

Nota Técnica 1534

Data de conclusão: 02/01/2020 10:24:37

Paciente

Idade: 56 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 4a Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 1534

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: melanoma maligno metastático

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: nivolumabe

Via de administração: intravenoso

Posologia: Nivolumabe 3 mg/kg, administrar 300 mg, intravenoso, a cada duas semanas por um ano.

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: 1 ano(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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: nivolumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Tratamento paliativo com dacarbazina.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: nivolumabe

Laboratório: Bristol-Myers Squibb

Marca Comercial: Opdivo

Apresentação: Solução injetável

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 6.713,29

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: O nivolumabe é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia a ligação entre PD-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, reativando linfócitos T citotóxicos e restaurando a imunidade antitumoral (6).

A eficácia e segurança do nivolumabe em pacientes com melanoma metastático estágio IV totalmente ressecado foi avaliada em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparado com ipilimumabe (que já havia sido testado contra placebo demonstrando benefício) (7). Foram randomizados 906 pacientes e a taxa de sobrevida livre de doença foi de 70,5% (66,1%-74,5% IC 95%) para o grupo que recebeu nivolumabe, contra 60,8% (56,0%-65,2% IC 95%) para o grupo que recebeu ipilimumabe ($P < 0,001$). Houve mais efeitos adversos no grupo ipilimumabe.

Um outro ensaio clínico randomizado e duplo-cego avaliou a sobrevida global em pacientes com melanoma estágio III e estágio IV(8). Foram randomizados 1.296 pacientes em três braços paralelos com razão de alocação 1:1:1 para receber nivolumabe isolado, nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou ipilimumabe isolado. Em um seguimento mínimo de três anos, a mediana da sobrevida no grupo combinado não foi atingida. No grupo nivolumabe isolado foi de 37,6 meses contra 19,9 no grupo ipilimumabe isolado ($P < 0,001$). A taxa de sobrevida global em três anos foi de 52% contra 34% nesses dois grupos, respectivamente, o que nos dá um número necessário a tratar de 6.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: -

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

Conclusão

Tecnologia: nivolumabe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que nivolumabe em pacientes com melanoma metastático estágio IV aumenta a sobrevida global. Entretanto, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário (cerca de 700 mil reais), mesmo em uma decisão isolada, é elevado, o que poderá prejudicar muitos outros indivíduos que dependem do sistema único de saúde. Em relação à custo-efetividade, não há estudos para a realidade brasileira. No entanto, se considerarmos os estudos previamente descritos para realidades de diferentes países, podemos observar que os valores da razão incremental de custo-efetividade oscilam entre 100 a 280 mil reais, sempre acima do limite máximo desejado de três vezes o PIB per capita (14,15): o nosso PIB per capita é de R\$ 32.747,00, o que produz um limiar de aproximadamente R\$ 100.000,00 (IBGE 2018). Ainda, a estimativa simplificada da custo-efetividade feita nesta nota também foi além desse limiar.

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. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. INCA; 2017.](#)
 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. [Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27\(36\):6199–206.](#)
 4. [Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde; 2014.](#)
 5. [Tecnologias em avaliação \[Internet\]. CONITEC. \[cited 2019 Dec 10\]. Available from: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#N>](#)
 6. [Post TW, editor. Nivolumab: Drug information. In: UpToDate. UpToDate; 2019.](#)
 7. [Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377\(19\):1824–35.](#)
 8. [Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377\(14\):1345–56.](#)
 9. [NICE. Nivolumab for treating advanced \(unresectable or metastatic\) melanoma. National Institute for Care and Health Excellence; 2016.](#)
 10. [CADTH. Final Clinical Guidance Report - Nivolumab \(Opdivo\) for Adjuvant Melanoma. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; 2019.](#)
 11. [CADTH. Final Economic Guidance Report - Nivolumab \(Opdivo\) for Adjuvant Melanoma. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; 2019.](#)
 12. [Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, Montero AJ, Goldstein DA, Flowers CR. Cost-Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibition in BRAF Wild-Type Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2017 Apr 10;35\(11\):1194–202.](#)
 13. [Vargas C, Balmaceda C, Rojas R, Espinoza MA. Cost Effectiveness of Nivolumab for the Treatment of Metastatic Melanoma in Chile. Value Health. 2016 Nov;19\(7\):A740.](#)
 14. [Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira - Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, Pinto M, Santos M, Instituto Nacional de Cardiologia – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, Trajman A, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da UFRJ e Universidade de McGill, Montreal, Canadá. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? JBES. 2016 Apr;8\(1\):58–60.](#)
 15. [Soarez PCD, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. Cad Saude Publica. 2017 May 18;33\(4\):e00040717.](#)

