

# Nota Técnica 352944

Data de conclusão: 23/05/2025 19:36:01

## Paciente

---

**Idade:** 70 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Cachoeirinha/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** B do 2º Núcleo de Justiça 4.0

## Tecnologia 352944-A

---

**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:** IPILIMUMABE

**Via de administração:** intravenosa

**Posologia:** Ipilimumabe 74 mg, IV a cada 3 semanas por 4 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:** IPILIMUMABE

**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:** IPILIMUMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** IPILIMUMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Evidências e resultados esperados

---

### Tecnologia: IPILIMUMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** 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 do sistema imune [\(8\)](#).

O estudo pivotal da combinação específica pleiteada é o CheckMate 067, um estudo comparativo da combinação de ipilimumabe com nivolumabe com ambas as medicações em regime de monoterapia, também em pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios [\(9,10\)](#). Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego que avaliou a sobrevida global em pacientes com melanoma estágio III e estágio IV. Foram randomizados 1.296 pacientes em três braços paralelos com razão de alocação 1:1:1 para receber nivolumabe isolado, nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou ipilimumabe isolado. Em um seguimento mínimo de três anos, 147 (47%) de 314 pacientes no grupo em uso da combinação ipilimumabe e nivolumabe faleceram em comparação com 168 (53%) de 316 no grupo manejado apenas com nivolumabe e 218 (69%) de 315 no grupo em uso isolado de ipilimumabe. A mediana de sobrevida global (SG) não foi alcançada (IC95% 38,2 a não alcançada) no grupo da combinação, foi de 36,9 meses (IC95% 28,3 a não alcançada) no grupo do nivolumabe e de 19,9 meses (IC95% 16,9 a 24,6) no grupo do ipilimumabe. A mediana da SLP foi de 11,5 meses (IC95% 8,9 a 16,7) no grupo de tratamento combinado, em comparação com 2,9 meses (IC95% 2,8 a 3,4) no ipilimumabe (HR para morte ou doença progressão, 0,42; IC99,5% de 0,31 a 0,57;  $P<0,001$ ) e 6,9 meses (IC95% de 4,3 a 9,5) para nivolumabe (HR para a comparação com ipilimumabe, 0,57; IC99,5% de 0,43 a 0,76;  $P<0,001$ ). Com relação aos efeitos adversos, pacientes em uso da combinação ipilimumabe e nivolumabe (96%) apresentaram maior número de eventos adversos quando comparado à monoterapia nivolumabe (86%) ou ipilimumabe (86%) - em especial, de eventos graves (59% vs. 22% e 28%). O evento adverso grave mais comum foi diarreia (9% vs. 3% e 7%). Pacientes em uso da combinação ipilimumabe e nivolumabe (40%) interromperam o tratamento em decorrência de eventos adversos mais frequentemente do que pacientes utilizando a monoterapia com nivolumabe (13%) ou com ipilimumabe (15%).

Adicionalmente, duas revisões sistemáticas avaliaram a eficácia do uso de ipilimumabe e de nivolumabe em monoterapia no manejo de pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios [\(11,12\)](#). A revisão sistemática com metanálise de Menshaw e colaboradores (2018) investigou a eficácia e segurança de nivolumabe, em monoterapia ou combinado com ipilimumabe, para o tratamento de melanoma avançado irresssecável, em estágios III ou IV, tendo como comparador ipilimumabe ou qualquer outra forma de quimioterapia [\(12\)](#). Foram incluídos quatro ensaios clínicos controlados e randomizados avaliados com risco de viés variando de baixo a moderado. Dois estudos 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,  $P < 0,001$ ). 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).

A revisão sistemática de Li e colaboradores (2019) avaliou especificamente o ipilimumabe, em combinação e em monoterapia, para manejo de pacientes com diagnóstico de melanoma avançado ou metastático, como primeira ou segunda linha, através de uma revisão sistemática e metanálise (11). 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 sem o fármaco (entre elas a dacarbazina) no aumento da SG. Contudo, quando comparado a inibidores de PD-1 (como o nivolumabe), o ipilimumabe em monoterapia mostrou-se inferior nos desfechos de SG e SLP, resultado compatível com o encontrado na metanálise de de Menshaw e colaboradores reportada acima.

