

# Nota Técnica 16042

Data de criação: 01/09/2020 08:49:18

Data de conclusão: 01/09/2020 09:05:27

## Paciente

---

**Idade:**

58 anos

**Sexo:**

Feminino

**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):**

Atestado médico que descreve confirmação por exame anatomopatológico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

NIVOLUMABE

**Via de administração:**

INTRAVENOSA

**Posologia:**

Nivolumabe 480 mg intravenoso, 1 aplicação/mês.

**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:**

Dacarbazina.

**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:**

O nivolumabe é um medicamento do grupo das imunoterapias. Trata-se de um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4, que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. Quando PD-1 e PD-L1 ou PD-L2 se ligam há uma inibição da ativação do sistema imunológico, expressa pela diminuição na proliferação das células de defesa do organismo. Portanto, uma vez bloqueada esta ligação, há uma maior resposta do sistema imune ao tumor (7).

Em revisão sistemática com metanálise que comparou um conjunto de novos tratamentos para o melanoma maligno de estágio IV irressecável, incluindo aquele pleiteado pelo autor, à dacarbazina, estimou-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 (8). Similarmente, uma segunda 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. O melhor HR para o desfecho sobrevida global foi a associação entre nivolumabe e ipilimumabe (0,33 [IC95% 0,24 - 0,47]) (9). 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.

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 comparou o tratamento com nivolumabe (grupo intervenção) ao tratamento com dacarbazina (grupo controle) em pacientes diagnosticados com melanoma metastático negativo para mutação do gene BRAF que ainda não tivessem sido submetidos a tratamento. Este estudo foi incluído nas revisões sistemáticas previamente apresentadas. O CheckMate-066 apresenta sobrevida global em um ano foi de 72,9% [IC95% 65,5% - 78,9%] naqueles tratados com nivolumabe, e de 42,1% [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 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 no grupo controle (10).

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 graves, que requerem hospitalização, de graus 3 e 4 (8), uma segunda revisão, que aplica o mesmo método, aponta para um risco relativo de 0,91 [IC95% 0,58 - 1,43]. Mesmo esta última incluindo uma gama maior de eventos em sua análise, considerando eventos de graus 3, 4 e 5 (11), nenhum dos estudos encontrou diferença significativa no perfil de segurança do nivolumabe em relação àquele da dacarbazina, uma vez que os intervalos de confiança encontrados incluem o valor 1. Os eventos adversos mais comuns foram fadiga, prurido, náusea, diarreia e rash cutâneo.

#### **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, especialmente para os casos de melanoma metastático sem mutação no gene BRAF. Sua superioridade é expressa tanto pelo aumento de sobrevida global, quanto pelo aumento de sobrevida livre de doença.

Entretanto, por mais que o caso em tela tivesse sido testado para a referida mutação e fosse negativo, a relação de custo-efetividade do nivolumabe inviabiliza não apenas sua incorporação aos 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. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [Internet]. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [citado em 20 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/>
2. Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):527–34.
3. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. oitava edição. Nova Iorque: Springer, 2007: 3-30
4. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. [Internet] CONITEC, 2013 [citado em 20 de julho de 2020]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melanoma-Maligno-Cutaneo.pdf>
5. Grupo Brasileiro de Melanoma. Recomendações para o Tratamento do Melanoma Cutâneo [Internet]. GBM, maio de 2019 [citado em 20 de julho de 2020]. Disponível em: <https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2019/09/Livro-GBM.pdf>
6. Sosman JA, Atkins MB, Shah S. Molecularly targeted therapy for metastatic melanoma [Internet] Waltham, MA: [citado em 20 de julho de 2020]. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. 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] COINTEC, 2019 [citado em 20 de julho 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)
8. 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:e014880
9. Zoratti M J, Devjia T, Levinea O, Thabanea L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treatment Reviews* 2019; 74: 43–48.
10. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC et al. Nivolumab

in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. New England Journal of Medicine 2015; 372:320-330.

11. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; Issue 2. Art. No.: CD011123.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma Technology appraisal guidance [TA384] [Internet]; 18 fevereiro 2016 [citado em 24 de julho de 2020]. Technology appraisal guidance No.: 384. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384>
13. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Opdivo for Metastatic Melanoma (pCODR 10063) [Internet]; 1 abril 2016 [citado em 24 de julho de 2020] 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:**

A parte autora apresenta atestado médico relatando tratar-se de paciente diagnosticado com melanoma em estágio IV, com metástases linfonodais e pulmonares, em maio deste ano. O médico assistente prescreveu tratamento com nivolumabe, tecnologia pleiteada pela autora. 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 assim caracterizados por originar-se nos melanócitos (células produtoras de melanina). Podem ser diagnosticados em diferentes partes do corpo, na forma manchas, pintas ou sinais e são ditos graves, dada à alta possibilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástase). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que 8.450 novos casos de melanoma serão diagnosticados no Brasil no ano de 2020 (1). O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica e oferece o melhor prognóstico, muitas vezes curativo. Entretanto, a detecção tardia, quando já são observadas metástases (estágio IV), leva a um pior prognóstico, uma vez que são praticamente incuráveis, com sobrevida estimada em 6 a 9 meses (2, 3).

O tratamento do melanoma de estágio IV irressuscável é paliativo e tem o objetivo de atrasar a evolução da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente. A opção de tratamento disponível no sistema público de saúde, para estes casos, conforme descrito pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Melanoma Maligno Cutâneo, publicadas em 2013, é a quimioterapia com dacarbazina que, apesar de não conferir aumento de sobrevida, promove abrandamento dos sintomas e pode retardar uma possível recidiva (4). 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 (tecnologia pleiteada) e da terapia-alvo. Esta última indicada para o tratamento de tumores com mutação no gene BRAF; estima-se que 50% dos melanomas apresentam esta mutação, que e associa-se às formas clínicas mais agressivas de melanoma (5,6). 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 custo-efetividade nas suas avaliações.