

NIVOLUMABE

Indicação: Melanoma Avançado (não ressecável ou metastático)

IATS – Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Porto Alegre, setembro de 2019

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Nivolumabe para pacientes com melanoma avançado (não ressecável ou metastático)

Local e data: Porto Alegre, setembro de 2019

Nome do NATS elaborador do PTC: IATS – Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Potenciais conflitos de interesse: Nenhum a declarar.

Resumo executivo

Título/pergunta: O nivolumabe é eficaz e seguro para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático), com ou sem mutação, em comparação com o tratamento atualmente disponível no SUS?

Contextualização sobre a doença: O melanoma é um câncer comum no mundo ocidental, com incidência crescente, e fortemente relacionado à exposição solar. Em estágios iniciais, a ressecção da lesão é curativa, mas casos com invasão extensa ou metástases são considerados avançados. No melanoma avançado, não há possibilidade de cura por intervenção cirúrgica, e a morbimortalidade é elevada, sendo necessário o uso de tratamentos sistêmicos com quimioterapia ou outras drogas antineoplásicas.

Caracterização da tecnologia: Nivolumabe é um fármaco imunoterápico, cujo alvo é o receptor *programmed cell death 1* (PD1), inibindo a via da PD1. O nivolumabe possui registro na Anvisa para tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático). O tratamento tipicamente é mantido enquanto for observado benefício clínico, ou até que não seja mais tolerado pelo paciente.

Comparadores: Opções terapêuticas disponíveis no SUS para melanoma avançado, com destaque para a dacarbazina, ou outros esquemas quimioterápicos.

Avaliações prévias da tecnologia: Até o momento, não foram identificadas avaliações prévias da tecnologia considerando o contexto brasileiro.

Neste Parecer Técnico-Científico, são apresentadas informações quanto ao uso do nivolumabe, especificamente em caso de melanoma avançado, no contexto do SUS, devendo-se alertar que a avaliação do nivolumabe para outras indicações extrapola o escopo (pergunta PICO) e a busca de evidências deste Parecer.

Busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE, Biblioteca Cochrane e LILACS, inicialmente por revisões sistemáticas (RSs) comparando o nivolumabe com terapias disponíveis

no SUS para pacientes com melanoma avançado. Na ausência de RSs, seriam considerados ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Estudos incluídos: Foram incluídas 4 RSs, que combinaram ECRs de fase III, patrocinados pelo fabricante, que compararam nivolumabe com dacarbazina ou outras quimioterapias, combinando resultados e demonstrando melhora na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, com maior taxa de resposta objetiva usando nivolumabe, com significância estatística para todas as comparações. Para desfechos de segurança, não houve diferença significativa para a taxa global de efeitos adversos na comparação entre nivolumabe e dacarbazina; individualmente, os efeitos colaterais cutâneos (prurido e rush) foram mais comuns com nivolumabe. Há dados limitados sobre o benefício em longo prazo. As análises de risco de viés e qualidade da evidência sugerem confiabilidade moderada para os desfechos de eficácia, e baixa para os desfechos de segurança.

Breve justificativa para a recomendação: Considerando o prognóstico reservado do melanoma avançado, e a resposta usualmente pobre às alternativas atualmente disponíveis no SUS, a inclusão de novas modalidades terapêuticas pode trazer importantes ganhos de saúde para essa população de pacientes. O nivolumabe se mostrou mais eficaz do que as alternativas disponíveis, sem aumentar de forma significativa os eventos adversos globais.

Conclusão: As informações científicas disponíveis no momento da elaboração deste parecer são consistentes com recomendação A FAVOR do uso de nivolumabe para melanoma avançado, quando comprado à quimioterapia atualmente disponível no SUS. A força da recomendação é FRACA, com potencial de mudança das conclusões por eventuais novos estudos.

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário	
PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	2
Resumo executivo.....	3
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	6
Contexto (objetivo e motivação).....	7
Pergunta estruturada	8
Introdução	9
Descrição da condição.....	9
Descrição da tecnologia.....	13
Aspectos regulatórios.....	13
Informações econômicas.....	13
Disponibilidade no SUS	15
Disponibilidade no sistema de saúde suplementar	15
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores).....	16
Metodologia para busca de evidências.....	17
Critérios de inclusão de estudos	17
Desfechos	17
Critérios de exclusão de estudos	18
Busca por estudos.....	18
Bases de dados	18
Estratégias de Busca	18
Seleção e análise crítica dos estudos	18
RESULTADOS	20
Resultados da busca.....	20
Caracterização e resultados dos estudos incluídos	22
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo.....	26
Recomendações	26
Recomendações deste PTC sobre a eficácia	26
Recomendações deste PTC sobre a segurança	27
CONCLUSÕES	27
Referências	28
ANEXO I – Estratégias de Busca do PTC	30
ANEXO II – Avaliação da Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas Incluídas (AMSTAR-2).....	32

Lista de Abreviaturas e Siglas

AMSTAR-2: Assessment of Multiple Systematic Reviews

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPS: Banco de Preços em Saúde

