

NOTA TÉCNICA 9624

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Unidade Jurisdicional do Juizado Especial

COMARCA: Contagem/MG

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0009624

IDADE: 35 anos

SEXO: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID C 15

PEDIDO DA AÇÃO: Fornecimento do medicamento Nivolumabe para o tratamento de neoplasia maligna do esôfago.

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Fornecimento pelo SUS do medicamento Nivolumabe prescrito para tratamento de paciente portadora de neoplasia maligna do esôfago.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

i) observância, pela Conitec, dos prazos e critérios previstos nos arts. 19-Q e 19-R da Lei n. 8.080, de 1990, e no Decreto n. 7.646, de 2011, quanto à decisão de não incorporação do medicamento em tela;

R: A CONITEC em seu Relatório nº 1017, reconheceu formalmente, com alta certeza da evidência, a eficácia e a segurança do nivolumabe combinado à quimioterapia. A decisão final pela não incorporação no SUS deu-se por não ser considerada custo-efetiva em virtude do alto impacto orçamentário para o sistema público de saúde, apesar da redução de preço oferecida pelo fabricante.

ii) à impossibilidade de substituição do fármaco pretendido por outro constante das listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;

R: Atualmente não há tratamento disponível para adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago vigentes.

iii) à demonstração, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia,

acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise; e

R: As evidências científicas são descritas no tópico seguinte.

iv) à imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada por laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado.

R: Conforme descrito no relatório médico, a prescrição está indicada para o caso do presente auto.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, trata-se de paciente de 35 anos, portadora de neoplasia maligna do esôfago proximal, já submetida a cirurgia, radioterapia e quimioterapia com esquema carboplatina + taxol, cisplatina e fluoracil, acompanhada em serviço oncológico credenciado no SUS de Belo Horizonte, cujo relatório consta que a doença é recorrente e refratária. Há ainda o registro de que a paciente apresenta ótima performance, que já foi submetida à cirurgia pulmonar e está recebendo quimioterapia paliativa. A especialista então prescreveu o nivolumabe com o objetivo de controlar os sintomas e melhorar a sobrevida global. Consta que o tratamento prescrito foi indeferido pelo SUS.

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

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.

O tratamento trimodal, que envolve cirurgia, quimioterapia e radioterapia, é uma estratégia robusta para enfrentar a complexidade do carcinoma de esôfago. No entanto, mesmo após a conclusão bem-sucedida dessa abordagem integrada, o risco de recorrência e a presença de células cancerígenas residuais podem persistir. Conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago¹ vigentes, atualmente não há tratamento disponível para adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia). Desta forma, novas abordagens como a interação da medicina convencional com a imunoterapia pode ser uma alternativa promissora para o tratamento do carcinoma de esôfago, destacando-se o nivolumabe como uma opção terapêutica.

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

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

Com o avanço da imunoterapia, o uso de terapia alvo para tratamento

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

O nivolumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano, é reconhecido por sua capacidade de se ligar ao receptor de morte programada 1 (PD-1), restaurando a atividade imunológica das células T.

O nivolumabe (nome comercial Opdivo®) tem registro ativo na ANVISA desde 2016. Há, atualmente, na bula do medicamento, indicações para várias condições, incluindo câncer gástrico, câncer da junção gastroesofágica e adenocarcinoma esofágico avançado ou metastático.²

O estudo de fase III, chamado CheckMate-577, comparou a monoterapia com nivolumabe a placebo como tratamento pós-operatório após ressecção completa de câncer esofágico ressecável ou câncer da junção esofagogástrica em pacientes previamente submetidos à quimiorradioterapia pré-operatória sem atingir resposta patológica completa. O estudo abrangeu 794 pacientes (idade média de 60,5 anos) com adenocarcinoma esofágico ressecável (estágio II-III) e da junção esofagogástrica. Aqueles sem resposta patológica completa na peça cirúrgica pós-ressecção foram aleatoriamente designados (2:1) para receber tratamento adjuvante com nivolumabe ou placebo, sem seleção baseada na expressão do ligante de morte programada 1 (PD-L1). Os pacientes do estudo foram distribuídos nos grupos da seguinte forma: n=532, com administração de nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas durante 16 semanas, seguido de 480 mg a cada 4 semanas; e n=262, com administração de placebo. A randomização levou em conta a histologia (escamoso vs. adenocarcinoma), o estado patológico dos linfonodos e a expressão de PD-L1. Quanto à histologia, 71% dos casos eram de adenocarcinoma e 29% de carcinoma epidermoide (i.e., escamoso). Em relação à localização, 60% dos

tumores estavam no esôfago, enquanto o restante estava na junção gastroesofágica. Ainda, somente 89 (17%) e 40 (15%) pacientes apresentavam PD-L1 igual ou superior a 1% no grupo nivolumabe e placebo, respectivamente. A mediana de acompanhamento do tratamento foi de 24,4 meses. **A conclusão foi que, entre pacientes com câncer de esôfago ou da junção gastroesofágica ressecado que receberam quimiorradioterapia neoadjuvante, a sobrevida livre de doença foi significativamente maior entre aqueles que receberam terapia adjuvante com nivolumabe do que entre aqueles que receberam placebo (mediana de 22,4 vs. 11,0 meses).** ³

