L1 com uma pontuação de positividade da área tumoral (TAP) ≥ 5%. O medicamento anteriormente já estava aprovado na EMA como monoterapia para o tratamento de carcinoma

espinocelular de esôfago irressecável, localmente avançado ou metastático após quimioterapia prévia à base de platina. No FDA e Anvisa, não está aprovado para a indicação pleiteada, estando no **FDA** aprovado em monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma espinocelular de esôfago irressecável ou metastático após quimioterapia sistêmica prévia que não tenha incluído um inibidor de PD-1; na **Anvisa** está aprovado em monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma escamoso de esôfago localmente avançado, irressecável e recorrente ou metastático, que tenham recebido quimioterapia prévia à base de platina. No ***National Institute For Health And Care Excellence*** **(NICE)** a tecnologia possui relatórios de recomendação para a doença "em desenvolvimento" ou "aguardando desenvolvimento", até a data do presente documento (47–52).

O **toripalimabe** é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado IgG4K, que atua como inibidor PD-1 e PD-2. Na **EMA** está aprovado, em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma espinocelular de esôfago avançado, recorrente ou metastático irressecável, sendo utilizado associado com os medicamentos quimioterápicos cisplatina e paclitaxel. No **FDA** está aprovado para outra indicação (carcinoma nasofaríngeo) e na **Anvisa** não está aprovado para nenhuma indicação. No **NICE** a tecnologia possui um relatório de recomendação para a doença "aguardando desenvolvimento", até a data do presente documento (47–52).

O **camrelizumabe** é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, anti PD -1, que vem sendo desenvolvido para vários tipos de câncer, incluindo o carcinoma espinocelular esofágico avançado e adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica. Estudos de **fase 3** para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia estão em andamento como primeira linha, associado a quimioterapia, em pacientes com câncer de esôfago avançado ou metastático. Tais estudo tem previsão de conclusão em 2027 e 2029. O estudo clínico que já foi concluído (2022) teve desfecho primário atingido, com perfil de segurança aceitável (47,48).

O **serplulimabe** é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humanizado, anti PD-1, que está em desenvolvimento para o tratamento de tumores sólidos, incluindo o câncer de esôfago metastático. Em junho de 2019, um estudo de **fase 3** foi iniciado na China para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia, em combinação com quimioterapia (cisplatina + fluorouracil) para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma espinocelular esofágico localmente avançado/metastático. O estudo foi finalizado em dezembro de 2023, com resultados que atenderam aos critérios de eficácia pré-definidos e bom perfil de segurança (47,48).

O **sintilimabe** é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humanizado, anti PD-1, já aprovado na China para vários tipos de câncer, incluindo o tratamento de primeira linha do carcinoma espinocelular de esôfago e adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica irressecável, localmente avançado, recorrente ou metastático, em combinação com quimioterapia a base de platina. A aprovação na China para essas indicações ocorreu em 2022. Em abril de 2020, o FDA concedeu ao sintilimabe a designação de **medicamento órfão** para o tratamento do câncer de esôfago, porém ainda não aprovação nessa agência, bem como na EMA ou Anvisa (47,48).

O **sugemalimabe** é um anticorpo monoclonal IgG recombinante humanizado, anti PD-1, sendo aprovado para alguns tipos de câncer na China e pela EMA. Em março de 2024, foi lançado na **China** para o tratamento do carcinoma espinocelular de esôfago localmente avançado, recorrente ou metastático irresecável em combinação com fluorouracil e quimioterapia à base de platina e tratamento de primeira linha de pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado ou metastático. Não foram localizados estudos de fase 3 ou 4 para a indicação em países ocidentais (47,48).

Cabe informar que foi identificado no horizonte o **nivolumabe biosimilar,** que está em fase 3 de pesquisa, com um estudo que visa comparar sua a eficácia e a segurança ao medicamente referência, em associação om a quimioterapia em carcinoma espinocelular esofágico avançado ou metastático (47,48).

14 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca em julho 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 (*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	Nivolumabe	Pembrolizumabe
ANMAT (Argentina) (53)	Não foi encontrada recomendação referente a esta tecnologia	Não foi encontrada recomendação referente a esta tecnologia
CDA-AMC (Canadá)	Em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, para o tratamento de pacientes adultos com receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano negativo avançado ou metastático gástrico, junção gastroesofágica ou adenocarcinoma esofágico somente se algumas condições forem atendidas (54)	Pembrolizumabe é recomendado em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina como tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma metastático ou irressecável localmente avançado do esôfago ou receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (adenocarcinoma HER2) negativo da junção esofagogástrica (centro do tumor 1 cm a 5 cm acima da cárdia gástrica) somente se algumas condições forem atendidas (55).
NICE (Reino Unido)	Nivolumabe com quimioterapia combinada à base de fluoropirimidina e à base de platina é recomendado como uma opção para carcinoma espinocelular de esôfago avançado, recorrente ou metastático, não tratado, irressecável, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 em um nível de 1% ou mais. É recomendado apenas se pembrolizumabe mais quimioterapia não é adequado, se a empresa fornecer nivolumabe de acordo com o acordo comercial (56)	Pembrolizumabe com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina é recomendado como uma opção para o carcinoma do esófago não ressecável ou metastático, localmente avançado, ou para o adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER2-negativo em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com uma PPC de 10 ou mais. O pembrolizumabe só é recomendado se a empresa o fornecer conforme acordo comercial (57).

PBAC (Austrália)	Nivolumabe em combinação com quimioterapia combinada à base de fluoropirimidina e platina é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma espinocelular esofágico avançado, recorrente ou metastático irressecável com expressão de células tumorais PD-L1 ≥ 1%, conforme determinado por um teste validado (58).	Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de esôfago localmente avançado ou metastático ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER2 negativo (centro do tumor 1 a 5 centímetros acima da junção gastroesofágica junção) que não é passível de ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva (59)
SMC (Escócia)	Em combinação com quimioterapia combinada à base de fluoropirimidina e platina para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com HER2-negativo avançado ou metastático gástrico, junção gastroesofágica ou **adenocarcinoma esofágico** cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥5 (60)	Em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina, para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de esôfago localmente avançado irressecável ou metastático ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥10 (61)

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*; PPC: Pontuação positiva combinada; SMC: *Scottish Medicines Consortium*.

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes adultos com carcinoma de esôfago avançado ou metastático possuem a quimioterapia convencional com tratamento de primeira linha disponível. Este relatório avaliou a adição de nivolumabe ou pembrolizumabe ao tratamento quimioterápico quanto à eficácia e segurança. Especificamente, foram priorizados os pacientes com maior expressão de PD-L1.

Houve aumento da SG, SLP e TRO entre os pacientes tratados com imunoterapia e quimioterapia. Já em relação à segurança, a adição de pembrolizumabe ao tratamento não levou a aumento do número de EA ≥ 3; e no grupo que recebeu nivolumabe e quimioterapia, a frequência de EA ≥ 3 foi 33% maior do que no grupo que recebeu quimioterapia isolada.

A revisão sistemática apresentada neste relatório possui algumas limitações. A utilização de ferramentas distintas para classificação dos pacientes com maior expressão de PD-L1 impediu a realização de meta-análise indireta para comparação entre nivolumabe e pembrolizumabe. Dessa forma, não é possível definir superioridade de um medicamento sobre o outro.

Na avaliação de custo-efetividade/utilidade, tanto o tratamento com nivolumabe+QT quanto com pembrolizumabe+QT demonstraram proporcionar superior benefício clínico e custo total de tratamento em comparação com a quimioterapia. A RCEI foi de R$ 611.474/QALY e R$ 407.683/AV para nivolumabe+QT e de 527.087/QALY e R$ 343.524/AV para pembrolizumabe+QT, respectivamente. Adicionalmente, observou-se concordância entre os resultados da análise probabilística e os do caso-base, bem como nas análises de sensibilidade univariada determinística, destacando que os parâmetros de custo de aquisição das tecnologias e os valores de utilidade para o desfecho QALY foram os que mais impactaram nos resultados.

Na análise de impacto orçamentário, num cenário proposto com variação de 10% a 50%, a introdução do nivolumabe+QT ou pembrolizumabe+QT no SUS pode resultar em um aumento acumulado de R$ 4 bilhões e R$ 5 bilhões, respectivamente (tanto na análise A quanto B, isto é, incluindo todos os custos diretos da tecnologia e somente o custo da tecnologia). Em um cenário proposto de 20% a 100%, o impacto seria de R$ 7,9 bilhões e R$ 10 bilhões, respectivamente. Ademais, se ambas as tecnologias fossem incorporadas com a mesma proporção de difusão (*market share* de 10% a 50%) para cada tecnologia, o impacto seria de R$ 9 bilhões em cinco anos acumulado.

Por fim, estima-se que a incorporação de ambas as tecnologias teria boa aceitabilidade frente aos profissionais de saúde, pacientes e cuidadores e sem dificuldade significativa de implementação. Isto devido aos resultados positivos das tecnologias nos desfechos "duros" da doença, por serem tecnologias já disponíveis no SUS para outras condições clínicas e já serem recomendadas por outras agências de ATS (CDA-AMC, NICE, SBC e PBAC). Todavia, para a viabilidade, deve ser considerado o elevado custo apresentado nas análises econômicas deste material.

16 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 77/2024 foi aberta durante o período de 14/11/2024 a 25/11/2024 e recebeu duas inscrições. A representante informou que tem 47 anos, reside em Ribeirão Preto e foi diagnosticada com câncer de esôfago em abril de 2023, quando começou a apresentar dificuldade de engolir os alimentos e foi detectado um tumor avançado metastático por meio de exame de endoscopia.

Ela relatou que, após o diagnóstico, fez tratamento com pembrolizumabe + trastuzumabe e quimioterapia venosa durante oito meses. A representante ainda afirmou que tem acesso ao medicamento pelo sistema de saúde suplementar, tendo sido garantido por via judicial. Segundo ela, considerando a dificuldade de acesso às tecnologias e o tempo de espera em relação à decisão judicial, ela se desfez de bens para custear o início do tratamento.

A representante comentou que, com o uso do pembrolizumabe + trastuzumabe e quimioterapia, houve redução do tumor e foi realizado o primeiro procedimento cirúrgico que resultou na retirada do estômago e de alguns linfonodos. Posteriormente, foi feita outra cirurgia para remoção de um linfonodo remanescente. A participante indicou ainda que houve remoção total do tumor e a doença está em remissão. Contudo, ela continua realizando o tratamento imunoterápico com pembrolizumabe + trastuzumabe associado à quimioterapia oral. A perspectiva é de dar continuidade ao tratamento até maio de 2025, quando completa o ciclo de dois anos.

Ao ser questionada sobre o tempo e o acesso ao diagnóstico, respondeu ter tido assistência adequada, o que facilitou a definição da abordagem terapêutica. Nesse sentido, ela reiterou a facilidade de acesso ao diagnostico em contraponto à dificuldade de acesso ao tratamento. Quando perguntada sobre os impactos do uso da tecnologia avaliada sobre a sua qualidade de vida, ela destacou não apresentar eventos adversos e desenvolve normalmente atividades cotidianas, tais como trabalhar e fazer ginastica.

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 e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1. 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.

18 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 31/2025 foi realizada entre os dias 15 de maio a 03 de junho de 2025. Durante esse período, foram recebidas seis contribuições.

O formulário utilizado para envio das contribuições foi estrutura nos seguintes tópicos: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Estudos econômicos.

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 31/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

18.1 Perfil dos participantes

Na Consulta Pública nº 31/2025, aberta pela Conitec 15/5/2025 e 3/6/2025, foram recebidas dez contribuições, sendo que apenas nove foram consideradas, tendo em vista que uma contribuição não dissertava sobre as tecnologias avaliadas.

Das contribuições consideradas, duas foram enviadas por profissionais de saúde, cinco por interessados no tema e duas pelas empresas fabricantes da tecnologia avaliada. Entre os respondentes, a maior parte declarou-se mulher cisgênero (8) e branca (6), com um participante declarando-se como homem cisgênero e três como pardo.

Já em relação à faixa etária, a maioria declarou-se com idade entre 25 e 39 anos (4) e residente na região Sudeste (6), sendo que apenas dois respondentes indicaram experiência prévia com a tecnologia em análise.

Tabela 13. Nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1.

Variáveis	n	%
Região		
Nordeste	1	11,1
Sul	1	11,1
Sudoeste	6	66,7
Centro-oeste	1	11,1
Faixa etária		
Não informado	1	11,1
18-24	2	22,2
25-39	4	44,5
40-59	2	22,2
Região		
Nordeste	1	11,1
Sul	1	11,1
Sudeste	6	66,7
Centro-Oeste	1	11,1
Tipo de contribuição		
Profissional de saúde	2	22,2
Interessado no tema	5	55,6
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	2	22,2

18.2 Considerações sobre a recomendação preliminar

Todos os participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada (9), logo, em discordância com a recomendação inicial da Conitec. Foram destacados pelos respondentes os benefícios clínicos dos medicamentos, a necessidade de atualizar o tratamento do carcinoma de esôfago, mediante a incorporação das tecnologias e o fato de que os dois medicamentos já estão incorporados aos sistemas de saúde de outros países (**Quadro 11**).

Quadro 11. Opiniões favoráveis à incorporação do nivolumabe e do pembrolizumabe nas contribuições recebidas na CP nº 31/2025.

Categorias		Trechos
Benefícios Clínicos	**Eficácia/ efetividade**	"(...) um tratamento que melhora significativamente os desfechos clínicos (...)" (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)
	Aumento da sobrevida	"(...) com impacto direto na sobrevida e qualidade de vida (...)" (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)
Alternativa terapêutica		"(...) oferecer aos pacientes brasileiros uma opção terapêutica já consolidada como padrão de tratamento em outros países." (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)
Atualizações do tratamento no SUS		"Novas tecnologias são necessárias na saúde pública (...)" (Interessado no tema)

Fonte: CP nº 31/2025, Conitec.

18.3 Contribuições para o tópico experiência com a tecnologia

A experiência com o medicamento avaliado foi mencionada por dois participantes, todos profissionais de saúde. O aumento da sobrevida, com qualidade, foi o principal argumento das contribuições. Por outro lado, reações adversas, como a toxicidade do nivolumabe, foram pontuadas como aspecto negativo (**Quadro 12**).

Quadro 12. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 31/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relativos às tecnologias avaliadas.

Categorias			Trechos
Efeitos positivos e facilidades	**Eficácia/efetividade**		"Aumento de taxa de resposta, qualidade de resposta, sobrevida livre de doença e sobrevida global" (Profissional de saúde)
	Aumento da sobrevida		
Efeitos negativos e dificuldades	**Eventos adversos**	**Toxicidade**	"Aumento leve e manejável de toxicidade." (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 31/2025, Conitec.

18.4 Contribuições para o tópico experiência com outras tecnologias

Sobre outras tecnologias para tratamento do carcinoma de esôfago avançado ou metastático, os respondentes citaram ter tido experiência com uma outra tecnologia: quimioterapia. Como aspectos positivos, frisou-se o aumento da sobrevida. Contudo, entre os efeitos negativos, listaram-se as limitações ao tratamento, como a baixa sobrevida mediana (**Quadro 13**).

Quadro 13. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 31/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados a outras tecnologias.

Categorias			Tecnologias mencionadas	Trechos
Efeitos positivos e facilidades	**Efetividade**		quimioterapia	"Medicamento é efetivo, quando tomado corretamente." (Profissional de saúde)
Efeitos negativos e dificuldades	**Limitações**	**Baixa sobrevida mediana**		"(..) sobrevida mediana inferior a 12 meses." (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 31/2025, Conitec.

Em síntese, mesmo com o potencial tóxico do nivolumabe, as contribuições apontam o aumento, com qualidade, da sobrevida como principal argumento favorável à incorporação. Corroborando com os resultados positivos das tecnologias avaliadas, os participantes apontaram alguns efeitos negativos de tecnologias já utilizadas, como a quimioterapia, apontando a menor sobrevida dos pacientes tratados só com quimioterapia em comparação com aqueles tratados com nivolumabe e pembrolizumabe.

18.5 Contribuições para o tópico evidências científicas

Foram recebidas três contribuições sobre o tópico de evidências científicas. De maneira geral, as contribuições destacavam os benefícios clínicos das tecnologias avaliadas.

A empresa fabricante do pembrolizumabe contribuiu com uma publicação sobre a análise de qualidade de vida do estudo KEYNOTE-590 (62). O artigo foi publicado em outubro de 2024 (posterior à busca na literatura conduzida neste relatório, de novembro de 2023) e foi considerado elegível. Assim, uma síntese dos resultados deste artigo está apresentada a seguir:

O estudo KEYNOTE-590 avaliou o impacto do uso de pembrolizumabe combinado à quimioterapia sobre a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com câncer de esôfago avançado ou da junção esofagogástrica numa análise que incluiu 730 pacientes que completaram pelo menos uma avaliação de qualidade de vida. Até a 18ª semana, os escores de qualidade de vida global (QLQ-C30 GHS/QoL) e funcionamento físico permaneceram estáveis e similares entre os grupos: a diferença média entre os grupos no escore global foi de -0,10 pontos (IC95%: -3,40 a 3,20; p=0,9530), e para funcionamento físico foi de 0,85 (IC95%: -2,56 a 4,27; p=0,6244). Entretanto, observaram-se melhorias significativas no grupo tratado com pembrolizumabe nos escores de disfagia (diferença média: -5,54; IC95%: -10,93 a -0,16; p=0,0436) e dor (-2,94; IC95%: -5,86 a -0,02; p=0,0487), avaliados pelo questionário QLQ-OES18. Além disso, o tempo mediano até a deterioração confirmada da dor foi mais longo no grupo pembrolizumabe (HR 0,69; IC95%: 0,51 a 0,95; p=0,0212), indicando benefício clínico nesse domínio. O tempo até a deterioração para os demais desfechos (qualidade de vida global, funcionamento físico, disfagia e refluxo) foi semelhante entre os grupos.

18.6 Contribuições para o tópico evidências econômicas

A empresa fabricante do nivolumabe fez uma proposta de preço com desconto de 21,6%, independentemente da modalidade de compra, oferecendo o frasco de nivolumabe 100 mg por R$ 5.045,00. Já a empresa fabricante do pembrolizumabe ofertou o preço unitário de R$ 8.021,43, o que representa cerca de 44,0% de desconto sobre o menor preço em compras públicas utilizado nas análises iniciais deste relatório.

Análise de custo-efetividade/utilidade

O **Quadro 14** a seguir apresenta os resultados das avaliações econômicas ajustados com os novos custos de aquisição propostos.

Quadro 14. Resultado das análises econômicas atualizados com a proposta de preço oferecida pelos fabricantes das tecnologias.

	Análises iniciais	Análises com desconto
Custo unitário	Nivolumabe: R$ 6.436,60 Pembrolizumabe: R$ 14.317,04	Nivolumabe: R$ 5.045,00 Pembrolizumabe: R$ 8.021,43
RCEI (R$/QALY)	Nivolumabe: R$ 611.475 Pembrolizumabe: R$ 527.087	Nivolumabe: R$ 481.992 Pembrolizumabe: R$ 301.118
RCEI (R$/AV)	Nivolumabe: R$ 407.683 Pembrolizumabe: R$ 343.524	Nivolumabe: R$ 321.354 Pembrolizumabe: R$ 196.251

Fonte: elaboração própria. **Nota**: [a] Impacto orçamentário acumulado em cinco anos para análise considerando custos diretos ambulatoriais e hospitalares

A empresa fabricante do pembrolizumabe contribuiu com o próprio modelo de custo-efetividade, sugerindo também a utilização de outros dados de utilidade. A empresa argumentou que os dados de utilidade utilizados no caso base foram baseados em modelos de efeitos mistos lineares ajustados com dados do questionário EuroQol cinco dimensões nível 5 (EQ-5D-5L) coletados durante o estudo KEYNOTE-590. No entanto, considerando publicação do NICE sobre o uso do conjunto de valores do EQ-5D-5L para a Inglaterra, os dados do EQ-5D-5L foram convertidos para o conjunto de valores do EQ-5D-3L por meio de uma função de mapeamento e, em seguida, foram ajustados modelos de efeitos mistos ao nível do paciente incluindo presença ou ausência de eventos adversos. Todavia, destaca-se que a ACU apresentada neste relatório não foi atualizada com os valores de utilidade fornecidos, uma vez que não foram identificadas publicações revisadas em pares com estes parâmetros. Além disso, considerou-se que os parâmetros de utilidade empregados no modelo do fabricante podem não estar adequados ao cenário brasileiro, por serem superiores às utilidades da população brasileira (média de 0,761 para pessoas entre 60 e 64 anos (63)). A seguir, apresentam-se as principais características e os resultados da análise fornecida pela empresa:

Quadro 15. Principais caraterísticas e resultados da análise fornecida pelo fabricante do pembrolizumabe.

Parâmetro	Descrição
Características gerais	O modelo avaliou pembrolizumabe em combinação com quimioterapia para tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com maior expressão de PD-L1 na perspectiva do SUS.
Modelagem	Modelo de sobrevida particionada com 3 estados de saúde, ciclos semanais e horizonte temporal lifetime. Taxa de desconto sobre custos e desfechos de 5% ao ano
Dados eficácia / curvas de sobrevida	foram utilizadas as curvas Kaplan Meyer para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do estudo KEYNOTE-590 com a seguinte extrapolação: - sobrevida global: modelo log-logístico piecewise com corte na semana 40 para o esquema de pembrolizumabe + quimioterapia (segundo melhor AIC/BIC), modelo log-normal piecewise com corte na semana 40 para modelar o braço de quimioterapia (melhor AIC/BIC) - sobrevida livre de progressão: modelo log-logístico tanto para o esquema de pembrolizumabe + quimioterapia como para o braço de quimioterapia (melhor AIC/BIC)
Parâmetros de utilidade	Pré-progressão (ambos os braços): 0,804 Pós-progressão (ambos os braços): 0,678

Resultados	Quimioterapia: R$ 13.786; 1,27 anos de vida; 0,88 QALYs Pembrolizumabe: R$ 196.501; 2,20 anos de vida; 1,79 QALYs Incremental: R$ 182.715; 0,93 anos de vida; 0,80 QALYs **RCEI: R$ 195.606 por AV; R$ 229.308 por QALY**

Análise de impacto orçamentário

A empresa fabricante do pembrolizumabe destacou ainda que existem dois principais subtipos histológicos do carcinoma de esôfago: o carcinoma espinocelular (CEC) e o adenocarcinoma, e que o estudo KEYNOTE-590 foi desenhado para incluir ambos. No estudo, 73% dos pacientes incluídos apresentavam CEC e 27%, adenocarcinoma. A empresa sugeriu a aplicação da taxa de 73% no impacto orçamentário para refletir apenas a população com CEC, entretanto, cabe esclarecer que a pergunta de pesquisa e objetivo deste relatório é incluir ambas as histologias (CEC e adenocarcinoma), e por isso, não foram aplicados filtros no impacto orçamentário da análise anteriormente apresentada no relatório.

No entanto, para essa nova análise, considerando que nivolumabe apresenta recomendação em bula, e o estudo incluído define a população com CEC, apresentam-se a seguir os resultados, tanto para a população geral, quanto para a população específica com CEC também para pembrolizumabe.

Além disso, um ajuste na população foi realizado, considerando, além dos parâmetros anteriormente apresentados, também o filtro para usuário único. Assim, o número de pacientes elegível variou de 1.347 a 1.158 para o cenário geral (análise somente para pembrolizumabe) e de 1.145 a 985 para a cenário considerando que 84,3% dos pacientes apresentam CEC (64).

Tabela 14. Número de pacientes elegíveis.

Ano	2026	2027	2028	2029	2030
População elegível (global)	1.347	1.296	1.248	1.202	1.158
População elegível (CEC)	1.135	1.092	1.052	1.013	977

Fonte: Elaboração própria.

Desta forma, os resultados identificados para as novas análises de impacto orçamentário estão apresentados na **Tabela 15**.

Tabela 15. Resultados das novas análises de impacto orçamentário.

	Ano 1 (R$)	Ano 2 (R$)	Ano 3 (R$)	Ano 4 (R$)	Ano 5 (R$)	Acumulado(R$)
Nivolumabe + QT vs QT (*market share* 10% a 50%)						
IO (com desconto) - CEC	33.265.984	72.676.715	109.191.465	143.033.546	174.350.619	532.518.329
Pembrolizumabe + QT vs QT (market share 10% a 50%)						
IO (com desconto) - geral	34.570.015	77.334.541	116.998.037	153.716.231	187.712.728	570.331.552
IO (com desconto) - CEC	29.384.513	65.734.360	99.448.331	130.658.796	159.555.818	484.781.819

Fonte: elaboração própria.

18.7 Outras contribuições

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) contribuiu com informações do relatório técnico "Índice de Priorização de Medicamentos para Incorporação no SUS e na Saúde Suplementar" elaborado pela própria sociedade. O documento seis critérios para priorização de tecnologias em oncologia: benefício clínico, necessidade clínica a ser atendida, carga da doença, alinhamento com a lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS), custo-efetividade e impacto orçamentário. A seguir, estão sintetizadas as principais considerações da sociedade com relação a cada um dos critérios:

- Benefício clínico: a sociedade se baseou na escala de benefício clínico da ESMO (ESMO-MCBS) que confere a nivolumabe (em pacientes com carcinoma escamoso de esôfago com expressão de PD-L1 TPS ≥1%) e a pembrolizumabe (em doentes com câncer de esôfago com expressão de PD-L1 CPS ≥10) um escore 4, em uma escala de 1 a 5, em que 5 é considerado o benefício máximo. Além disso, informou que a diretriz de câncer de esôfago da SBOC está em fase de construção e propõe o seguinte fluxograma (Figura 4) e considera que há alto nível de evidência e recomendação forte para o emprego de nivolumabe ou pembrolizumabe à quimioterapia de primeira linha como tratamento preferencial de pacientes com expressão elevada de PD-L1, e destacou os benefícios clínicos reportados anteriormente neste relatório.

