Nota Técnica 449494

Data de conclusão: 23/12/2025 09:26:02

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Campo Bom/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 449494

CID: C43.9 - Melanoma maligno de pele, não especificado

Diagnóstico: C43.9 Melanoma maligno de pele, não especificado.

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: Nivolumabe Aplicar 480 mg por via endovenosa a cada 28 dias até progressão de doença ou toxicidade limitante

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 informado

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 (1). Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS.

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:
Como terapia do melanoma em estágio avançado, atualmente, tem-se a possibilidade de alterar a ação do sistema imune do paciente para o tratamento de sua doença (6). Para isso, foram desenvolvidos medicamentos que agem bloqueando receptores celulares imunossupressores. Entre eles, 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) aumentando a ativação e a proliferação de células imunes (7).
Para avaliação da sobrevida global e sobrevida livre de doença em termos absolutos, recorre-se aos resultados do ensaio clínico CheckMate-066. Este foi um estudo duplo-cego, randomizado, que compara o tratamento com nivolumabe (grupo intervenção) ao tratamento com dacarbazina (grupo controle) em 418 pacientes diagnosticados com melanoma metastático, negativo para mutação do gene BRAF e sem quimioterapia paliativa prévia (7). Os resultados demonstraram que 72,9% (IC95% de 65,5% a 78,9%) dos participantes tratados com nivolumabe estavam vivos em um ano, em comparação com 42,1% (IC95% de 33,0 a 50,9%) dos participantes tratados com dacarbazina. Em termos absolutos, a mediana de sobrevida global no grupo controle foi de 10,8 meses (IC95% de 9,3-12,1), enquanto a mediana de sobrevida global no grupo tratado não foi atingida (não houve falecimento de 50% dos pacientes do grupo) até o fim do acompanhamento dos pacientes no estudo de aproximadamente 15 meses. A mediana de sobrevida livre de doença foi de 5,1 meses no grupo intervenção e 2,2 meses no grupo controle.
Na atualização dos dados do estudo Checkmate 066, publicada em setembro de 2020 foi descrito um tempo médio de sobrevida de 37,3 meses (IC 95% de 25,4 a 51,6 meses) no grupo de nivolumabe e 11,2 meses (IC 95% de 9,6 a 13,0 meses) no grupo da dacarbazina (7).
Revisão sistemática com metanálise 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 tratamento sistêmico (8). Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados e randomizados e o risco de viés foi avaliado pela ferramenta colaborativa da Cochrane. De um inicial de 1.283 citações, foram incluídos 4 ensaios clínicos, com risco de viés variando de baixo a moderado. Os participantes incluídos apresentavam boa capacidade funcional (ECOG Performance Status 0 ou 1). Desses, dois compararam a monoterapia com nivolumabe versus dacarbazina ou outros esquemas quimioterápicos. Como resultado, todos os desfechos foram favoráveis ao nivolumabe (P<0,001), com NNT de 9 para sobrevida livre de progressão (razão de riscos/HR 0,67 IC95% de 0,60 a 0,74) e de 18 para resposta completa (risco relativo/RR 5,93 IC95% de 2,45 a 14,37).
O perfil de segurança também foi favorável. Quanto à segurança da tecnologia, os eventos adversos mais comuns foram fadiga, prurido, náusea, diarréia e rash cutâneo. Nenhum dos estudos encontrou diferença estatisticamente significativa no perfil de segurança do nivolumabe em relação ao da dacarbazina.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
Nivolumabe	100 MG SOL INJ52 CT 1 FA VD INC X 10 ML		R$8.780,24	R$756.572,48
Nivolumabe	40 MG SOL INJ26 CT 1 FA VD INC X 4 ML		R$3.512,10	R$ 91.314,60
Total:	R$ 847.887,08			

* 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 dezembro de 2025, e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo para 12 meses de tratamento.

O relatório que avalia o uso de imunoterapia e terapias-alvo no tratamento de melanoma metastático, 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 (4). A razão incremental de custo-efetividade da tecnologia pleiteada comparada à dacarbazina foi de R$ 212.550,21, valor que representa quase o dobro do limiar de custo-efetividade, que é estimado em três vezes o valor do PIB per capita brasileiro (aproximadamente R$ 120.000,00). 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, porém a incorporação foi condicionada a redução do custo do tratamento mensal do nivolumabe ao valor de R$ 20.939,69 (ICMS 0%) e, conforme tabela acima, neste momento, o valor mensal do tratamento é mais que o dobro desta estimativa.