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

Decit: Departamento de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde

DHL: Desidrogenase Lática

ECR: Ensaio clínico randomizado

FDA: Food and Drugs Administration

HR: *Hazard ratio*

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

IPERGS: Instituto de Previdência do Estado do Rio Grande do Sul

LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MTX: Metástases

NSCLC: *Non Small Cell Lung Cancer* (câncer de pulmão não-pequenas células)

OR: *Odds ratio* (razão de chances)

PD1: *Proteína Programmed cell Death 1*

PICO: População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos

PMVG: Preço Máximo de Vendas ao Governo

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
PTC: Parecer Técnico-Científico

QT: Quimioterapia

RR: Risco Relativo

RS: Revisão Sistemática

SCCHN: *Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck* (carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço)

SNC: Sistema Nervoso A avaliação da qualidade metodológica das RSs foi realizada com o uso da ferramenta AMSTAR-2. Para avaliar o risco de viés dos ECR, seria utilizada a Tabela de Risco de Viés descrita no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

SUS: Sistema Único de Saúde

Contexto (objetivo e motivação)

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real (1). Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde (2). Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança do medicamento nivolumabe para melanoma avançado. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do nivolumabe, quando comparado a alternativas atualmente disponíveis no SUS. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança do nivolumabe, especificamente para melanoma avançado, devendo considerar-se que a avaliação do nivolumabe para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste parecer.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde(3).

Pergunta estruturada

O nivolumabe é eficaz e seguro para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático), com ou sem mutação, em comparação com o tratamento atualmente disponível no SUS?

Tal pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – melanoma avançado (irressecável ou metastático) com ou sem mutação

I – nivolumabe

C – tratamento disponível no SUS

O – primários (sobrevida global, eventos adversos graves), secundários (sobrevida livre de progressão, eventos adversos não graves, qualidade de vida, outros)

Introdução

Descrição da condição

O melanoma é uma neoplasia maligna, originada dos melanócitos, que se encontram distribuídos por todo o corpo, incluindo a pele, olhos, e o trato gastrointestinal. Embora os melanomas possam ocorrer em qualquer região que contenha melanócitos, a pele é o sítio mais comum, correspondendo a 95% dos casos (4).

A maioria dos melanomas surgem como uma lesão de pele em tons escuros, confinada à epiderme, onde pode permanecer durante anos. Nesse estágio, do crescimento *radial*, o melanoma é quase sempre curável, através de excisão cirúrgica, com tratamento farmacológico adjuvante em casos de alto risco de recidiva. Posteriormente, o melanoma pode passar a apresentar crescimento *vertical*, invadindo a derme, e criando potencial para a formação de metástases. Alguns melanomas (particularmente o subtipo nodular) podem apresentar crescimento vertical desde seu surgimento, aumentando a probabilidade de tumores mais espessos no momento do diagnóstico (5).

A incidência mundial de melanoma vem crescendo significativamente nas últimas décadas, com aumentos de incidência entre 2 e 3% ao ano (6). No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou, para 2018, cerca de 6.000 novos casos de melanoma, com risco proporcionalmente mais elevado nos estados da região sul, pela maior prevalência de indivíduos com fototipo suscetível (7).

O estadiamento do melanoma se baseia no exame físico e biópsia do sítio primário, combinados com dados de invasão de linfonodos e tecidos à distância, pelo sistema TNM. Contribuem para a caracterização do tumor (T) a sua espessura, presença de ulcerações, e mitoses em lesões < 1mm. O estágio nodal (N) é determinado pelo número de linfonodos acometidos, diagnosticados por biópsia aspirativa ou excisão. O estadiamento das metástases (M) é determinado pela presença de invasão à distância, e categorizado pela localização (pele, linfonodos, vísceras, pulmões, ou DHL) (8).

Melanomas sem envolvimento nodal ou metastático (T1-4N0M0) são classificados como estágio I ou II, de acordo com a profundidade de invasão vertical. A doença estágio III inclui pacientes com envolvimento nodal (N), e o estágio IV é definido pela presença de metástases à distância (M), como detalhado na **Tabela 1** (9). Adicionalmente, considera-se o melanoma *avançado*, quando há presença de metástases à distância, ou doença local extensa, sem possibilidade de ressecção cirúrgica.