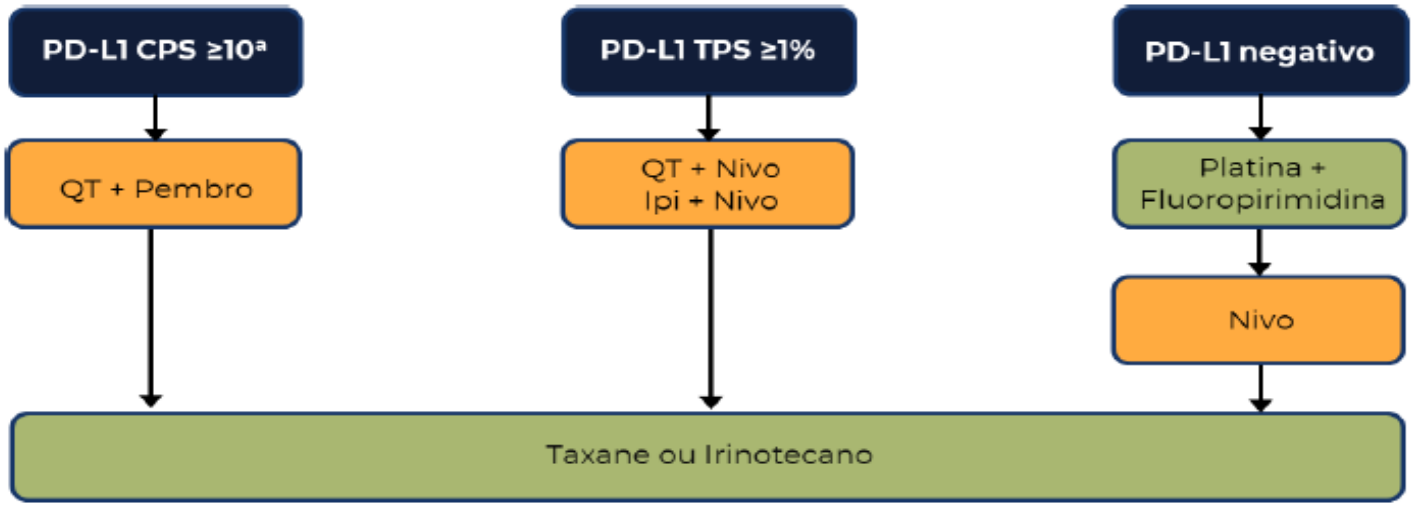

Figura 4. Contribuição da SBOC na consulta pública: Fluxograma de tratamento proposto pela SBOC para o manejo de pacientes com carcinoma escamoso de esôfago (diretriz em construção).

Legenda: Ipi, ipilimumabe. Nivo, nivolumabe. QT, quimioterapia.

- Necessidade clínica não atendida: a sociedade considerou que ainda que seja um tratamento claramente superior aos regimes disponibilizados no SUS, não se pode dizer que a imunoterapia analisada neste relatório preenche uma necessidade clínica não atendida.

- Carga de doença: a SBOC considera, neste critério, tecnologias indicadas para os cinco tipos de câncer mais incidentes no Brasil: mama, próstata, pulmão, câncer colorretal e estômago. Assim, a tecnologia em avaliação não se direciona ao tratamento de um destes tipos de câncer.
- Lista de Medicamentos Essenciais da OMS: a tecnologia em avaliação não consta na referida lista para a população avaliada.
- Custo-efetividade: neste critério a SBOC considerou para o sistema público a análise realizada neste documento, destacando que a Conitec concluiu que nivolumabe e pembrolizumabe não são custo-efetivos para o SUS devido às estimativas de RCEI apresentadas anteriormente.
- Impacto orçamentário: semelhantemente, a sociedade considerou a AIO apresentada neste relatório, no qual o incremento acumulado seria de R$ 9 bilhões em cinco anos considerando o cenário de *market share* de 10% a 50% para cada tecnologia.

Por fim, a SBOC atribuiu às tecnologias o escore final 7, com recomendação de priorização favorável com prioridade 3 (numa escala que vai de 1 a 4, em que 1 corresponde à máxima prioridade), ou seja, nivolumabe e pembrolizumabe têm categoria de priorização intermediária:

> *"A SBOC reconhece a importância clínica de nivolumabe e pembrolizumabe no tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago com expressão elevada de PD-L1 e incorporará ambos os imunoterápicos em suas diretrizes de conduta a serem publicadas em breve, com recomendação forte. [...] Compreende, por outro lado, que o alto custo do tratamento é um limitante para a incorporação ao sistema público."*

19 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO FINAL

Após a apreciação das contribuições recebidas durante a Consulta Pública, o Comitê concluiu que, apesar das propostas de novo preço para ambos os medicamentos, o cenário de avaliação continua com uma razão de eficiência e impacto orçamentário incremental muito elevados para o SUS. Ademais, relembrou-se que o preço proposto pela empresa para pembrolizumabe corresponde ao valor considerado para o mesmo medicamento em outras demandas anteriormente avaliadas na Conitec. Por fim, salientou-se o quanto é desafiador incluir a imunoterapia no SUS por conta dos altos custos que essas tecnologias continuam apresentando, apesar da crescente expansão de indicações terapêuticas.

20 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 142ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de julho de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1. Considerou-se que, embora descontos tenham sido fornecidos pelos fabricantes, o alto custo identificado na análise de custo-efetividade e impacto orçamentário permanece. Sendo assim, assinou-se a registro de deliberação nº 1016/2025.

21 DECISÃO FINAL

https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sectics/ms-n-57-de-28-de-julho-de-2025-645205374

22 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

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. Lee SJ, Kim S, Kim M, Lee J, Park YH, Im YH, et al. Capecitabine in combination with either cisplatin or weekly paclitaxel as a first-line treatment for metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized phase II study. BMC Cancer [Internet]. 2015;15(1):693. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12885-015-1716-9

8. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer [Internet]. 1º de julho de 1997;33(8):1216–20. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00088-9

9. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, Version 2.2019. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019;17(7).

10. Walsh EM, Kelly RJ. Single agent anti PD-1 inhibitors in esophageal cancer - A first step in a new therapeutic direction. Vol. 10, Journal of Thoracic Disease. 2018.

11. 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.

12. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/. 2023. OPDIVO® (nivolumabe) - Solução injetável - 10 mg/mL.

13. MSD. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/. 2022. Keytruda - Pembrolizumabe.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.

15. 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

16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. dezembro de 2016;5(1):210.

17. Gao TT, Shan JH, Yang YX, Zhang ZW, Liu SL, Xi M, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapy for patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and network Meta-analysis. BMC Cancer. 17 de setembro de 2022;22(1):992.

18. Gao Z, Huang S, Wang S, Tang D, Xu W, Zeng R, et al. Efficacy and safety of immunochemotherapy, immunotherapy, chemotherapy, and targeted therapy as first-line treatment for advanced and metastatic esophageal cancer: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Reg Health West Pac. setembro de 2023;38:100841.

19. Li ZC, Sun YT, Lai MY, Zhou YX, Qiu MZ. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. Int Immunopharmacol. agosto de 2022;109:108790.

20. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. setembro de 2017;j4008.

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

22. Hartmann M, Zander T, Alakus H. Pembrolizumab plus Chemotherapie als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom (KEYNOTE-590). Der Onkologe. 24 de maio de 2022;28(5):436–7.

23. Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. Future Oncology. abril de 2019;15(10):1057–66.

24. Kojima T, Hara H, Tsuji A, Yasui H, Muro K, Satoh T, et al. First-line pembrolizumab + chemotherapy in Japanese patients with advanced/metastatic esophageal cancer from KEYNOTE-590. Esophagus. 7 de outubro de 2022;19(4):683–92.

25. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet. agosto de 2021;398(10302):759–71.

26. Kato K, Doki Y, Ogata T, Motoyama S, Kawakami H, Ueno M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab or chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a Japanese subgroup analysis of open-label, phase 3 trial (CheckMate 648/ONO-4538-50). Esophagus. 19 de abril de 2023;20(2):291–301.

27. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 3 de fevereiro de 2022;386(5):449–62.

28. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, Guerrero L, Waldroup S, Jaiswal D, et al. Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. Arch Pathol Lab Med. 1º de março de 2019;143(3):330–7.

29. Kidane B, Sulman J, Xu W, Kong QQ, Wong R, Knox JJ, et al. Baseline measure of health-related quality of life (Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophagus) is associated with overall survival in patients with esophageal cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. junho de 2016;151(6):1571–80.

30. Mansoor W, Kulkarni AS, Kato K, Sun JM, Shah MA, Enzinger PC, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase III KEYNOTE-590 study. Journal of Clinical Oncology. 20 de janeiro de 2021;39(3_suppl):168–168.

31. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. 2010 [citado 28 de novembro de 2023]. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40

32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 26 de abril de 2008;336(7650):924–6.

33. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Annals of Oncology. outubro de 2017;28(10):2340–66.

34. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasilia; 2014.

35. 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.

36. Instituto Brasileiro de Geografia e, Estatística. IBGE. Agência IBGE notícias. 2020 [citado 16 de novembro de 2022]. Em 2019, expectativa de vida era de 76,6 anos. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29502-em-2019-expectativa-de-vida-era-de-76-6-anos

37. Smare C, Lakhdari K, Doan J, Posnett J, Johal S. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. Pharmacoeconomics [Internet]. 1º de janeiro de 2020 [citado 8 de novembro de 2022];38(1):97–108. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-019-00845-x

38. 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

39. Ye ZM, Xu Z, Wang HL, Wang YY, Chen ZC, Zhou Q, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as the first-line treatment for advanced esophageal cancer. Cancer Med [Internet]. 1º de março de 2023;12(5):6182–9. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cam4.5350

40. 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

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. Projeções da população brasileira. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html. IBGE.

45. 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

46. 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

47. ClinicalTrial. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. [citado 31 de outubro de 2024]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec

48. Clarivate Analytics Cortellis. Drug Report [Internet]. [citado 2 de abril de 2025]. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do

49. Brasil. Anvisa. Página Inicial da Anvisa [Internet]. [citado 31 de outubro de 2024]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

50. 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

51. 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

52. NICE. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. [citado 31 de outubro de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk

53. ANMAT. Disponível em: https://www.argentina.gob.ar/anmat. ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

54. CADTH. Disponível em: https://www.cadth.ca/nivolumab-0. 2022. Nivolumab.

55. CADTH. Disponível em: https://www.cadth.ca/pembrolizumab-1. 2021. Pembrolizumab.

56. NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta865/resources/nivolumab-with-fluoropyrimidine-and-platinumbased-chemotherapy-for-untreated-unresectable-advanced-recurrent-or-metastatic-oesophageal-squamous-cell-carcinoma-pdf-82613614365637. 2023. Nivolumab with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy for untreated unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma.

57. NICE. Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta737. 2021;

58. PBAC. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=NIVOLUMAB&analyse=false&search-type=medicines. 2024. Nivolumab.

59. PBAC. Pembrolizumab. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=PEMBROLIZUMAB&analyse=false&search-type=medicines. 2023;

60. SMC. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-goj-oa-full-smc2458/. 2022. Nivolumab (Opdivo).

61. SMC. Pembrolizumab (Keytruda). Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2420/. 2022;

62. Mansoor W, Joo S, Norquist JM, Kato K, Sun JM, Shah MA, et al. Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-590: pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy for advanced esophageal cancer. Oncologist [Internet]. 3 de outubro de 2024 [citado 22 de junho de 2025];29(10):e1324–35. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1093/oncolo/oyae087

63. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ - 5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes. 2021;1–7.

64. Arnold M, Ferlay J, Van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. Gut [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 8 de julho de 2025];69(9):1564–71. Disponível em: https://gut.bmj.com/content/69/9/1564

65. NICE. Disponivel em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta746. 2021. Nivolumab for adjuvant treatment of resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer.

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta de adultos com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com maior expressão de PD-L1 em tratamento de primeira linha. Foi considerada como maior expressão de PD-L1 os pacientes com expressão de PD-L1 nas células tumorais ≥ 1% ou com PPC ≥10.

Intervenção

As intervenções avaliadas neste PTC são nivolumabe e pembrolizumabe, anticorpos monoclonais que atuam como inibidores do receptor PD-1 (*programmed death-1*), impedindo sua ligação ao PD-L1.

Os dois medicamentos são aprovados para tratamento de primeira linha de carcinoma de esôfago em associação com quimioterapia a base de fluoropirimidina e platina. Dessa forma, apenas estudos com associação de nivolumabe e pembrolizumabe com quimioterapia foram considerados neste PTC.

Comparadores

Este PTC considerou a quimioterapia convencional combinada ou não a placebo como comparador. Foram considerados como quimioterapia convencional protocolos de tratamento baseados em platina em associação com fluoropirimidina ou paclitaxel.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas, foram priorizados os desfechos abaixo. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Desfechos críticos:

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.

Eventos adversos graves: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso grau ≥3.

Desfechos importantes:

Sobrevida livre de doença, SLD: definida como o tempo desde a randomização até a recorrência do tumor (local ou a distância) ou morte por qualquer etiologia.

Taxa de resposta objetiva, TRO: definida como a porcentagem de pacientes com resposta completa ou parcial.

Qualidade de vida (QV): 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: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso.

Apesar das definições supracitadas, os estudos podem diferir ou não sobre 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 elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito à pergunta de pesquisa e acrônimo PICOS, enquanto os critérios para exclusão foram:

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

Fontes de informações e estratégias de busca

Foi realizada uma busca em novembro de 2023 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e CENTRAL Cochrane. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma dos registros.

No quadro a seguir, são detalhadas as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Quadro A1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em novembro de 2023.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Registros
PubMed	**#1** ((((((((((((((((("Esophageal Neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("Esophageal Neoplasms"[Title/Abstract])) OR ("Esophageal Neoplasm"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasm, Esophageal"[Title/Abstract])) OR ("Esophagus Neoplasm"[Title/Abstract])) OR ("Esophagus Neoplasms"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasm, Esophagus"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms, Esophagus"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms, Esophageal"[Title/Abstract])) OR ("Cancer of Esophagus"[Title/Abstract])) OR ("Cancer of the Esophagus"[Title/Abstract])) OR ("Esophagus Cancer"[Title/Abstract])) OR ("Cancer, Esophagus"[Title/Abstract])) OR ("Cancers, Esophagus"[Title/Abstract])) OR ("Esophagus Cancers"[Title/Abstract])) OR ("Esophageal Cancer"[Title/Abstract])) OR ("Cancer, Esophageal"[Title/Abstract])) OR ("Cancers, Esophageal"[Title/Abstract])) OR ("Esophageal Cancers"[Title/Abstract]) 67.747 **#2** (((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR ("pembrolizumab"[Title/Abstract])) OR ("SCH-900475"[Title/Abstract])) OR ("lambrolizumab"[Title/Abstract])) OR ("MK-3475"[Title/Abstract])) OR ("Keytruda"[Title/Abstract])) OR ((((((((((("Nivolumab"[MeSH Terms]) OR ("Nivolumab"[Title/Abstract])) OR ("Opdivo"[Title/Abstract])) OR ("ONO-4538"[Title/Abstract])) OR ("ONO 4538"[Title/Abstract])) OR ("ONO4538"[Title/Abstract])) OR ("MDX-1106"[Title/Abstract])) OR ("MDX 1106"[Title/Abstract])) OR ("MDX1106"[Title/Abstract])) OR ("BMS-936558"[Title/Abstract])) OR ("BMS 936558"[Title/Abstract])) OR ("BMS936558"[Title/Abstract])) 9.344 **#3** ((((((((((("Nivolumab"[MeSH Terms]) OR ("Nivolumab"[Title/Abstract])) OR ("Opdivo"[Title/Abstract])) OR ("ONO-4538"[Title/Abstract])) OR ("ONO 4538"[Title/Abstract])) OR ("ONO4538"[Title/Abstract])) OR ("MDX-1106"[Title/Abstract])) OR ("MDX 1106"[Title/Abstract])) OR ("MDX1106"[Title/Abstract])) OR ("BMS-936558"[Title/Abstract])) OR ("BMS 936558"[Title/Abstract])) OR ("BMS936558"[Title/Abstract]) 9986 **#4** #2 OR #3 16028 **#5** #1 AND #4 316	316
EMBASE	**#1** ('esophagus tumor'/exp OR 'esophageal neoplasms':ti,ab OR 'esophageal tumor':ti,ab OR 'esophageal tumorigenesis':ti,ab OR 'esophagus neoplasm':ti,ab OR 'esophagus tumor':ti,ab OR 'esophagus tumour':ti,ab OR 'neoplasia of the esophagus':ti,ab OR 'neoplasia of the oesophagus':ti,ab OR 'neoplasm of the esophagus':ti,ab OR 'neoplastic esophageal':ti,ab OR 'neoplastic esophagus':ti,ab OR 'neoplastic oesophageal':ti,ab OR 'oesophageal neoplasms':ti,ab OR 'oesophageal tumor':ti,ab OR 'oesophageal tumour':ti,ab OR 'oesophagus tumor':ti,ab OR 'oesophagus tumour':ti,ab OR 'tumor of the esophagus':ti,ab OR 'tumor, esophagus':ti,ab OR 'tumors of the esophagus':ti,ab OR 'tumour of the oesophagus':ti,ab OR 'tumour, esophagus':ti,ab OR 'tumours of the oesophagus':ti,ab) AND ('pembrolizumab'/exp OR 'bcd 201':ti,ab OR 'bcd201':ti,ab OR 'keytruda':ti,ab OR 'lambrolizumab':ti,ab OR 'mk 3475':ti,ab OR 'mk3475':ti,ab OR 'pbp 2102':ti,ab OR 'pbp2102':ti,ab OR 'pembrolizumab':ti,ab OR 'sch 900475':ti,ab OR 'sch900475':ti,ab OR 'xtrudane':ti,ab OR 'nivolumab'/exp OR 'ba 1104':ti,ab OR 'ba1104':ti,ab OR 'bms 936558':ti,ab OR 'bms936558':ti,ab OR 'cmab 819':ti,ab OR 'cmab819':ti,ab OR 'ly 01015':ti,ab OR 'ly01015':ti,ab OR 'mdx 1106':ti,ab OR 'mdx1106':ti,ab OR 'nivolumab':ti,ab OR 'ono 4538':ti,ab OR 'ono4538':ti,ab OR 'opdivo':ti,ab OR 'pbp 2101':ti,ab OR 'pbp2101':ti,ab OR 'xdivane':ti,ab) (1.888) **#2** #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it) 478	**478**
CENTRAL Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees 2364 #2 Neoplasms, Esophagus 1392 #3 Esophagus Neoplasm 601 #4 Esophageal Neoplasm 583 #5 Neoplasm, Esophageal 583 #6 Esophagus Neoplasms 1392 #7 Neoplasms, Esophageal 2600 #8 Neoplasm, Esophagus 601 #9 Esophageal Cancer 4989 #10 Cancers, Esophageal 524 #11 Cancers, Esophagus 410 #12 Esophagus Cancer 3377 #13 Cancer, Esophagus 3377 #14 Esophageal Cancers 524 #15 Cancer of the Esophagus 3257 #16 Cancer, Esophageal 4989 #17 Cancer of Esophagus 3377 #18 Esophagus Cancers 410 #19 {OR #1-#18} 6669	1 (Cochrane review)

	#20	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees 788	
	#21	Opdivo 156	
	#22	ONO-4538 91	
	#23	ONO 4538 91	
	#24	ONO4538 5	
	#25	BMS 936558 172	
	#26	BMS936558 53	
	#27	BMS-936558 172	
	#28	MDX1106 37	
	#29	MDX 1106 32	
	#30	MDX-1106 32	
	#31	{OR #20-#30} 1006	
	#32	pembrolizumab 2930	
	#33	SCH-900475 8	
	#34	lambrolizumab 14	
	#35	MK-3475 417	
	#36	Keytruda 170	
	#37	{OR #32-#36} 2939	
	#38	#31 OR #37 3873	
	#39	#19 AND #38 152	
TOTAL			**795**

Fonte: Elaboração própria.

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 a exclusão das referências duplicadas, a triagem e a elegibilidade 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 que atenderam aos critérios de elegibilidade. Três revisões foram identificadas e avaliadas quantos à qualidade metodológica. Devido às revisões incluírem os dados dos participantes independentemente da expressão de PD-L1, os ECR foram identificados e lidos na íntegra para avaliação específica dos desfechos reportados para o subgrupo de participantes com maior expressão de PD-L1. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

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; número de países de realização; alternativas comparadas e suas respectivas posologias; tempo de seguimento.

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, tipo histológico do câncer; idade; gênero; metástase; ECOG; expressão de PD-L1.

iii) Desfechos e resultados: Neste PTC, incluíram-se apenas desfechos dicotômicos. Para avaliação dos desfechos de sobrevida, foram extraídas as medidas de *hazard ratio* (HR), intervalo de confiança (IC) e número de participantes por grupo. Para os demais desfechos, foram extraídos o número de pacientes com evento, o número total de pacientes avaliados, *odds ratio* (OR), risco relativo (RR), IC ou p-valor. Foi realizado contato com os autores e busca de dados adicionais na plataforma de registros *clinical trials* quando identificada a ausência de informações de interesse para este PTC.

Síntese e análise de dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos ECR e participantes foram elaboradas para avaliação da homogeneidade entre os estudos, realizada por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos). Para síntese dos dados, meta-análises em rede foram planejadas após esta avaliação de homogeneidade. No entanto, foi identificada heterogeneidade na classificação dos pacientes com aumento da expressão de PD-L1 que inviabilizou o agrupamento dos dados em uma meta-análise. Assim, foi realizada a síntese narrativa dos dados reportados. Os resultados foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas.

Os resultados foram expressos segundo HR para desfechos de sobrevida, RR para eventos adversos e taxa de resposta objetiva, com seus respectivos IC 95%.

Análise da qualidade metodológica e do risco de viés

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada com a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2) (20), composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. Foram reportadas as falhas críticas identificadas em cada revisão.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0) (21) para cada desfecho e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE (32). Os desfechos críticos foram considerados relevantes para paciente e/ou gestores e foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa qualidade da evidência.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

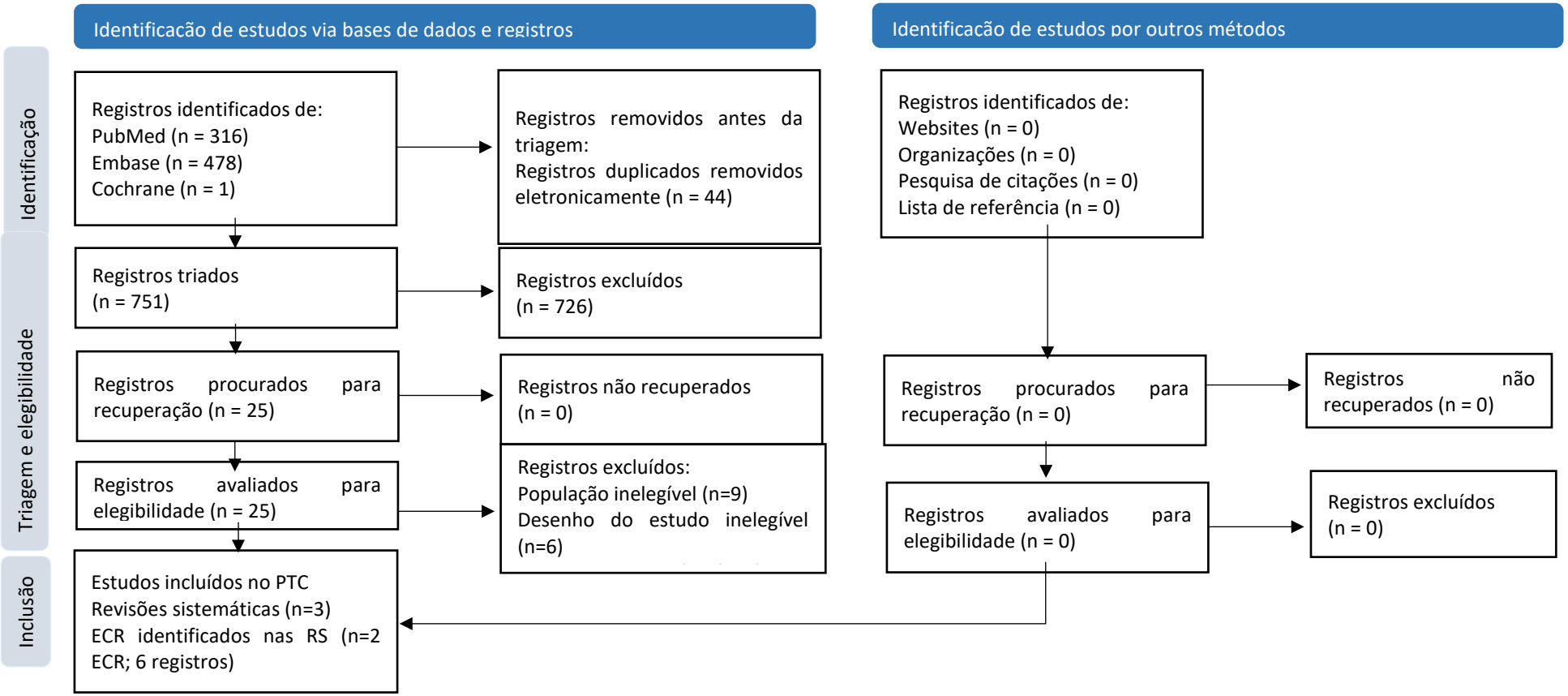

Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos

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 – Revisões sistemáticas

Quadro A2. Revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram tratamento de primeira-linha para carcinoma de esôfago avançado ou metastático.

