

Nota Técnica 14259

Data de criação: 25/08/2020 09:48:11

Data de conclusão: 25/08/2020 11:40:06

Paciente

Idade:

49 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Bagé/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Bagé

Diagnóstico

Diagnóstico:

Outras neoplasias malignas da pele.

CID:

C44 - Outras neoplasias malignas da pele

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

NIVOLUMABE

Via de administração:

ENDOVENOSA

Posologia:

Nivolumabe 480 mg EV para aplicação mensal de 4 ampolas de 100mg e 2 ampolas de 40mg.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Há alternativas descritas em Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), como a dacarbazina (6). No entanto, cabe recordar que os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

NIVOLUMABE

Laboratório:

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial:

Opdivo®

Apresentação:

NIVOLUMABE 100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML / 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

9.710,68

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

NIVOLUMABE

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

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 [\(8\)](#). 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 imune [\(9\)](#).

Para avaliação da sobrevida global e sobrevida livre de doença em termos absolutos, recorre-se aos resultados do ensaio clínico CheckMate-066 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 sem quimioterapia paliativa prévia [\(9\)](#). O CheckMate-066 apresenta sobrevida

global em um ano foi de 72,9% (IC95% 65,5%-78,9%) naqueles (IC95% 33,0-50,9%) no grupo que recebeu dacarbazina; em termos absolutos, a mediana de sobrevida global no grupo controle foi de 10,8 meses (IC95% 9,3-12,1), enquanto a mediana de sobrevida global no grupo tratado não foi possível de ser medida, uma vez que a o tempo de acompanhamento dos pacientes no estudo foi curto, 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.

Revisão sistemática com metanálise investigou a eficácia e segurança de nivolumabe, em monoterapia ou combinado com ipilimumabe, para o tratamento de melanoma avançado irressuscável, em estágios III ou IV, tendo como comparador ipilimumabe ou qualquer outra forma de quimioterapia (10). 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. Desses, 2 compararam monoterapia com nivolumabe versus dacarbazina ou outros esquemas quimioterápicos. Como resultados, todos os desfechos foram favoráveis ao nivolumabe ($P < 0,001$), com NNT de 9 para sobrevida livre de progressão e de 18 para resposta completa. O perfil de segurança também foi favorável.

Revisão sistemática com metanálise comparou um conjunto de novos tratamentos para o melanoma maligno de estágio IV irressuscável, incluindo aquele pleiteado pelo autor, à dacarbazina, estimando-se Hazard Ratio (HR) para a sobrevida global em dois anos, e sobrevida livre de doença em 0,45 (IC95% 0,30-0,71) e 0,50 (IC95% 0,36 - 0,82), respectivamente, a partir de evidência de nível moderado (11). Nessa linha, revisão sistemática com metanálise em rede, estimou um HR para a sobrevida global em dois anos, e sobrevida livre de doença em 0,46 (IC95% 0,36-0,59) e 0,42 (IC95% 0,33-0,53), respectivamente, sendo considerado o segundo melhor tratamento, para o desfecho sobrevida global de doença dentre o conjunto de tratamentos de imunoterapia e terapia-alvo avaliados pelo estudo, em comparação à dacarbazina (14). O melhor HR para o desfecho sobrevida global foi a associação entre nivolumabe e ipilimumabe ($HR=0,33$, IC95% 0,24-0,47). De forma sumária, o benefício da redução do risco de morte por qualquer causa conferido pela tecnologia pleiteada é estimado em, aproximadamente, 55%, podendo chegar a 70%, no melhor cenário.

Quanto à segurança da tecnologia, enquanto uma revisão sistemática com metanálise em rede apresenta risco relativo de 0,61 (IC95% 0,29-1,26) para eventos adversos moderados a graves (requerem hospitalização) (11), uma segunda revisão, que aplica o mesmo método, aponta para um risco relativo de 0,91 (IC95% 0,58-1,43) (15). Os eventos adversos mais comuns foram fadiga, prurido, náusea, diarreia e rash cutâneo. Nenhum dos estudos encontrou diferença estatisticamente significativa no perfil de segurança do nivolumabe em relação àquele da dacarbazina.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

As evidências disponíveis permitem a conclusão de superioridade clínica do tratamento pleiteado frente à dacarbazina, oferecida pelo sistema público de saúde. Entretanto, a relação de custo-efetividade do nivolumabe inviabiliza não apenas sua incorporação ao sistemas de saúde, conforme apontado pela CONITEC, mas tolhe decisões individuais como esta que se lê, uma vez que representa a captura de duas vezes o valor do limiar de custo-efetividade, que é estimado em três vezes o valor do PIB per capita brasileiro. Esse custo é considerado impraticável, mesmo para casos que envolvem o tratamento de doenças raras e com desfechos fatais.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

- [1. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
- [2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Terapia-alvo \(vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe\) e imunoterapia \(ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe\) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. \[Internet\]. 2019 \[citado 27 de março de 2020\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\)](#)
- [3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva \(INCA\). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. \[Internet\]. \[citado 14 de abril de 2020\]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>](#)
- [4. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. \[Internet\]. \[citado 27 de março de 2020\]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>](#)
- [5. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. The oncologist. 2011;16\(1\):5.](#)
- [6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. \[Internet\]. Brasília – DF; 2014 \[citado 27 de março de 2020\]. Disponível em: \[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\]\(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\)](#)
- [7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines®\): Cutaneous Melanoma \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf\)](#)
- [8. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.](#)
- [9. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372\(4\):320–30.](#)
- [10. 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.](#)
- [11. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and](#)

- [health economic decision model in a Norwegian setting. BMJ Open. 2017;7\(8\):e014880.](#)
12. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>
13. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Med. 2011;9(1):79.
14. Zoratti MJ, Devji T, Levine O, Thabane L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. Cancer Treat Rev. 2019;
15. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(2).
16. 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/>
17. 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>

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

O caso em tela recebeu diagnóstico de melanoma cutâneo em dezembro de 2019. O diagnóstico deu-se em estágio avançado da doença, com metástases em linfonodos. Mais recentemente, verificou-se presença de metástases em pulmões. Como quimioterapia paliativa de primeira linha para tratamento de melanoma cutâneo metastático, foi prescrito tratamento com nivolumabe, tecnologia pleiteada pelo autor.

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). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando. Espera-se, então, em 2020, 4.200 novos casos em homens, o que corresponde a um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens (3). Em função do seu potencial de disseminação à distância (metástases), o melanoma 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 16,01 anos de vida perdidos (4).

O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. Pacientes diagnosticados com metástases à distância, conforme ocorrido no caso em tela, possuem prognóstico mais reservado com menor sobrevida (1). De fato, apenas entre 10 e 25% deles estarão vivos em cinco anos, sendo a sobrevida global média de oito meses (5,6). 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. Em diretriz internacional, nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de quimioterapia (7).