Tabela 1. Estadiamento do melanoma

Estadio	Classificação	Sobrevida em 5 anos
Estadio 0	Tis: melanoma <i>in situ</i> .	> 98%
Estádio I (A/B)	T1a: <0,8 mm e não-ulcerado; T1b: ≥0,8 mm ou <0,8 mm ulcerado; T2a: >1,0–2,0 mm não-ulcerado.	97–92%
Estadio II (A, B, C)	T2b: >1,0–2,0 mm ulcerado; T3a: >2,0–4,0 mm não-ulcerado; T3b: >2,0–4,0 mm ulcerado; T4a: >4,0 mm não-ulcerado; T4b: >4,0 mm ulcerado.	81–53%
Estadio III (A, B, C, D)	N1a: 1 oculto (em biópsia de sentinela); N1b: 1 clinicamente aparente; N1c: MTX em trânsito, satélites, ou microssatélites; N2a: 2–3 ocultos (em biópsia de sentinela); N2b: 2–3, pelo menos 1 detectado clinicamente; N2c: 1 oculto ou clinicamente aparente, com MTX microssatélites; N3a: 4 ou mais ocultos (em biópsia de sentinela); N3b: 4 ou mais, pelo menos 1 detectado clinicamente; N3c: 2 ou mais ocultos ou clinicamente aparentes, com MTX em trânsito, satélites, ou microssatélites.	78–40%
Estadio IV	M1a: MTX à distância na pele, tecidos moles, e/ou linfonodos regionais; M1b: MTX à distância no pulmão; M1c: MTX à distância visceral não-SNC; M1d: MTX à distância no SNC. Subclassificação M 0: com DHL normal 1: com DHL elevado	20–15%

MTX = metástases; DHL = desidrogenase láctica; SNC = sistema nervoso central

Quando diagnosticado em estágio inicial, o melanoma usualmente tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura. No entanto, casos diagnosticados em estágios avançados apresentam morbimortalidade elevada, e portanto o principal fator prognóstico do melanoma é o estadiamento (10).

Nos casos em que o melanoma é diagnosticado na fase inicial, o tratamento consiste na excisão da neoplasia, que é curativa (10). O foco do presente parecer é o melanoma considerado avançado, onde não há possibilidade de ressecção, pela presença de metástases à distância, invasão local extensa, ou outras características do tumor.

Descrição da tecnologia

A imunoterapia para o câncer consiste na estimulação artificial do sistema imunológico com a finalidade de influenciar a capacidade natural deste sistema em combater neoplasias. O nivolumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4, com ação específica na proteína *programmed cell death 1* (PD1), desativando a supressão imune causada pelo linfoma em linfócitos T, B e NK (5).

Aspectos regulatórios

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu registro sanitário para o nivolumabe – sob nome comercial Opdivo®, fabricado pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA – em 2016 (11). As indicações constantes no registro foram o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático), e o tratamento de câncer de pulmão não-pequenas células (NSCLC) localmente avançado ou metastático, com progressão após quimioterapia à base de platina.

O Food and Drugs Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou em 2014 o uso de nivolumabe para melanoma avançado. Atualmente, o nivolumabe é aprovado pelo FDA para uso em diversas outras situações clínicas, incluindo NSCLC, carcinoma renal avançado, linfoma de Hodgkin, carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (SCCHN), carcinoma urotelial, e outros (12).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) autorizou, a partir de 2015, o uso de nivolumabe para as seguintes doenças: melanoma avançado, NSCLC, carcinoma renal avançado, linfoma de Hodgkin, SCCHN, e câncer urotelial (13).

Informações econômicas

Foi realizada consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), relacionada ao nivolumabe (código BR0436778) para o período de 18 meses que

antecederam a produção deste PTC (21-02-2018 a 21/08/2019). Os dados agrupados de compras nesse período estão apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Preços do nivolumabe no BPS

	Preço mínimo	Preço máximo	Preço - média ponderada
Nivolumabe 10mg/ml (frasco 10ml)	R\$ 6.372,42	R\$ 8.059,46	R\$ 6.501,07
Nivolumabe 10mg/ml (frasco 4ml)	R\$ 2.548,97	2.685,32	R\$ 2.567,59

Adicionalmente, foi consultado o banco de dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e os valores como preços máximos de venda ao governo (PMVG) estão apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Preços do nivolumabe na CMED

	PMVG – ICMS 0%	PMVG – ICMS 18%
Nivolumabe 10mg/ml (frasco 10ml)	R\$ 5.357,30	R\$ 6.713,29
Nivolumabe 10mg/ml (frasco 4ml)	R\$ 2.142,92	R\$ 2.685,32

Observa-se que os valores de PMVG sem desoneração (ICMS 18%) são praticamente iguais aos preços médios encontrados no BPS, e, portanto, esses foram utilizados para cálculo do custo mensal e anual do uso do nivolumabe.

Na bula do medicamento, a dose recomendada de nivolumabe para melanoma avançado é de 3mg/kg a cada 2 semanas, baseada na dose utilizada nos ensaios clínicos de fase III que validaram o seu uso. Em sua recomendação para os Estados Unidos, o FDA propôs dose fixa de 240mg a cada 2 semanas, ou 480mg a cada 4 semanas, baseadas em estudos de segurança e de farmacologia clínica (12).

Sendo assim, tomando-se como base pacientes de 60 ou 70 kg (valores próximos à mediana da população feminina e masculina do Brasil), e ainda considerando a possibilidade de uso de dose fixa, cenários potenciais para o custo mensal do nivolumabe estão apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Custo mensal do tratamento

	Ampolas / mês	Custo mensal
Paciente de 60 kg – 3mg/kg	4 x 4ml + 2 x 10ml	R\$ 24.167,86
Paciente de 70kg – 3mg/kg	6 x 4ml + 2 x 10ml	R\$ 29.538,5
Dose fixa	2 x 4ml + 4 x 10ml	R\$ 32.223,80

Disponibilidade no SUS

O nivolumabe não se encontra disponível no SUS.