Autor, ano	População	Alternativas comparadas	Desfechos	Número de estudos (número de participantes)	Data da busca
Gao, 2022(17)	Pacientes com carcinoma de esôfago de células escamosas avançado ou metastático	Nivolumabe e QT Nivolumabe e Ipilimumabe Camrelizumabe e QT Pembrolizumabe e QT Toripalimabe e QT Sintilimabe e QT QT	SG, SLP, TRO, EA graus 3 e 4	5 (3280)	dez., 2021
Gao, 2023 (18)	Pacientes com câncer de esôfago ou da junção gastroesofágica metastático	Nivolumabe e QT NIvolumabe e Ipilimumabe Pembrolizumabe e QT Placebo e QT Canrelizumabe e QT Tislelizumabe e QT Sintilimabe e QT Toripalimabe e QT Cetuximabe e QT Rilotumumabe e QT Trastuzumabe e QT Panitumumabe e QT Ramucirumabe e QT Bevacizumabe e QT QT	SG, SLP, TRO, EA	17 (9128)	maio, 2022
Li, 2022 (19)	Pacientes com câncer de esôfago avançado	Nivolumabe e QT Camrelizumabe e QT Pembrolizumabe e QT Toripalimabe e QT Sintilimabe e QT QT	SG, SLP, TRO, EA	5 (3163)	abril, 2022

Fonte: Elaboração própria. Legenda: EA – Eventos adversos, QT – quimioterapia, SG – sobrevida global, SLP – Sobrevida livre de progressão; TRO – Taxa de reposta objetiva.

Quadro A3. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas.

Autor ano	Itens do AMSTAR-2																Número de falhas críticas
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
Gao, 2022 (17)	S	S	N	N	S	S	N	PS	S	N	S	S	S	S	N	S	3
Gao, 2023 (18)	S	S	N	N	S	S	N	PS	S	N	S	S	S	S	N	S	3
Li, 2022 (19)	S	N	N	S	N	S	N	PS	S	N	S	S	S	S	N	S	3

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** *Domínios críticos. S=sim; N=não; P=parcialmente sim. Item 1: Pergunta e inclusão; Item 2: Protocolo; Item 3: Desenho de Estudo; Item 4: Pesquisa abrangente; Item 5: Seleção dos estudos; Item 7: Justificativa dos estudos excluídos; Item 8: Detalhes dos estudos incluídos; Item 9: Risco de viés; Item 10: Fontes de financiamento; Item 11: Métodos estatísticos; Item 12: Risco de viés na meta-análise; Item 13: Risco de viés em estudos individuais; Item 14: Explicação da heterogeneidade; Item 15: Viés de publicação; Item 16: Conflito de interesse.

Quadro A4. Ensaios clínicos randomizados (colunas) incluídos nas revisões sistemáticas (linhas) avaliadas.

Estudo	Checkmate -648	Escort -1st	Keynote -590	Jupiter -06	Orient -15	RATIONALE -360	Bleiberg, 1997	CALGB 80403	Lorenzen, 2009	EXPAND	LOGiC	RILOMET -1	ToGA	REAL -3	AVAGAST	RAINFALL	ASCOe16084
Gao, 2022	X	X	X	X	X												
Gao, 2023	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Li, 2022	X	X	X	X	X												

Fonte: Elaboração própria.

Quadro A5. Resultados reportados nas revisões sistemáticas para as comparações de interesse avaliadas na população randomizada, independente da expressão de PD-L1.

Autor, ano	Tipo de câncer	Intervenção	Comparador	SG - HR (IC 95%)	SLP - HR (IC95%)	EA ≥3 - OR (IC 95%)
Nivolumabe + QT versus Pembrolizumabe + QT						
Gao, 2022 (17)	CECE	Nivolumabe + QT	Pembrolizumabe + QT	1,03 (0,75-1,41)	1,26 (0,93-1,71)	1,5 (0,9-2,48)
Gao, 2023 (18)	Todos os tipos histológicos	Nivolumabe + QT5FU	Pembrolizumabe + QT5FU	1,01 (0,75-1,36)	0,8 (0,6-1,07)	0,79 (0,65-0,96) Favorece Pembrolizumabe + QT5FU
Li, 2022 (19)	Todos os tipos histológicos	Nivolumabe + QT	Pembrolizumabe + QT	0,99 (0,73-1,33)	0,80 (0,60-1,07)	0,80 (0,64-0,99)* Favorece Pembrolizumabe + QT
Nivolumabe + QT versus QT						
Gao, 2022 (17)	CECE	Nivolumabe + QT	QT	0,75 (0,58-0,96) Favorece Nivolumabe + QT	0,82 (0,64-1,04)	1,92 (1,39-2,66) Favorece QT
Gao, 2023 (18)	Todos os tipos histológicos	Nivolumabe + QT5FU	QT5FU	0,74 (0,57-0,96) Favorece Nivolumabe + QT	1,23 (0,97-1,57)	0,76 (0,64-0,95) Favorece QT5FU
Gao, 2023 (18)	Todos os tipos histológicos	Nivolumabe + QT5FU	QTsFU	0,76 (0,53-1,1)	1,23 (0,82-1,86)	0,24 (0,09-0,61) Favorece QTsFU
Li, 2022 (19)	Todos os tipos histológicos	Nivolumabe + QT	QT	0,74 (0,58-0,96) Favorece Nivolumabe + QT	0,81 (0,64-1,04)	1,33 (1,1-1,62)* Favorece QT
Pembrolizumabe + QT versus QT						
Gao, 2022 (17)	CECE	Pembrolizumabe + QT	QT	0,73 (0,6-0,88) Favorece Pembrolizumabe + QT	0,65 (0,54-0,78) Favorece Pembrolizumabe + QT	1,28 (0,87-1,9)
Gao, 2023 (18)	Todos os tipos histológicos	Pembrolizumabe + QT5FU	QT5FU	0,73 (0,63-0,86) Favorece Pembrolizumabe + QT5FU	1,54 (1,31-1,81) Favorece Pembrolizumabe + QT5FU	0,97 (0,91-1,03)
Gao, 2023 (18)	Todos os tipos histológicos	Pembrolizumabe + QT5FU	QTsFU	0,75 (0,55-1,03)	1,53 (1,06-2,22) Favorece Pembrolizumabe + QT5FU	0,3 (0,12-0,75) Favorece QTsFU
Li, 2022 (19)	Todos os tipos histológicos	Pembrolizumabe + QT	QT	0,73 (0,62-0,86) Favorece Pembrolizumabe + QT	0,65 (0,55-0,76) Favorece Pembrolizumabe + QT	1,06 (0,97-1,17)*

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** *Dados reportados em risco relativo. **Legenda:** CECE: carcinoma de esôfago de células escamosas; EA: eventos adversos; IC: intervalo de confiança; HR: Hazard ratio; OR: odds ratio; QT: quimioterapia; QT5FU: quimioterapia contendo 5-Fluorouracila; QTsFU: quimioterapia sem 5-Fluorouracila; SG: sobrevida global, SLP: Sobrevida livre de progressão.

APÊNDICE 4 – Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Quadro A6. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Autor, ano	NCT (nome do estudo)	Delineamento	Financiamento	Número de países que realizaram o estudo	Tempo de seguimento	Alternativas comparadas	Posologia
Doki, 2022 (27)	NCT03143153 (Checkmate-648)	ECR fase 3, aberto, multicêntrico	Bristol Myers Squibb	27 países	12,1 meses	Nivolumabe + QT	Nivolumabe: 240mg a cada 2 semanas QT: D1-D5 Fluorouracila 800mg/m^2 + D1 Cisplatina 80mg/m^2 a cada 4 semanas
						Nivolumabe+ Ipilimumabe	Nivolumabe: 3mg/Kg a cada 2 semanas Ipilimumabe: 1mg/Kg a cada 6 semanas
						QT	QT: D1-D5 Fluorouracila 800mg/m^2 + D1 Cisplatina 80mg/m^2 a cada 4 semanas
Sun, 2021 (25)	NCT03189719 (Keynote-590)	ECR fase 3, duplo cego, controlado por placebo, multicêntrico	Merck Sharp & Dohme	26 países	22,6 meses	Pembrolizumabe+ QT	Pembrolizumabe: 200mg a cada 3 semanas por 35 ciclos QT: D1-D5 Fluorouracila 800mg/m^2 + D1 Cisplatina 80mg/m^2 a cada 4 semanas por até 6 ciclos
						Placebo +QT	Placebo QT: D1-D5 Fluorouracila 800mg/m^2 + D1 Cisplatina 80mg/m^2 a cada 4 semanas por até 6 ciclos

Fonte: Elaboração própria. **Legenda**: D: dia; ECR: ensaio clínico randomizado; NCT: número no Clinical Trials

APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Os estudos Checkmate-648 e Keynote-590 foram avaliados como baixo risco de viés para os desfechos de SG, SLP e TRO. Quanto à qualidade de vida, os dois ECR foram avaliados como alto risco de viés.

O estudo Checkmate-648 foi classificado com alto risco de viés no domínio de medidas de desfecho, porque se trata de desfecho subjetivo avaliado em um estudo aberto. Quanto ao domínio referente ao reporte seletivos dos desfechos, o estudo foi classificado como algumas preocupações, pois a avaliação da qualidade de vida não estava descrita no protocolo do estudo disponível na plataforma *clinical trials*.

Já no estudo Keynote-590, não há dados completos sobre a avaliação da qualidade de vida em periódicos revisados por pares e a qualidade de vida foi avaliada por múltiplas ferramentas e reportada de modo parcial.

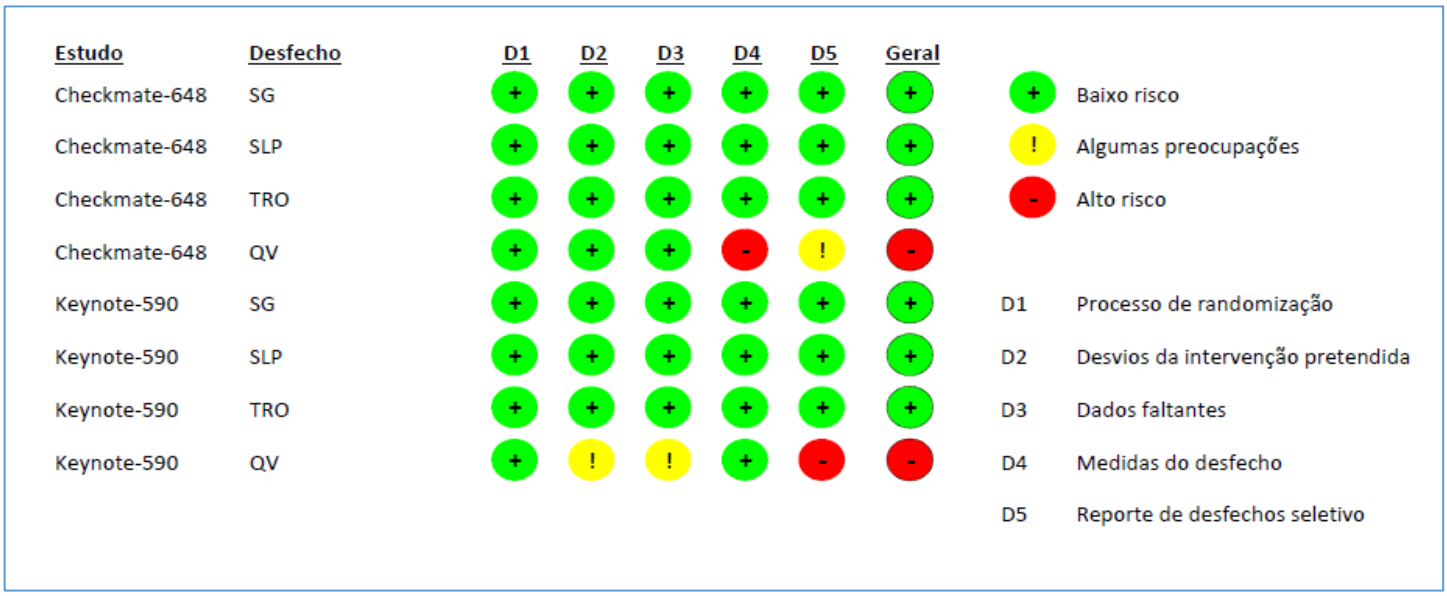

Figura A2. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0 para os desfechos avaliados por intenção de tratar.
Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva; QV: qualidade de vida.

Quanto à avaliação do risco de viés para os desfechos avaliados por protocolo, o estudo Keynote-590 foi classificado como baixo risco de viés. Já o estudo Checkmate-648 foi classificado com algumas preocupações no domínio de medidas de desfecho, porque se trata de desfecho subjetivo avaliado em um estudo aberto.

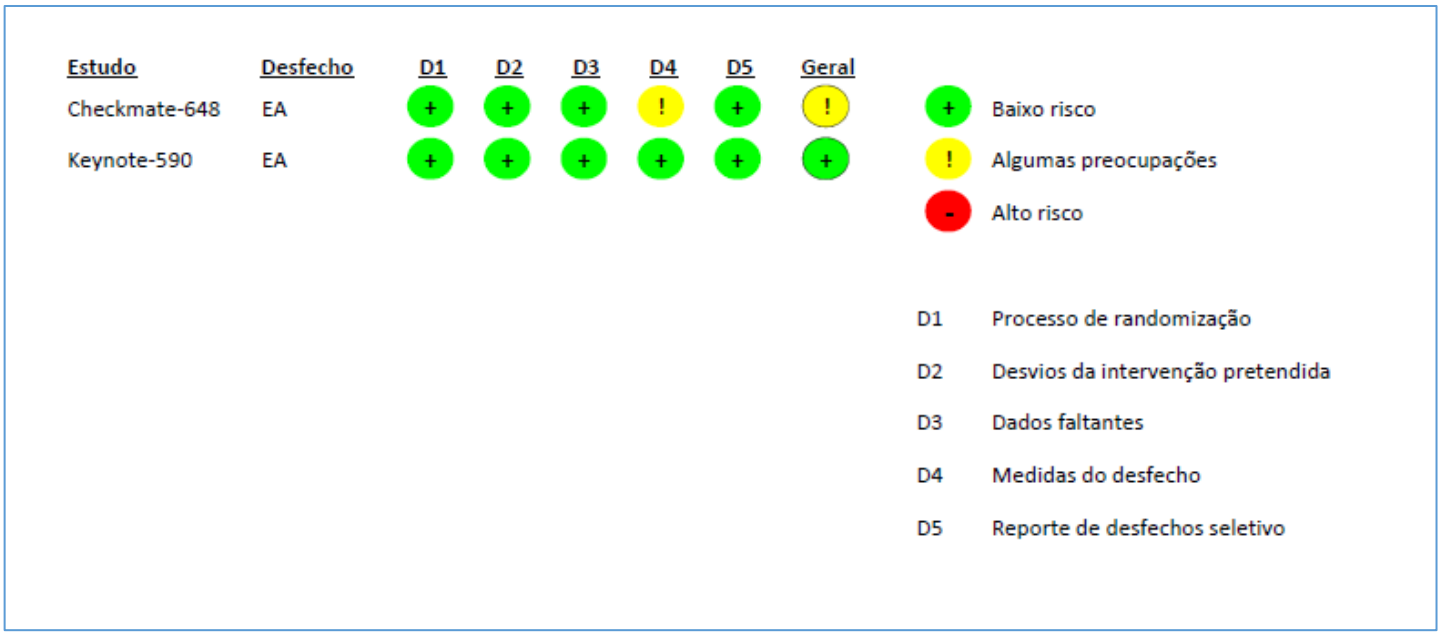

Figura A3. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0 para os desfechos avaliados por protocolo.

Fonte: Elaboração própria**.**

APÊNDICE 6 – Resultados detalhados para os desfechos selecionados

Sobrevida Global (SG)

População geral

A associação de nivolumabe e quimioterapia mostrou benefício para SG quando comparada à quimioterapia isolada no estudo Checkmate-648 (HR 0,74; IC 95% 0,58 a 0,96; 645 participantes) (27). O mesmo benefício ocorreu para a comparação de pembrolizumabe e quimioterapia com quimioterapia e placebo no estudo Keynote-590 (HR 0,73; IC 95% 0,62 a 0,86; 749 participantes) (25).

As três revisões sistemáticas que obtiveram comparações indiretas entre nivolumabe associado a quimioterapia e pembrolizumabe associado a quimioterapia não identificaram diferença na SG entre os grupos (Apêndice 3) (17–19).

População com maior expressão de PD-L1

A SG dos participantes com PPC ≥ 10 foi reportada no estudo Checkmate-648 com HR 0,63 (IC 95% 0,47 a 0,84; 280 participantes), favorecendo a associação entre nivolumabe e quimioterapia quando comparada a quimioterapia isolada (27). Não foi reportado o número de participantes em cada grupo, de forma que não foi possível incluir este dado em uma meta-análise. Os autores foram contatados, mas informaram que o compartilhamento das informações não seria possível, pois os dados serão publicados em 2024.

A associação de pembrolizumabe e quimioterapia também mostrou benefício na SG quando comparada a quimioterapia e placebo para os participantes com PPC ≥ 10 (HR 0,62; IC 95% 0,49 a 0,78; 383 participantes) (25).

Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

População geral

A SLP de pembrolizumabe e quimioterapia foi superior a quimioterapia e placebo no estudo Keynote-590 (HR 0,65; IC 95% 0,55 a 0,76; 749 participantes) (25). Já no estudo Check-mate-648, não houve diferença entre a SLP do grupo que recebeu nivolumabe e quimioterapia comparado a quimioterapia (HR 0,81; IC 95% 0,81 a 1,04; 645 participantes) (27). Os resultados foram semelhantes às revisões sistemáticas identificadas (Apêndice 3) (17–19).

As análises indiretas das três revisões sistemáticas identificadas também não mostraram diferença na SLP entre nivolumabe ou pembrolizumabe associados a quimioterapia (Apêndice 3) (17–19).

População com maior expressão de PD-L1

Diferente dos dados obtidos para a população geral, houve benefício da associação de nivolumabe e quimioterapia para SLP quando comparado a quimioterapia entre os participantes com expressão de PD-L ≥ 1% (HR 0,65; IC 95% 0,46 a 0,92; 315 participantes) (27).

Da mesma forma, o benefício do pembrolizumabe e quimioterapia no aumento da SLP foi maior para a população com PPC ≥ 10 (HR 0,51; IC 95% 0,41 a 0,65; 383 participantes) (25).

Taxa de resposta objetiva (TRO)

População geral

A porcentagem de participantes que atingiram resposta completa ou parcial foi 16% superior entre aqueles que receberam pembrolizumabe e quimioterapia comparado a quimioterapia e placebo (TRO 45% versus 29%; 749 participantes) (25).

A TRO entre os participantes que receberam nivolumabe e quimioterapia também foi superior a quimioterapia isolada (TRO 47% versus 27%; 645 participantes) (27).

População com maior expressão de PD-L1

A TRO foi de 51% para os participantes que receberam pembrolizumabe e quimioterapia e de 27% para aqueles que receberam quimioterapia e placebo entre os participantes com PPC ≥ 10 (383 participantes) (25).

Também houve benefício da associação de nivolumabe e quimioterapia comparada a quimioterapia para a TRO entre os participantes com PD-L1 ≥ 1% (TRO 53% versus 20%; 315 participantes) (27).

Qualidade de vida (QV)

O estudo Checkmate-648 avaliou a qualidade de vida a partir do questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophagus* (FACT-E). Este instrumento inclui 28 questões gerais e 17 específicas para o câncer de esôfago, sendo que pontuações maiores representam melhor qualidade de vida (29). Não houve diferença da qualidade de vida ao longo do tratamento nos diferentes grupos avaliados (27).

Os resultados de qualidade de vida do estudo Keynote-590 foram identificados na plataforma *clinical trials* e em um resumo de congresso (30). Foram utilizadas múltiplas ferramentas para avaliação da qualidade de vida, incluindo os questionários a escala de qualidade de vida e saúde global da *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30* (EORTC- QLQ-C30), as subescalas de disfagia, dor e refluxo do questionário *EORTC*

Quality Of Life Questionnaire Oesophageal Module (QLQ-OES18), além de análise exploratória do *5-level EuroQol 5 dimensions* (EQ-5D-5L). Não foram identificadas diferenças significativas de qualidade de vida entre os participantes que receberam pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a quimioterapia isolada nas respostas iniciais e após 18 semanas de tratamento.

Eventos adversos (EA)

Praticamente todos os participantes do estudo Keynote-590 tiveram EA, tanto no grupo que recebeu pembrolizumabe e quimioterapia quanto no grupo que recebeu quimioterapia e placebo (100% versus 99%; 740 participantes). 318 (86%) e 308 (83%) participantes que receberam pembrolizumabe e quimioterapia ou quimioterapia e placebo, respectivamente, tiveram EA ≥ 3. Os EA ≥ 3 mais frequentes foram neutropenia e anemia nos dois grupos (25). As três revisões sistemáticas identificadas igualmente não mostraram diferença na ocorrência de ≥ 3 entre os participantes que receberam pembrolizumabe e quimioterapia ou quimioterapia contendo fluoropirimidina (Apêndice 3) (17–19). Apenas na análise indireta que comparou pembrolizumabe e quimioterapia e quimioterapia sem fluoropirimidina, houve maior ocorrência de EA ≥ 3 entre os participantes que receberam a quimioterapia sem fluoropirimidina isoladamente (18).

No estudo Checkmate-648, 297 (96%) e 275 (90%) dos participantes que receberam nivolumabe e quimioterapia ou quimioterapia isolada tiveram EA. Já em relação aos EA ≥ 3, a frequência foi maior no grupo que recebeu nivolumabe e quimioterapia (47%; 147 participantes) do que no grupo que recebeu quimioterapia isolada (36%; 108 participantes)(27). Os resultados descritos nas revisões sistemáticas identificadas corroboram estes dados (Apêndice 3) (17–19). Assim como ocorreu no estudo Keynote-590, os EA ≥ 3 mais frequentes foram neutropenia e anemia.

APÊNDICE 7 - Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida

De acordo com a inspeção visual e o teste AIC/BIC, para nivolumabe houve maior robustez ao utilizar a distribuição weibull para a curva de SG e exponencial para a curva de SLP, enquanto para o placebo selecionou-se a distribuição gama generalizada e exponencial, respectivamente. Para pembrolizumabe e seu respectivo placebo, foram selecionadas as seguintes distribuições para SLP e SG: loglogística e lognormal, e loglogística e gama generalizada, respectivamente. A avaliação do ajuste das curvas foi realizada por estatística AIC/BIC e os valores observados, para cada extrapolação, estão dispostos na tabela a seguir:

Tabela A1. Parâmetros utilizados para a comparação de nivolumabe+ quimioterapia e quimioterapia.

	Exponencial	Weibull	Lognormal	Loglogistica	Gompertz	Gama generalizado
Sobrevida global – Nivolumabe+quimioterapia						
Intercepto	3,1064	3,056366	2,7119	2,7263	-	-
Escala	1,0000	0,812036	1,0902	0,6399	-	-
Média	-	-	-	-	-	3,0701
Desvio padrão	-	-	-	-	-	0,7966
Q	-	-	-	-	-	1,0485
Forma	-	-	-	-	0,0285	-
Taxa	-	-	-	-	0,0370	-
AIC	579,6487	577,2123	581,0862	579,4431	577,6830	579,2042
BIC	582,7113	583,3375	587,2114	585,5683	583,8082	588,3920
Lambda	0,0448	0,0232	-	0,0141	-	-
Gamma	1,0000	1,2315	-	1,5626	-	-
Sobrevida global – Quimioterapia						
Intercepto	2,5148	2,5387	2,2096	2,2185	-	-
Escala	1,0000	0,6815	0,7816	0,4599	-	-
Média	-	-	-	-	-	2,2900
Desvio padrão	-	-	-	-	-	0,7682
Q	-	-	-	-	-	0,2376
Forma	-	-	-	-	0,0483	-
Taxa	-	-	-	-	0,0551	-
AIC	582,4792	564,1981	560,0109	559,0817	574,2108	561,6176
BIC	585,5290	570,2978	566,1106	565,1814	580,3105	570,7672
Lambda	0,0809	0,0241	-	0,0080	-	-
Gamma	1,0000	1,4674	-	2,1744	-	-
Sobrevida livre de progressão – Nivolumabe+quimioterapia						
Intercepto	2,2062	2,204069	1,7709	1,7795	-	-
Escala	1,0000	1,014088	1,0776	0,6508	-	-
Média	-	-	-	-	-	1,9396
Desvio padrão	-	-	-	-	-	1,0787
Q	-	-	-	-	-	0,3917
Forma	-	-	-	-	-0,0126	-
Taxa	-	-	-	-	0,1192	-
AIC	504,6961	506,6718	505,8379	505,4349	505,9360	507,4023
BIC	507,7587	512,7970	511,9631	511,5601	512,0612	516,5901
Lambda	0,1101	0,1138	-	0,0649	-	-
Gamma	1,0000	0,9861	-	1,5367	-	-
Sobrevida livre de progressão – Quimioterapia						

Intercepto	1,6214	1,5810	1,1617	1,1725	-	-
Escala	1,0000	1,1450	1,0994	0,6671	-	-
Média	-	-	-	-	-	1,6340
Desvio padrão	-	-	-	-	-	1,1350
Q	-	-	-	-	-	1,1170
Forma	-	-	-	-	-0,0245	-
Taxa	-	-	-	-	0,2189	-
AIC	327,9164	328,4163	330,6172	332,3090	328,3744	330,3797
BIC	330,9726	334,5288	336,7297	338,4215	334,4869	339,5484
Lambda	0,1976	0,2514	-	0,1725	-	-
Gamma	1,0000	0,8734	-	1,4989	-	-

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério de Informação Bayesiano. **Nota:** Em negrito os valores de AIC e BIC das curvas selecionadas.

Tabela A2. Parâmetros utilizados para a comparação de pembrolizumabe + quimioterapia e quimioterapia.

