Nota Técnica 350515

Data de conclusão: 20/05/2025 15:38:22

Paciente

Idade: 52 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Capão do Leão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 350515

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: C43 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: nivolumabe 480mg - Aplicar 480 mg EV a cada 4 semanas, por 1 ano

(12 ciclos)

Posologia: nivolumabe 480mg - Aplicar 480 mg EV a cada 4 semanas, por 1 ano (12 ciclos)

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: observação clínica

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, atualmente, tenta-se regular a imunidade anti-tumoral do paciente (8). Para isso, foram desenvolvidos medicamentos que agem bloqueando moléculas imunossupressoras. Entre elas, a proteína 1 programada para morte celular (do inglês, programmed cell death protein 1 ou PD-1). Nessa linha, 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 imunes (9).
O estudo Checkmate 238 (10) é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que incluiu 906 pacientes com melanoma em estágio IIIB, IIIC, e IV, previamente submetidos à ressecção tumoral. Foram recrutados e randomizados 906 pacientes, sendo que 453 deles receberam tratamento com nivolumabe, e os demais com ipilimumabe. Os pacientes deveriam ter sido submetidos ao seu tratamento cirúrgico dentro das últimas 12 semanas antes da randomização para entrada no estudo e foram acompanhados por um período mínimo de 4 anos. Na análise por intenção de tratar, a mediana de sobrevida livre de recorrência foi de 52,4 meses (IC95% 42,5 - não atingido) no grupo de nivolumabe e de 24,1 meses (IC95% 16,6 a 35,1) no grupo ipilimumabe (Razão de Riscos,RR, 0,71; IC95% 0,60 a 0,86; P=0,0003). A sobrevida livre de recorrência em 4 anos foi de 51,7% (IC95% 46,8 a 56,3) com nivolumabe e 41,2% (IC95% 36,4 a 45,9) com ipilimumabe, com uma diferença de risco absoluto de 10,5% (IC95% 6,5 a 15,5).
Especificamente em pacientes com doença em estágio IIIB-C, ocorreram 142 eventos de metástase à distância (incluindo recorrências iniciais à distância e subsequentes recorrências à distância após uma recorrência locorregional inicial) no grupo nivolumabe, e 160 no grupo ipilimumabe. A sobrevida livre de metástases à distância média não foi alcançada (IC95% 52,4 - não alcançado) no grupo de nivolumabe, e foi de 52,9 meses (42,4 - não alcançado) no grupo ipilimumabe. Contudo, a razão de riscos calculada (0,79) mostra-se limítrofe (IC95% 0,63 a 0,99), gerando incerteza quanto à superioridade do nivolumabe para este desfecho, nesta população. A sobrevida livre de metástases à distância em 4 anos foi de 59,2% (IC95% 53,7 a 64,2) com nivolumabe, e de 53,3% (IC95% 47,7 a 58,5) com ipilimumabe, resultando em uma diferença de risco absoluto bastante diminuta, aferida em 5,9% (IC95% 2,8 a 10,7).
Quanto à sobrevida global, em seguimento de quatro anos do estudo foram observadas 100 mortes no grupo que recebeu nivolumabe, e 111 naquele que recebeu ipilimumabe. A sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos. A sobrevida global em 4 anos foi de 77,9% (IC95% 73,7 a 81,5) com nivolumabe e 76,6% (IC95% 72,2 a 80,3) com ipilimumabe, resultando em uma razão de riscos de 0,87 (IC95% 0,66 a 1,14, P=0,31) que, pela não significância estatística, não demonstrou diferença, em termos de sobrevida global, entre os tratamentos (11).
Para comparação com outras opções de tratamento está disponível recente revisão sistemática com metanálise em rede (12), que avaliou a eficácia e segurança comparativas do nivolumabe adjuvante em relação a outros tratamentos em adultos com melanoma ressecado, em estágio III e IV. Foram incluídos 19 ensaios clínicos na metanálise, que incluíam tratamento com interferon (viável na rede pública), quimioterapia com diferentes fármacos, ipilimumabe e nivolumabe. Considerando o desfecho risco de recorrência, o mesmo não mostrou diferença quando comparado nivolumabe versus dabrafenibe mais trametinibe (RR 1,06; IC95% 0,77 a

