

NOTA TÉCNICA Nº 6389/2026 - NAT-JUS/SP

1. IDENTIFICAÇÃO DO SOLICITANTE

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5001050-13.2026.4.03.6703
1.3. Data da Resposta: 05/08/2026
1.4. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. PACIENTE

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 06/10/1965 – 60 anos
2.2. Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: Jales/SP
2.4. Histórico da doença:
Neoplasia Maligna de Esôfago (Carcinoma Espinocelular de Esôfago distal) – CID C15

3. OBSERVAÇÕES INICIAIS

Uma vez que o NatJus se destina exclusivamente à análise da relação entre doença, medicamento, procedimento ou produto sob a perspectiva da Medicina Baseada em Evidências, anotamos que não respondemos quesitos, nem tampouco nos manifestamos sobre laudos periciais realizados e materiais cirúrgicos.

De igual forma, não emitimos notas técnicas ou manifestações assemelhadas em:

1. Ações que versem sobre dispensação de medicamentos pertencentes ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), cuja análise compete à Rede de Atenção Básica do Município;
2. Pedidos de apressamento da fila do CROSS (Central de Regulação de Ofertas e Serviços de Saúde);
3. Ações que não digam respeito diretamente ao Direito à Saúde, entre as quais aquelas envolvendo questões de cobertura contratual, bem como as que versem acerca de custeio de tecnologias e valores correspondentes a materiais cirúrgicos;
4. Ações de responsabilidade civil, no que estão abarcados os casos de erros médicos, bem como processos criminais.

Assim, passamos à emissão do parecer técnico, **restrito** aos limites de atuação deste núcleo, com base nas evidências científicas disponíveis.



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	1018004080015	NÃO	Carboplatina, Paclitaxel, Cisplatina, Fluorouracil, Oxaliplatina, Leucovorin, Capecitabina https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/arquivos/sei_25000-193379_2019_31-protocolo-unificado-tratamento-neoplasias-malignas.pdf	NÃO

Medicamento	Marca Comercial de menor preço	Laboratório	Apresentação	Preço vigente Tabela CMED - PMVG
OPDIVO	OPDIVO	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA	40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	R\$ 2.947,99

- 4.2. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC:
- () RECOMENDADO
 - () NÃO RECOMENDADO
 - (x) NÃO AVALIADO

5. DISCUSSÃO

5.1. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:

Três ensaios clínicos de fase III sustentam o uso de nivolumabe em câncer de esôfago, cada um em um cenário clínico distinto: adjuvante pós-quimiorradioterapia (CheckMate 577), segunda linha em carcinoma epidermoide avançado refratário (ATTRACTION-3) e primeira linha em carcinoma epidermoide avançado (CheckMate 648).

O CheckMate 577 foi um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cujo objetivo foi avaliar nivolumabe como terapia adjuvante em pacientes de alto risco de recorrência após quimiorradioterapia neoadjuvante e cirurgia para câncer de esôfago ou junção esofagogástrica, cenário para o qual nenhum tratamento adjuvante era estabelecido.

Foram incluídos adultos com câncer de esôfago ou junção esofagogástrica em estágio II ou III, submetidos a ressecção completa (R0) após quimiorradioterapia neoadjuvante, que apresentassem doença patológica residual — critério de inclusão central, presente em 70-75% dos pacientes sem resposta patológica completa.

Os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para nivolumabe (240 mg a cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg a cada 4 semanas) ou placebo, por até 1 ano de tratamento; a amostra totalizou 794 pacientes (532 no braço nivolumabe e 262 no placebo). O desfecho primário foi sobrevida livre de doença; desfechos secundários incluíram sobrevida global, sobrevida livre de metástase à distância e sobrevida livre de progressão em terapia sistêmica subsequente. Com seguimento mediano de 24,4 meses, a sobrevida livre de doença mediana foi de 22,4 meses com nivolumabe versus 11,0 meses com placebo (HR 0,69; IC 96,4%: 0,56-0,86; $p < 0,001$), com benefício consistente entre subgrupos histológicos (adenocarcinoma e carcinoma epidermoide) e status linfonodal.

Eventos adversos de grau 3-4 relacionados ao tratamento ocorreram em 13% dos pacientes com nivolumabe versus 6% com placebo.

O ATTRACTION-3 foi um ensaio randomizado, aberto, multicêntrico, que comparou nivolumabe versus quimioterapia (paclitaxel ou docetaxel, a critério do investigador) em pacientes com carcinoma epidermoide de esôfago avançado, irressecável ou recorrente, refratários ou intolerantes a uma linha prévia de quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina.