Disponibilidade no sistema de saúde suplementar

O nivolumabe não consta explicitamente no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, publicado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS); sendo assim, sua cobertura pelos planos não é obrigatória (14).

Ainda assim, boa parte dos planos de saúde disponibiliza o nivolumabe para tratamento do melanoma avançado em seus protocolos internos, utilizando a codificação "TERAPIA ONCOLÓGICA COM APLICAÇÃO INTRA-ARTERIAL OU INTRAVENOSA DE MEDICAMENTOS", constante no Anexo I, página 5 do Rol da ANS (14).

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS), a alternativa de tratamento disponível e recomendada pelo Ministério da Saúde para pacientes com melanoma avançado é a quimioterapia com o agente citotóxico dacarbazina (10). Apesar de ter sido considerada o agente de escolha até a década de 2010, a dacarbazina normalmente apresenta taxas de resposta entre 8 e 20%, e duração da resposta menor que seis meses, com resposta de longo prazo ocorrendo em menos de 2% dos casos (15, 16).

Como opções alternativas, disponíveis apenas em alguns centros, há o uso de cisplatina, vimblastina, interferon ou interleucina-2. No entanto, as diretrizes do Ministério da Saúde destacam que não há evidência de superioridade dessas estratégias com relação ao uso isolado de dacarbazina, devendo ser reservadas para pacientes cuidadosamente selecionados, em centros com experiência e logística para sua administração (10). A bioquimioterapia com interferon e interleucina, embora previamente utilizada para tratamento paliativo, atualmente se encontra praticamente em desuso, pela alta toxicidade e indicação restrita, além da inferioridade em relação aos novos tratamentos menos tóxicos, como nivolumabe.

Metodologia para busca de evidências

Critérios de inclusão de estudos

- Participantes: Pacientes sem restrição de idade, com melanoma avançado (não-resssecável), com ou sem mutação, independente de tratamento prévio.
- Intervenção: Nivolumabe, sem restrição com relação a doses ou tempo de tratamento.
- Controle: Terapias atualmente disponíveis no SUS (dacarbazina, cisplatina, vimblastina, interferon ou interleucina-2, em quaisquer combinações).
- Tipo de estudo: revisões sistemáticas (RSs) ou ensaios clínicos randomizados (ECRs), sendo definidas *a priori* as seguintes condutas:
 - Caso a busca resulte na inclusão de revisão sistemática recente e de boa qualidade que contemple o PICO do PTC, os resultados do PTC serão focados nos resultados desta revisão sistemática;
 - Se a busca resultar na inclusão de mais de uma revisão sistemática preenchendo o critério anterior, os resultados do PTC serão focados na revisão com maior qualidade metodológica de acordo com o AMSTAR-2 (17).
 - Caso nenhum dos dois critérios acima forem preenchidos, o PTC será produzido com base nos resultados dos ECRs identificados na busca.

Desfechos

- Desfechos primários: sobrevida global, eventos adversos graves;
- Desfechos secundários: sobrevida livre de progressão, eventos adversos não graves, qualidade de vida, taxa de resposta

Crêterios de exclusão de estudos

- Protocolos em que o nivolumabe foi usado em todos os braços do estudo;
- Estudos nos quais não fosse possível isolar o efeito do nivolumabe (por exemplo, nivolumabe + droga X versus controle ou droga Y).

Busca por estudos

Bases de dados

Foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE (via PubMed), Biblioteca Cochrane e LILACS. Adicionalmente, foi realizada busca manual nas listas de referência dos estudos incluídos.

Estratégias de Busca

Foi criada sintaxe de alta sensibilidade, buscando selecionar ECRs e RSs de nivolumabe para pacientes com melanoma. Os detalhes da sintaxe se encontram no **Anexo I**.

Sele o e análise crítica dos estudos

Os resultados das bases de dados eletr nicas foram concatenados utilizando o software Endnote X7 (18), com remo o de estudos duplicados. Dois pesquisadores realizaram a revisão de títulos e resumos de forma independente, utilizando a plataforma Covidence (19). Discordâncias foram resolvidas por consenso.

Os estudos selecionados na fase de títulos e resumos foram obtidos em sua versão completa, e examinados por dois autores independentes com base nos cr terios de inclusão e exclusão. Motivos de exclusão de estudos nessa fase foram descritos detalhadamente e relatados em fluxograma de inclusão de estudos.

A avalia o da qualidade metodológica das RSs foi realizada com o uso da ferramenta AMSTAR-2(17). Para avaliar o risco de viés dos ECR, seria

utilizada a Tabela de Risco de Viés descrita no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (20).

O processo de seleção e avaliação dos estudos seguiu o processo recomendado pelo *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis.) Statement* (21).