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, recomenda o uso do nivolumabe para o tratamento do melanoma irressecável ou metastático em adultos como primeira linha de tratamento (9). O tratamento com nivolumabe foi considerado custo-efetivo pela agência, uma vez que sua razão incremental de custo-efetividade é provavelmente inferior à £ 30.000,00 por QALY. Cabe considerar que a extrapolação dessas conclusões é dificultada pelo fato dos fármacos comparadores nas análises também serem de alto custo e pela presença de acordos comerciais específicos para sua aquisição.

A Revisão de Drogas Oncológicas Canadense (do inglês, Pan Canadian Oncology Drug Review - pCODR), pertencente à Agência Canadense de Drogas e Tecnologias e Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH), emitiu parecer favorável acerca da utilização de nivolumabe em pacientes diagnosticados com melanoma irressecável ou metastático com ou sem a presença de mutação no gene BRAF que ainda não tenham recebido nenhum tratamento, mostrando-se favorável ao reembolso da terapia apenas se o custo do tratamento for reduzido (10). A conclusão é fundamentada em evidências que demonstram aumento da sobrevida livre de doença e qualidade de vida em relação ao uso do ipilimumabe.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de aproximadamente 3 meses em sobrevida livre de progressão e 26 meses em sobrevida global em pacientes com doença metastática e não cirúrgica quando comparado com o tratamento com dacarbazina.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o uso de nivolumabe em pacientes com melanoma metastático não ressecável está associado a ganho em sobrevida livre de progressão da ordem de aproximadamente 3 meses e em sobrevida global de cerca de 26 meses quando comparado à dacarbazina, disponível no SUS, em populações selecionadas e no contexto de tratamento padrão. No entanto, no caso em análise, observa-se que a parte autora já foi previamente exposta à imunoterapia com bloqueio de PD-1, uma vez que recebeu nivolumabe em associação ao brenetafusp no âmbito de protocolo de pesquisa clínica, tendo apresentado progressão objetiva da doença durante a vigência desse tratamento, fato confirmado por revisão central dos exames de imagem. Tal elemento clínico é relevante, pois introduz incerteza adicional quanto ao benefício incremental da reintrodução do nivolumabe em monoterapia após progressão sob esquema que já continha agente anti-PD-1.
Do ponto de vista da avaliação de tecnologias em saúde, o nivolumabe apresenta perfil de custo-efetividade desfavorável no cenário brasileiro, uma vez que o benefício clínico associado à sua incorporação não compensa o custo incremental elevado, implicando deslocamento de recursos que poderiam ser alocados em intervenções com maior ganho populacional em saúde. Agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde condicionaram sua incorporação à celebração de acordos de redução substancial de preço.
No Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) avaliou a tecnologia para a indicação em questão e emitiu parecer favorável condicionado, destacando que seria necessária uma redução aproximada de oito vezes no custo do medicamento para que fosse atingido um limiar de custo-efetividade considerado aceitável (inferior a um PIB per capita por QALY ganho). Ademais, o impacto orçamentário do tratamento pleiteado é elevado,

mesmo quando considerado de forma individual, com potencial de comprometer recursos públicos escassos e de alocação rígida, extraídos da coletividade e destinados ao atendimento de múltiplas demandas assistenciais.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar alternativas terapêuticas diante de uma condição grave e de prognóstico reservado. Contudo, considerando a progressão da doença em vigência de esquema previamente contendo imunoterapia anti-PD-1, a ausência de demonstração robusta de benefício adicional nesse contexto específico, o elevado impacto orçamentário e o perfil de custo-efetividade desfavorável da tecnologia, entende-se que se impõe a manutenção do parecer técnico desfavorável ao pleito, independentemente da decisão provisória de antecipação de tutela.