1,45), e entre nivolumabe e pembrolizumabe (RR 0,92; IC95% 0,67 a 1,29). Contudo, o risco de recorrência foi menor com nivolumabe do que com ipilimumabe 3 mg/kg, ipilimumabe 10 mg/kg, ou interferon. Uma análise subsequente foi conduzida, em que a razão de riscos variou ao longo do tempo. Nesta análise, o risco de recorrência com nivolumabe foi semelhante àquele do dabrafenibe mais trametinibe em 12 meses (RR 1,02; IC95% 0,71 a 1,47), mas foi menor em momentos posteriores (24 meses: RR 0,46; IC95% 0,27 a 0,78; 36 meses: RR 0,28; IC95% 0,14 a 0,59). Quando considerado o risco de desenvolver metástases à distância, este foi menor com nivolumabe do que com ipilimumabe 10 mg/kg ou interferon, mas foi semelhante àquele do dabrafenibe mais trametinibe. Na análise com razão de risco variável no tempo, o risco de desenvolver metástases distantes foi menor para nivolumabe em comparação com placebo em 12 meses (HR 0,67; IC95% 0,48 a 0,93), mas não foi diferente em pontos de tempo posteriores ou em comparação com outros tratamentos, incluindo interferon.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Nivolumabe	100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	52	R$ 8.777,29	R$ 456.419,08
	40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	26	R$ 3.510,93	R$ 91.284,18
TOTAL				R$ 547.703,26

* 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 é produzido e comercializado pela farmacêutica Bristol-Myers Squibb, sob nome comercial Opdivo®, na forma de solução injetável disponível nas concentrações de 40 mg e 100 mg. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em setembro de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review - pCODR - Expert Review Committee - pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), publicou avaliação sobre uso de nivolumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos após ressecção completa de melanoma com envolvimento linfonodal regional, metástases em trânsito/satélites sem linfonodos metastáticos ou metástases à distância (estágios IIIB/C/D e IV), recomendando incorporação do medicamento sob as condições de: 1- melhora do perfil de custo efetividade e 2- acordo de preço para reduzir o impacto orçamentário (13).

Segundo o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido,

nivolumabe é recomendado como uma opção para o tratamento adjuvante de melanoma completamente ressecado em adultos com envolvimento de linfonodos ou doença metastática somente se a empresa fornecer nivolumabe respeitando acordo comercial (14).
No Brasil, o uso de imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe) e terapias-alvo foi avaliado pela CONITEC somente no contexto de tratamento de melanoma metastático. Relatório publicado em versão preliminar pela CONITEC em dezembro de 2019 reconhece a superioridade do tratamento com nivolumabe, mas sustenta a recomendação de não incorporação das terapias no fato de que nenhuma delas se mostrou custo-efetiva (6). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da tecnologia pleiteada comparada à dacarbazina foi de R$ 212.550,21, valor que representa o dobro do limiar máximo usualmente considerado de três vezes o valor do PIB per capita brasileiro (aproximadamente R$ 100.000,00). Ainda, o impacto orçamentário da sua incorporação foi estimado em, aproximadamente, R$ 1,8 bilhão em um horizonte temporal de cinco anos. Essa decisão foi modificada após consulta pública (2) , porém permaneceram presentes questões de custo-efetividade. Mesmo considerando um valor reduzido para o fármaco ($ 20.939,69, com ICMS de 0%), a RCEI do nivolumabe foi de R$266.824,8/QALY o que representa um valor equivalente a 5,72 PIB per capita. O parecer final da CONITEC descreve que o custo mensal deste tratamento deveria ainda ser reduzido conforme valor de referência de 3 PIB per capita para uma razão de custo-efetividade incremental favorável. A análise estimou que para o uso de nivolumabe resultar em uma RCEI de 1 e 3 PIB per capita, o seu custo mensal de tratamento deve ser reduzido para aproximadamente R$4.000 e R$11.000, respectivamente.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: menor risco de recorrência de doença. Incerteza sobre impacto em sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O tratamento pleiteado demonstra benefício em termos de sobrevida livre de recorrência, contudo ainda há incerteza sobre seu efeito nos desfechos de sobrevida livre de metástase e sobrevida global.
Além destas incertezas, a tecnologia apresenta perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países condicionaram a incorporação do tratamento em seus sistemas à redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, 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.
Frente às incertezas de benefício incremental; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