Os critérios de inclusão exigiam idade ≥ 20 anos, doença mensurável ou não mensurável por RECIST 1.1, status de performance ECOG 0-1 e expectativa de vida de pelo menos 3 meses, independentemente da expressão de PD-L1. Foram randomizados 419 pacientes (210 para nivolumabe e 209 para quimioterapia). O desfecho primário foi

sobrevida global. Na análise final, com seguimento mínimo de 17,6 meses, a sobrevida global mediana foi de 10,9 meses com nivolumabe versus 8,4 meses com quimioterapia (HR 0,77; IC 95%: 0,62-0,96; $p=0,019$), benefício que se manteve no seguimento de 3 anos (mediana 10,9 vs. 8,5 meses; HR 0,79; $p=0,0264$; sobrevida em 3 anos de 15,3% vs. 8,7%).

Eventos adversos de grau 3-4 relacionados ao tratamento foram significativamente menos frequentes com nivolumabe (18-19%) do que com quimioterapia (63-64%).

O CheckMate 648 foi um ensaio randomizado, aberto, de fase III, que avaliou nivolumabe em primeira linha em pacientes com carcinoma epidermoide de esôfago avançado, irressecável, recorrente ou metastático, sem tratamento sistêmico prévio.

Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para nivolumabe associado à quimioterapia, nivolumabe associado à ipilimumabe, ou quimioterapia isolada, totalizando 970 pacientes. Os desfechos primários foram sobrevida global e sobrevida livre de progressão (por revisão central independente cega), testados hierarquicamente primeiro em pacientes com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ e depois na população geral. Com seguimento mínimo de 13 meses, a sobrevida global foi significativamente maior com nivolumabe associado à quimioterapia versus quimioterapia isolada, tanto entre pacientes com PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana 15,4 vs. 9,1 meses; HR 0,54; IC 99,5%: 0,37-0,80; $p<0,001$) quanto na população geral (mediana 13,2 vs. 10,7 meses; HR 0,74; IC 99,1%: 0,58-0,96; $p=0,002$). A combinação nivolumabe-ipilimumabe também apresentou sobrevida global superior à quimioterapia, tanto no subgrupo PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana 13,7 vs. 9,1 meses; HR 0,64; $p=0,001$) quanto na população geral (mediana 12,7 vs. 10,7 meses; HR 0,78; $p=0,01$).

Benefício de sobrevida livre de progressão foi observado apenas com nivolumabe-quimioterapia no subgrupo PD-L1 $\geq 1\%$ (HR 0,65; $p=0,002$), não com nivolumabe-ipilimumabe. No seguimento de 29 meses, os benefícios de sobrevida global se mantiveram com ambos os esquemas contendo nivolumabe.

Eventos adversos de grau 3-4 relacionados ao tratamento ocorreram em 47% (nivolumabe-quimioterapia), 32% (nivolumabe-ipilimumabe) e 36% (quimioterapia) dos pacientes.

Uma revisão sistemática sobre nivolumabe para tratamento de câncer esofágico incluiu os estudos CheckMate-649, KEYNOTE-062 e KEYNOTE-590. A conclusão dos autores é que o medicamento não demonstrou benefício nesse cenário clínico.

5.2. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:

O medicamento alcançou benefício estatisticamente relevante pelo estudo ATTRACTION-3. No entanto, o benefício clínico é muito limitado (em torno de 2 meses).

Neste sentido é fundamental observar que apenas pacientes com o melhor perfil clínico (menos comorbidades, maior funcionalidade, melhor estado nutricional) seriam aqueles a se beneficiar de uma margem tão pequena de efeito.

O tratamento de uma neoplasia tem como objetivo primário prover a cura. Quando a cura não é possível, objetiva-se que haja o maior tempo de sobrevida global, ou seja, o tempo total de vida da pessoa que recebeu determinado medicamento consiga ser maior do que o tempo daqueles que não o receberam. Almeja-se ainda que haja associadamente um ganho na qualidade de vida, e não somente um maior tempo de vida. Sincronicamente, como neoplasias costumam provocar diversos sintomas que prejudicam a vida da pessoa, o cuidado ainda envolverá o controle das manifestações da doença e dos tratamentos instituídos, ou seja, o estabelecimento de cuidados paliativos.

Quando não há possibilidade de cura ou de ganho da sobrevida global, os tratamentos instituídos farão, então, parte de um cuidado paliativo daquela pessoa com neoplasia. Infelizmente, isso ainda é uma conversa e uma realidade difícil com a qual médicos e pacientes têm que lidar.

