

NOTA TÉCNICA Nº 4788/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5015161-02.2025.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 13/06/2025
- 1.4. Data da Resposta: 20/08/2025
- 1.5. Requerida: SAÚDE PÚBLICA

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 22/04/1989 – 36 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Neoplasia Maligna do Estômago – CID C16.9

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)



4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

| Medicamento | Princípio Ativo | Registro na ANVISA | Disponível no SUS? | Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento | Existe Genérico ou Similar? |
|-------------|-----------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| OPDIVO | NIVOLUMABE | 1018004080023 | Não | - | Similar |

| Medicamento | Marca Comercial | Laboratório | Apresentação | PMVG | Dose | Custo Anual* |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------|---------------------------------------|----------------|-------------------------|----------------|
| OPDIVO | OPDIVO | BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA | 100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML | R\$ 7.287,60 | 140 mg a cada 2 semanas | R\$ 378.955,20 |
| CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO | | | | R\$ 378.955,20 | | |
| MÉDICO PRESCRITOR | | | | | | |

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência agosto de 2025

4.3. Recomendações da CONITEC: decidido não incorporar em novembro de 2024 para Tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente.

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

A paciente foi diagnosticada com neoplasia gástrica, estadiamento IV. Ela inicialmente recebeu esquema neoadjuvante com Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatina e Taxano (docetaxel). Em seguida, realizou gastrectomia e 5-fluorouracil. Após, realizou ressecção de doença metastática e esquema com ácido folínico, leucovorin, 5-fluorouracil e oxaliplatina. Não há dados sobre sua funcionalidade ou mesmo classificação funcional pela escala ECOG. A equipe assistencial propõe a prescrição de nivolumabe em associação ao esquema.

Uma das formas de se regular a divisão celular é a partir do sistema imune. Isto pode ser mediado pelo receptor de morte celular programada PD-1. Este receptor se liga aos ligante PD-L1 e PD-L2 de modo prevenir que o sistema imune rejeite a proliferação das células do melanoma.

Neste contexto biológico, foi desenvolvido o nivolumabe, o qual representa anticorpo monoclonal, isto é, proteína que bloqueia o receptor PD-1, permitindo o sistema imune detectar células mutantes do melanoma e frear sua progressão.

Eles embasam a prescrição no estudo CheckMate-649.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

As características do estudo CheckMate-649 são apresentadas a seguir.

Pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais, com adenocarcinoma gástrico avançado ou metastático, de junção gastroesofágica ou esofágico, previamente não tratado e irressecável, independentemente da expressão de PD-L1. Outros critérios importantes de inclusão foram doença mensurável (pelo menos uma lesão) ou avaliável conforme os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1; status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group de 0 ou 1; função orgânica adequada; e disponibilidade de uma amostra tumoral recente ou arquivada para avaliação de PD-L1. Pacientes que haviam recebido quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante ou neoadjuvante (administrada pelo menos 6 meses antes da randomização) eram elegíveis. Foram excluídos pacientes com status HER2-positivo conhecido; metástases no sistema nervoso central não tratadas; neuropatia periférica (grau superior a 1); doença autoimune ativa, conhecida ou suspeita; resultado positivo para os vírus da hepatite B ou C; e histórico conhecido de teste positivo para HIV ou AIDS conhecida. Os pacientes foram randomizados para receber nivolumabe junto com quimioterapia (XELOX [capecitabina e oxaliplatina] ou FOLFOX [leucovorina, fluorouracil e oxaliplatina]) ou nivolumabe com ipilimumabe versus quimioterapia isolada.

Os desfechos primários duplos para os grupos de nivolumabe com quimioterapia versus quimioterapia isolada foram a sobrevida global (SG; tempo desde a randomização

até a morte) ou a sobrevida livre de progressão (SLP; tempo desde a randomização até a primeira progressão documentada do tumor ou morte) por revisão central independente e cega, conforme os critérios RECIST versão 1.1, avaliados em pacientes com CPS de PD-L1 igual ou superior a cinco. Os desfechos secundários testados hierarquicamente foram SG em pacientes com CPS de PD-L1 igual ou superior a um e em todos os pacientes randomizados. Desfechos secundários adicionais que não foram testados formalmente incluíram SLP e taxa de resposta objetiva avaliadas por revisão central independente cega em diferentes pontos de corte de CPS de PD-L1 e em todos os pacientes randomizados. Os desfechos exploratórios principais pré-especificados incluíram a duração da resposta avaliada por revisão central independente cega; taxas de sobrevida em marcos temporais; biomarcadores potencialmente preditivos de eficácia; qualidade de vida relacionada à saúde (HRQOL); e segurança e tolerabilidade.

De 27 de março de 2017 a 24 de abril de 2019, 2687 pacientes foram avaliados para elegibilidade. Destes, 1581 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe com quimioterapia (n=789 [50%]) ou apenas quimioterapia (n=792 [50%]); 1549 pacientes receberam uma ou mais doses do tratamento designado: nivolumabe com quimioterapia (782 pacientes) ou apenas quimioterapia (767 pacientes; figura 1).