	Exponencial	**Weibull**	**Lognormal**	**Loglogistica**	**Gompertz**	**Gama generalizado**
Sobrevida global – Pembrolizumabe+quimioterapia						
Intercepto	3,0063	2,9584	2,6203	2,6192	-	-
Escala	1,0000	0,7629	0,9680	0,5750	-	-
Média	-	-	-	-	-	2,5852
Desvio padrão	-	-	-	-	-	0,9786
Q	-	-	-	-	-	-0,0931
Forma	-	-	-	-	0,0256	-
Taxa	-	-	-	-	0,0389	-
AIC	723,3402	715,4228	709,2035	709,6332	721,8140	711,1627
BIC	726,5713	721,8850	715,6657	716,0954	728,2762	720,8560
Lambda	0,0495	0,0207	-	0,0105	-	-
Gamma	1,0000	1,3108	-	1,7391	-	-
Sobrevida global – Quimioterapia						
Intercepto	2,5780	2,5993	2,2403	2,2518	-	-
Escala	1,0000	0,7571	0,8785	0,5210	-	-
Média	-	-	-	-	-	2,3831
Desvio padrão	-	-	-	-	-	0,8481
Q	-	-	-	-	-	0,3861
Forma	-	-	-	-	0,0335	-
Taxa	-	-	-	-	0,0572	-
AIC	820,9022	808,5042	806,3753	805,3432	815,4848	807,1991
BIC	824,2005	815,1008	812,9720	811,9398	822,0814	817,0941
Lambda	0,0759	0,0323	-	0,0133	-	-
Gamma	1,0000	1,3209	-	1,9192	-	-
Sobrevida livre de progressão – Pembrolizumabe+quimioterapia						
Intercepto	2,3920	2,4025	1,9944	1,9866	-	-
Escala	1,0000	0,9167	0,9854	0,5865	-	-
Média	-	-	-	-	-	1,8725
Desvio padrão	-	-	-	-	-	0,9664
Q	-	-	-	-	-	-0,3026
Forma	-	-	-	-	-0,0044	-
Taxa	-	-	-	-	0,0943	-
AIC	658,7970	659,5599	651,3431	649,6347	660,7081	652,8932
BIC	662,0234	666,0114	657,7946	656,0862	667,1596	662,5704
Lambda	0,0914	0,0727	-	0,0338	-	-
Gamma	1,0000	1,0909	-	1,7050	-	-
Sobrevida livre de progressão – Quimioterapia						

Intercepto	1,8681	1,9390	1,6238	1,6284	-	-
Escala	1,0000	0,7456	0,7128	0,4130	-	-
Média	-	-	-	-	-	1,5750
Desvio padrão	-	-	-	-	-	0,6970
Q	-	-	-	-	-	-0,1640
Forma	-	-	-	-	0,0306	-
Taxa	-	-	-	-	0,1319	-
AIC	624,4401	609,5335	596,1659	592,6924	622,7602	597,9061
BIC	627,7233	616,0999	602,7323	599,2588	629,3266	607,7557
Lambda	0,1544	0,0742	-	0,0194	-	-
Gamma	1,0000	1,3411	-	2,4216	-	-

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério de Informação Bayesiano. **Nota:** Em negrito os valores de AIC e BIC das curvas selecionadas.

APÊNDICE 8 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário

Tabela A3. Custos incluídos nas análises econômicas.

Tecnologia	Código SigTap/Código BR	Custo unitário	Custo total por ciclo	Fonte custo
Custo diagnóstico				
Identificação de PD-L1	02.03.02.004-9 – Imunohistoquímica de neoplasias malignas (por marcador	R$ 131,52	R$ 257,88	SIGTAP/ Sun et al, 2021 (25)
Custo do tratamento – Nivolumabe+QT				
Nivolumabe 10 mg/mL [a]	BR0436778	R$ 6436,58 (frasco de 10 mL)	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
QRT paliativa	03.04.02.017-6 - quimioterapia do carcinoma epidermóide / adenocarcinoma de esôfago avançado	R$ 571,50	R$ 571,50	BPS/SIASG
Custo do evento adverso – nivolumabe+QT				
Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico)	03.04.10.001-3 Tratamento de intercorrencias clinicas de paciente oncologico	R$ 45,93	R$21,59	SIGTAP/ Datasus
Custo do evento adverso – QT isolada (Comparador do nivolumabe)				
QRT paliativa	03.04.02.017-6 - quimioterapia do carcinoma epidermóide / adenocarcinoma de esôfago avançado	R$ 571,50	R$ 571,50	BPS/SIASG
Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico)	03.04.10.001-3 Tratamento de intercorrencias clinicas de paciente oncologico	R$ 45,93	R$ 16,53	SIGTAP/ Datasus
Custo do tratamento – pembrolizumabe +QT				
Pembrolizumabe 25 mg/mL [b]	BR0440269	R$ 3.579,26	R$ 38.178,77	BPS/SIASG
Administração IV	03.01.10.019-5 - Administração de medicamentos por via endovenosa	R$ 0,00	R$ 0,00	BPS/SIASG
QRT paliativa	03.04.02.017-6 - quimioterapia do carcinoma epidermóide / adenocarcinoma de esôfago avançado	R$ 571,50	R$ 571,50	BPS/SIASG
Custo do evento adverso – pembrolizumabe +QT				
Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico)	03.04.10.001-3 Tratamento de intercorrencias clínicas de paciente oncologico	R$ 45,93	R$ 39,50	SIGTAP/ Datasus
Custo do evento adverso – QT isolada (Comparador do pembrolizumabe)				
QRT paliativa	03.04.02.017-6 - quimioterapia do carcinoma epidermóide / adenocarcinoma de esôfago avançado	R$ 571,50	R$ 571,50	BPS/SIASG
Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico)	03.04.10.001-3 Tratamento de intercorrencias clínicas de paciente oncologico	R$ 45,93	R$ 38,12	SIGTAP/ Datasus
Monitoramento (pré-progressão) [c]				

Tecnologia	Código SigTap/Código BR	Custo unitário	Custo total por ciclo	Fonte custo
Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R$ 10,00	R$ 2,50	SIGTAP/ Datasus
Hemograma	02.02.02.038-0 - Hemograma completo	R$ 4,11	R$ 1,36	SIGTAP/ Datasus
Plaquetas	02.02.02.002-9 - Contagem de plaquetas	R$ 2,73	R$0,90	SIGTAP/ Datasus
TP	02.02.02.013-4 - Determinação de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTP ativada)	R$ 5,77	R$1,90	SIGTAP/ Datasus
KTTP	02.02.02.014-2 - Determinação de tempo e atividade da protrombina (TAP)	R$ 2,73	R$0,90	SIGTAP/ Datasus
Creatinina	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina	R$ 1,85	R$0,61	SIGTAP/ Datasus
Albumina	02.02.01.061-9 Dosagem de albumina	R$ 1,40	R$0,46	SIGTAP/ Datasus
TGO	02.02.01.064-3 - Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	R$ 2,01	R$0,66	SIGTAP/ Datasus
TGP	02.02.01.065-1 - Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP)	R$ 2,01	R$0,66	SIGTAP/Datasus
PET-CT	02.06.01.009-5 - Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)	R$ 1,85	R$0,61	SIGTAP/ Datasus
Cuidado em saúde	03.03.13.006-7 - Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas	R$ 71,65	R$23,79	SIGTAP/ Datasus
Monitoramento (pós progressão)				
QRT paliativa	03.04.02.017-6 - quimioterapia do carcinoma epidermóide / adenocarcinoma de esôfago avançado	R$ 571,50	R$ 571,50	BPS/SIASG
Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R$ 10,00	R$6,12	SIGTAP/ Datasus
Cuidado em saúde	03.03.13.006-7 - Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas	R$ 71,65	R$23,79	SIGTAP/ Datasus
Internação	Custo Médio – DATASUS[d]	R$ 497,72	R$189,13	Tabwin --> Datasus
Atendimento de urgência	03.01.06.008-8 - Diagnostico e/ou atendimento de urgência em clínica médica	R$ 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. **Nota**: [a] 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas. Infusão intravenosa por 30 minutos. Uso até progressão da doença ou toxicidade inaceitável [b] 200 mg a cada 3 semanas* ou 400 mg a cada 6 semanas. Infusão intravenosa por 30 minutos. Uso até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses. [c] Frequência estabelecida de acordo com o NICE(65). *Consulta realizada em julho de 2024.

APÊNDICE 9 – Curvas de extrapolação para avaliação econômica

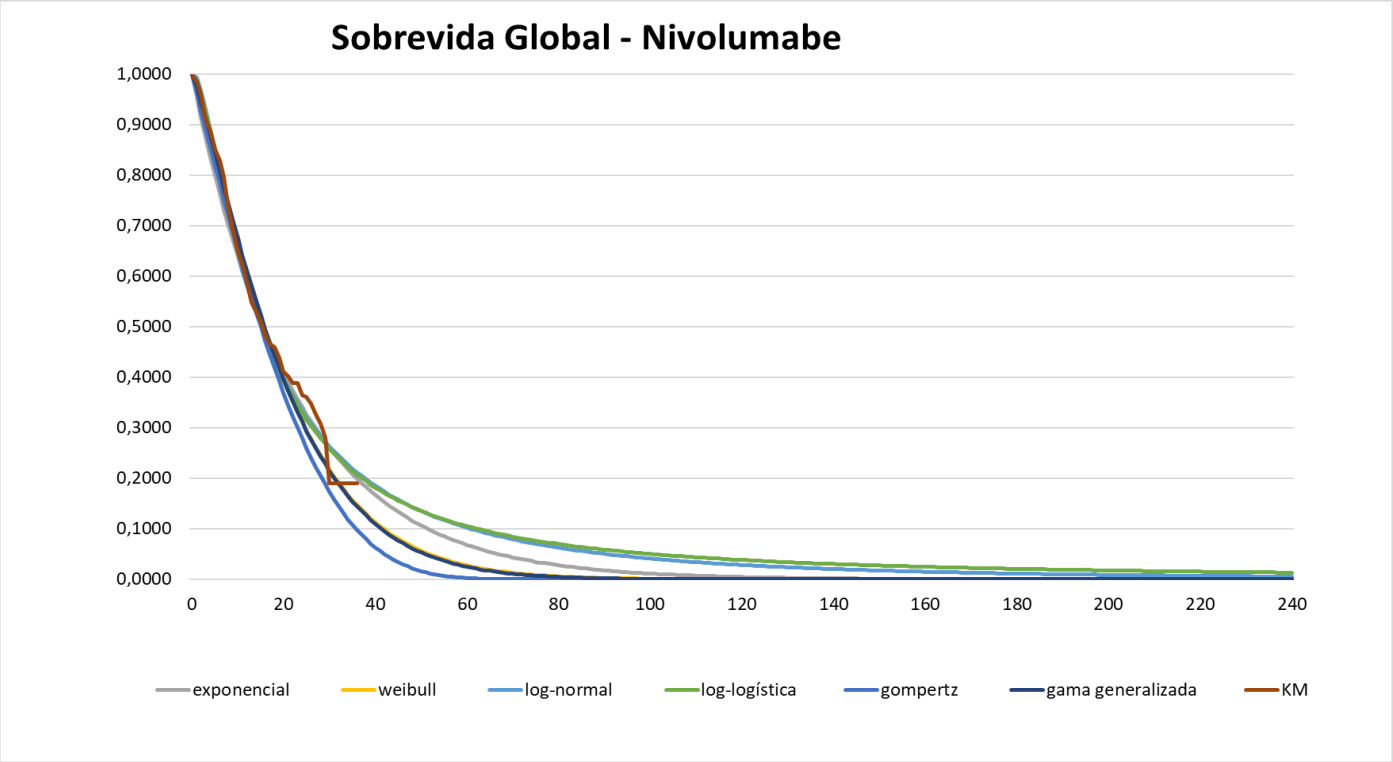

Figura A4. Curvas de extrapolação para nivolumabe+QT para sobrevida global.

Fonte: Elaboração própria.

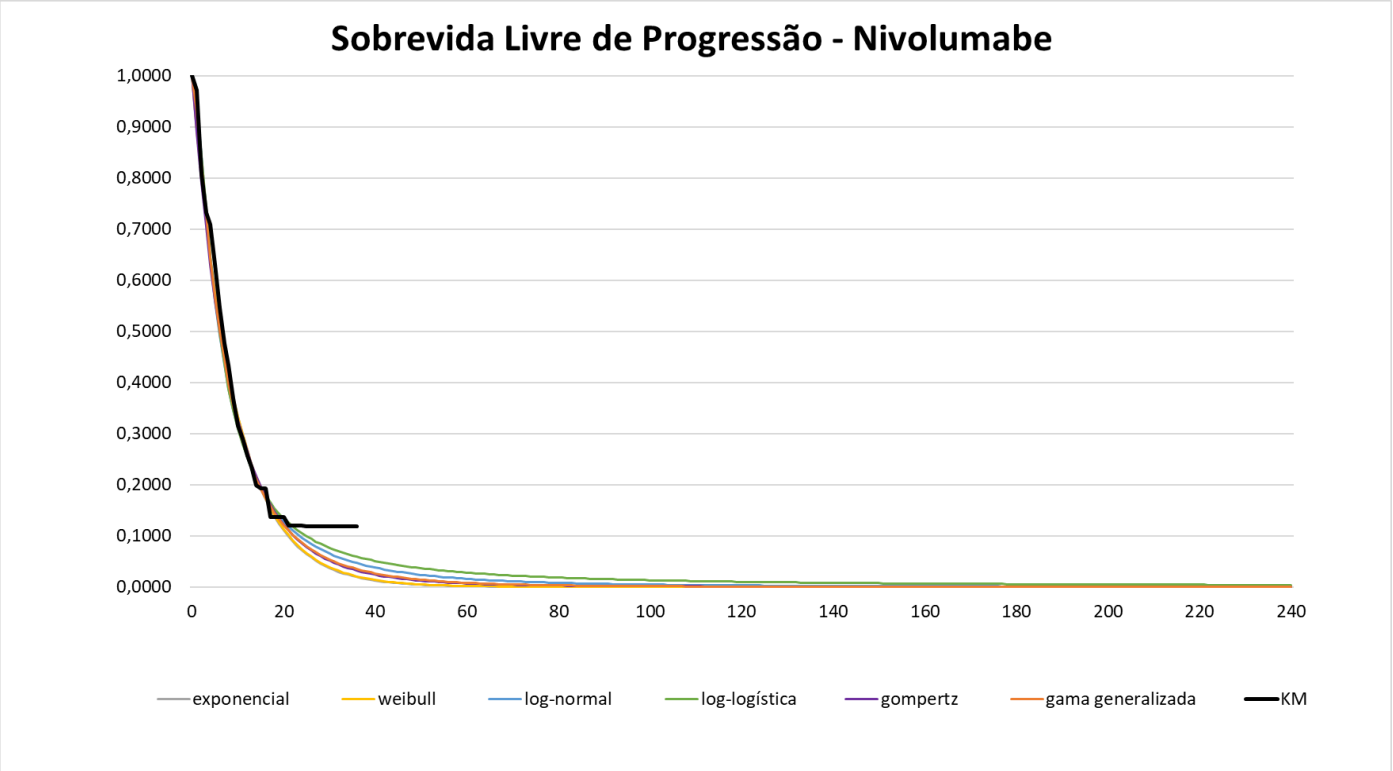

Figura A5. Curvas de extrapolação para nivolumabe+QT para sobrevida livre de progressão.

Fonte: Elaboração própria.

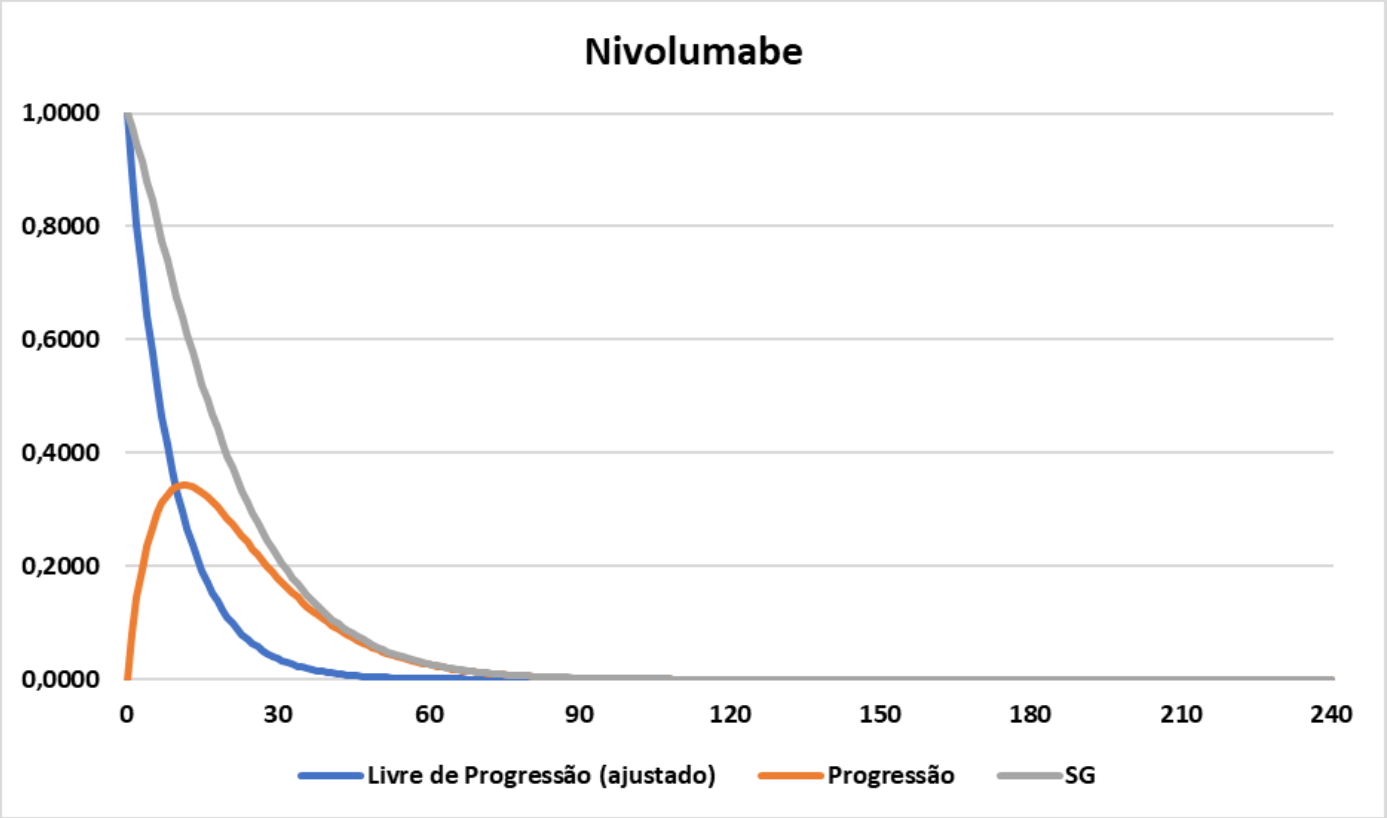

Figura A6. Curvas de extrapolação para nivolumabe+QT.

Fonte: Elaboração própria.

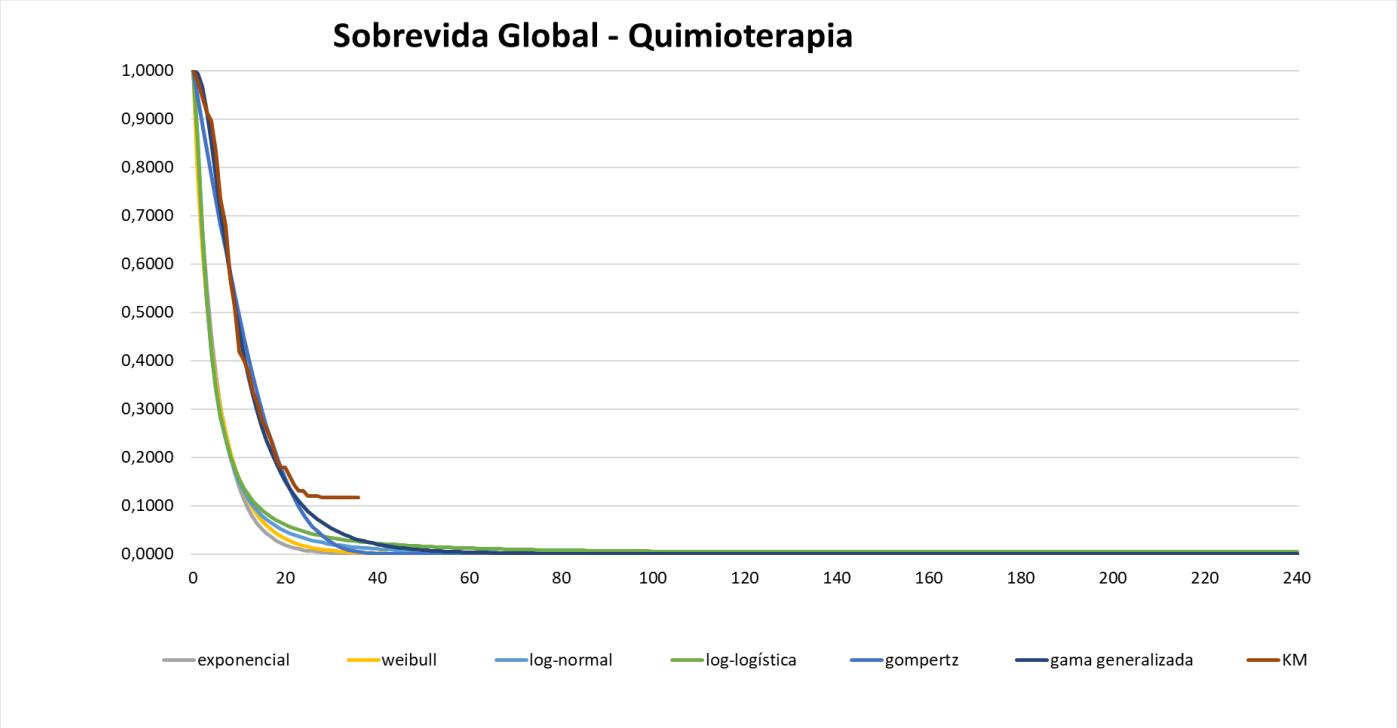

Figura A7. Curvas de extrapolação para quimioterapia para sobrevida global.

Fonte: Elaboração própria.

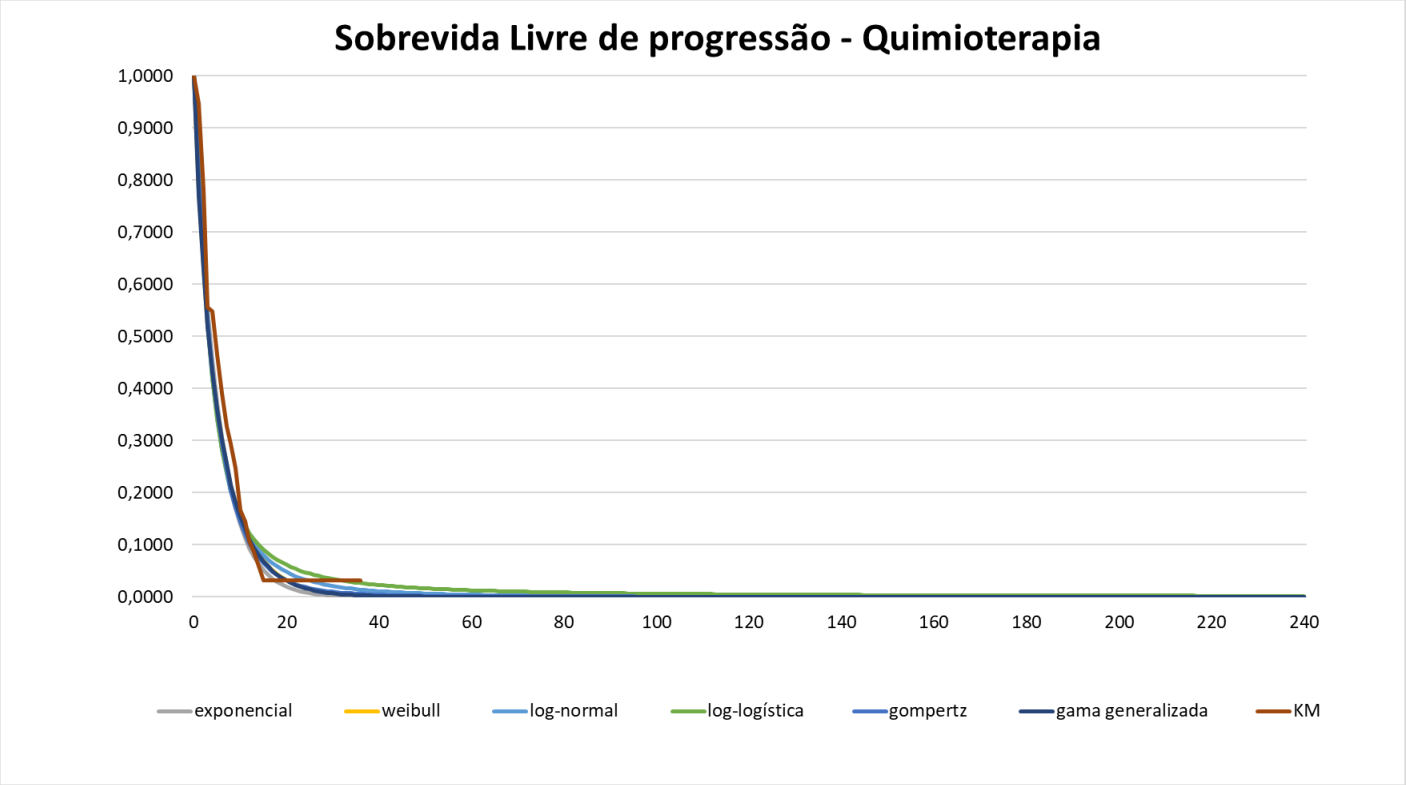

Figura A8. Curvas de extrapolação para quimioterapia para sobrevida livre de progressão.

Fonte: Elaboração própria.