Ainda sobre as principais evidências científicas, também deve ser citado o estudo de fase 3 intitulado CheckMate 649. Em 175 centros de 29 países, foram comparados por análise randomizada simultaneamente 1.581 pacientes para tratamento com nivolumabe mais quimioterapia (789) e somente com quimioterapia (792). **A conclusão é que a associação nivolumabe + quimioterapia (FOLFOX ou XELOX) demonstrou superioridade em sobrevida global e sobrevida livre de progressão versus quimioterapia isolada em pacientes com adenocarcinoma gástrico da junção gastroesofágica ou do esôfago, com um perfil de segurança aceitável.** ⁴ Outro estudo, publicado neste ano, analisou os resultados de acompanhamento de 5 anos do estudo CheckMate 649 e concluiu que o nivolumabe em combinação com quimioterapia **continuou a demonstrar benefício de sobrevida a longo prazo e segurança aceitável após 5 anos de acompanhamento**, reforçando seu uso como tratamento padrão de primeira linha para pacientes com PD-L1 positivo. ⁵

A diretriz da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2023 recomenda nivolumabe + quimioterapia como tratamento de primeira linha para adenocarcinoma esofágico avançado. ⁶

A CONITEC em seu Relatório nº 1017, reconheceu formalmente, com alta certeza da evidência, a eficácia e a segurança do nivolumabe combinado à quimioterapia. A decisão final pela não incorporação no SUS deu-se por não ser considerada custo-efetiva em virtude do alto impacto orçamentário

para o sistema público de saúde, apesar da redução de preço oferecida pelo fabricante.⁷

Nivolumabe como tratamento adjuvante de carcinoma de esôfago completamente ressecado em adultos que apresentam doença residual após quimiorradioterapia neoadjuvante anterior é indicado pelas seguintes agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: 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).⁷

O quadro clínico descrito nos relatórios médicos não se configura urgência conforme a Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.4511.

Importante ressaltar que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.¹

IV – CONCLUSÃO:

Considerando o caso concreto do presente auto, trata-se paciente de 35 anos, portadora de neoplasia maligna do esôfago proximal, já submetida a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, com doença refratária, acompanhada em serviço oncológico credenciado no SUS de Belo Horizonte;

Considerando haver evidências científicas robustas que mostraram que a combinação de nivolumabe e quimioterapia demonstrou melhorias significativas na sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão da doença (PFS);

Considerando que as diretrizes nacionais e internacionais endossam o uso de nivolumabe combinado a quimioterapia como terapia adjuvante ou de primeira linha em pacientes com adenocarcinoma de esôfago ou da junção esôfago-gástrica avançados;

Considerando que a CONITEC reconheceu formalmente a eficácia e a segurança do nivolumabe combinado à quimioterapia em seu relatório de recomendação, apesar de não o ter incorporado no SUS;

Este NATJUS considera a presente demanda como **justificada**.

V – REFERÊNCIAS:

1) BRASIL. PORTARIA Nº 1.439, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014 - **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago.**

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_carcinoma-esofago_2014.pdf

2) ANVISA. file:///C:/Users/p0108205/Downloads/bula_1785424847835.pdf

3) Ronan J. Kelly, B.Ch., Jaffer A. Ajani, Jaroslaw Kuzdzal, Thomas Zander, Eric Van Cutsem, Guillaume Piessen, Guillermo Mendez, Josephine Feliciano, Satoru Motoyama, Astrid Lièvre, Hope Uronis, Elena Elimova, Cecile Grootscholten, Karen Geboes, Syed Zafar, Stephanie Snow, Andrew H. Ko, Kynan Feeney, Michael Schenker, Piotr Kocon, Jenny Zhang, Lili Zhu, Ming Lei, Prianka Singh, Kaoru Kondo, James M. Cleary, and Markus Moehler, for the CheckMate 577 Investigators*. **Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer.** New England Journal of Medicine. Volume 384 • Number 13 • April 1, 2021. Pages: 1191-1203
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032125>

4) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R,

Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. **First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial.** Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102137; PMCID: PMC8436782. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102137/#:~:text=16%20%282%25%29%20deaths,be%20treatment%2Drelated>.

5) Janjigian YY, Shitara K, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Cleary JM, Elimova E, Bruges R, Karamouzis M, Skoczylas T, Bragagnoli A, Liu T, Tehfe M, Zander T, Kowalyszyn R, Pazo-Cid R, Schenker M, Feeny K, McCraith S, Hu N, Lei M, Zhang J, Moehler M. **Nivolumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 5-year follow-up results from CheckMate 649.** Ann Oncol. 2026 Jun;37(6):787-797. doi: 10.1016/j.annonc.2026.02.003. Epub 2026 Feb 11. PMID: 41687718. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41687718/>

6) Manish A. Shah et al. **Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline.** J Clin Oncol 41, 1470-1491(2023).DOI:10.1200/JCO.22.02331
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.02331?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

7) CONITEC. Relatório de Recomendação N° 1017 – **Nivolumabe como tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).**
https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/20250730_Relatorio_1017_Nivolumabe_Cancer_Estomago.pdf/@@display-file/file