Quando se desenvolve um ensaio clínico, as estimativas estatísticas prévias à sua realização e os cálculos que se seguem a partir dos dados coletados são determinados de acordo com o chamado "desfecho primário". Isso significa que um determinado ensaio clínico é programado para de fato descobrir o impacto de um tratamento sobre o desfecho primário. Aquilo que se observa nos desfechos secundários não possui necessariamente o mesmo grau de certeza estatística.

Nesse sentido, nas últimas décadas, foi frequente que os ensaios clínicos envolvendo medicamentos anti-neoplásicos passaram a utilizar um desfecho primário denominado "tempo livre de progressão de doença". Simultaneamente, o desfecho "ganho de sobrevida global" passou a ser um desfecho secundário dos estudos e, frequentemente, pouco discutido nas publicações. Com isso, novos anti-neoplásicos conseguiram gerar publicações com resultados "positivos", indicando que eles promoveriam maior tempo livre da doença neoplásica.

A progressão da doença neoplásica é definida de acordo com o tipo de neoplasia e a publicação. Por exemplo, uma neoplasia sólida pode ser considerada como sem progressão enquanto o seu crescimento não ultrapassar uma determinada porcentagem em relação ao tempo inicial. Portanto, o tempo livre da progressão da doença representa o tempo que se passou até que aquela determinada neoplasia tenha alcançado um valor arbitrariamente definido por médicos/pesquisadores.

A ideia de que um anti-neoplásico possa aumentar o tempo até que haja progressão da doença neoplásica permite a elaboração de uma estratégia de propaganda interessante, tanto voltada para médicos, como para pacientes.

Contudo, sabe-se que o "tempo livre de progressão da doença" não se correlaciona com o "ganho de sobrevida", tanto que frequentemente os resultados das publicações demonstram uma discordância entre esses resultados, e foi justamente isso que motivou a retirada do "ganho de sobrevida" como o desfecho primário. Sendo assim, surge o questionamento de médicos, pesquisadores e até mesmo da CONITEC quando avalia novos quimioterápicos: qual seria o real benefício de se obter um aumento do "tempo livre de progressão da doença" se não há "ganho de sobrevida"?

6. CONCLUSÃO

6.1. PARECER

() Favorável

(X) Desfavorável

6.2. JUSTIFICATIVA:

Não foi identificada argumentação científica sólida para embasar a proposta terapêutica.

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.

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:

Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer.

The New England Journal of Medicine. 2021. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al.

FDA Approval Summary: Nivolumab for the Adjuvant Treatment of Adults With Completely Resected Esophageal/-Gastroesophageal Junction Cancer and Residual Pathologic Disease.

Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research. 2022. Horiba MN, Casak SJ, Mishra-Kalyani PS, et al.

Nivolumab Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Oesophageal Squamous Cell Carcinoma Refractory or Intolerant to Previous Chemotherapy (ATTRACTION-3): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet. Oncology*. 2019. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al.

Three-Year Follow-Up and Response-Survival Relationship of Nivolumab in Previously Treated Patients With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ATTRACTION-3). *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2022. Okada M, Kato K, Cho BC, et al.

Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2022. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al.

Nivolumab Plus Chemotherapy or Ipilimumab Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (CheckMate 648): 29-Month Follow-Up From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *Cancer Medicine*. 2024. Kato K, Doki Y, Chau I, et al.

Efficacy of nivolumab in advanced esophageal carcinoma: A systematic review of phase III clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2025. Ali S, Anjum Z, Suhagiya G, et al.

Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/-GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): First results of overall survival (OS) from CheckMate 577. *Journal of Clinical Oncology*. 2025. Kelly R, Ajani J, Kuzdzal J, et al.

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

Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, et al. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(10):1563-1570. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2955

Oaknin A, Moore K, Meyer T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(5):588-602. doi:10.1016/S1470-2045(24)00088-3

Ferris RL, Spanos WC, Leidner R, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial [published correction appears in *J Immunother Cancer*. 2021 Aug;9(8):e002568corr1. doi: 10.1136/jitc-2021-002568corr1]. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002568. doi:10.1136/jitc-2021-002568

Mohyuddin GR, Goodman AM, Knopf K. Perils of Ignoring Overall Survival in Interpreting the Myeloma Literature. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 1;40(1):105-106. doi: 10.1200/JCO.21.01580. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652953.

https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140_27_02_2014.html

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://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.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.

PROTOCOLOS 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.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.