A efetividade do tratamento para pacientes previamente tratados com agentes BRAF/MEK (dabrafenibe ou vemurafenibe e trametinibe ou cobimetinibe) não há ensaios clínicos randomizados, porém, apenas avaliações retrospectivas. Mason e colaboradores (2020) (13) em uma análise de dados do mundo real encontraram uma taxa de resposta objetiva de 41% no tratamento com ipilimumabe e nivolumabe, porém, de apenas 21% em pacientes que apresentaram falha prévia ao tratamento com BRAF/MEK. A SLP também foi inferior nos pacientes previamente tratados, de apenas 2,0 meses (IC95% 1,4 a 4,6) em comparação aos não tratados previamente (11,0 meses; IC95% 6,0 a não alcançado).

| Item        | Descrição                                     | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Total    |
|-------------|-----------------------------------------------|------------|-----------------|----------------|
| NIVOLUMABE  | 100 MG SOL INJ52<br>CT 1 FA VD INC X<br>10 ML |            | R\$ 8.777,29    | R\$ 456.419,08 |
|             | 40 MG SOL INJ26<br>CT 1 FA VD INC X<br>4 ML   |            | R\$ 3.510,93    | R\$ 91.284,18  |
| IPILIMUMABE | 50 MG SOL INJ8<br>CT 1 FA VD<br>TRANS X 10 ML |            | R\$ 18.571,59   | R\$ 148.572,72 |
| TOTAL       |                                               |            |                 | R\$ 696.275,98 |

\* 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,  $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$ . 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 outubro de 2024 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 (14).

De forma similar, o governo canadense, em parecer elaborado pela Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health ou CADTH) foi reconhecido o benefício do uso da combinação nivolumabe e ipilimumabe no tratamento de primeira linha para pacientes com diagnóstico de melanoma metastático. Entretanto, a razão incremental de custo efetividade apresentou valores elevados e, por conta disso, a recomendação final foi aprovar seu uso apenas após redução de custo (15).

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:** aumento da taxa de resposta, aumento da sobrevida livre de progressão e aumento da 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:** Recomendada

---

## Conclusão

**Tecnologia:** IPILIMUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o tratamento com a combinação nivolumabe e ipilimumabe em pacientes com melanoma metastático apresenta benefícios em diversos desfechos, incluindo sobrevida global.

No entanto, 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 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.

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. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/asuntos/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 [Internet]. 2020. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)

4. 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 [Internet]. 2018. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Ipilimumabe\\_MelanomaMetastatico\\_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_FINAL.pdf)

5. 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](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. International Immunopharmacology. 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. New England Journal of Medicine. 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. New England journal of medicine. 2015;372(4):320–30.

9. 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. *The Lancet Oncology*. 2018;19(11):1480–92.

10. 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*. 2 de julho de 2015;373(1):23–34.

11. Li J, Gu J. Efficacy and safety of ipilimumab for treating advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2019;44(3):420–9.

12. 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 research*. 2018;28(5):371–9.

13. R M, Hc D, B N, Ja S, JI S, M R, et al. Combined ipilimumab and nivolumab first-line and after BRAF-targeted therapy in advanced melanoma. *Pigment cell & melanoma research* [Internet]. março de 2020 [citado 14 de outubro de 2024];33(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587511/>

14. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma [Internet]. 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400>

15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Metastatic Melanoma [Internet]. 2017. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_opdivo\\_yervoy\\_metmela\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_rec.pdf)

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaudeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** De acordo com relatório (Evento 1 - LAUDO7), trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma metastático em estágio clínico IV com descrição de grande volume de doença. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com ipilimumabe e nivolumabe em primeira linha.

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 pela origem através dos melanócitos (células produtoras de melanina). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2018 ocorreram 6.260 novos casos de melanoma no Brasil, sendo aproximadamente 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (1). A condição possui prevalência crescente, com risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil indivíduos 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. Por outro lado, 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 palição 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).