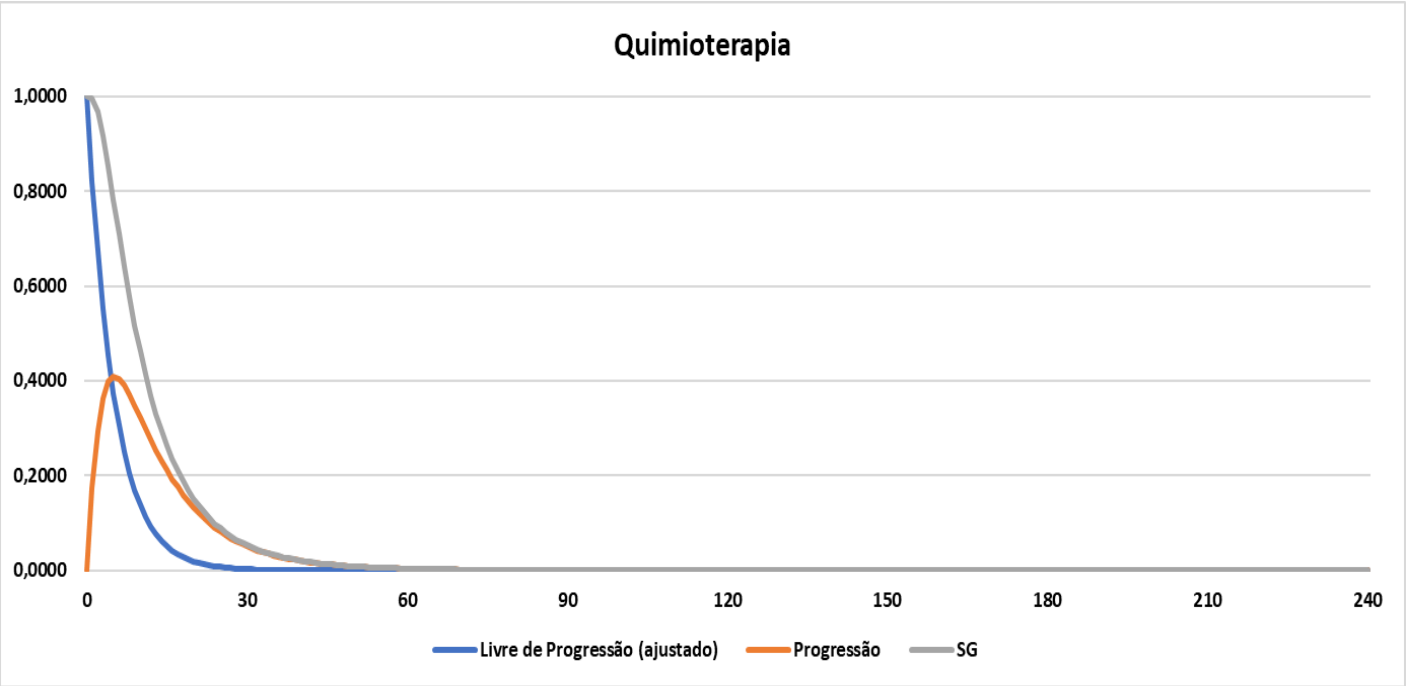

Figura A9. Curvas de extrapolação para quimioterapia.

Fonte: Elaboração própria.

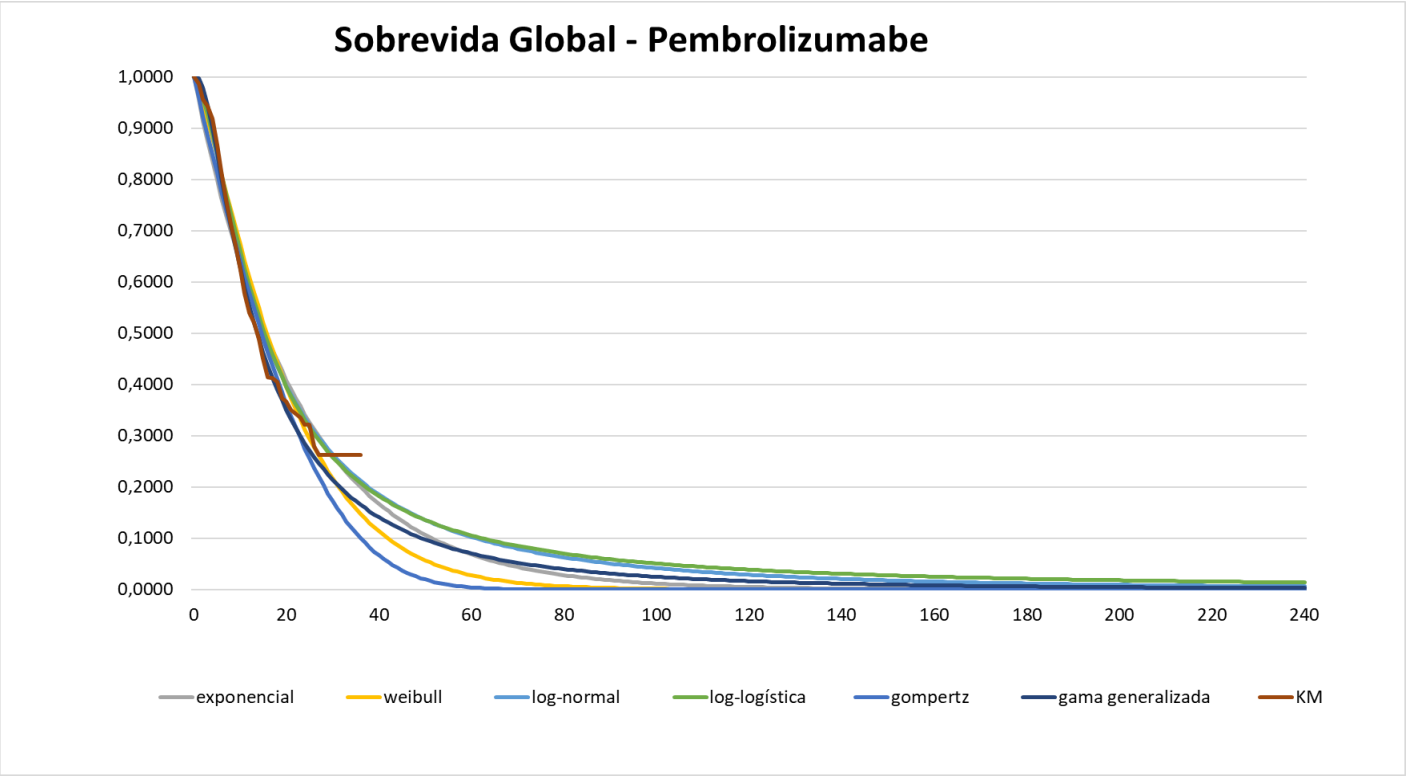

Figura A10. Curvas de extrapolação para pembrolizumabe+QT para sobrevida global.

Fonte: Elaboração própria.

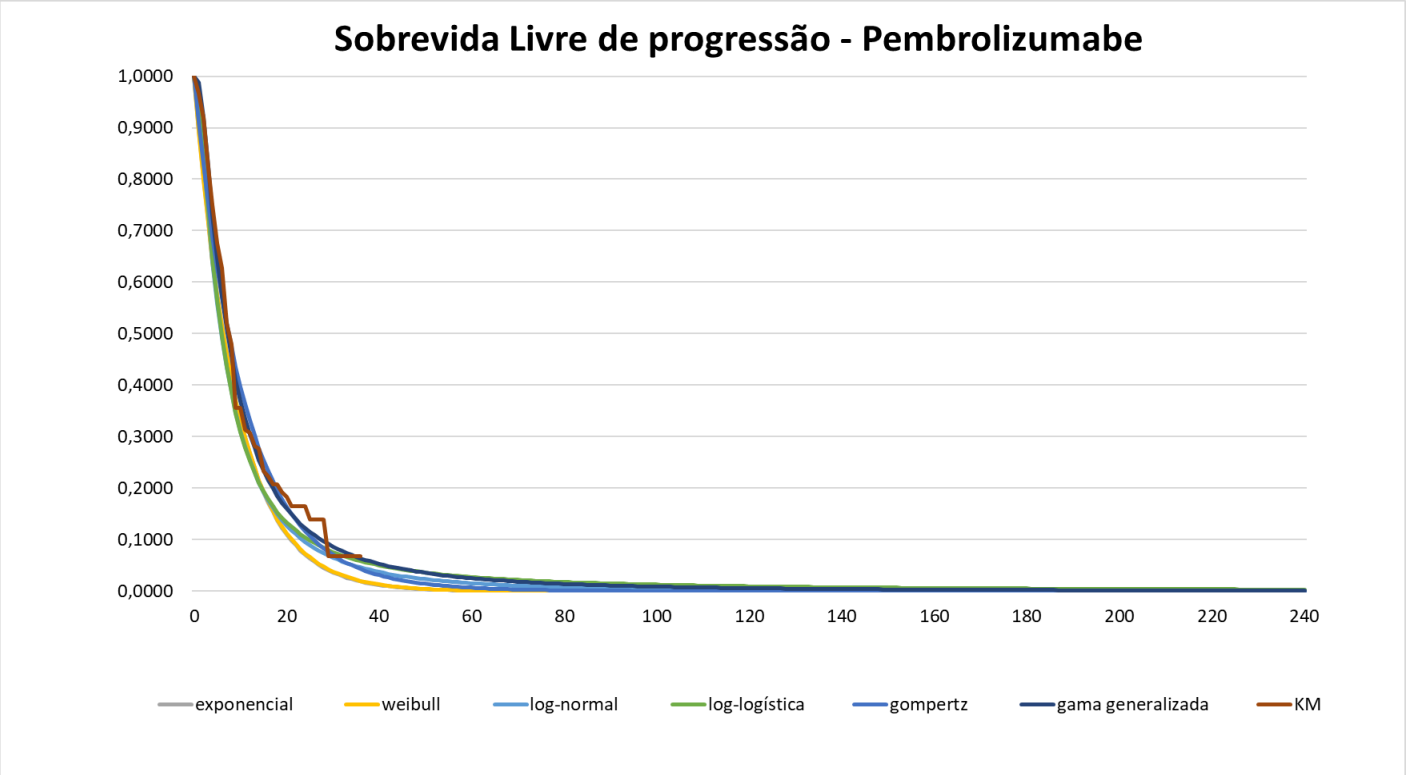

Figura A11. Curvas de extrapolação para pembrolizumabe+QT para sobrevida livre de progressão.

Fonte: Elaboração própria.

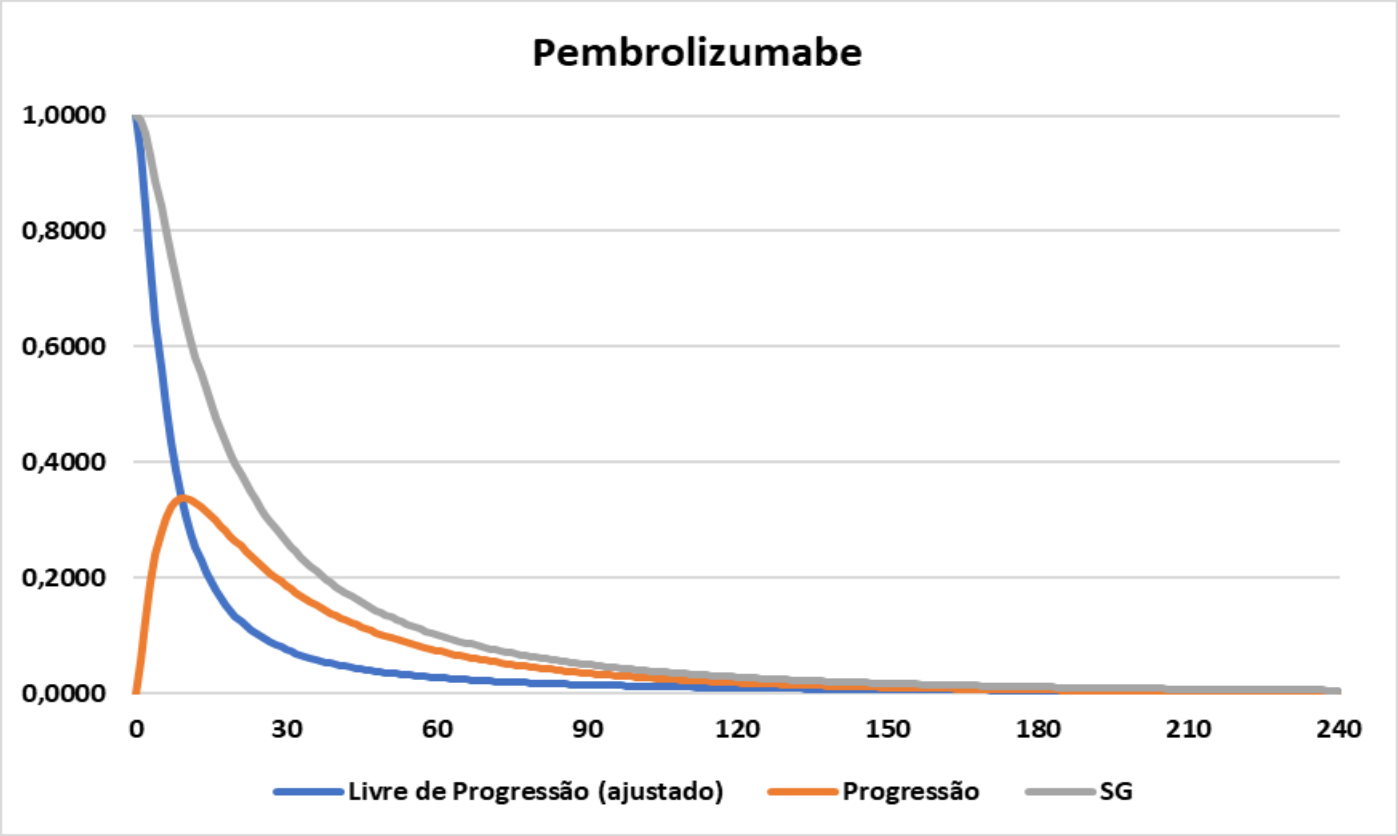

Figura A12. Curvas de extrapolação para pembrolizumabe+QT.

Fonte: Elaboração própria.

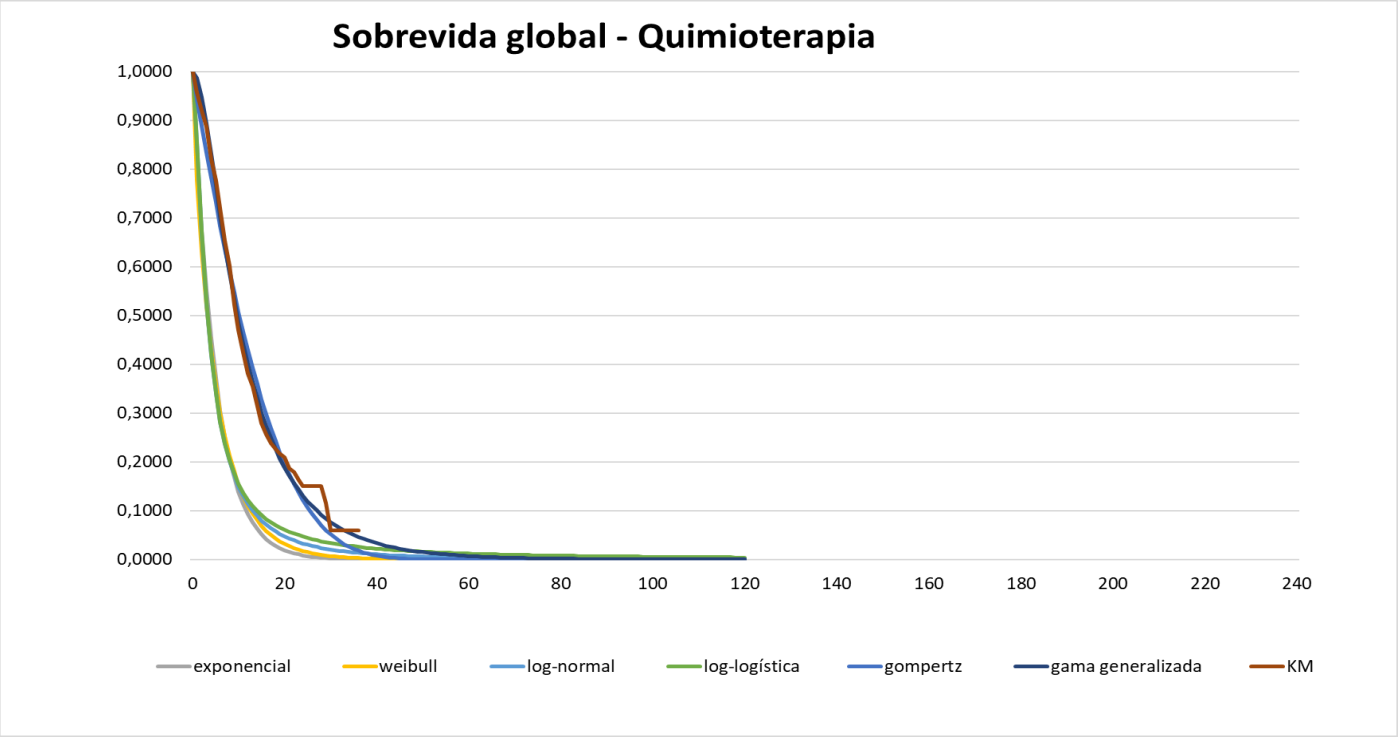

Figura A13. Curvas de extrapolação para quimioterapia para sobrevida global

Fonte: Elaboração própria.

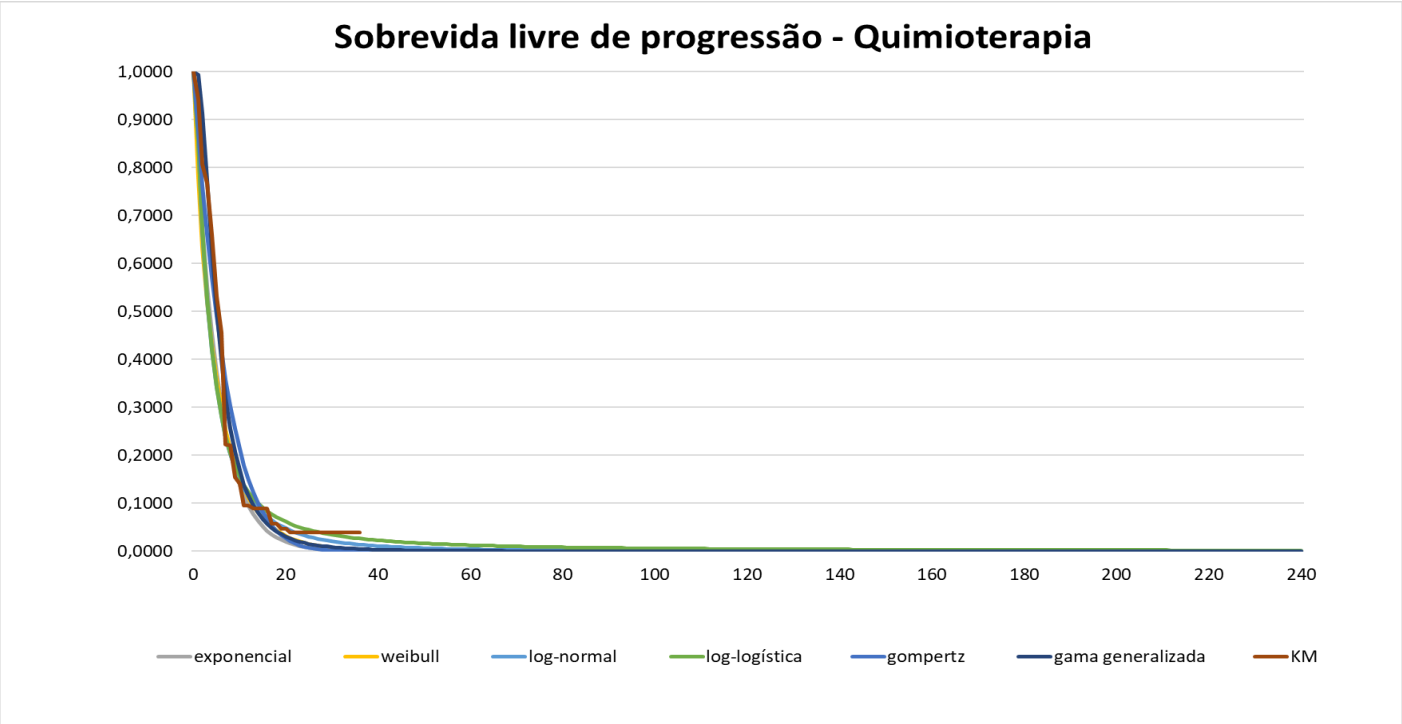

Figura A14. Curvas de extrapolação para quimioterapia para sobrevida livre de progressão

Fonte: Elaboração própria.

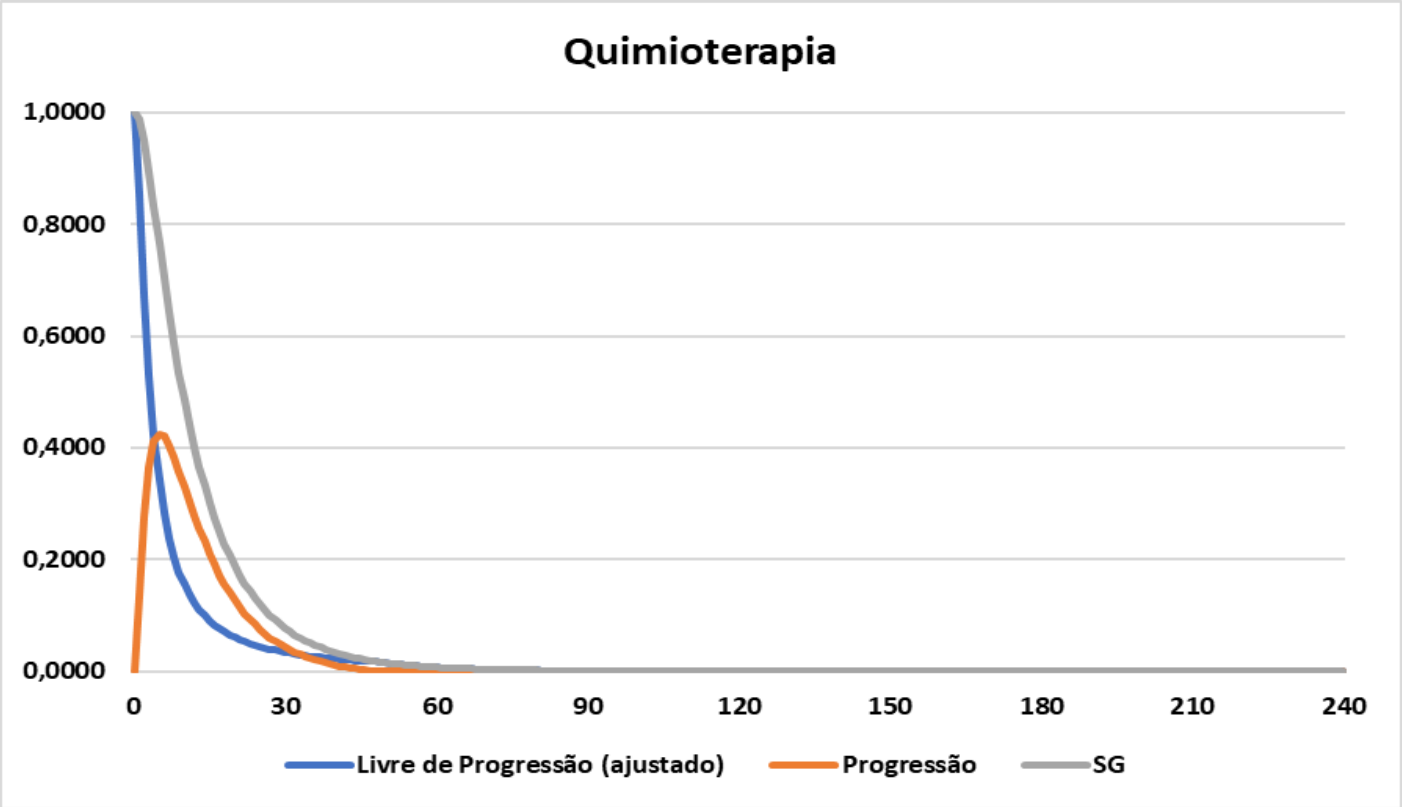

Figura A15. Curvas de extrapolação para quimioterapia.

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 10 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

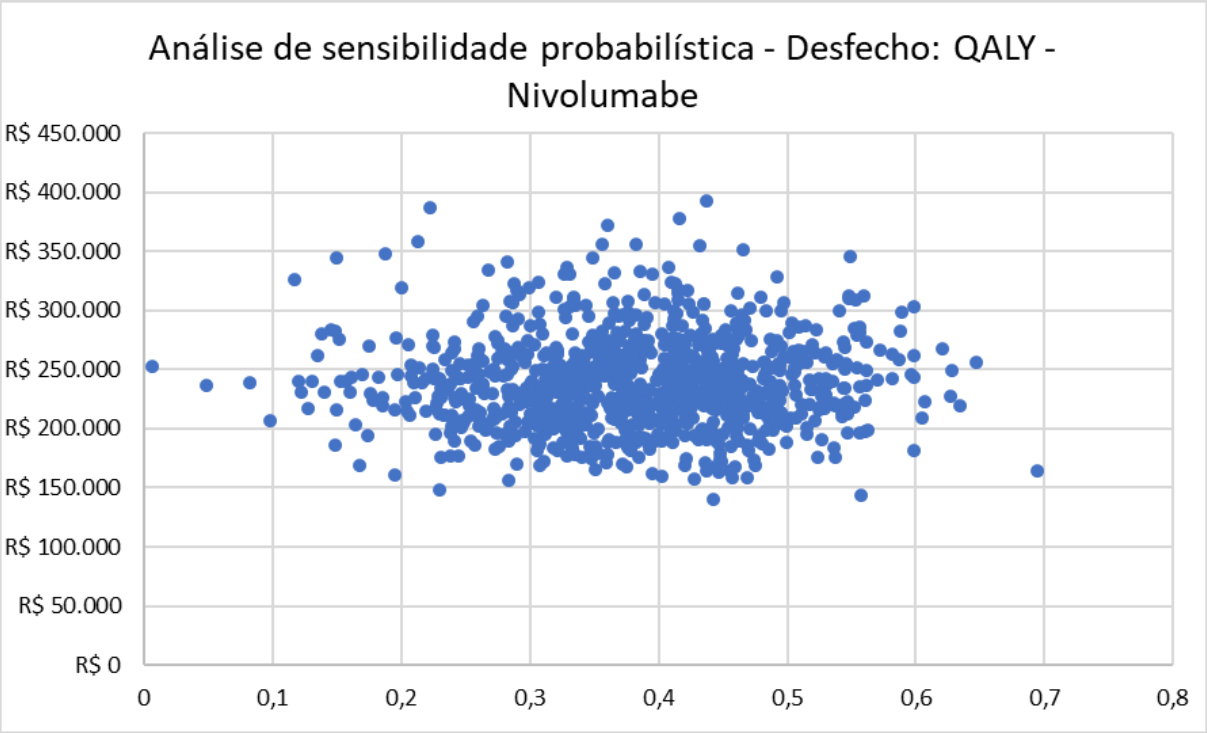

Figura A16. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística nivolumabe+QT versus QT (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).