RESULTADOS

Resultados da busca

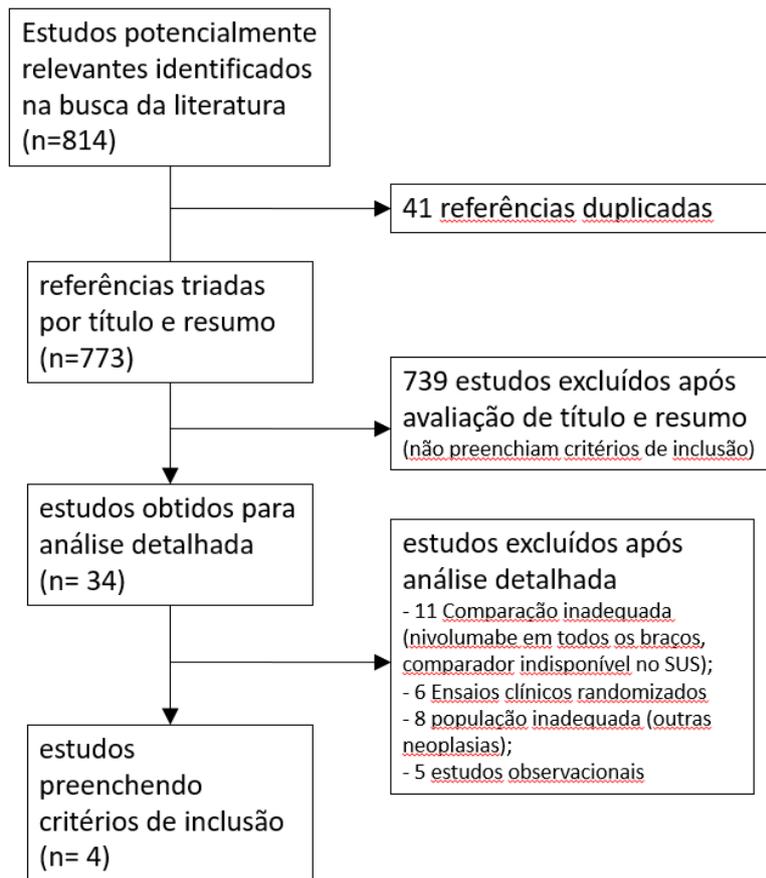
A busca resultou em 368 registros provenientes da base MEDLINE (via PubMed), 364 da Biblioteca Cochrane e 82 do LILACS, totalizando 814 registros. Foram excluídas 41 duplicatas, resultando em 773 registros para a revisão de títulos. Na revisão de títulos e resumos, 739 foram excluídos, e 34 passaram para avaliação do texto completo.

Na revisão de texto completo, os motivos para exclusão foram os seguintes:

- 11 registros: comparação inadequada, como estudos em que o nivolumabe foi utilizado em todos os braços, ou em que o comparador incluía drogas indisponíveis no SUS, ou ainda análises conjuntas do nivolumabe e outros inibidores dos receptores da PD-1;
- 8 registros: população inadequada, com estudos relatando resultados combinados do nivolumabe em vários tipos de câncer, além do melanoma;
- 5 registros: desenho inadequado, com estudos observacionais;
- 6 registros: ensaios clínicos randomizados (não-incluídos de acordo com o protocolo, tendo em vista a inclusão de RSs).

Ao final do processo, foram incluídas quatro RSs. A **Figura 1** apresenta o fluxograma de seleção dos estudos.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos



Caracterização e resultados dos estudos incluídos

Foram incluídas quatro RSs, cujas características se encontram resumidas na **Tabela 5**.

Tabela 5. Principais características e resultados dos estudos incluídos

Estudo / Desenho	População	Intervenções / Desfechos	Resultados
<p>Chen et al (22)</p> <p>Revisão sistemática</p> <p>Data da busca: dezembro/2014</p> <p>Estudos incluídos (para comparação relevante): 2</p> <p>Pacientes nos estudos incluídos (n): 823</p>	<p>- ECRs de pacientes com neoplasias malignas, sem restringir origem, estágio ou idade</p> <p>- Comparação de tratamento anti-PD1 com tratamento controle elegível</p> <p>- Dados de sobrevida OU relato de taxas de progressão / resposta</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <p>- Ausência de informação sobre dose de anti-PD1 ou método de tratamento;</p>	<p>Nivolumabe vs. quimioterapia</p> <p>Desfechos de eficácia: taxa de resposta, sobrevida em 1 ano, sobrevida livre de progressão</p> <p>Desfecho de segurança: taxa geral de eventos adversos</p>	<p>Taxa de resposta (apenas 1 ECR analisado): RR 2,98, (IC95% 1,66 – 5,43, p=0,0003)</p> <p>Mortalidade em 1 ano (apenas 1 ECR analisado): RR 0,57, (IC95% 0,48 – 0,69, p=0,00001)</p> <p>Eventos adversos (apenas 1 ECR analisado): RR 0,29, (IC95% 0,18 – 0,48, p=0,000001)</p>
<p>CiRen et al (23)</p> <p>Revisão sistemática</p> <p>Data da busca: 2015/2016</p> <p>Estudos incluídos (para comparação relevante): 2</p> <p>Pacientes nos estudos incluídos (n): 823</p>	<p>- ECRs de adultos com melanoma com confirmação patológica e estadiamento</p> <p>- Descrição de resposta completa, progressão, e eventos adversos</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <p>- Ausência de descrição de medicamentos e dosagens utilizados</p>	<p>Nivolumabe vs. quimioterapia</p> <p>Desfechos de eficácia: resposta (completa e parcial), estabilização da doença</p> <p>Desfechos de segurança: taxa geral de eventos adversos, fadiga, prurido, diarreia, náusea, rash</p>	<p>Taxa de resposta (nivo vs. QT): RR 2,92, (IC95% 2,02 – 4,21)</p> <p>Resposta completa (nivo vs. QT): RR 6,51, (IC95% 1,95 – 21,76)</p> <p>Eventos adversos globais (nivo vs. QT): RR 0,98, (IC95% 0,79 – 1,20)</p>

