Nota Técnica 349985

Data de conclusão: 19/05/2025 17:36:24

Paciente

Idade: 52 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Serafina Corrêa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 349985

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: NIVOLUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Fase 1: Nivolumabe 100mg EV a cada 21 dias x 4 ciclos (1 frasco de 100mg a cada ciclo).
Ipilimumabe 350mg EV a cada 21 dias x 4 ciclos (7 frascos de 50mg a cada ciclo).
Fase 2: Nivolumabe 480mg a cada 28 dias x 24 ciclos (4 ampolas de 100mg e 2 ampolas de 40 mg a cada ciclo).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento de melanoma, além dos tratamentos não medicamentosos. Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: NIVOLUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: NIVOLUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: NIVOLUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
Para tratamento do melanoma em estágio avançado, atualmente, tenta-se regular a imunidade anti-tumoral do paciente (6). Para isso, foram desenvolvidos medicamentos que agem bloqueando duas moléculas imunossupressoras: a proteína 4 citotóxica associada a linfócitos T (do inglês, cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 ou CTLA-4) e a proteína 1 programada para morte celular (do inglês, programmed cell death protein 1 ou PD-1). Nessa linha, o ipilimumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a via CTLA-4 e, com isso, melhora a resposta das células imunes (7). Enquanto que o nivolumabe é um anticorpo monoclonal que age interrompendo especificamente a interação do receptor PD-1 com seus ligantes (PD-L1 e PD-L2) e, dessa forma, aumentando a ativação e a proliferação de células imune (8).
Em busca na literatura, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados que avaliassem o uso de nivolumabe e ipilimumabe como segunda linha de tratamento em pacientes que receberam terapia com inibidores de PD-1, especialmente como no caso em tela, que fez uso combinado de cemiplimabe e fianlimabe como primeira linha de tratamento.

Uma revisão sistemática com metanálise de Menshawy e colaboradores investigou a eficácia e segurança de nivolumabe, em monoterapia ou combinado com ipilimumabe, para o tratamento de melanoma avançado irressecável, em estágios III ou IV, tendo como comparador ipilimumabe ou qualquer outra forma de quimioterapia (9). Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados e randomizados e o risco de viés foi avaliado pela ferramenta colaborativa da Cochrane. A partir de 1.283 citações, foram incluídos quatro ensaios clínicos, com risco de viés variando de baixo a moderado. Desses, dois compararam nivolumabe em monoterapia versus dacarbazina ou outros esquemas quimioterápicos. Nessa comparação, todos os desfechos de resposta (resposta objetiva; resposta completa; resposta parcial; e taxa de doença estável) foram favoráveis ao nivolumabe (P<0,001), assim como a sobrevida livre de progressão (SLP) [Hazard Ratio (HR) 0,72, intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,66 a 0,79, P<0,001], resultando em um número necessário para tratar de 9 para sobrevida livre de progressão e de 18 para resposta completa. Na comparação entre nivolumabe em associação com ipilimumabe versus ipilimumabe em monoterapia os desfechos foram favoráveis à combinação de fármacos para todos os desfechos de resposta (P<0,001), com HR para SLP de 0,67 (IC95% de 0,60 a 0,74).
Li e colaboradores avaliaram especificamente o ipilimumabe, em combinação e em monoterapia, para manejo de pacientes com diagnóstico de melanoma avançado ou metastático, como primeira ou segunda linha, por revisão sistemática e metanálise (10). Foram incluídos ensaios clínicos de fase 2 e 3, controlados e randomizados. A combinação de diversos quimioterápicos com ipilimumabe mostrou-se superior ao tratamento apenas com fármacos quimioterápicos (entre elas a dacarbazina) no aumento da sobrevida global (SG) sem impacto relevante na toxicidade. Contudo, quando comparado a inibidores de PD-1 (como o

nivolumabe), o ipilimumabe em monoterapia mostrou-se inferior no que tange à SLP e SG - resultado compatível com o encontrado na metanálise de de Menshawy e colaboradores previamente citada.

Custo Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
NIVOLUMABE	100 MG SOL INJ48 CT 1 FA VD INC X 10 ML		R$ 8777,29	R$ 421.309,92
	40 MG SOL INJ22 CT 1 FA VD INC X 4 ML		R$ 3510,93	R$ 77.240,46
IPILIMUMABE	50 MG SOL INJ28 CT 1 FA VD TRANS X 10 ML		R$ 18571,59	R$ 520.004,52
TOTAL				R$ 1.018.554,9

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O nivolumabe e o ipilimumabe são produzidos pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Opdivo® e Yervoy®, respectivamente. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em fevereiro de 2025 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo dos medicamentos para o primeiro ano de tratamento.

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do sistema de saúde britânico, conclui que a combinação nivolumabe e ipilimumabe foi eficaz em aumentar a sobrevida global. Somente após acordo comercial sigiloso, a combinação apresentou razão incremental de custo-efetividade (RCEI) que permitiu sua incorporação (13).

