

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

NIVOLUMABE

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

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.
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 de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

Laura Mendes Ribeiro

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

NIVOLUMABE

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

Indicação em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 28/03/2025:

- Tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe.
- Tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos ou doença metastática completamente ressecada.
- Tratamento adjuvante de pacientes adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais) com melanoma, estadio IIB e IIC, que foram submetidos à ressecção cirúrgica completa.
- Tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) ressecável (tumores ≥ 4 cm ou nódulo positivo) em combinação com quimioterapia dupla à base de platina.
- Tratamento de primeira linha de CPCNP metastático em adultos cujos tumores não têm mutação EGFR sensibilizante ou translocação de ALK em combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina.
- Tratamento de CPCNP localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti-EGFR e anti-ALK antes de receber o nivolumabe.
- Tratamento de carcinoma de células renais (CCR) avançado após terapia antiangiogênica prévia.
- Tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável) em combinação com ipilimumabe.
- Tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado em combinação com cabozantinibe.
- Tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) em recidiva ou refratário após transplante autólogo de células-tronco (TACT) seguido de tratamento com brentuximabe vedotina.
- Tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina.
- Tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma urotelial irressecável ou metastático, em combinação com quimioterapia à base de cisplatina. Tratamento de pacientes com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado irressecável ou metastático após terapia prévia à base de platina.
- Tratamento adjuvante de pacientes com carcinoma urotelial músculo-invasivo (CUMI) que apresentam alto risco de recorrência após serem submetidos à ressecção radical do tumor.
- Tratamento de carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE) irressecável avançado ou metastático após quimioterapia prévia à base de fluoropirimidina e platina.
- Tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células escamosas

do esôfago (CCEE) irressecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$, em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina.

- Tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE) irressecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$ em combinação com ipilimumabe,
- Tratamento adjuvante do câncer esofágico (CE) ou câncer da junção gastroesofágica (CJEG), completamente ressecados, em pacientes que apresentem doença patológica residual após tratamento com quimioradioterapia (QRT) neoadjuvante.
- Tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) que foram tratados anteriormente com sorafenibe e que não são elegíveis ao tratamento com regorafenibe ou ramucirumabe, em combinação com ipilimumabe.
- Tratamento em primeira linha de pacientes adultos com mesotelioma pleural maligno (MPM) irressecável, em combinação com ipilimumabe é indicado.
- Tratamento de pacientes com câncer gástrico (CG), câncer da junção gastroesofágica (CJEG) e adenocarcinoma esofágico (ACE), avançado ou metastático, em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina.

Indicação proposta pelo demandante para avaliação da Conitec*:

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

Recomendação final da Conitec:

O Comitê de Medicamentos da Conitec recomendou a não incorporação, ao SUS, de nivolumabe para o tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

Decisão final:

PORTARIA SECTICS/MS Nº 55, DE 28 DE JULHO DE 2025: Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o nivolumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

*De acordo com o §6º do art. 32 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, o pedido de incorporação de uma tecnologia em saúde deve ter indicação específica. Portanto, a Conitec não analisará todas as hipóteses previstas na bula em um mesmo processo.

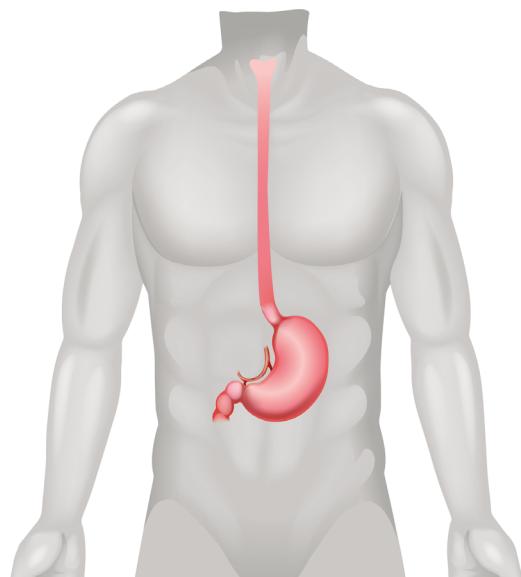
O que é o carcinoma de esôfago?

O carcinoma de esôfago é uma forma agressiva de câncer que envolve a parte interna do esôfago, o órgão de ligação entre a garganta e o estômago. Considerando o local de origem e o modo de desenvolvimento, o câncer de esôfago pode ser classificado em dois tipos, a saber: 1) o carcinoma de células escamosas, cujo surgimento ocorre nas células de revestimento

do esôfago, localizadas na camada interna; e 2) o adenocarcinoma, que se inicia nas células responsáveis pela produção de muco, cuja função é proteger o revestimento do esôfago e facilitar a passagem dos alimentos.

A classificação do câncer de esôfago é fundamental para o direcionamento adequado do tratamento e para a previsão da evolução da doença. O sistema TNM (Tumor, Linfonodo, Metástase), da União Internacional contra o Câncer (UICC), é o mais utilizado para classificar e avaliar a extensão dos tumores. A detecção do câncer de esôfago em estágios avançados ocorre por meio da manifestação de sintomas. Contudo, nos estágios iniciais, a ausência de sinais dificulta a sua identificação precoce.

O carcinoma de esôfago é considerado o nono câncer mais comum e a sexta principal causa de morte por câncer no mundo. Em 2020, cerca de 544 mil indivíduos foram diagnosticados com a doença e estima-se a ocorrência de sete casos novos por 100 mil pessoas por ano. No mesmo ano, no Brasil, houve registro de 10 mil pessoas diagnosticadas com câncer de esôfago. A taxa nacional de casos novos é de 4,9 a cada 100 mil indivíduos por ano e a taxa de mortalidade foi de 4,6 por 100 mil indivíduos em 2020.



