

Nota Técnica 374428

Data de conclusão: 11/07/2025 08:29:16

Paciente

Idade: 40 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sapiranga/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 374428

CID: C43.5 - Melanoma maligno do tronco

Diagnóstico: C43.5 Melanoma maligno do tronco

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 480 mg IV a cada 28 dias, por até 2 anos

Posologia: nivolumabe 480 mg IV a cada 28 dias, por até 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: para a situação em tela (ressecção completa da lesão/tratamento adjuvante) não existem alternativas

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: -

Tecnologia: NIVOLUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: 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\$ 8.780,24	R\$ 456.572,48
	40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	26	R\$ 3.512,11	R\$ 91.314,86
TOTAL				R\$ 547.887,34

* 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 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 junho de 2025 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 CDA (Canada's Drug Agency), 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 avaliada

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, é razoável estimar que a tecnologia apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - 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. [Melanoma: Clinical features and diagnosis - UpToDate \[Internet\]. \[cited 2023 Mar 8\]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/melanoma-clinical-features-and-diagnosis](https://www.uptodate.com/contents/melanoma-clinical-features-and-diagnosis)

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. Available from: 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)

3. [Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025 | Revista Brasileira de Cancerologia \[Internet\]. \[cited 2023 Mar 8\]. Available from: https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700](https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700)

4. [Atlas On-line de Mortalidade \[Internet\]. \[cited 2023 Mar 8\]. Available from: https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/](https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/)

5. [Melanoma Survival Rates | Melanoma Survival Statistics \[Internet\]. \[cited 2023 Mar 8\]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html](https://www.cancer.org/cancer/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 \[cited 2020 Mar 27\]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapias_oncologia.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapias_oncologia.pdf)

7. [National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2021: Melanoma Cutaneous. \[Internet\]. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf](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 Mar;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 Jan 22;372(4):320–30.

10. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824–35.

11. Ascierto PA, Del Vecchio M, 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*. 2020 Nov;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*. 2021 Jan 5;21(1):3.

13. [Opdivo for Melanoma Adjuvant Therapy – Details | CADTH \[Internet\]. \[cited 2023 Mar 8\]. Available from: https://www.cadth.ca/opdivo-melanoma-adjuvant-therapy-details](https://www.cadth.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 \[cited 2023 Mar 8\]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta684](https://www.nice.org.uk/guidance/ta684)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma cutâneo em região dorsal, com estadiamento patológico pT4bN1M0, EC III. Foi submetida à ressecção cirúrgica da lesão primária em dezembro de 2022 (Evento 1, LAUDO8, Página 1). Posteriormente tratada com pembrolizumabe de março de 2023 a março de 2024, adquirido por via judicial, em caráter adjuvante. Em março de 2025, apresentou recidiva em região cervical (Evento 1, OUT12, Página 1), sendo submetida à ressecção em abril de 2025. Conforme laudo médico, foi realizado exame PET-CT que não demonstrou evidências de outros sítios da doença. Paciente sem comorbidades concomitantes. Nessa situação, pleiteia tratamento adjuvante com nivolumabe.

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 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, 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).