<p>Xie et al (24)</p> <p>Revisão sistemática com comparações diretas e indiretas (metanálise em rede)</p> <p>Data da busca: junho/2016</p> <p>Estudos incluídos (para comparação relevante): 1</p> <p>Pacientes nos estudos incluídos (n): 208</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ECRs de adultos - Melanoma estágios III/IV - Relato de resposta (parcial/completa), sobrevida global e livre de progressão <p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disfunção de outros sítios - Dados incompletos 	<p>Nivolumabe vs. quimioterapia</p> <p>Desfechos: resposta (completa e parcial), estabilização da doença, sobrevida global e livre de progressão</p>	<p>Taxa de resposta (nivo vs. QT): OR 3,93, (IC95% 1,48 – 9,25)</p> <p>Resposta completa (nivo vs. QT): OR 2,00, (IC95% 0,5 – 7,62)</p>
<p>Yang et al (25)</p> <p>Revisão sistemática</p> <p>Data da busca: 2015/2016</p> <p>Estudos incluídos (para comparação relevante): 2</p> <p>Pacientes nos estudos incluídos (n): 823</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ECRs, adultos com melanoma - Intervenções farmacológicas para melanoma - Relato de sobrevida, progressão, ou resposta 	<p>Nivolumabe vs. quimioterapia</p> <p>Desfechos de eficácia: taxa de resposta (parcial e completa), sobrevida em 1 ano, sobrevida livre de progressão</p> <p>Desfechos de segurança: taxa geral de eventos adversos, fadiga, prurido, diarreia, náusea, rush</p>	<p>Resposta completa (nivo vs. QT): OR 6,08, (IC95% 0,76 – 45,1)</p> <p>Mortalidade global (nivo vs. QT): HR 0,47, (IC95% 0,27 – 0,83)</p> <p>Eventos adversos globais (nivo vs. QT): OR 0,56, (IC95% 0,06 – 4,87)</p>

ECR = ensaio clínico randomizado; PD1 = programmed cell death 1; RR = risco relativo; IC95% = intervalo de confiança de 95%; nivo = nivolumabe; QT = quimioterapia convencional; OR = odds ratio (razão de chances).

As quatro RSs incluídas tiveram sua qualidade metodológica avaliada através da ferramenta AMSTAR-2 (17); a confiabilidade global dos estudos variou entre baixa e moderada, observando-se algumas fraquezas metodológicas em todas as RS, principalmente com relação a não-descrição do patrocínio dos estudos incluídos, e abordagem superficial do impacto do risco de viés nos resultados encontrados. Os resultados detalhados se encontram no **Anexo II**.

A revisão de Yang et al (25) teve o melhor desempenho na avaliação pelo AMSTAR-2, e foi considerada a RS com melhor qualidade metodológica para responder às questões do PTC. Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise em rede (Bayesiana), que incluiu ECRs com pacientes a partir dos 18 anos de idade, com melanoma, submetidos a tratamento farmacológico incluindo obrigatoriamente uma das seguintes intervenções: ipilimumabe, tremelimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, ou quimioterapia. Para inclusão, os estudos deveriam relatar pelo menos um dos seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, resposta completa, resposta parcial, ou taxa de eventos adversos.

No total, foram incluídos 19 ECRs, envolvendo 6,405 pacientes; desse total, 2 ECRs (com 823 pacientes) envolveram a comparação relevante para este PTC, de nivolumabe versus quimioterapia convencional.

Ao comparar nivolumabe com quimioterapia convencional, a metanálise resultou em ampla vantagem em todos os desfechos de eficácia, de forma estatisticamente significativa. O HR para mortalidade global foi de 0,42 favorecendo nivolumabe, com IC95% entre 0,26 e 0,60. A maior magnitude de diferença entre nivolumabe e quimioterapia foi encontrada no OR de resposta completa, que foi de 8,09, com IC95% entre 2,28 e 30 (**Tabela 6**).

Tabela 6. Desfechos de eficácia, nivolumabe versus quimioterapia convencional.

Desfecho	OR ou HR	IC 95%
Mortalidade ou progressão	0,39	0,26 — 0,60

Mortalidade global	0,42	0,25 — 0,72
Resposta completa	8,09	2,28 — 30,0
Resposta parcial	3,52	2,37 — 5,83

OR = odds ratio; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confiança de 95%.

