

Nota Técnica 26656

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

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Rosa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santa Rosa

Tecnologia 26656

CID: C43.9 - Melanoma maligno de pele, não especificado

Diagnóstico: 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

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

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)

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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou 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.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

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 avaliada

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso do nivolumabe em monoterapia para pacientes com melanoma metastático em terceira linha de tratamento (em especial após progressão da doença com pembrolizumabe - medicamento com mecanismo de ação muito semelhante ao nivolumabe) não tem embasamento científico adequado. Além disso, a dose prescrita e pleiteada nesse processo difere daquela aprovada e estudada para este fármaco.

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 \(INCA\). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 \[Internet\] \[citado 02 de dezembro de 2020\]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer](https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer)

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;26\(4\):527–34.](#)

3 - BRASIL. [Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. \[Internet\]. 2013 \[citado 02 de dezembro de 2020\]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melano ma-Maligno-Cutaneo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melano%20ma-Maligno-Cutaneo.pdf)

4 - BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – 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. Relatório de recomendação N° 541, Julho / 2020. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_202

[0.pdf](#)

5 - [Post TW, editor. Nivolumab: Drug information. In: UpToDate. UpToDate; 2019.](#)

6 - 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

7 - 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.

8 - 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.

9 - Mehmi I, Hill J. Ipilimumab with anti PD-1 (nivolumab or pembrolizumab) after progression on first line anti-PD-1 therapy for advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(15 Suppl):21552.

10 - Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 75:47-55.

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. Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma \[Internet\]. 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/>](#)

13 - [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>](#)

NatJus 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 irressuscáveis. 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 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 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.