---

### **Tecnologia 352944-B**

---

**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:** intravenosa

**Posologia:** Nivolumabe 240 mg, IV a cada 3 semanas por 4 ciclos com reavaliação por imagem após os 4 ciclos com plano de manutenção por 2 anos.

**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:** 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 do sistema imune [\(8\)](#).

O estudo pivotal da combinação específica pleiteada é o CheckMate 067, um estudo comparativo da combinação de ipilimumabe com nivolumabe com ambas as medicações em regime de monoterapia, também em pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios [\(9,10\)](#). Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego que avaliou a sobrevida global em pacientes com melanoma estágio III e estágio IV. Foram randomizados 1.296 pacientes em três braços paralelos com razão de alocação 1:1:1 para receber nivolumabe isolado, nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou ipilimumabe isolado. Em um seguimento mínimo de três anos, 147 (47%) de 314 pacientes no grupo em uso da combinação ipilimumabe e nivolumabe faleceram em comparação com 168 (53%) de 316 no grupo manejado apenas com nivolumabe e 218 (69%) de 315 no grupo em uso isolado de ipilimumabe. A mediana de sobrevida global (SG) não foi alcançada (IC95% 38,2 a não alcançada) no grupo da combinação, foi de 36,9 meses (IC95% 28,3 a não alcançada) no grupo do nivolumabe e de 19,9 meses (IC95% 16,9 a 24,6) no grupo do ipilimumabe. A mediana da SLP foi de 11,5 meses (IC95% 8,9 a 16,7) no grupo de tratamento combinado, em comparação com 2,9 meses (IC95% 2,8 a 3,4) no ipilimumabe (HR para morte ou doença progressão, 0,42; IC99,5% de 0,31 a 0,57;  $P<0,001$ ) e 6,9 meses (IC95% de 4,3 a 9,5) para nivolumabe (HR para a comparação com ipilimumabe, 0,57; IC99,5% de 0,43 a 0,76;  $P<0,001$ ). Com relação aos efeitos adversos, pacientes em uso da combinação ipilimumabe e nivolumabe (96%) apresentaram maior número de eventos adversos quando comparado à monoterapia nivolumabe (86%) ou ipilimumabe (86%) - em especial, de eventos graves (59% vs. 22% e 28%). O evento adverso grave mais comum foi diarreia (9% vs. 3% e 7%). Pacientes em uso da combinação ipilimumabe e nivolumabe (40%) interromperam o tratamento em decorrência de eventos adversos mais frequentemente do que pacientes utilizando a monoterapia com nivolumabe (13%) ou com ipilimumabe (15%).

Adicionalmente, duas revisões sistemáticas avaliaram a eficácia do uso de ipilimumabe e de nivolumabe em monoterapia no manejo de pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios [\(11,12\)](#). A revisão sistemática com metanálise de Menshaw e colaboradores (2018) investigou a eficácia e segurança de nivolumabe, em monoterapia ou combinado com ipilimumabe, para o tratamento de melanoma avançado irresssecável, em estágios III ou IV, tendo como comparador ipilimumabe ou qualquer outra forma de quimioterapia [\(12\)](#). Foram incluídos quatro ensaios clínicos controlados e randomizados avaliados com risco de viés variando de baixo a moderado. Dois estudos 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,  $P<0,001$ ). 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).

A revisão sistemática de Li e colaboradores (2019) avaliou especificamente o ipilimumabe, em combinação e em monoterapia, para manejo de pacientes com diagnóstico de melanoma avançado ou metastático, como primeira ou segunda linha, através de uma revisão sistemática e metanálise [\(11\)](#). 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 sem o fármaco (entre elas a dacarbazina) no aumento da SG. Contudo, quando comparado a inibidores de PD-1 (como o nivolumabe), o ipilimumabe em monoterapia mostrou-se inferior nos desfechos de SG e SLP, resultado compatível com o encontrado na metanálise de de Menshaw e colaboradores reportada acima.