Com relação aos desfechos de segurança, a metanálise em rede mostrou taxa semelhante de eventos adversos globais, ao comparar nivolumabe e quimioterapia; o OR foi 1,3, com IC95% entre 0,44 e 4,1 (não-significativo). Ao analisar individualmente os efeitos adversos, observou-se aumento estatisticamente significativo no risco de prurido usando nivolumabe, em comparação com a quimioterapia, com OR 4,6 e IC95% 1,9 a 14. Para os demais efeitos adversos, não houve diferença estatisticamente significativa entre nivolumabe e quimioterapia (**Tabela 7**).

Tabela 7. Desfechos de segurança, nivolumabe versus QT

Desfecho	OR ou HR	IC 95%
Eventos adversos globais	1,3	0,44 – 4,1
Fadiga	1,3	0,57 – 2,9
Prurido	4,6	1,9 – 14
Diarreia	1,0	0,71 – 1,5
Náusea	0,36	0,1 – 1,3
Rush cutâneo	3,5	1,8 – 9,1

OR = odds ratio; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confiança de 95%.

Apesar de descritos nos métodos, a metanálise não descreveu, em seus resultados, análises de heterogeneidade ou gráficos em funil. Também não foram discutidas as fontes de patrocínio dos ECRs incluídos, ou o potencial impacto do risco de viés nos resultados. Estas foram as principais limitações da RS.

Outra limitação diz respeito ao seguimento de longo prazo, uma vez que há escassez de dados a respeito da duração da resposta terapêutica ao

nivolumabe, além do período de seguimento dos próprios ECRs realizados. A análise mais longa vem do próprio Checkmate 066, que relatou dados após três anos de seguimento, mostrando que a resposta ao nivolumabe se manteve nesse período, com manutenção da superioridade sobre a quimioterapia (26).

Limitações adicionais da RS com relação à questão mais ampla do PTC, incluem a não-inclusão de análises focadas em qualidade de vida relacionada à saúde, ou em toxicidades mais comuns com quimioterápicos do que com imunoterápicos (neutropenia febril, sepse).

No entanto, as limitações citadas não parecem comprometer os resultados encontrados. Com relação à seleção dos artigos, os ECRs selecionados, comparando nivolumabe e quimioterapia, foram os mesmos incluídos nas demais RSs, e também foram os únicos encontrados na busca sistemática realizada para este PTC.

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

A incorporação do nivolumabe no SUS não foi avaliada pela CONITEC. No Reino Unido, o NICE recomenda nivolumabe para melanoma avançado irressuscável, embora destaque que o benefício em longo prazo permanece incerto (27). No Canadá, o CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review recomendou a incorporação do nivolumabe para melanoma metastático, com a condição de que a sua custo-efetividade seja melhorada (28). No sistema de saúde do Peru, o IETSI aprovou o uso de nivolumabe para melanoma irressuscável ou metastático (29).

Recomendações

Recomendações deste PTC sobre a eficácia

Os resultados dos dois ECRs realizados, combinados em metanálise, mostram melhora consistente da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão com uso de nivolumabe, comparado à quimioterapia. De forma semelhante, as taxas de resposta parcial e completa se mostram

marcadamente superiores. A magnitude do efeito é relevante clinicamente. Os dados são compatíveis com recomendação FAVORÁVEL. A força da recomendação é FRACA, tendo em vista as limitações metodológicas dos ECRs supracitados.

Recomendações deste PTC sobre a segurança

A taxa global de eventos adversos relevantes foi semelhante entre nivolumabe e quimioterapia, sendo que o nivolumabe trouxe aumento de prurido, e tendência a redução de náuseas. Há relativa imprecisão nas estimativas. Os dados são compatíveis com recomendação FAVORÁVEL. A força da recomendação é FRACA, tendo em vista as limitações metodológicas dos ECRs supracitados.

CONCLUSÕES

Tendo em vista o efeito consistente do nivolumabe em melhorar taxas de resposta, sobrevida, e progressão da doença, sem aumento significativo de efeitos adversos graves, as informações disponíveis no momento da elaboração deste parecer são consistentes com recomendação A FAVOR do uso de nivolumabe para melanoma avançado, quando comparado à quimioterapia atualmente disponível no SUS. A força da recomendação é FRACA, com potencial de mudança das conclusões por eventuais novos estudos.