Como os pacientes com carcinoma de esôfago são tratados no SUS?

O tratamento trimodal, que inclui quimioterapia e radioterapia seguidas de cirurgia, consiste na terapia padrão para carcinoma de esôfago. Contudo, frequentemente, mesmo após a sua realização, há risco de presença de células cancerígenas residuais e de volta da doença.

Conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Esôfago, publicadas pelo Ministério da Saúde, atualmente não há tratamento sistêmico disponível para adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após a abordagem clínica trimodal.

Desse modo, a combinação da terapia convencional com a imunoterapia pode representar uma alternativa para o tratamento do carcinoma de esôfago. Nessa perspectiva, o nivolumabe destaca-se como uma opção terapêutica.

Medicamento analisado: nivolumabe

A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) solicitou à Conitec a avaliação do nivolumabe como tratamento adjuvante para adultos com diagnóstico de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

O nivolumabe é uma proteína desenvolvida para se ligar de forma seletiva ao receptor de morte programada (PD-1), que age no controle da resposta imunológica do corpo, inibindo o desenvolvimento e destruindo as células tumorais. A tecnologia possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com indicação para o tratamento adjuvante do câncer esofágico (CE) ou câncer da junção gastroesofágica (CJEG), completamente ressecados, em pacientes que apresentem doença patológica residual após tratamento com quimioradioterapia neoadjuvante.

Os estudos sugerem que o uso de nivolumabe resultou em ganho de 22,4 meses no período de sobrevida do paciente sem sinal da doença em comparação a 11 meses do placebo. Entretanto, foi observada maior ocorrência de eventos adversos graves relacionadas ao tratamento com nivolumabe, o que acarretou a interrupção do tratamento em alguns pacientes.

Na avaliação econômica, o medicamento avaliado apresentou maior benefício clínico por ano de vida ajustado pela qualidade e custo total do tratamento atualizado em comparação ao melhor cuidado de suporte (análise de custo-efetividade). Desse modo, o nivolumabe apresentou uma relação entre custo adicional e efeitos do tratamento de R\$ 287.197,00 por anos de vida ajustados pela qualidade e de R\$ 221.457 por anos de vida ganhos, respectivamente. Estima-se que a incorporação do nivolumabe representaria um custo adicional para o SUS de cerca de R\$ 191 milhões em cinco anos.

Perspectiva do Paciente

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

a continuidade do tratamento, ele respondeu que o fornecimento ocorre regularmente por meio do sistema de saúde suplementar e não há registro de interrupção da terapia.

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

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, de nivolumabe para o tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia). Esse tema foi discutido durante a 139^a Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 2 a 4 de abril de 2025. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou 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.

Dessa forma, entende-se que as contribuições recebidas durante a consulta pública poderão ajudar a compreender melhor os seguintes aspectos:

- Houve metástase ou ressurgimento do tumor nos cinco anos subsequentes ao tratamento trimodal (quimio, radio e realização da cirurgia) e uso do nivolumabe?
- Pacientes com baixo nível de expressão PD-L1 também apresentam bons resultados com o uso do nivolumabe?
- Houve eventos adversos com o uso do nivolumabe? Se sim, quais?

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 32, durante 20 dias, no período de 15/5/2025 a 3/6/2025, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas seis contribuições e todos os respondentes manifestaram-se se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, apresentando a melhora da sobrevida como principal argumento. Como efeitos positivos e facilidades relacionados ao nivolumabe, foram mencionados o aumento da sobrevida e a boa tolerabilidade ao tratamento. Por outro lado, a toxicidade foi destacada como efeito negativo do medicamento. Sobre a experiência com outras tecnologias, foram citadas a quimiorradioterapia e a quimioterapia perioperatória, ressaltando-se o menor ganho de sobrevida e a possibilidade de recidiva ou morte, em comparação com a tecnologia avaliada.

Entre as contribuições, foram recebidas duas sobre evidências clínicas e econômicas. Ressaltaram-se os benefícios clínicos da tecnologia, porém, não foram identificadas novas

evidências elegíveis à revisão sistemática. A empresa fabricante do medicamento ofereceu um desconto de 21,6% no custo de aquisição da apresentação de nivolumabe 10 mg/mL frasco com 10 mL sobre o menor preço em compras públicas. Considerando o novo custo unitário de R\$ 5.045, as análises econômicas foram atualizadas. Assim, o custo de uma unidade extra de benefício ganho por ano de vida ajustado pela qualidade foi calculado em R\$ 225.200 e o impacto orçamentário em cinco anos foi estimado em R\$ 149.445.136. Ademais, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) atribuiu prioridade intermediária ao uso adjuvante de nivolumabe, reconhecendo os seus benefícios em sobrevida livre de doença e metástases, mas destacando a ausência de ganho em sobrevida global e o alto custo como barreiras à incorporação da tecnologia ao SUS. Desse modo, os resultados da consulta pública não alteraram o entendimento do Comitê e a recomendação inicial da Conitec foi mantida.

Recomendação final da Conitec

A 142ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 2, 3 e 4 de julho de 2025. No dia 2 de julho, o Comitê de Medicamentos recomendou a não incorporação, ao SUS, de nivolumabe como tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia). O Comitê considerou que, mesmo após a proposta de desconto enviada pelo fabricante, permaneceu o alto custo na análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, a secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, ao SUS, de nivolumabe como tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).