no cenário em tela, 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. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
2. 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 [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf
3. Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rev Bras Cancerol. 6 de fevereiro de 2023;69(1):e-213700.
4. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [citado 29 de setembro de 2024]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/app/mortalidade
5. Melanoma Survival Rates | Melanoma Survival Statistics [Internet]. [citado 30 de setembro de 2024]. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/types/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
7. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma cutaneous. Version 3.2024. 23 de setembro de 2024; Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
8. 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.
9. 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.
10. Weber J, Mandala M, Vecchio MD, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 9 de novembro de 2017;377(19):1824–35.
11. Ascierto PA, Vecchio MD, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 1o de novembro de 2020;21(11):1465–77.
12. Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshyk A, Kotapati S. Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. BMC Cancer. 5 de janeiro de 2021;21:3.
13. Opdivo for Melanoma Adjuvant Therapy – Details | CDA-AMC [Internet]. [citado 30 de setembro de 2024]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/opdivo-melanoma-adjuvant-therapy-details
14. Overview | Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 [citado 30 de

setembro de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta684

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documento médico apresentado pela parte (Evento 1, ATESTMED6), trata-se de paciente de 50 anos, portador de melanoma cutâneo em escápula (estádio clínico IIIc). Está em acompanhamento em serviço especializado desde fevereiro de 2024, quando teve seu diagnóstico confirmado através de exame anatomopatológico e em tomografia de tórax identificou-se linfonodomegalia axilar esquerda (2,0 x 1,7cm). Em maio de 2024, realizou a retirada do melanoma. Em agosto de 2024, tomografias de tórax e abdome não apresentaram sinais de lesões secundárias e indicaram, em relação ao exame anterior de 15/05/2024, regressão da coleção líquida na axila esquerda. Encontra-se em bom estado geral (ECOG 0), com comorbidades de diabetes e hipertensão arterial sistêmica. Neste contexto, solicita nivolumabe para tratamento adjuvante pelo período de 1 ano (12 ciclos).
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 nos melanócitos (células produtoras de melanina). Aparecem em diferentes partes do corpo, podendo se apresentar na forma de manchas ou sinais e exibem alto potencial metastático (disseminação para outros órgãos e tecidos). Embora menos frequente, o melanoma maligno é a forma mais grave de câncer de pele (1). 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 (2). O INCA estima que no triênio 2023-2025, serão diagnosticados 13.620 novos casos anuais de melanoma (3). O melanoma é considerado o tipo mais agressivo de tumor de pele, com alta letalidade: em 2019, foi responsável pelo total de 1.978 óbitos, sendo responsável por 9.602 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, o que oferece um melhor prognóstico, muitas vezes curativo. Entretanto, a detecção tardia, quando já são observadas metástases (estágio IV), leva a um pior prognóstico, uma vez em que são praticamente incuráveis. Pacientes diagnosticados com metástases à distância possuem prognóstico mais reservado com menor sobrevida (1). A sobrevida em 5 anos de pacientes com melanoma localizado (isto é, sem metástases) é de 99%, em comparação com 32% naqueles com metástases à distância (5).
A quimioterapia padrão, 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, a exemplo da imunoterapia e da terapia-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, nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de quimioterapia (7).