

# Nota Técnica 26656

Data de criação: 09/02/2021 09:56:33

Data de conclusão: 09/02/2021 10:03:12

## Paciente

---

**Idade:**

56 anos

**Sexo:**

Masculino

**Cidade:**

Santa Rosa/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

1ª Vara Federal de Santa Rosa

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Melanoma maligno de pele não especificado.

**CID:**

C43.9 - Melanoma maligno de pele, não especificado

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

Laudo médico, laudos de tomografias computadorizadas, biópsia linfonodal.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

NIVOLUMABE

**Via de administração:**

ENDOVENOSA

**Posologia:**

Nivolumabe 40 mg a cada 21 dias. Aplicar 40 mg EV a cada 21 dias. Até progressão.

**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 sabe

---

**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 (3). Porém o paciente em questão já fez uso deste medicamento sem resposta e já utilizou um medicamento por acesso judicial (pembrolizumabe) também sem resposta. Restaria, como alternativa no SUS, o tratamento paliativo de suporte.

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

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

NIVOLUMABE

**Laboratório:**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA

**Marca Comercial:**

Opdivo®

**Apresentação:**

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

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

2.774,48

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

**Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

NIVOLUMABE

**Dose Diária Recomendada:**

40mg/dia

**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 (assim como o pembrolizumabe). 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 (5).

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 benefício do nivolumabe com 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 (6).

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 a 0,59) e 0,42 (IC95% 0,33 a 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 (HR 0,33; IC95% 0,24 a 0,47) (7). 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 quando comparado à dacarbazina em primeira linha de tratamento.

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% a 78,9%) naqueles tratados com nivolumabe, e de 42,1% (IC95% 33,0 a 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 a 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 (8).

É importante ressaltar que nenhum destes estudos avaliou a situação clínica da parte autora: tratamento em terceira linha, em especial apresentando progressão após o uso do pembrolizumabe (medicamento com mecanismo de ação muito semelhante ao nivolumabe). Ademais, a dose estudada no ensaio clínico CheckMate-066 (3 mg/kg a cada duas semanas) parece diferir daquela pleiteada no processo (40 mg a cada 21 dias). Em busca na literatura, não encontramos ensaio clínico que tenha avaliado esta situação clínica e esta posologia. Somente duas séries de casos publicadas como resumo em anais de congresso avaliaram este uso, em doses diferentes da prescrita e em associação com ipilimumabe (9,10).

Quanto à segurança do nivolumabe, enquanto uma revisão sistemática com metanálise em rede apresenta risco relativo de 0,61 (IC95% 0,29 a 1,26) para eventos adversos graves, que requerem hospitalização, de graus 3 e 4 (6), uma segunda revisão, que aplica o mesmo método, aponta para um risco relativo de 0,91 (IC95% 0,58 a 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:**

Não avaliado

---

## **Conclusão**

#### **Conclusão Justificada:**

Não favorável

#### **Conclusão:**



**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 laudos médicos que relatam que o paciente é portador de melanoma com metástases linfonodais irressecáveis. Foi inicialmente tratado com interferon e dacarbazina e, por não apresentar resposta a estes medicamentos, pleiteou o acesso judicial ao medicamento pembrolizumabe. Em fevereiro de 2020 passou a receber este tratamento e em novembro de 2020 apresentou progressão da doença. Neste contexto é agora pleiteado o medicamento nivolumabe para tratamento de terceira linha.

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, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem 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, 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, com sobrevida estimada entre 6 a 9 meses (2).

O tratamento do melanoma de estágio IV irressecável 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 o tempo para uma possível recidiva (3). 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.