A efetividade do tratamento para pacientes previamente tratados com agentes BRAF/MEK (dabrafenibe ou vemurafenibe e trametinibe ou cobimetinibe) não há ensaios clínicos randomizados, porém, apenas avaliações retrospectivas. Mason e colaboradores (2020) [\(13\)](#) em uma análise de dados do mundo real encontraram uma taxa de resposta objetiva de 41% no tratamento com ipilimumabe e nivolumabe, porém, de apenas 21% em pacientes que apresentaram falha prévia ao tratamento com BRAF/MEK. A SLP também foi inferior nos pacientes previamente tratados, de apenas 2,0 meses (IC95% 1,4 a 4,6) em comparação aos não tratados previamente (11,0 meses; IC95% 6,0 a não alcançado).

| Item        | Descrição                                     | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Total    |
|-------------|-----------------------------------------------|------------|-----------------|----------------|
| NIVOLUMABE  | 100 MG SOL INJ52<br>CT 1 FA VD INC X<br>10 ML |            | R\$ 8.777,29    | R\$ 456.419,08 |
|             | 40 MG SOL INJ26<br>CT 1 FA VD INC X<br>4 ML   |            | R\$ 3.510,93    | R\$ 91.284,18  |
| IPILIMUMABE | 50 MG SOL INJ8<br>CT 1 FA VD<br>TRANS X 10 ML |            | R\$ 18.571,59   | R\$ 148.572,72 |
| TOTAL       |                                               |            |                 | R\$ 696.275,98 |

\* 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,  $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$ . 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 outubro de 2024 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 [\(14\)](#).

De forma similar, o governo canadense, em parecer elaborado pela Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health ou CADTH) foi reconhecido o benefício do uso da combinação nivolumabe e ipilimumabe no tratamento de primeira linha para pacientes com diagnóstico de melanoma metastático. Entretanto, a razão incremental de custo efetividade apresentou valores elevados

e, por conta disso, a recomendação final foi aprovar seu uso apenas após redução de custo (15).

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:** aumento da taxa de resposta, aumento da sobrevida livre de progressão e aumento da 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:** 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 em pacientes com melanoma metastático apresenta benefícios em diversos desfechos, incluindo sobrevida global.

No entanto, 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 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.

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. [Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. \[Internet\]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/asuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/asuntos/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 \[Internet\]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)

4. [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 \[Internet\]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/R elatorio\\_Ipilimumabe\\_MelanomaMetastatico\\_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/R elatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_FINAL.pdf)

5. [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](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. International Immunopharmacology. 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. New England Journal of Medicine. 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. New England journal of medicine. 2015;372\(4\):320–30.](#)

9. [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. The Lancet Oncology. 2018;19\(11\):1480–92.](#)

10. [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. 2 de julho de 2015;373\(1\):23–34.](#)

11. [Li J, Gu J. Efficacy and safety of ipilimumab for treating advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis. Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2019;44\(3\):420–9.](#)

12. [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 research. 2018;28\(5\):371–9.](#)

13. [R M, Hc D, B N, Ja S, JI S, M R, et al. Combined ipilimumab and nivolumab first-line and after BRAF-targeted therapy in advanced melanoma. Pigment cell & melanoma research \[Internet\]. março de 2020 \[citado 14 de outubro de 2024\];33\(2\). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587511/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587511/)

14. [National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab in combination with ipilimumab](#)

[for treating advanced melanoma \[Internet\]. 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta400](https://www.nice.org.uk/guidance/ta400)

15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Metastatic Melanoma [Internet]. 2017. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_opdivo\\_yervoy\\_metmela\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_rec.pdf)

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaudeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** De acordo com relatório (Evento 1 - LAUDO7), trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma metastático em estágio clínico IV com descrição de grande volume de doença. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com ipilimumabe e nivolumabe em primeira linha.

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 pela origem através dos melanócitos (células produtoras de melanina). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2018 ocorreram 6.260 novos casos de melanoma no Brasil, sendo aproximadamente 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (1). A condição possui prevalência crescente, com risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil indivíduos 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. Por outro lado, 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 palição 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).