Fonte: Elaboração própria.

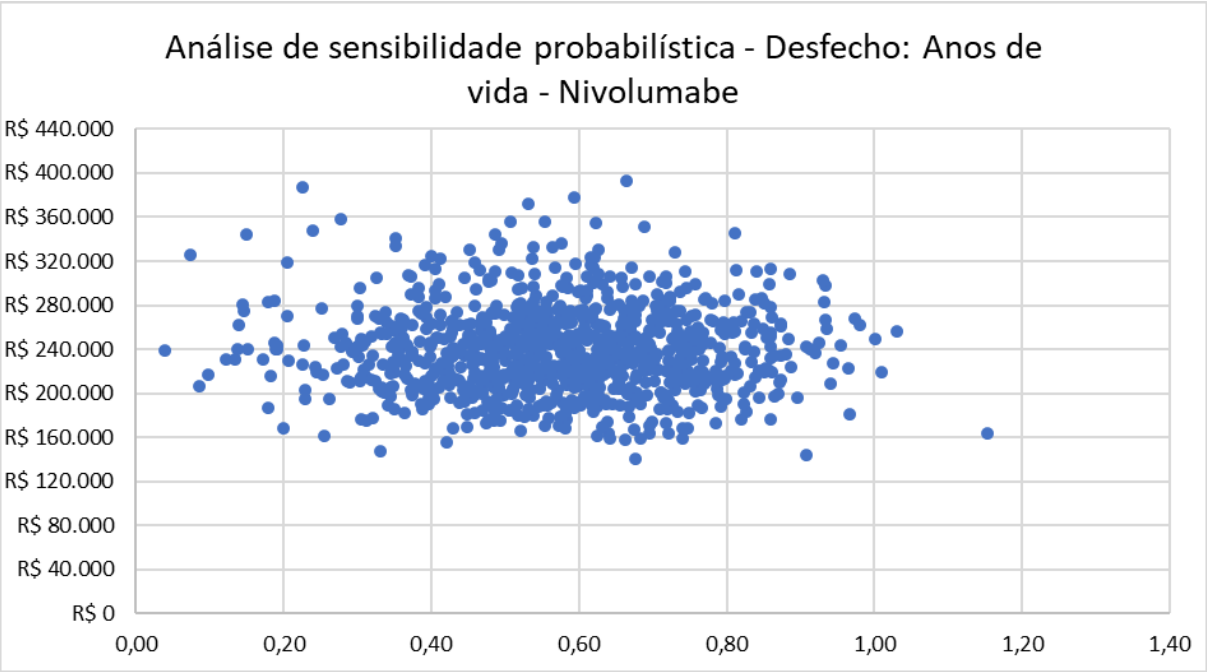

Figura A17. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística nivolumabe+QT versus QT (desfecho: anos de vida - AV).

Fonte: Elaboração própria.

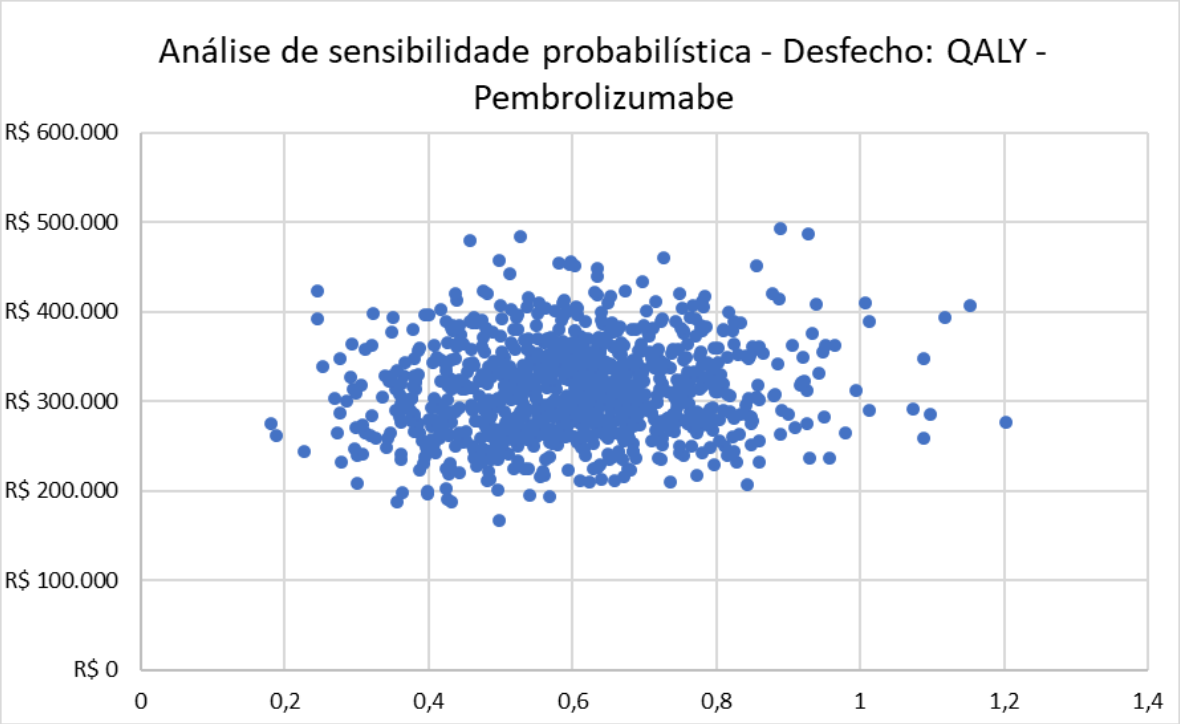

Figura A18. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística pembrolizumabe+QT versus QT (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).

Fonte: Elaboração própria.

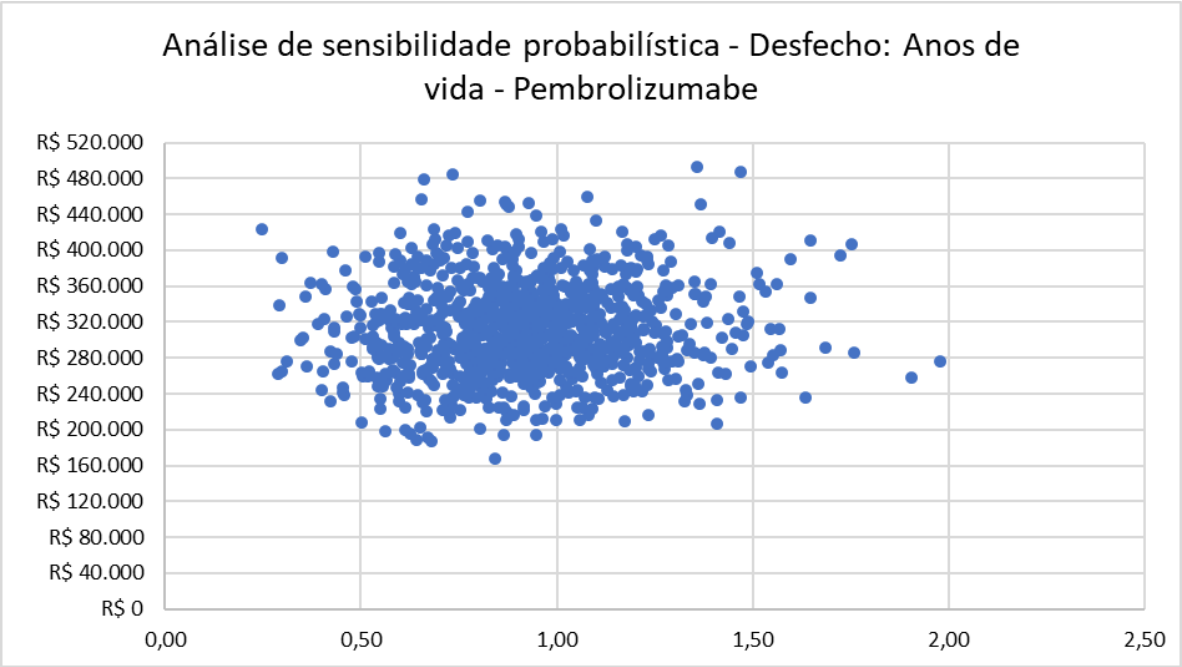

Figura A19. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística pembrolizumabe +QT versus QT (desfecho: anos de vida - AV).

Fonte: Elaboração própria.

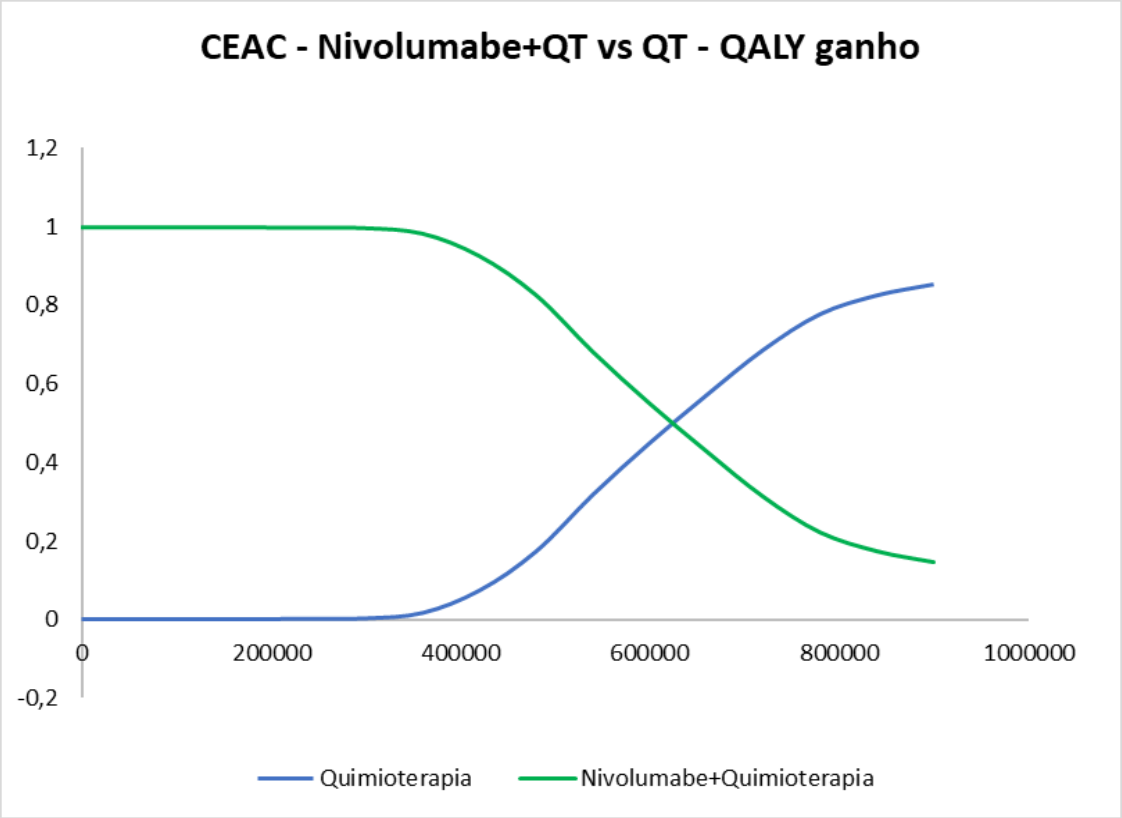

Figura A20. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY – Pembrolizumabe+QT vs QT).

Fonte: Elaboração própria.

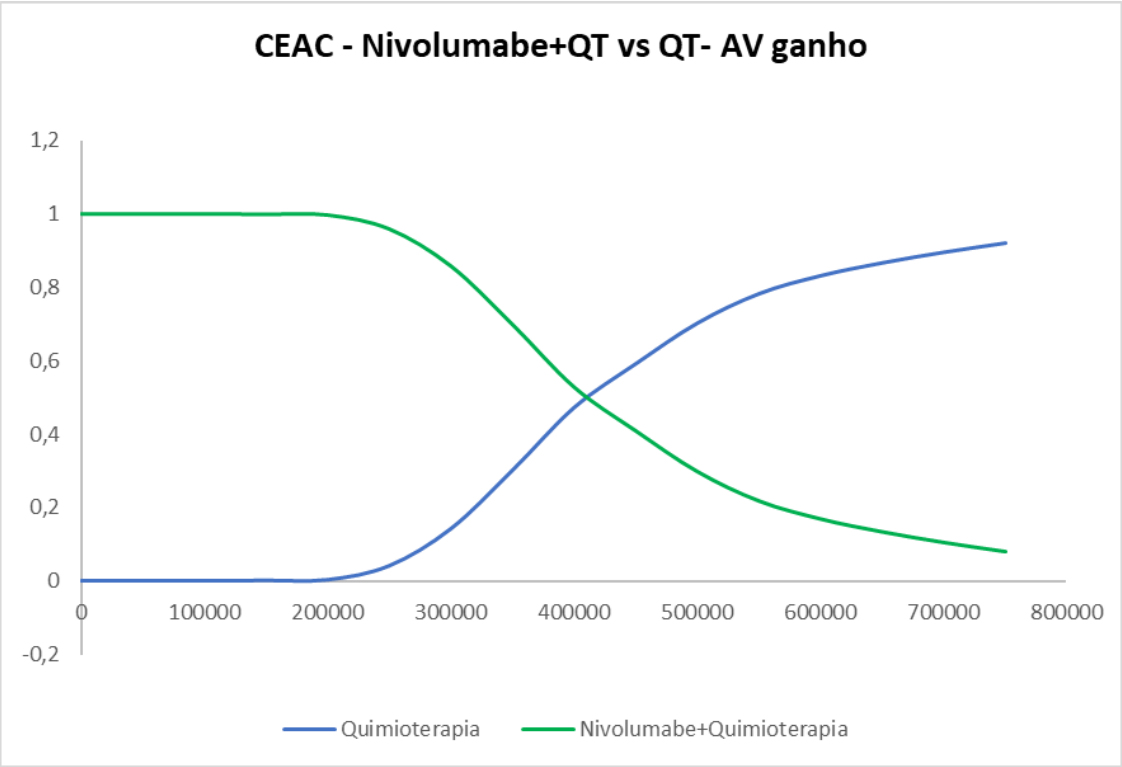

Figura A21. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ganho– Nivolumabe+QT vs QT).

Fonte: Elaboração própria.

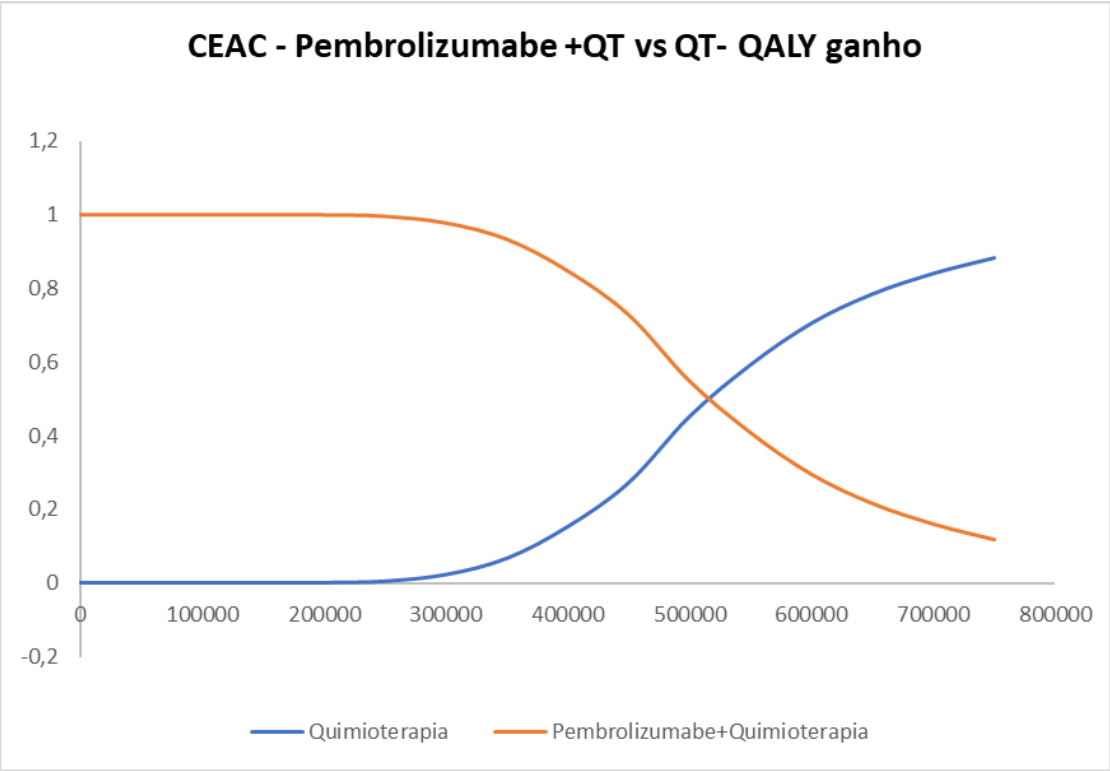

Figura A22. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY – Pembrolizumabe+QT vs QT).

Fonte: Elaboração própria.

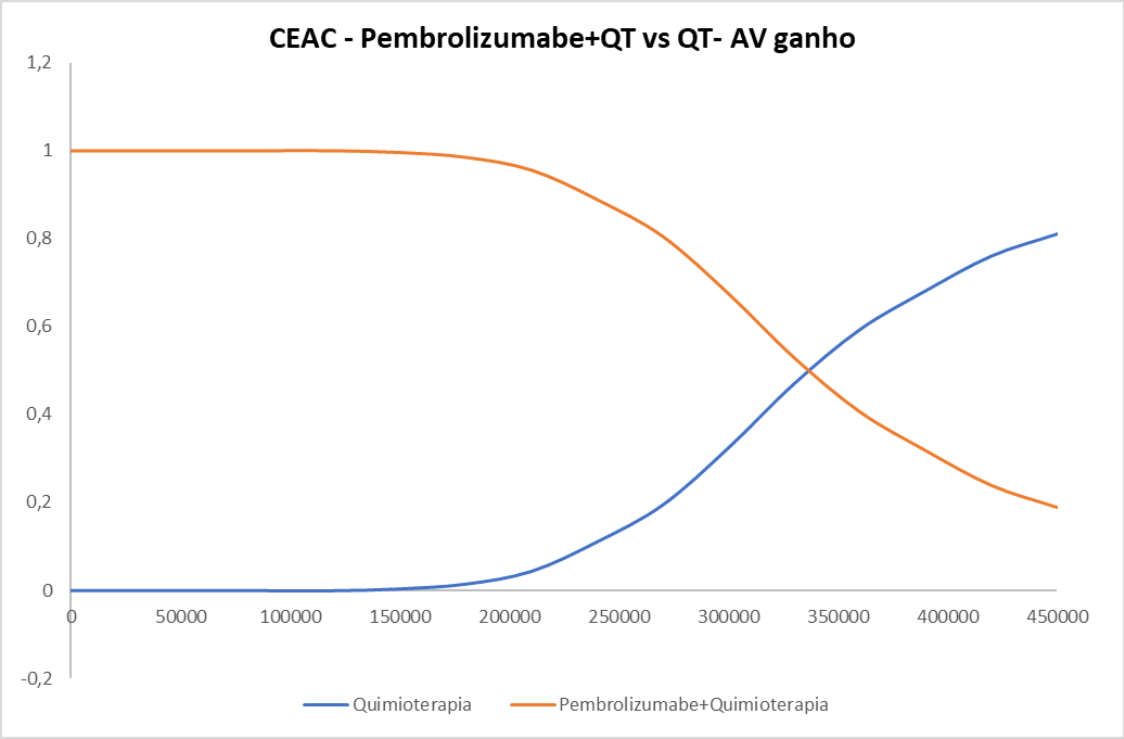

Figura A23. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ganho– Pembrolizumabe+QT vs QT).

Fonte: Elaboração própria.

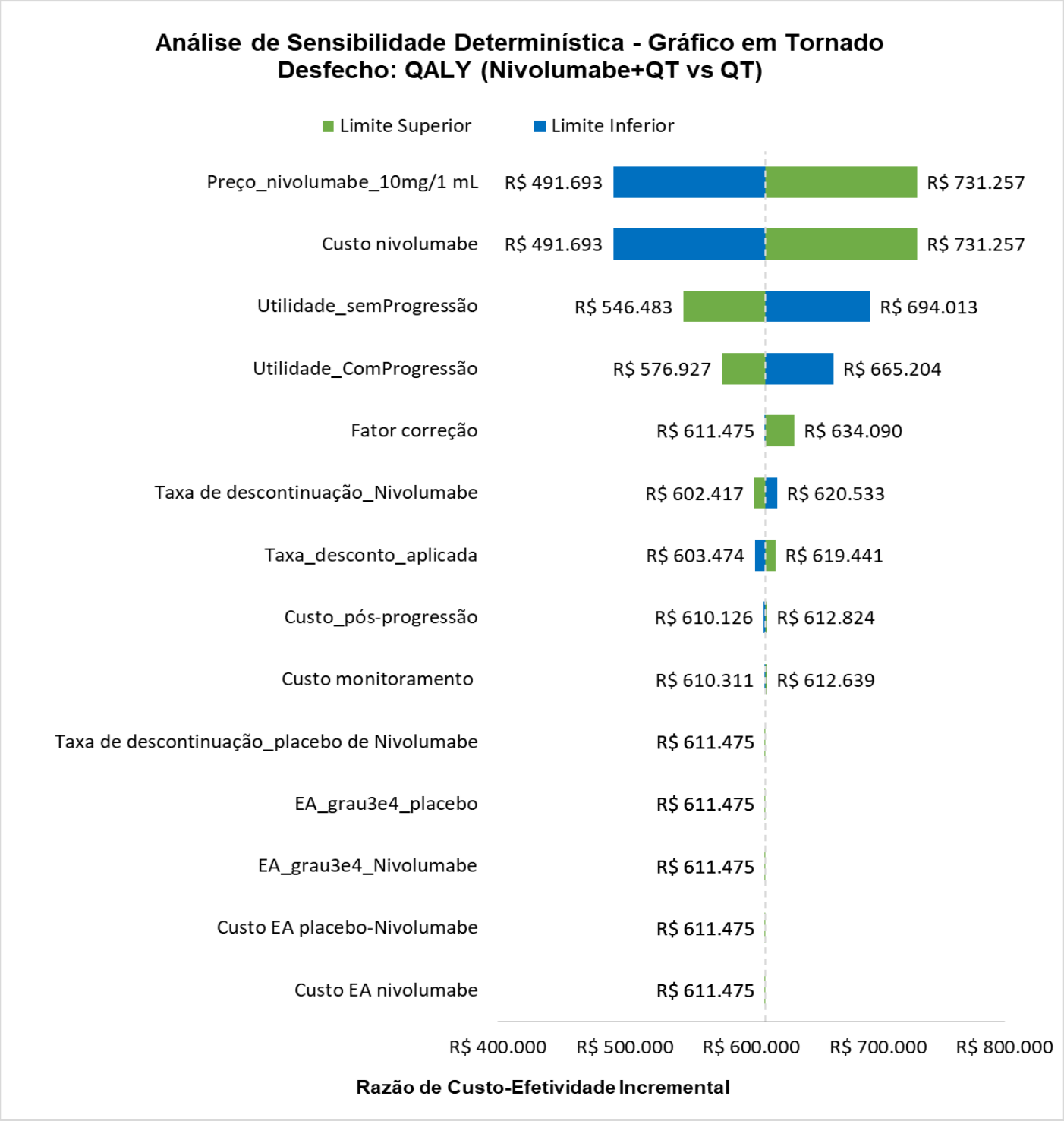

Figura A24. Diagramas de tornado para nivolumabe+QT vs QT (desfecho: QALY ganho).

Fonte: Elaboração própria.