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. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. [Internet]. 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
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2021: Melanoma Cutaneous. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
4. 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
5. 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
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. 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.
8. 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.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating advanced advanced (unresectable or metastatic) melanoma [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta384
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo for Metastatic Melanoma (pCODR 10063) [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.cadth.ca/opdivo-metastatic-melanoma-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme relatório médico anexado aos autos, a parte autora é diagnosticada de melanoma metastático, estágio clínico IV, BRAF selvagem, com acometimento ósseo e de partes moles. Iniciou tratamento oncológico conforme protocolo de Pesquisa Clínica da Immunocore (IMC-F106C-301), após confirmação de positividade para o antígeno HLA-A*02:01, em 23/07/2025. O tratamento teve início em agosto de 2025, com a administração de brenetafusp associado a nivolumabe, tendo sido realizados oito ciclos, com o último em 20/10/2025. Nos exames de imagem realizados em outubro de 2025, apresentou progressão da doença, evidenciada pelo surgimento de linfonodomegalias ilíacas, sendo a maior à esquerda, além do aparecimento de dilatação ureteral esquerda. Os achados foram submetidos à confirmação central, que corroborou a progressão da doença. Em decorrência da progressão da doença, deixou de apresentar indicação para continuidade do tratamento oncológico no âmbito do protocolo de pesquisa clínica, sendo, encaminhada ao oncologista assistente para seguimento clínico e definição de nova estratégia terapêutica (Evento 1, EXMMED10, Página 1). A oncologista assistente do Sistema Único de Saúde (SUS) cita que o Benetrafusp é um medicamento investigacional sem eficácia comprovada fora do contexto de pesquisa clínica e que, portanto, a parte não recebeu tratamento padrão de primeira linha conforme preconizado pelas diretrizes nacionais e internacionais, permanecendo tecnicamente virgem de tratamento com monoterapia anti-PD-1 em dose e duração adequadas. Diante do exposto, indicou a terapia com nivolumabe para o tratamento da doença em tela até a sua progressão, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses (Evento 1, LAUDO7, Página 1-3). Ao solicitar o fornecimento do medicamento, obteve indeferimento pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, sob justificativa de que o tratamento deve ser ofertado diretamente pela unidade de tratamento em oncologia de referência municipal (Evento 1, CERTNEG9, Página 1). Neste contexto, a parte pleiteia tratamento paliativo com nivolumabe. Cabe destacasr que, em novembro de 2025, houve o deferimento do pedido de antecipação de tutela para o fornecimento de nivolumabe (Evento 21, DESPADEC1, Página 10).
O melanoma cutâneo é uma neoplasia que se forma a partir da transformação dos melanócitos, os quais são células produtoras de melanina originárias embriologicamente da crista neural. Além da pele, os melanócitos também estão presentes nos olhos (mucosas uveal e conjuntival), ouvidos, trato gastrointestinal (esôfago superior e mucosa anorretal), meninges e nas mucosas oral, nasofaríngea, anorretal e genital. O melanoma cutâneo é proveniente da pele, podendo ser maligno extensivo superficial, nodular, lentigo maligno e lentiginoso acral. Trata-se da forma mais agressiva e letal dos cânceres de pele e pode ser a causa de metástases de tumor primário desconhecido, quando há regressão espontânea (1,2).

Entre as neoplasias de pele, o melanoma apresenta o pior prognóstico. A estimativa mundial de sobrevida em cinco anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. O principal fator prognóstico do melanoma cutâneo é o estadiamento histopatológico, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura de Breslow) e da presença de ulceração. As lesões primárias localizadas nas extremidades do corpo são associadas com um melhor prognóstico em comparação àquelas centrais, em áreas como cabeça, pescoço ou tronco. Fatores prognósticos desfavoráveis são idade avançada, sexo masculino e padrão de crescimento nodular. Em pacientes com melanoma estádio IV, ter desidrogenase láctica sérica (DHL, também chamada lactatodesidrogenase LDH) elevada, doença visceral (com exceção do pulmão), maior idade no

momento do diagnóstico, acometimento de mais de um órgão e mais de uma metástase foram fatores prognósticos associados com menor sobrevida (1,2).

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento do caso. As modalidades terapêuticas do melanoma cutâneo incluem tratamento cirúrgico (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), tratamento adjuvante, terapia sistêmica e radioterapia. Sabe-se que o melanoma tem característica imunogênica e que pode haver regressão tumoral, possivelmente por resposta imunológica do hospedeiro. O tratamento do paciente com doença metastática pode ser feito com cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica. Nesta última estão incluídas a imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor (2,3).