Referências

1. Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, Lohr KN, Carey TS. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. AHRQ Technical Reviews. Rockville (MD) 2006.
2. Palmer S, Torgerson DJ. Economic notes: definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318(7191):1136.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4a edição, 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
4. Ward WH, Lambreton F, Goel N, Yu JQ, Farma JM. Clinical Presentation and Staging of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017.
5. Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob JJ, Halpern A, et al. Melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15003.
6. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):301-16.
7. Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil: INCA; 2018.
8. Kauffmann RM, Chen SL. Workup and staging of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2014;94(5):963-72, vii.
9. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-206.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro sanitário nº 1.0180.0408, para o produto Opdivo® (nivolumabe) - Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/>. 04 de abril de 2016.
12. Food and Drugs Administration (FDA). OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use - HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s055lbl.pdf. 2014.
13. European Medicines Agency (EMA). Nivolumab/Opdivo - Authorisation details; PN EMEA/H/C/003985. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>. 19/06/2015.
14. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2018. Resolução Normativa nº 428, de 7 de novembro de 2017. Disponível em www.ans.gov.br/component/legislacao.
15. Hill GJ, 2nd, Krementz ET, Hill HZ. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy (Central Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A). *Cancer*. 1984;53(6):1299-305.
16. Atkins MB. The role of cytotoxic chemotherapeutic agents either alone or in combination with biological response modifiers. In: *Molecular Diagnosis, Prevention & Therapy of Melanoma*. New York 1997.
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

18. EndNote 2016 . Version X7. Thomson Reuters.
19. Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. Disponível em www.covidence.org.
20. Higgins JPTG, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em www.handbook.cochrane.org.
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
22. Chen R, Peng PC, Wen B, Li FY, Xie S, Chen G, et al. Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transl Oncol. 2016;9(1):32-40.
23. CiRen B, Wang X, Long Z. The evaluation of immunotherapy and chemotherapy treatment on melanoma: a network meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(49):81493-511.
24. Xie T, Huang CY, Kang X, Luo JS, Qin XM, Han F. A Network Meta-Analysis of Short and Long-Term Efficacy of Targeted Therapy With Single or Double-Drug Regimens in the Treatment of Stage III/IV Malignant Melanoma Based on 16 Randomized Controlled Trials. J Cell Biochem. 2018;119(1):640-9.
25. Yang Y, Pei J, Gao G, Yang Z, Guo S, Yue B, et al. Pharmacological interventions for melanoma: Comparative analysis using bayesian meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(49):80855-71.
26. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2019;5(2):187-94.
27. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. 2016. Disponível em nice.org.uk/guidance/ta384.
28. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Opdivo for Metastatic Melanoma. 2019. Disponível em cath.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_rec.pdf.
29. INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN — IETSI. Eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastasico). 2016. Disponível em essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_065_SDEPFYOTS_DETS.pdf.

ANEXO I – Estratégias de Busca do PTC

Quadro 1. Estratégia de busca na base de dados MEDLINE

			Resultados (07/08/2019)
População	#1	("Melanoma"[Mesh] OR "Melanoma"[tw] OR "skin neoplasms"[MeSH Terms] OR "skin cancer"[tw])	212.286
Intervenção	#2	("Nivolumab"[Mesh] OR "Nivolumab"[tw] OR "MDX-1106"[tw] OR "ONO-4538"[tw] OR "BMS-936558"[tw] OR "Opdivo"[tw])	3.745
Ensaio Clínico Randomizado	#3	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	6.825.527
Revisão sistemática	#4	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	136.002
Estudos em humanos	#5	(animal[mh] NOT human[mh])	
Sintaxe final		(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) NOT #5	368

Quadro 2 – Estratégia de busca na base de dados LILACS

			Resultados (07/08/2019)
População	#1	(mh:(Melanoma)) OR (tw:(Melanoma)) OR (tw:("skin neoplasms")) OR (tw:("skin cancer")) OR (tw:("cancer de pele"))	261.931
Intervenção	#2	(mh:(Nivolumab)) OR (tw:(Nivolumab)) OR (tw:(MDX-1106)) OR (tw:(ONO-4538)) OR (tw:(BMS-936558)) OR (tw:(Opdivo))	3.508
Tipo de estudo	#3	Filtros para revisão sistemática OU ensaio clínico controlado	
Estudos em humanos	#4	Filtro para estudos em humanos	
		Final	82

Quadro 3 – Estratégia de busca na base de dados Biblioteca Cochrane

			Resultados (07/08/2019)
População	#1	(Melanoma):ti,ab,kw OR (skin cancer):ti,ab,kw OR (skin neoplasms):ti,ab,kw	11.728
Intervenção	#2	(Nivolumab):ti,ab,kw OR (MDX-1106):ti,ab,kw OR (ONO-4538):ti,ab,kw OR (BMS-936558):ti,ab,kw OR (Opdivo):ti,ab,kw	1.288
Tipo de estudo	#3	Filtros para revisão sistemática OU ensaio clínico controlado	
		Final	364

ANEXO II – Avaliação da Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas Incluídas (AMSTAR-2)

Estudo	Q01	Q02	Q03	Q04	Q05	Q06	Q07	Q08	Q09	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Confiab. geral
Chen (22)	1	0	0	0	1	0	0,5	0	0,5	0	0	0	0	1	0	0	Baixa
CiRen (23)	0	0	0	0,5	1	0	0	0	0,5	0	1	1	1	0	1	1	Moderada
Xie (24)	1	0	0	0,5	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	Baixa
Yang (25)	1	0	1	0,5	1	1	0	0,5	0,5	0	1	0	0	1	0	1	Moderada