NatJus Responsável: TelessaudeRS/UFRGS

Instituição Responsável: TelessaudeRS/UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: CUSTO

O nivolumabe é produzido pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Opdivo® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 40 mg ou 100 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em 12/12/2019, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de uma ampola de 100 mg era de R\$ 6.713,29. O paciente necessita utilizar três ampolas a cada duas semanas durante um ano, resultando em um valor total de R\$ 523.636,60.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico considerou que o nivolumabe para melanoma metastático se encaixa na categoria de intervenção que aumenta sobrevida em final de vida, o que significa que o limiar de custo-efetividade pode ser mais alto. Em seu relatório, considerou ser essa uma intervenção custo-efetiva, com uma razão incremental de custo-efetividade ao redor de 20 mil libras (aproximadamente 100 mil reais, câmbio de 13/12/2019) (9).

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá foi unânime sobre o benefício do uso do nivolumabe nessa população de pacientes (10). Apesar disso, como a razão incremental de custo efetividade oscilou entre 60 a 90 mil dólares canadenses (aproximadamente 190 a 280 mil reais, câmbio de 13/12/2019), não considerou a alternativa custo-efetiva com esse valor (11).

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de nivolumabe na condição em questão para a realidade brasileira. Um estudo considerando a realidade dos EUA reportou uma razão incremental de custo-efetividade ao redor de 90 mil dólares quando comparada com dacarbazina (12). Já um estudo considerando a realidade do Chile, a razão incremental foi ao redor de 40 mil dólares (aproximadamente 160 mil reais, câmbio de 13/12/2019) (13).

Apesar da ausência de avaliação econômica para a realidade brasileira, é possível fazer uma estimativa simplificada da custo-efetividade. O menor valor do custo total de tratamento que encontramos foi de R\$ 523.636,60. Para estimar o benefício do tratamento de maneira conservadora, podemos tomar a mediana de sobrevida de 38 meses descrita previamente (8). Assim, teríamos uma razão de custo-efetividade de R\$ 165.358,90 por ano de vida ganho. Importante ressaltar que esse valor é apenas uma estimativa simplificada possível de ser realizada e não substitui um estudo econômico completo.

JUSTIFICATIVA PARA A PRESCRIÇÃO

A parte autora apresenta laudo de médico assistente afirmando que o paciente tem diagnóstico de melanoma maligno metastático da pele em estágio IV, totalmente ressecado. Traz ainda laudo de exame patológico imuno-histoquímico confirmando esse diagnóstico. O médico alega a necessidade do uso de nivolumabe com o objetivo de diminuir a recorrência da doença.

O melanoma é uma neoplasia que se origina nos melanócitos e tende a apresentar um comportamento agressivo, com metástases em diversos tecidos. No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer para o ano de 2016 é que houve 3 mil novos casos diagnosticados em homens e 2.670 em mulheres, com maior incidência na região sul (1). A maioria dos casos de melanoma é diagnosticada na fase inicial, quando a excisão do tumor é curativa. Entretanto, uma parcela dos pacientes detecta a doença já com metástases ou pode desenvolver disseminação ao longo do acompanhamento, quando classificamos como estágio IV. A doença nesse estágio é praticamente incurável, com

sobrevida de 6 a 9 meses [\(2,3\)](#).

Atualmente, para os pacientes com melanoma em estágio IV atendidos no SUS a opção terapêutica disponível é o agente citotóxico dacarbazina como tratamento paliativo, sem aumentar sobrevida [\(4\)](#). Na ata da 75ª reunião da CONITEC, ocorrida em março deste ano, foi reconhecida a necessidade de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o melanoma e ficou decidido que um Parecer Técnico-Científico deveria ser feito sobre o nivolumabe. Ainda em consulta ao site da CONITEC, esse medicamento encontra-se em análise para o tratamento do melanoma metastático com data do protocolo em 20/10/2019 [\(5\)](#).