O acompanhamento mediano para SG (tempo desde a randomização simultânea do último paciente até a última data conhecida de vida ou morte) foi de 13,1 meses (IQR 6,7–19,1) no grupo de nivolumabe com quimioterapia e de 11,1 meses (5,8–16,1) no grupo de quimioterapia isolada. No total, 698 pacientes descontinuaram o tratamento com nivolumabe e quimioterapia, e 728 pacientes descontinuaram o tratamento apenas com quimioterapia; o motivo mais comum para a descontinuação do tratamento em ambos os grupos foi a progressão da doença (515 [66%] pacientes no grupo de nivolumabe com quimioterapia e 528 [69%] pacientes no grupo de quimioterapia isolada).

A conclusão dos autores foi que nivolumabe com quimioterapia resultou em melhorias significativas na SG (razão de risco [HR] 0,71 [IC de 98,4% 0,59–0,86]; $p < 0,0001$) e na SLP (HR 0,68 [IC de 98% 0,56–0,81]; $p < 0,0001$) em comparação com a quimioterapia isolada em pacientes com CPS de PD-L1 de cinco ou mais (acompanhamento mínimo de 12,1 meses). Resultados adicionais mostraram uma melhoria significativa na SG, além de benefício na SLP, em pacientes com CPS de PD-L1 de um ou mais e em todos os pacientes randomizados. Entre todos os pacientes tratados, 462 (59%) de 782 pacientes no grupo de nivolumabe com quimioterapia e 341 (44%) de 767 pacientes no grupo de quimioterapia isolada apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3–4. Os eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau mais comuns ($\geq 25\%$) foram náusea, diarreia e neuropatia periférica em ambos os grupos. Dezesesseis (2%) mortes no grupo de nivolumabe com quimioterapia e quatro (1%) no grupo de quimioterapia isolada foram consideradas relacionadas ao tratamento.

Outros estudos avaliaram nivolumabe ou drogas da mesma família no manejo de pacientes com adenocarcinoma gástrico. Foi identificada uma revisão sistemática com meta-análise desses dados.

Esta publicação reconstruiu gráficos de Kaplan-Meier (KM) não relatados para subgrupos com escore positivo combinado de PD-L1 (CPS) em ensaios randomizados de fase III, comparando a adição de inibidores de cheque-point (ICIs) com quimioterapia convencional no tratamento de primeira linha de adenocarcinoma gastroesofágico (GEAC).

Foram incluídos os estudos CheckMate-649, KEYNOTE-062 e KEYNOTE-590. Dois subgrupos de PD-L1 com dados não relatados nos manuscritos principais foram identificados: PD-L1 CPS 1-4 do CheckMate-649 e PD-L1 CPS 1-9 do KEYNOTE-062. Nenhuma diferença significativa na SG e na SLP foi demonstrada nas combinações de ICI-quimioterapia em comparação com a quimioterapia isolada nos subgrupos PD-L1 CPS 1-4 do CheckMate-649 (SG: razão de risco [HR] = 0,950, IC de 95%, 0,747 a 1,209, P = 0,678; SLP: HR = 0,958, IC de 95%, 0,743 a 1,236, P = 0,743) e PD-L1 CPS 1-9 do KEYNOTE-062. No subgrupo PD-L1 CPS 1-9 do KEYNOTE-062, os pacientes tratados com pembrolizumabe apresentaram um risco aumentado de progressão tumoral (HR = 2,092, IC de 95%, 1,661 a 2,635, P < 0,001).

Utilizando técnicas específicas para análise, dados de subgrupos de PD-L1 previamente não relatados pelos manuscritos principais de ensaios clínicos fundamentais foram recuperados. A conclusão dos autores é que esses dados sugerem a falta de benefício na adição de ICI à quimioterapia em tumores de GEAC com baixa expressão de PD-L1.

6. Conclusão

6.1. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada

A literatura demonstra que a adição de nivolumabe não traz benefício para todo paciente com adenocarcinoma gástrico, apesar de indicar que uma subpopulação pode ter benefício de aproximadamente 2 meses de ganho de sobrevida global. Os documentos encaminhados não esclarecem se a paciente estaria nesta subpopulação. Caso seja assim, sugere-se que um relatório adicional esclareça isso.

Também vale ressaltar que o medicamento não é utilizado para tratamento de suboclusão intestinal por malignidade, uma complicação que possui estratégia terapêutica paliativa específica. Além disso, argumenta-se que a ausência do medicamento acarretaria progressão da doença e risco de morte, induzindo o raciocínio de que a presença do

medicamento impediria ambos os eventos, o que representa uma falácia. Discute-se, neste cenário, uma palição com ganho de sobrevida e/ou ganho de qualidade de vida, mas, infelizmente, sem possibilidade de mudança radical no prognóstico da paciente.

Por fim, observa-se ainda que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC. Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica. A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

7. Referências bibliográficas

Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40. doi:10.1016/S0140-6736(21)00797-2

Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(4):392-402. doi:10.1200/JCO.21.01862

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014

8. Outras Informações – conceitos

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde

caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP