Nota Técnica 27439

Data de conclusão: 23/02/2021 10:00:07

Paciente

Idade: 56 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Bagé/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 Bagé

Tecnologia 27439

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exame de imagem e laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Nivolumabe

Via de administração: ENDOVENOSA/INTRAVENOSA

Posologia: Nivolumabe 480 mg, 1 vez ao mês, por tempo indeterminado.

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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Nivolumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não há opções disponíveis no SUS. 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.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

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: 480mg/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: Para tratamento do melanoma em estágio avançado, atualmente, tenta-se regular a imunidade anti-tumoral do paciente (9). 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 (10).

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 e sem quimioterapia paliativa prévia (10). Conforme o estudo CheckMate-066, 72,9% (IC95% 65,5% a 78,9%) dos participantes tratados com nivolumabe estavam vivos em um ano, em comparação com 42,1% (IC95% 33,0 a 50,9%) dos participantes manejados com 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 (11). 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 a 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.

Quanto à segurança da tecnologia, enquanto uma revisão sistemática com metanálise em rede apresenta risco relativo de 0,61 (IC95% 0,29 a 1,26) para eventos adversos moderados a graves (requerem hospitalização) (12), uma segunda revisão, que aplica o mesmo método, aponta para um risco relativo de 0,91 (IC95% 0,58 a 1,43) (14). 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.

Conclusão

Tecnologia: Nivolumabe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências disponíveis permitem a conclusão de superioridade clínica do tratamento pleiteado frente às alternativas oferecidas 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 sob risco de interferir indiretamente na saúde dos demais usuários do sistema de saúde.

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. [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 \[Internet\]. 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/R>](#)

[elatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvolmunoterapia_CP_85_2019.pdf](#)

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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;

14. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(2).

15. 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/>

16. 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: O caso em tela recebeu diagnóstico de melanoma cutâneo. Realizou tratamento quimioterápico com dacarbazina, vimblastina e cisplatina, porém houve progressão da doença. Atualmente, apresenta lesão expansiva em cabeça, bem como metástase pulmonar, hepática e, em investigação, cerebral. Nesse contexto, pleiteia-se o medicamento nivolumabe.

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 [\(7\)](#).