

Nota Técnica 53066

Data de conclusão: 05/11/2021 21:48:39

Paciente

Idade: 46 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Rolador/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santo Ângelo.

Tecnologia 53066

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 de exame citopatológico, de janeiro de 2021, de material proveniente de punção aspirativa de linfonodo cervical mostrando conteúdo hemorrágico; laudo histopatológico, de janeiro de 2021, de lesão da região cervical sugerindo diagnóstico de neoplasia maligna pouco diferenciada sugestiva de carcinoma; laudo de imuno-histoquímica, de janeiro de 2021, consistente com melanoma maligno invasivo; laudo de tomografia de tórax, de fevereiro de 2021, sem alterações; laudo de ecografia de região cervical, de abril de 2021, evidenciando linfonodos cervicais à direita de aspecto reacional; laudo histopatológico de lesão da região cervical à direita evidenciando metástase de melanoma em massa de linfonodos fusionados; 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: EV

Posologia: nivolumabe 480mg EV 1x/mês por 1 ano. 4 ampolas de 100mg e 2 ampolas de 40mg por mês.

Uso contínuo? Não

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 esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento de melanoma (3). Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: NIVOLUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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: 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 imunes [\(10\)](#).

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 [\(10\)](#). Os resultados demonstraram que 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 tratados 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 atingida (não houve falecimento de 50% dos pacientes do grupo) até o fim do acompanhamento dos pacientes no estudo, por 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 irresssecável, 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. Os participantes incluídos apresentavam boa capacidade funcional (ECOG Performance Status 0 ou 1). Desses, dois 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 (razão de riscos/HR 0,67 IC95% 0,60-0,74) e de 18 para resposta completa (risco relativo/RR 5,93 IC95% 2,45-14,37).

O perfil de segurança também foi favorável. Quanto à segurança da tecnologia, 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: Ganho em sobrevida livre de progressão da doença.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o uso de nivolumabe em pacientes com melanoma metastático, como o caso em tela, representa ganho em sobrevida livre de progressão.

Entretanto, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. De acordo com análise econômica divulgada recentemente pela CONITEC para o cenário de incorporação do nivolumabe ao SUS, seu custo deveria ser diminuído cerca de oito vezes para atingir um limiar de custo-efetividade razoável (abaixo de 1 PIB per capita por QALY ganho).

A relação de custo-efetividade do nivolumabe inviabiliza não apenas sua incorporação ao sistemas de saúde, conforme apontado pela CONITEC, mas tolhe demandas individuais como esta que se lê, uma vez que representa a captura de duas vezes o valor do limiar de custo-efetividade, que foi definido em três vezes o valor do PIB per capita brasileiro.

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: \[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\]\(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\)](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

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/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.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. 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: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, LAUDO11, Página 1), o caso em tela, com 43 anos de idade, possui diagnóstico de melanoma maligno de pele com metástases à distância. Realizou tratamento cirúrgico prévio. Nesse contexto, pleiteia tratamento quimioterápico de primeira linha com o medicamento nivolumabe.

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 (metástases). 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 com um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (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 uma média de 16,01 anos de vida perdidos (4).

O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. 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. Pacientes diagnosticados com metástases à distância 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. 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. Em diretriz internacional, nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de quimioterapia [\(7\)](#).