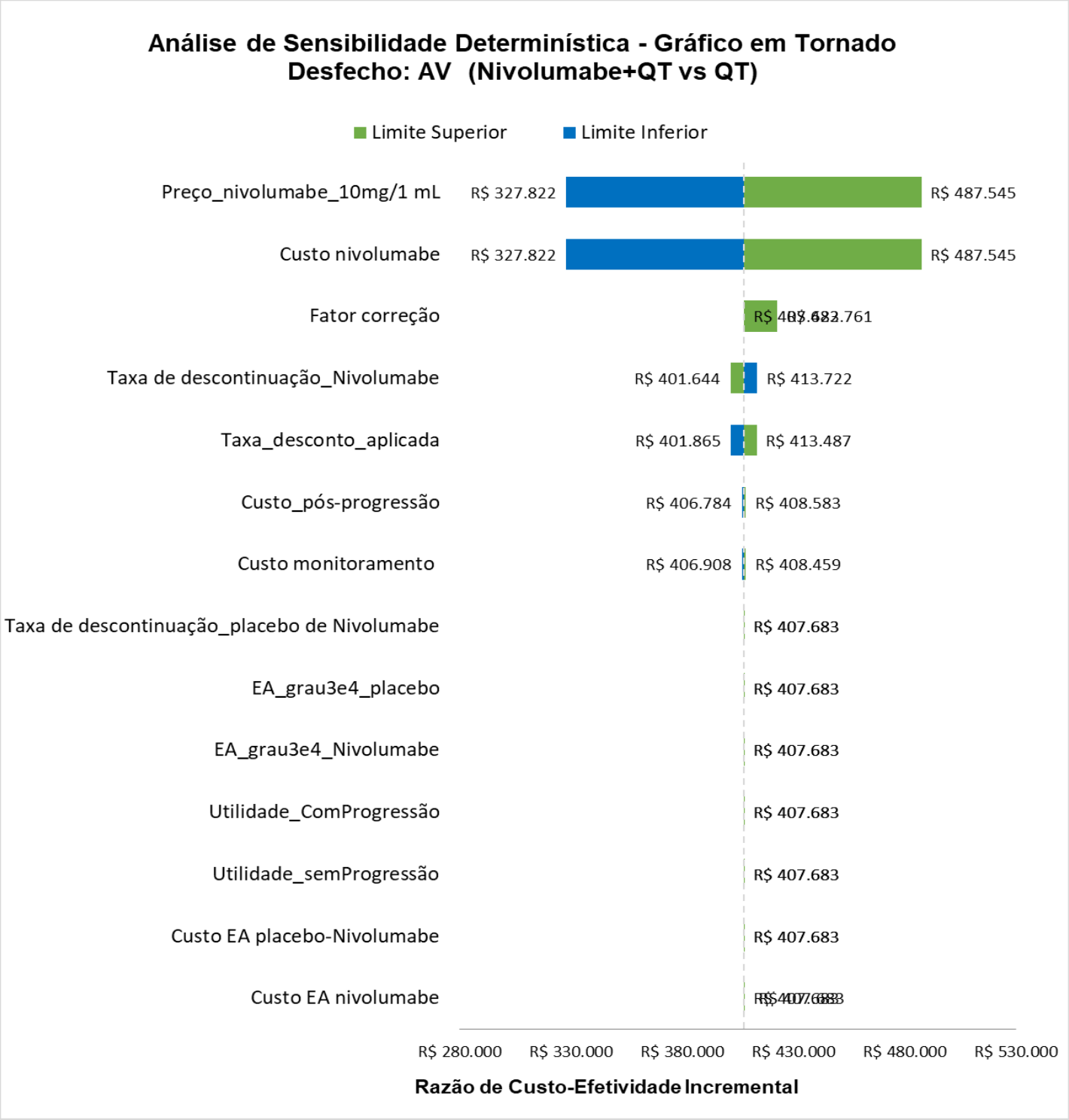

Figura A25. Diagramas de tornado para nivolumabe+QT vs QT (desfecho: AV ganho).

Fonte: Elaboração própria.

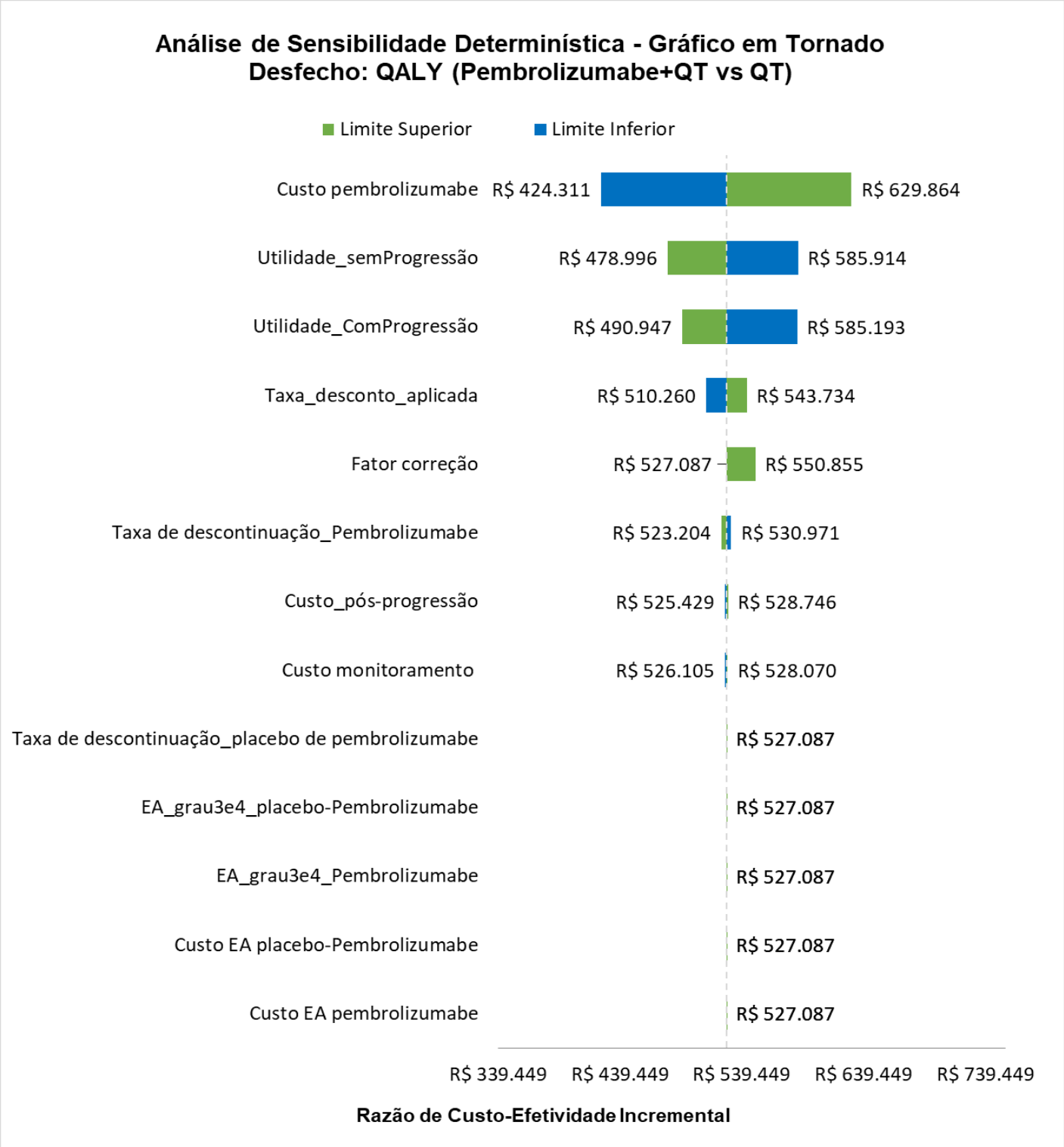

Figura A26. Diagramas de tornado para pembrolizumabe+QT vs QT (desfecho: QALY ganho).

Fonte: Elaboração própria.

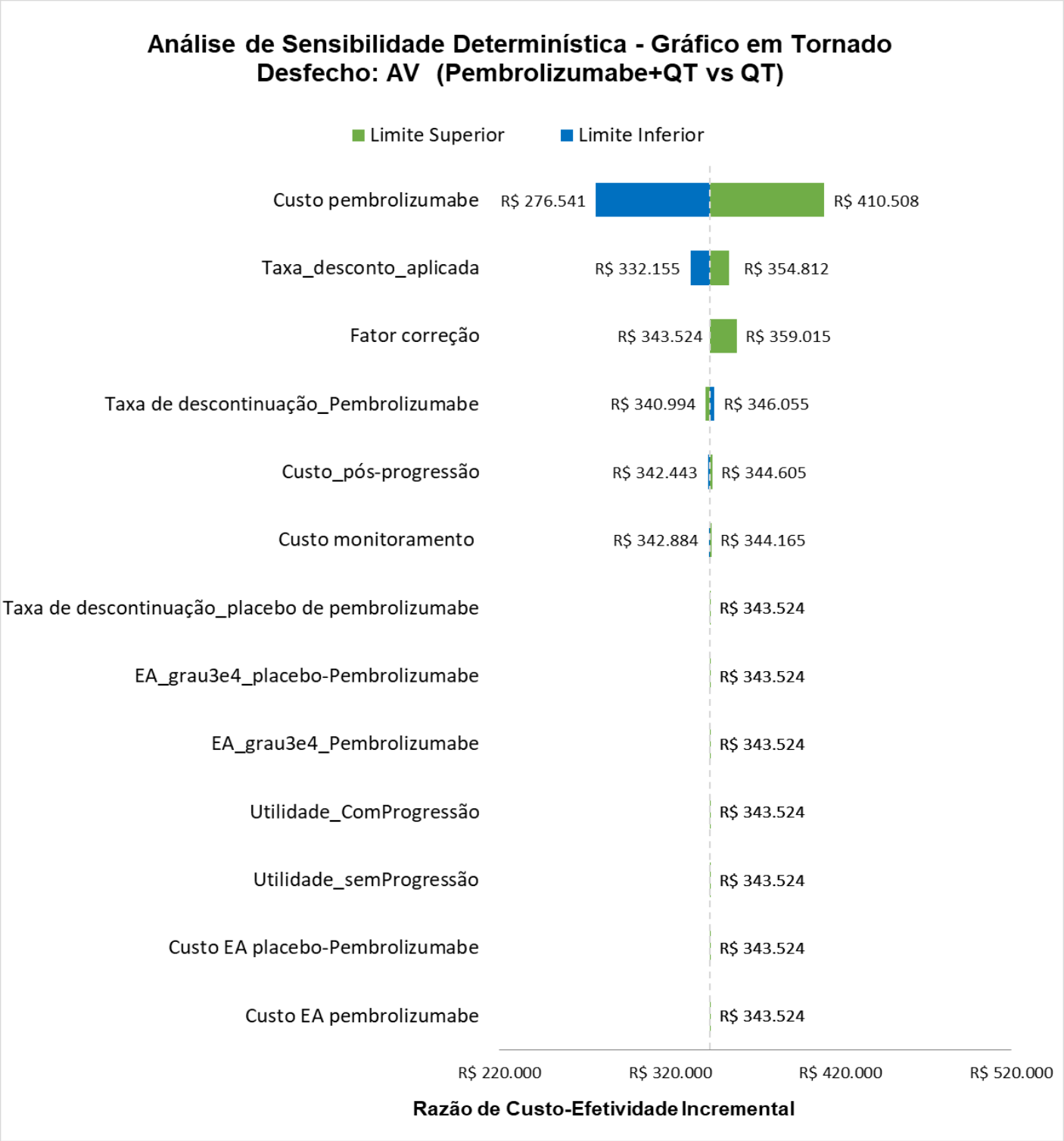

Figura A27. Diagramas de tornado para pembrolizumabe+QT vs QT (desfecho: AV ganho).

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 11 – Redução do preço da tecnologia com base no limiar da análise de custo-efetividade

Tabela A4. Redução do preço da tecnologia e resultados da análise de custo-efetividade.

Porcentagem	Nivolumabe				Pembrolizumabe		
	Preço do frasco 4 mL (R$)	Preço do frasco 10 mL (R$)	RCEI QALY ganho (R$)	RCEI AV ganho (R$)	Preço do frasco (R$)	RCEI QALY ganho (R$)	RCEI AV ganho (R$)
100%	2.574,63	6.436,58	611.474,89	407.683,35	14.317,04	527.087,40	343.524,37
99%	2.548,88	6.372,21	605.485,79	403.690,28	14.173,87	521.948,57	340.175,18
98%	2.523,14	6.307,84	599.496,68	399.697,22	14.030,70	516.809,74	336.826,00
97%	2.497,39	6.243,48	593.507,57	395.704,15	13.887,53	511.670,91	333.476,81
96%	2.471,64	6.179,11	587.518,46	391.711,08	13.744,36	506.532,08	330.127,63
95%	2.445,90	6.114,75	581.529,35	387.718,02	13.601,19	501.393,25	326.778,45
94%	2.420,15	6.050,38	575.540,24	383.724,95	13.458,02	496.254,42	323.429,26
93%	2.394,41	5.986,01	569.551,13	379.731,88	13.314,85	491.115,59	320.080,08
92%	2.368,66	5.921,65	563.562,02	375.738,82	13.171,68	485.976,76	316.730,89
91%	2.342,91	5.857,28	557.572,91	371.745,75	13.028,51	480.837,93	313.381,71
90%	2.317,17	5.792,92	551.583,81	367.752,68	12.885,34	475.699,10	310.032,52
89%	2.291,42	5.728,55	545.594,70	363.759,62	12.742,17	470.560,27	306.683,34
88%	2.265,67	5.664,19	539.605,59	359.766,55	12.599,00	465.421,44	303.334,15
87%	2.239,93	5.599,82	533.616,48	355.773,48	12.455,82	460.282,62	299.984,97
86%	2.214,18	5.535,45	527.627,37	351.780,42	12.312,65	455.143,79	296.635,78
85%	2.188,44	5.471,09	521.638,26	347.787,35	12.169,48	450.004,96	293.286,60
84%	2.162,69	5.406,72	515.649,15	343.794,28	12.026,31	444.866,13	289.937,41
83%	2.136,94	5.342,36	509.660,04	339.801,22	11.883,14	439.727,30	286.588,23
82%	2.111,20	5.277,99	503.670,93	335.808,15	11.739,97	434.588,47	283.239,04
81%	2.085,45	5.213,63	497.681,83	331.815,08	11.596,80	429.449,64	279.889,86
80%	2.059,70	5.149,26	491.692,72	327.822,02	11.453,63	424.310,81	276.540,67
79%	2.033,96	5.084,89	485.703,61	323.828,95	11.310,46	419.171,98	273.191,49
78%	2.008,21	5.020,53	479.714,50	319.835,88	11.167,29	414.033,15	269.842,30
77%	1.982,47	4.956,16	473.725,39	315.842,82	11.024,12	408.894,32	266.493,12
76%	1.956,72	4.891,80	467.736,28	311.849,75	10.880,95	403.755,49	263.143,93
75%	1.930,97	4.827,43	461.747,17	307.856,68	10.737,78	398.616,66	259.794,75
74%	1.905,23	4.763,07	455.758,06	303.863,62	10.594,61	393.477,83	256.445,56
73%	1.879,48	4.698,70	449.768,96	299.870,55	10.451,44	388.339,00	253.096,38

72%	1.853,73	4.634,33	443.779,85	295.877,48	10.308,27	383.200,17	249.747,19
71%	1.827,99	4.569,97	437.790,74	291.884,42	10.165,10	378.061,34	246.398,01
70%	1.802,24	4.505,60	431.801,63	287.891,35	10.021,93	372.922,51	243.048,82
69%	1.776,49	4.441,24	425.812,52	283.898,29	9.878,76	367.783,68	239.699,64
68%	1.750,75	4.376,87	419.823,41	279.905,22	9.735,59	362.644,85	236.350,45
67%	1.725,00	4.312,51	413.834,30	275.912,15	9.592,42	357.506,02	233.001,27
66%	1.699,26	4.248,14	407.845,19	271.919,09	9.449,25	352.367,19	229.652,08
65%	1.673,51	4.183,77	401.856,08	267.926,02	9.306,08	347.228,37	226.302,90
64%	1.647,76	4.119,41	395.866,98	263.932,95	9.162,91	342.089,54	222.953,71
63%	1.622,02	4.055,04	389.877,87	259.939,89	9.019,74	336.950,71	219.604,53
62%	1.596,27	3.990,68	383.888,76	255.946,82	8.876,56	331.811,88	216.255,34
61%	1.570,52	3.926,31	377.899,65	251.953,75	8.733,39	326.673,05	212.906,16
60%	1.544,78	3.861,95	371.910,54	247.960,69	8.590,22	321.534,22	209.556,97
59%	1.519,03	3.797,58	365.921,43	243.967,62	8.447,05	316.395,39	206.207,79
58%	1.493,29	3.733,21	359.932,32	239.974,55	8.303,88	311.256,56	202.858,60
57%	1.467,54	3.668,85	353.943,21	235.981,49	8.160,71	306.117,73	199.509,42
56%	1.441,79	3.604,48	347.954,10	231.988,42	8.017,54	300.978,90	196.160,23
55%	1.416,05	3.540,12	341.965,00	227.995,35	7.874,37	295.840,07	192.811,05
54%	1.390,30	3.475,75	335.975,89	224.002,29	7.731,20	290.701,24	189.461,86
53%	1.364,55	3.411,38	329.986,78	220.009,22	7.588,03	285.562,41	186.112,68
52%	1.338,81	3.347,02	323.997,67	216.016,15	7.444,86	280.423,58	182.763,49
51%	1.313,06	3.282,65	318.008,56	212.023,09	7.301,69	275.284,75	179.414,31
50%	1.287,32	3.218,29	312.019,45	208.030,02	7.158,52	270.145,92	176.065,12
49%	1.261,57	3.153,92	306.030,34	204.036,95	7.015,35	265.007,09	172.715,94
48%	1.235,82	3.089,56	300.041,23	200.043,89	6.872,18	259.868,26	169.366,75
47%	1.210,08	3.025,19	294.052,12	196.050,82	6.729,01	254.729,43	166.017,57
46%	1.184,33	2.960,82	288.063,02	192.057,75	6.585,84	249.590,60	162.668,38
45%	1.158,58	2.896,46	282.073,91	188.064,69	6.442,67	244.451,77	159.319,20
44%	1.132,84	2.832,09	276.084,80	184.071,62	6.299,50	239.312,94	155.970,01
43%	1.107,09	2.767,73	270.095,69	180.078,55	6.156,33	234.174,12	152.620,83
42%	1.081,34	2.703,36	264.106,58	176.085,49	6.013,16	229.035,29	149.271,64
41%	1.055,60	2.639,00	258.117,47	172.092,42	5.869,99	223.896,46	145.922,46
40%	1.029,85	2.574,63	252.128,36	168.099,35	5.726,82	218.757,63	142.573,27
39%	1.004,11	2.510,26	246.139,25	164.106,29	5.583,65	213.618,80	139.224,09
38%	978,36	2.445,90	240.150,14	160.113,22	5.440,48	208.479,97	135.874,90
37%	952,61	2.381,53	234.161,04	156.120,15	5.297,30	203.341,14	132.525,72
36%	926,87	2.317,17	228.171,93	152.127,09	5.154,13	198.202,31	129.176,53

35%	901,12	2.252,80	222.182,82	148.134,02	5.010,96	193.063,48	125.827,35
34%	875,37	2.188,44	216.193,71	144.140,96	4.867,79	187.924,65	122.478,16
33%	849,63	2.124,07	210.204,60	140.147,89	4.724,62	182.785,82	119.128,98
32%	823,88	2.059,70	204.215,49	136.154,82	4.581,45	177.646,99	115.779,79
31%	798,14	1.995,34	198.226,38	132.161,76	4.438,28	172.508,16	112.430,61
30%	772,39	1.930,97	192.237,27	128.168,69	4.295,11	167.369,33	109.081,42
29%	746,64	1.866,61	186.248,16	124.175,62	4.151,94	162.230,50	105.732,24
28%	720,90	1.802,24	180.259,06	120.182,56	4.008,77	157.091,67	102.383,05
27%	695,15	1.737,88	174.269,95	116.189,49	3.865,60	151.952,84	99.033,87
26%	669,40	1.673,51	168.280,84	112.196,42	3.722,43	146.814,01	95.684,68
25%	643,66	1.609,14	162.291,73	108.203,36	3.579,26	141.675,18	92.335,50
24%	617,91	1.544,78	156.302,62	104.210,29	3.436,09	136.536,35	88.986,31
23%	592,16	1.480,41	150.313,51	100.217,22	3.292,92	131.397,52	85.637,13
22%	566,42	1.416,05	144.324,40	96.224,16	3.149,75	126.258,69	82.287,94
21%	540,67	1.351,68	138.335,29	92.231,09	3.006,58	121.119,87	78.938,76
20%	514,93	1.287,31	132.346,18	88.238,02	2.863,41	115.981,04	75.589,57
19%	489,18	1.222,95	126.357,08	84.244,96	2.720,24	110.842,21	72.240,39
18%	463,43	1.158,58	120.367,97	80.251,89	2.577,07	105.703,38	68.891,20
17%	437,69	1.094,22	114.378,86	76.258,82	2.433,90	100.564,55	65.542,02
16%	411,94	1.029,85	108.389,75	72.265,76	2.290,73	95.425,72	62.192,83
15%	386,19	965,49	102.400,64	68.272,69	2.147,56	90.286,89	58.843,65
14%	360,45	901,12	96.411,53	64.279,62	2.004,39	85.148,06	55.494,46
13%	334,70	836,75	90.422,42	60.286,56	1.861,22	80.009,23	52.145,28
12%	308,96	772,39	84.433,31	56.293,49	1.718,04	74.870,40	48.796,09
11%	283,21	708,02	78.444,20	52.300,42	1.574,87	69.731,57	45.446,91
10%	257,46	643,66	72.455,10	48.307,36	1.431,70	64.592,74	42.097,73
9%	231,72	579,29	66.465,99	44.314,29	1.288,53	59.453,91	38.748,54
8%	205,97	514,93	60.476,88	40.321,22	1.145,36	54.315,08	35.399,36
7%	180,22	450,56	54.487,77	36.328,16	1.002,19	49.176,25	32.050,17
6%	154,48	386,19	48.498,66	32.335,09	859,02	44.037,42	28.700,99
5%	128,73	321,83	42.509,55	28.342,02	715,85	38.898,59	25.351,80
4%	102,99	257,46	36.520,44	24.348,96	572,68	33.759,76	22.002,62
3%	77,24	193,10	30.531,33	20.355,89	429,51	28.620,93	18.653,43
2%	51,49	128,73	24.542,22	16.362,82	286,34	23.482,10	15.304,25
1%	25,75	64,37	18.553,12	12.369,76	143,17	18.343,27	11.955,06

Fonte: Elaboração própria. **Nota**: Valores em laranja se referem 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).

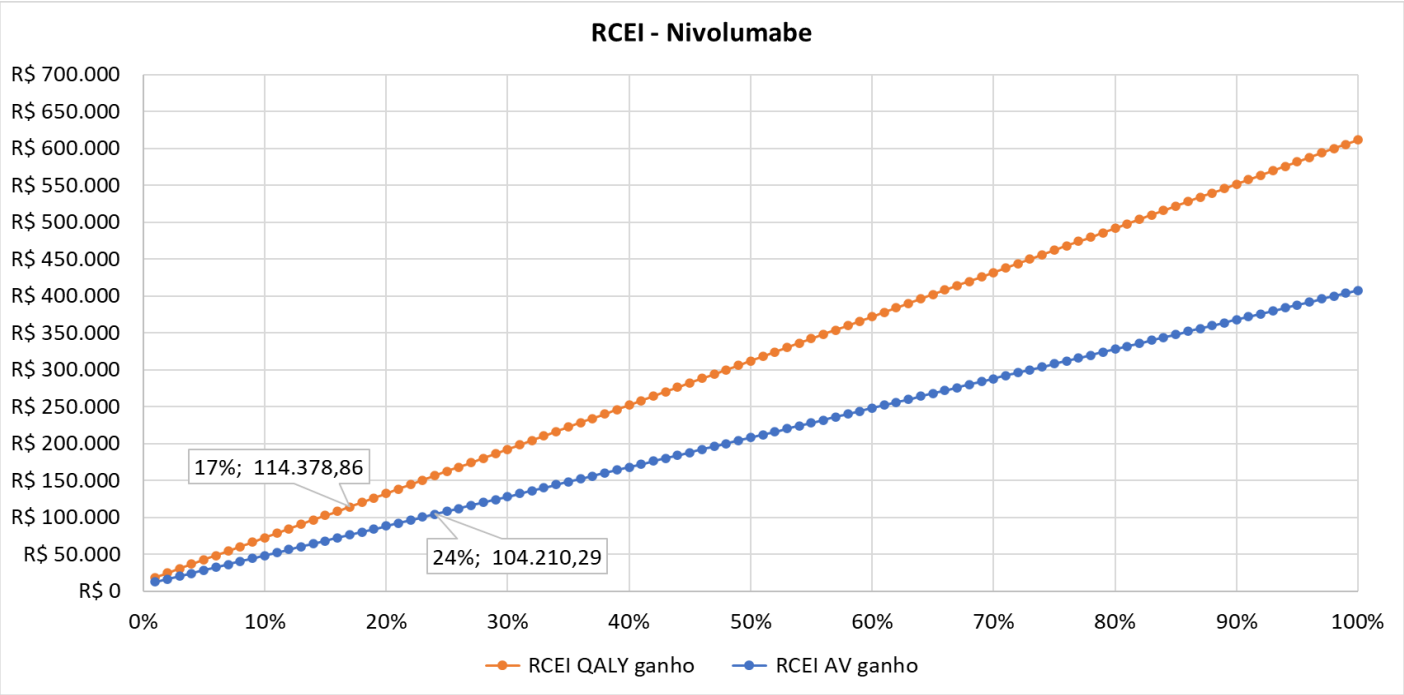

Figura A28. Análises de redução do preço da tecnologia conforme o limiar de análise de custo efetividade (Desfecho: QALY ganho)