Em seu relatório, a CONITEC fez estudos econômicos sobre a associação dos dois medicamentos aqui pleiteados. O nivolumabe e a sua associação com ipilimumabe tiveram melhores resultados em efetividade, porém com maior custo. Uma redução do preço do nivolumabe em 8 vezes tornaria a sua RCEI menor que 1 PIB per capita em relação à dacarbazina. A análise de sensibilidade probabilística revelou incertezas sobre a análise e o nivolumabe + ipilimumabe teve maior probabilidade que a dacarbazina de ser custo-efetivo em limiares próximos a R$ 322.000/QALY. O impacto orçamentário incremental em 5 anos variou de R$ 617.226.282,43 a R$ 2.880.924.401,13 para o ipilimumabe e sua associação com

nivolumabe, respectivamente (5).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Existe incerteza entre os pacientes em segunda linha de tratamento, que já fizeram uso de inibidores de PD-1, quanto ao impacto na sobrevida livre de progressão e sobrevida global em relação ao tratamento com quimioterápicos diversos e em relação ao tratamento com ipilimumabe ou nivolumabe em monoterapia.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o tratamento com a combinação nivolumabe e ipilimumabe, como tratamento de primeira linha em pacientes com melanoma metastático tem benefícios em diversos desfechos. Entretanto, não encontramos evidências consistentes que comprovem os mesmos resultados para pacientes em segunda linha de tratamento que já fizeram uso de inibidores de PD-1, como o caso em tela.
Além disso, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação dessa combinação de fármacos em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, com parecer desfavorável para a incorporação do ipilimumabe e um parecer favorável para o pleito do tratamento com nivolumabe apenas se houvesse redução significativa do seu preço. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; ao perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na presença de parecer desfavorável pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo. 2022. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2.pdf

2. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020.

3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

4. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático. Relatório de recomendação no 391 de outubro de 2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_FINAL.pdf

5. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf

6. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.

7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711–23.

8. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320–30.

9. Menshawy A, Eltonob AA, Barkat SA, Ghanem A, Mniesy MM, Mohamed I, et al. Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Melanoma Res. 2018;28(5):371–9.

10. Li J, Gu J. Efficacy and safety of ipilimumab for treating advanced melanoma: A systematic review and meta?analysis. J Clin Pharm Ther. 2019;44(3):420–9.

11. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(11):1480–92.

12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23-34.

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/chapter/1-Recommendations

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma cutâneo (CID-10: C43), estádio M1d, com capacidade funcional ECOG 1 e metástases em linfonodos, pulmão, adrenais e cérebro. Já fez uso de Cemiplimabe 350mg EV e Fianlimabe 1600mg EV, ambos administrados a cada 21 dias por 10 ciclos, no período de 28/05/2024 a 04/12/2024, como participante de um estudo clinico. Realizou radioterapia direcionada para linfonodos axilares com dose de 50Gy em 18 frações de 27/03/2024 a 22/04/2024. Atualmente, não está em tratamento. Foram anexados aos autos processuais os seguintes exames diagnósticos: exames anatomopatológicos, imuno-histoquímicos, tomografias (tórax, abdome total, superior e inferior), ressonância magnética de encéfalo e biópsia aspirativa da axila.
Os cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil e são caracterizados por se originarem dos melanócitos (células produtoras de melanina). Em 2018, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele ocorreram no Brasil, com aproximadamente 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (1). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (2). As lesões do melanoma podem aparecer em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta possibilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástases) (3). Em função desse potencial de disseminação à distância, ele é considerado o tipo mais agressivo de tumor de pele, com alta letalidade: entre homens, em 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em uma média de 16,01 anos de vida perdidos (4).
O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica que tem intenção curativa e oferece o melhor prognóstico para essa doença. Já o diagnóstico de doença avançada, quando esta se apresenta com metástases (estágio IV), está associado a um pior prognóstico e com mediana de sobrevida global de oito meses (4,5). De fato, apenas 10 a 25% destes pacientes estarão vivos em cinco anos (6).
A quimioterapia padrão para doença metastática, indicada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, dá-se mais comumente com dacarbazina e não altera a sobrevida global (6). Indica-se apenas com a finalidade de paliação de sintomas e aumento do tempo para recorrência. Atualmente, tanto o Grupo Brasileiro de Melanoma, quanto outros órgãos internacionais especializados no tema não recomendam a quimioterapia com dacarbazina como tratamento de primeira linha, uma vez que existem novas alternativas terapêuticas mais

eficazes, como imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor. Cabe ressaltar que as recomendações terapêuticas de sociedades e outros órgãos costumam avaliar as tecnologias de acordo com sua eficácia e segurança e nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações. Em diretriz internacional, o nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de tratamento sistêmico (7).