Fonte: Elaboração própria

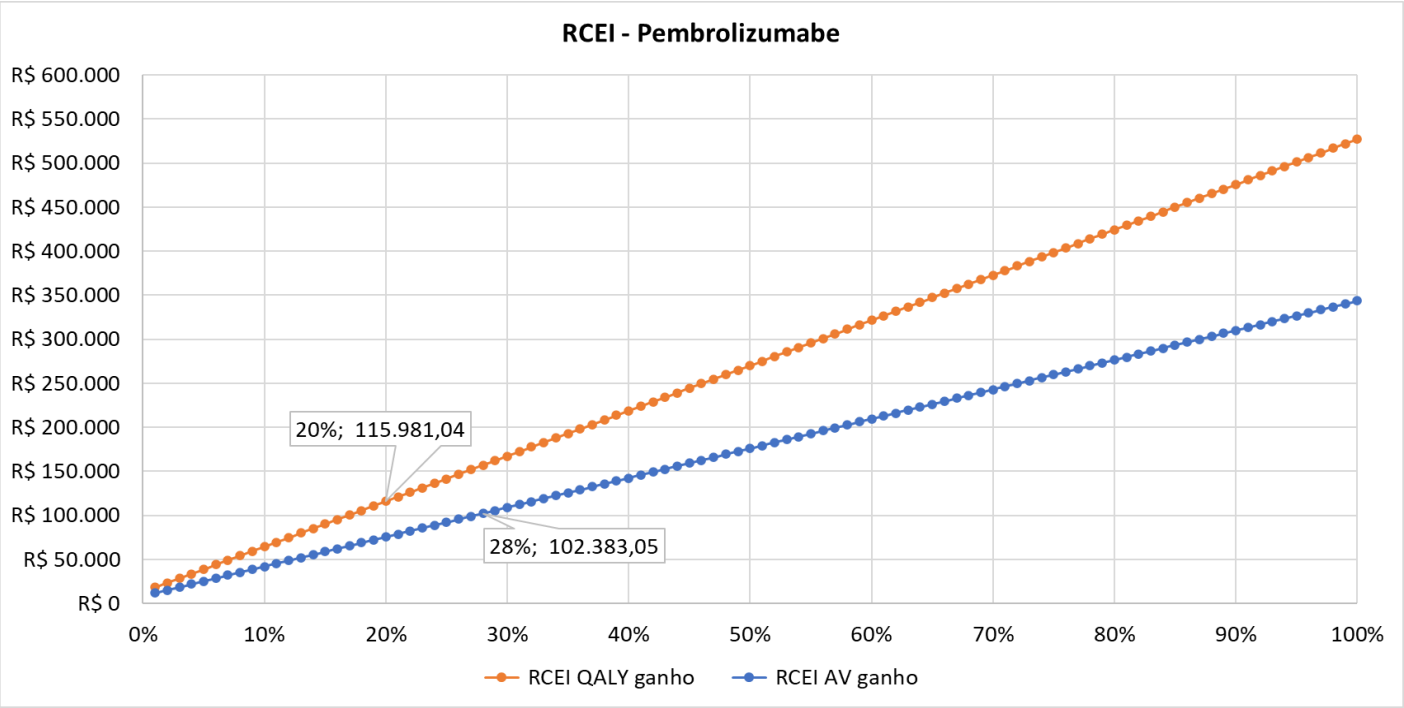

Figura A29. Análises de redução do preço da tecnologia conforme o limiar de análise de custo efetividade (Desfecho: QALY ganho)

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE 12 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário

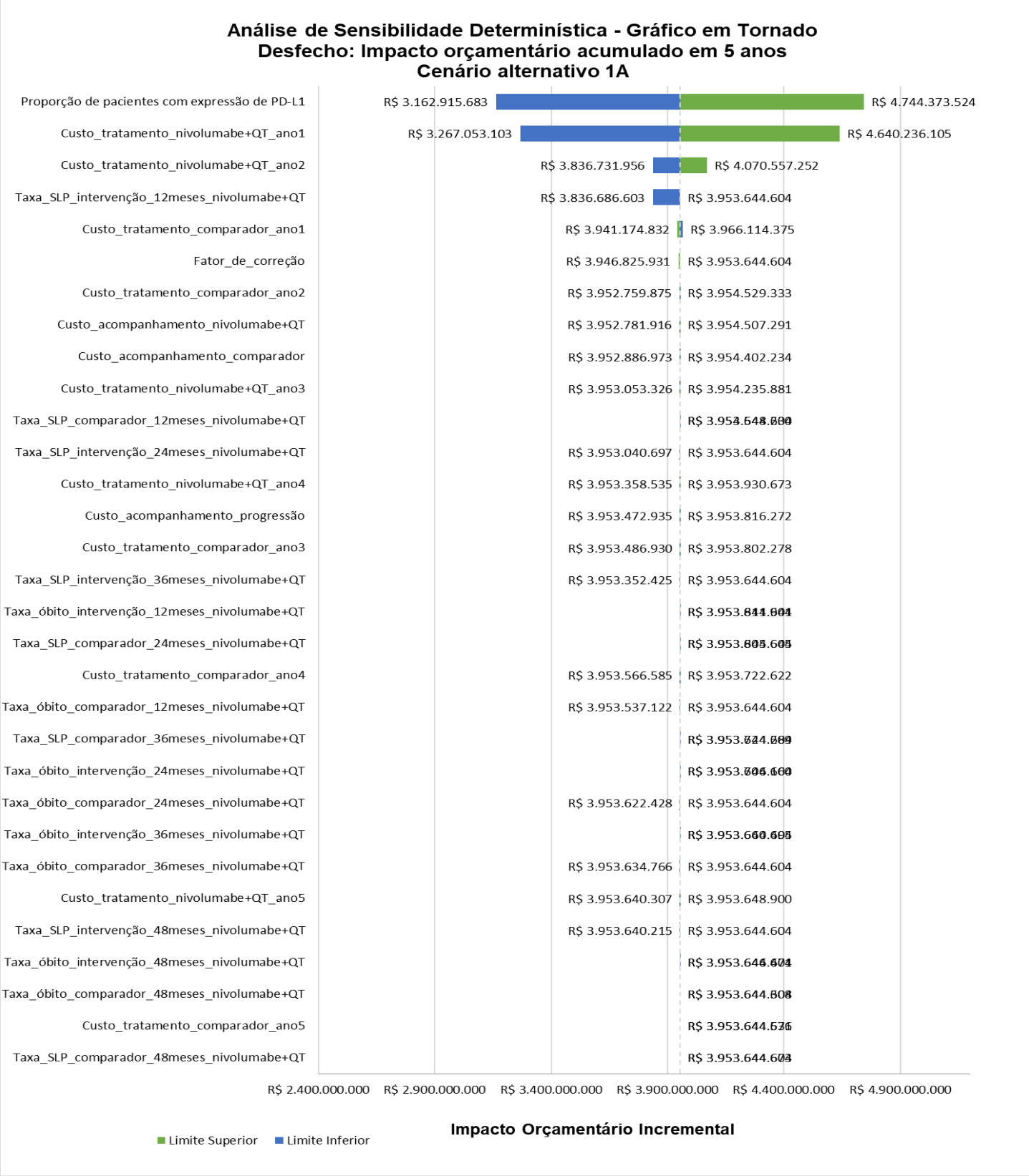

Figura A30. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos no cenário 1A (tecnologia: nivolumabe+QT)

Fonte: Elaboração própria.

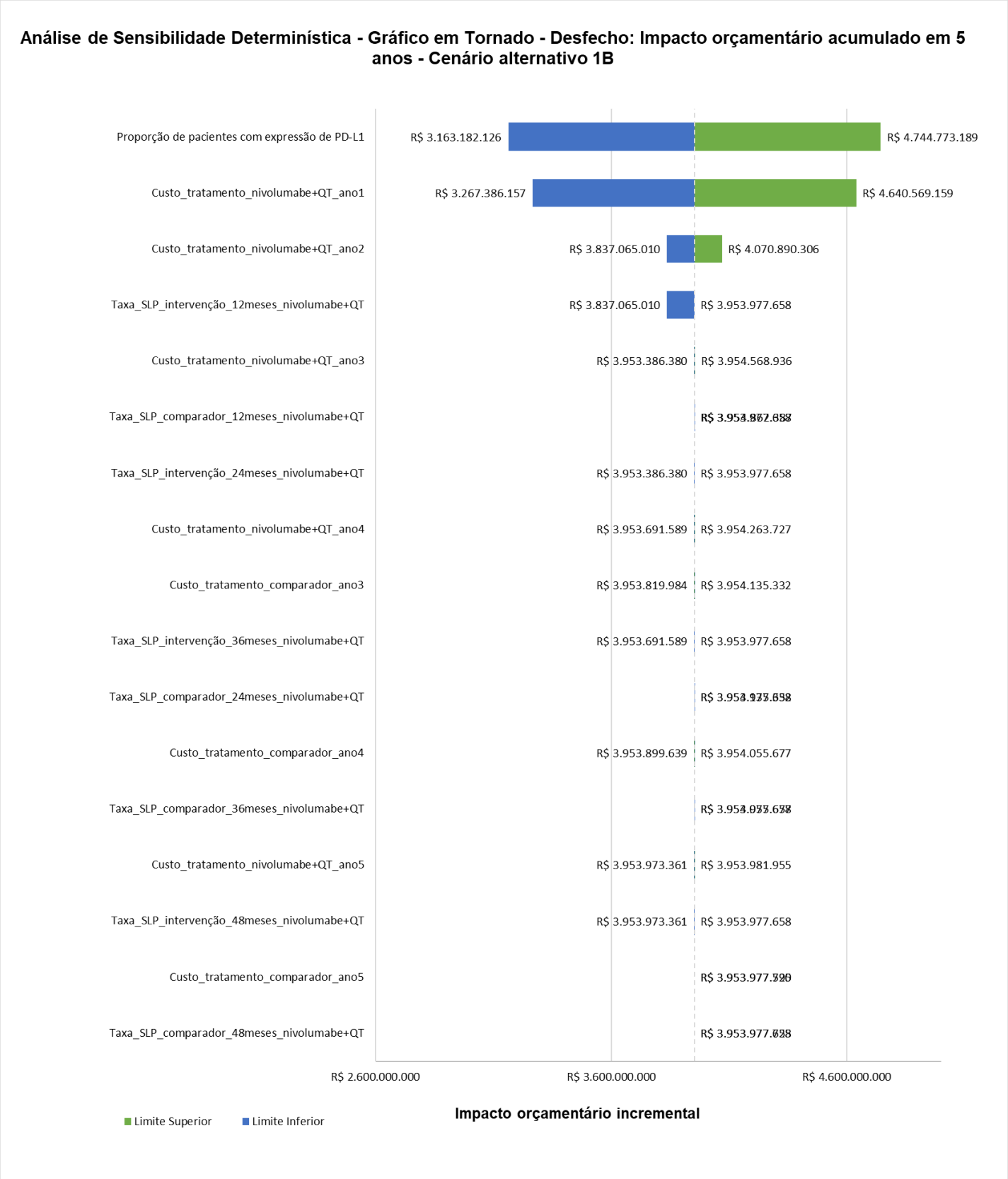

Figura A31. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos no cenário 1B (tecnologia: nivolumabe+QT).

Fonte: Elaboração própria.

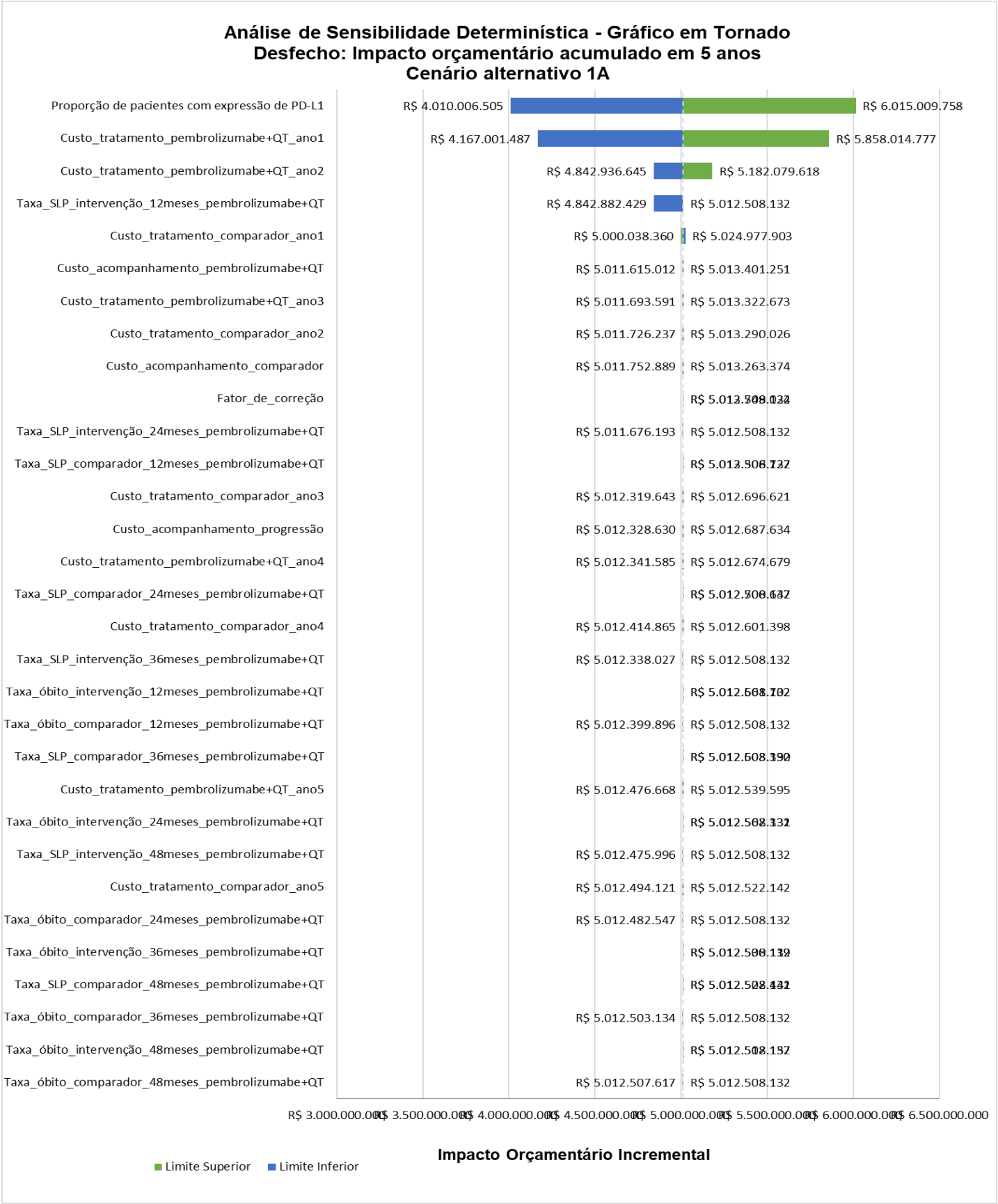

Figura A32. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos no cenário 1A (tecnologia: pembrolizumabe+QT).

Fonte: Elaboração própria.

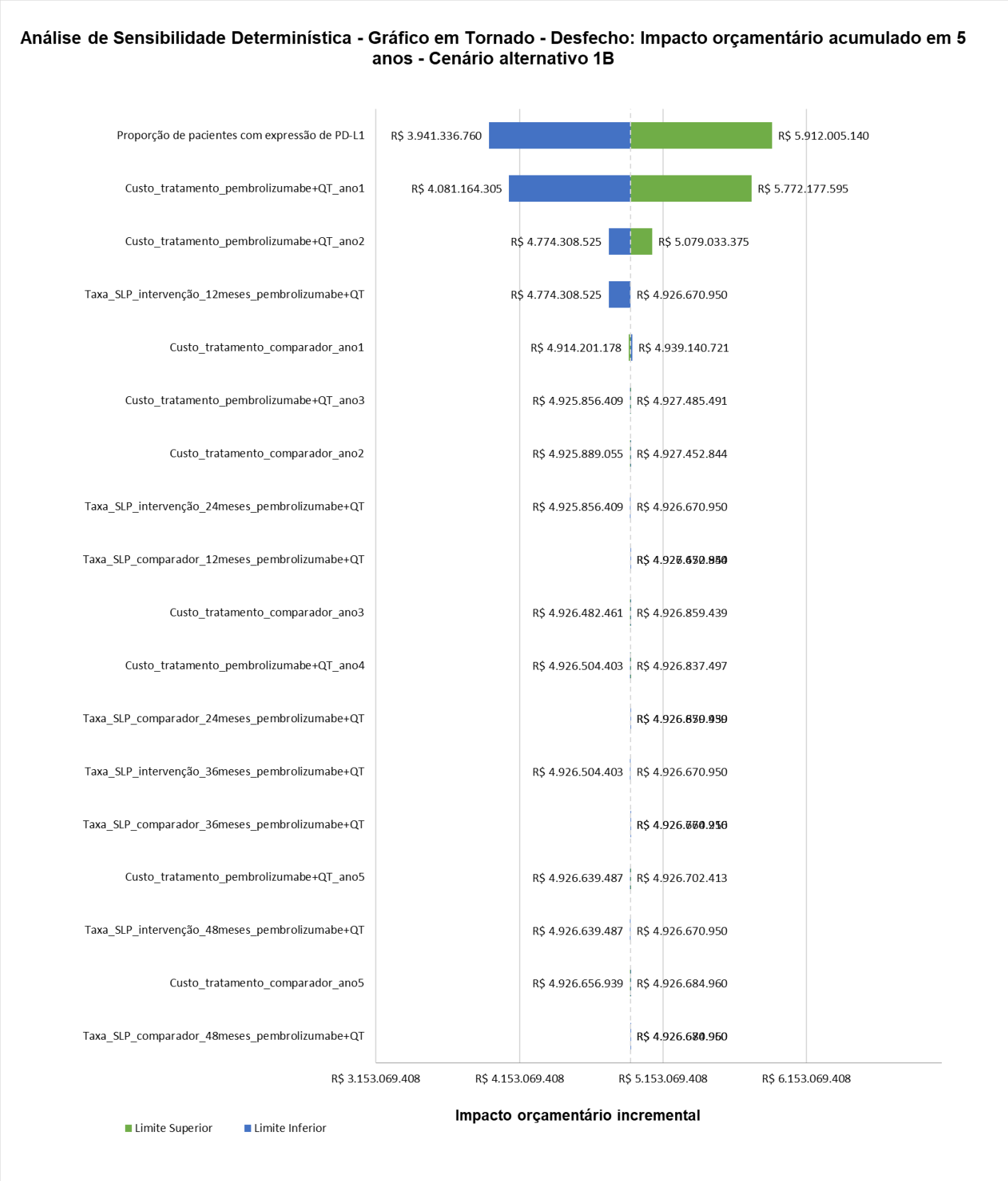

Figura A33. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos no cenário 1B (tecnologia: pembrolizumabe +QT).

Fonte: Elaboração própria.

Tabela A5. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2 considerando a incorporação de nivolumabe+QT.

	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	42.321.114	48.254.580	51.517.218	54.803.365	56.329.950	253.226.228
Cenário alternativo	475.738.818	1.041.783.733	1.622.815.777	2.220.309.167	2.799.867.939	8.160.515.435
IO	433.417.704	993.529.153	1.571.298.559	2.165.505.803	2.743.537.989	7.907.289.207
Análise B: perspectiva SUS, incluindo custos somente a aquisição da tecnologia						
Cenário atual	40.086.378	45.033.788	47.020.564	48.994.398	49.103.240	230.238.367
Cenário alternativo	473.504.081	1.038.595.311	1.618.434.068	2.214.705.641	2.792.689.064	8.137.928.166
IO	433.417.704	993.561.523	1.571.413.504	2.165.711.244	2.743.585.824	7.907.689.798

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

Tabela A6.Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2 considerando a incorporação de pembrolizumabe+QT.

	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	42.321.114	47.741.957	51.225.079	54.843.472	57.072.645	253.204.267
Cenário alternativo	577.911.221	1.300.141.236	2.043.249.292	2.806.917.662	3.550.001.121	10.278.220.531
IO	535.590.106	1.252.399.279	1.992.024.212	2.752.074.190	3.492.928.475	10.025.016.263
Análise B: perspectiva SUS, incluindo custos somente a aquisição da tecnologia						
Cenário atual	40.086.378	44.535.461	46.765.397	48.986.904	49.793.538	230.167.678
Cenário alternativo	575.676.484	1.296.942.318	2.038.829.883	2.801.185.974	3.370.874.919	10.083.509.578
IO	535.590.106	1.252.406.857	1.992.064.486	2.752.199.069	3.321.081.381	9.853.341.900

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

Tabela A7. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 3 considerando a incorporação de nivolumabe+QT e pembrolizumabe+QT.

	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	42.321.114	48.254.580	51.517.218	54.803.365	56.329.950	253.226.228
Cenário alternativo	526.825.019	1.171.167.534	1.833.097.284	2.513.514.817	3.174.557.883	9.219.162.537
IO	484.503.905	1.122.912.954	1.781.580.065	2.458.711.453	3.118.227.933	8.965.936.310
Análise B: perspectiva SUS, incluindo custos somente a aquisição da tecnologia						
Cenário atual	40.086.378	45.033.788	47.020.564	48.994.398	49.103.240	230.238.367
Cenário alternativo	524.590.283	1.167.968.145	1.828.683.389	2.507.871.482	3.167.604.837	9.196.718.136
IO	484.503.905	1.122.934.357	1.781.662.825	2.458.877.085	3.118.501.597	8.966.479.769

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

APÊNDICE 13 – 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 A8. Documento de patente do medicamento nivolumabe depositados no INPI.

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

	preparação, molécula biespecífica, imunoconjugado, 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 -	09/05/2037	Diagnóstico, Análise e Ensaio[e]

		Hôpitaux De Paris (FR) / 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 Ensaio: Aplicações analíticas e de diagnóstico. (Fonte: *Cortellis Intelligence)*

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)[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 9.279/1996[6].

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula[7].

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.

2. Pembrolizumabe

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 11 de fevereiro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

(4) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["pembrolizumab"]

(5) *Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;*

(6) *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 pembrolizumabe, foram identificados 16 documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na tabela a seguir.

Tabela A9. Documento Patentes vigentes para a tecnologia pembrolizumabe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112019007714	Anticorpos ANTI-4-1BB, uso do mesmo, composição farmacêutica, métodos para determinar uma dose, para aumentar a secreção de IFN-gama por uma célula in vitro e para proliferação ex vivo ou isolamento de células T ativadas e uso das mesmas	Eutilex CO., LTD. (KR)	02/05/2026	Terapia biotecnológica[(a)]; Diagnóstico, Análise e Ensaio[(b)]; Combinação de fármacos[(c)]; Novo uso[(d)]; Processo[(e)]; Produto (Macromolécula)[(f)]
PI0812913	Anticorpos monoclonais ou fragmento de anticorpo para o receptor de morte programada humano PD-1, polinucleotideo, método para produzir os referidos anticorpos ou fragmentos de anticorpos, composição que os compreende e uso dos mesmos	Merck Sharp & Dohme B.V. (NL)	13/06/2028	Formulação[(g)]; Produto (Macromolécula)[(f)]
BR112018013653	Anticorpos anti-PD-1, processo para produção do mesmo e uso dos anticorpos	Innovent Biologics	13/06/2028	Produto (Macromolécula)[(f)]

		(SUZHOU) CO., LTD. (CN)		
BR112015014833	Anticorpo isolado ou fragmento de ligação, ácido nucleico, método in vitro, kit e composição de anticorpo	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	18/12/2033	Diagnóstico, Análise e Ensaio[b]; Produto (Macromolécula) [f]
BR112016013969	Usos de um anticorpo anti-PD-L1, composições e kits	Genentech, INC. (US)	17/12/2034	Combinação de fármacos[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)	31/07/2035	Diagnóstico, Análise e Ensaio[b]; Combinação de fármacos[c]; Produto (Macromolécula)[f]
BR112017014742	Preparações combinadas para o tratamento de câncer ou infecção	Immutep S.A.S. (FR)	12/08/2035	Combinação de fármacos[c]
BR112018004878	Intervenção de ponto de verificação imune no câncer	Cancer Research Technology Limited (GB)	17/08/2035	Diagnóstico, Análise e Ensaio[b]; Novo uso[d]
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)	17/08/2035	Combinação de fármacos[c]
BR112017003108	Anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, polipeptídeo isolado, ácido nucleico isolado, vetor de expressão, célula hospedeira, composição, métodos para produção de um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno, para tratamento de câncer e de uma infecção ou doença infecciosa, para detecção da presença de um peptídeo de tigit ou um fragmento do mesmo e para aumentar a atividade de uma célula imune e a atividade antitumoral de um anticorpo anti-TIGIT, vacina, e, uso de um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	08/01/2036	Diagnóstico, Análise e Ensaio[b]; Combinação de fármacos[c]; Produto (Macromolécula)[f]
BR112021021683	Compostos multivalentes de ligação a PD-L1 para tratar câncer, composição farmacêutica e uso relacionados	Mayo Foundation For Medical Education And Research (US)	08/01/2036	Terapia biotecnológica[a]; Combinação de fármacos[b]; Produto (Macromolécula)[f]
BR122017025062	Anticorpo monoclonal ou fragmento de anticorpo para o receptor de morte programada humano PD-1, polinucleotídeo e composição compreendendo o referido anticorpo ou fragmento	Merck Sharp & Dohme B.V. (NL)	27/05/2036	Formulação; Produto (Macromolécula)[f]
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)	12/09/2036	Combinação de fármacos[c]; Formulação[g]; Produto (Macromolécula)[f]
BR112017001974	Combinação, uso da mesma e kit para o tratamento de tumores	3M Innovative Properties Company (US) /	15/10/2036	Combinação de fármacos[c]

		Board Of Regents, The University Of Texas System (US)		
BR122024006008	Uso de preparações combinadas e composições para a preparação de medicamento para o tratamento de infecção	Immutep S.A.S. (FR)	05/01/2038	Combinação de fármacos[(c)]
PI0610235	Anticorpos monoclonais geneticamente modificados e diferentes daqueles encontrados na natureza, ou porção de ligação ao antígeno dos mesmos, usos terapêuticos dos mesmos, composições, imunoconjugado, molécula biespecífica compreendendo os mesmos, molécula de ácido nucléico e vetor de expressão	Ono Pharmaceutical CO., LTD. (JP) / E. R. Squibb & Sons, L.L.C. (US)	28/04/2040	Combinação de fármacos[(c)]; Novo uso[(d)]; Produto (Macromolécula)[(f)]

Terapia biotecnológica[(a)] - Divulgações de abordagens terapêuticas fora da terapia medicamentosa convencional (por exemplo, métodos para vacinação de DNA, vírus para entrega de genes, terapia celular) e com uma aplicação terapêutica direta. Diagnóstico, Análise e Ensaio[(b)] - Dispositivos para administração de medicamentos não consumidos com o medicamento (por exemplo, adesivos transdérmicos, inaladores, implantes). Combinação de fármacos[(c)] - Uso de uma combinação de fármacos para tratamento. Novo uso[(d)] - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). Processo[(e)] - Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. Produto (Macromolécula)[(f)] - Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. Formulação[(g)] - 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. **FONTE:** Cortellis Inteligente[1] e INPI[4]

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 9.279/1996[6].

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula[7].

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 07 de fev. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 07 de fev. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf. Acesso em 07 de fev. de 2025.

4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login. Acesso em 07 de fev. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm. Acesso em 07 de fev. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 07 de fev. de 2025.
7. 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 07 de fev. de 2025.

Conitec

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GOVERNO FEDERAL

BRASIL

UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

DISQUE SAÚDE 136