

Nota Técnica 69423

Data de conclusão: 23/03/2022 18:01:15

Paciente

Idade: 83 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Paverama/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 69423

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): 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 10 mg/mL, aplicar 480 endovenoso a cada 4 semanas (de 28/28 dias), uso contínuo até toxicidade limitante ou progressão da doença.

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: 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: -

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 [\(10\)](#).

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).

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. Uma segunda publicação apresentou os resultados de 5 anos deste estudo [\(12\)](#). As taxas de sobrevida global em cinco anos foram de 39% com nivolumabe e 17% com dacarbazina (HR 0,5; IC95% 0,40 a 0,63; $P < 0,001$). As taxas de sobrevida livre de progressão foram de 28% e 3%, respectivamente. Resposta objetiva ao tratamento foi de 42% com nivolumabe e 14% com dacarbazina. Dos 42 pacientes tratados com nivolumabe que tiveram uma resposta completa (20%), 88% (37 de 42) estavam vivos na análise de 5 anos. Entre 75 pacientes tratados com nivolumabe vivos e avaliáveis na análise de 5 anos, 83% não haviam recebido terapia subsequente; 23% ainda estavam em tratamento do estudo e 60% estavam sem tratamento. As análises de segurança foram semelhantes ao relatório de 3 anos.

O uso do nivolumabe em linhas subsequentes de tratamento (como no caso da parte autora) foi avaliado em outros estudos. Um estudo publicado em 2014 incluiu 107 pacientes com melanoma avançado, previamente tratado com pelo menos uma linha de tratamento sistêmico

(62% haviam recebido pelo menos duas terapias sistêmicas prévias) (13). Todos os pacientes receberam nivolumabe intravenoso a cada duas semanas por até 96 semanas e foram observados quanto à sobrevida geral, segurança em longo prazo e duração da resposta após a descontinuação do tratamento. A sobrevida global mediana em pacientes tratados com nivolumabe foi de 16,8 meses, e as taxas de sobrevida de 1 e 2 anos foram de 62% e 43%, respectivamente. Alguma resposta foi observada em 31% dos pacientes (33 de 107) e mais 7% dos pacientes experimentaram doença estável com duração de 24 semanas ou mais. A duração mediana da resposta foi de 2 anos.

Um segundo estudo que avaliou o uso do nivolumabe em linhas subsequentes de tratamento foi o estudo CheckMate 037 (14). Neste ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, de fase 3, foram incluídos pacientes com melanoma irresssecável ou metastático e progrediram após ipilimumabe ou ipilimumabe e um inibidor de BRAF se fossem positivos para a mutação BRAF. Os pacientes foram randomizados para receber nivolumabe a cada 2 semanas ou quimioterapia selecionada pelo médico assistente (dacarbazina ou paclitaxel combinado com carboplatina) até a progressão ou efeitos tóxicos inaceitáveis. Os desfechos primários foram a proporção de pacientes que tiveram uma resposta objetiva e sobrevida global. Na sua primeira publicação (14), alguma resposta objetiva foi observada de 38 dos 120 pacientes (31,7%) do grupo nivolumabe vs. 5 dos 47 pacientes (10,6%) do grupo quimioterapia. Eventos adversos de grau 3-4 relacionados ao nivolumabe incluíram aumento da lipase, aumento da alanina aminotransferase, anemia e fadiga. Para o grupo quimioterapia foi observado neutropenia, trombocitopenia e anemia. Eventos adversos graves relacionados ao medicamento de grau 3-4 ocorreram em 12 (5%) pacientes tratados com nivolumabe e nove (9%) pacientes no grupo quimioterapia. Nenhuma morte relacionada ao tratamento ocorreu.

Uma segunda publicação deste mesmo estudo trouxe mais resultados, incluindo os dados de sobrevida (15). A sobrevida mediana foi de 16 meses para nivolumabe versus 14 meses para quimioterapia (HR 0,95; IC95% 0,73 a 1,24), não demonstrando diferença para os dois grupos. Por sua vez, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 3,1 meses versus 3,7 meses, respectivamente (HR 1,0; IC95% 0,78 a 1,436), novamente sem diferença. A taxa de resposta geral (27% vs. 10%) e a duração mediana da resposta (32 meses vs. 13 meses) foram notavelmente maiores para nivolumabe versus quimioterapia. Menos eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 e 4 foram observados em pacientes em nivolumabe (14% vs. 34%).

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 global, sobrevida livre de progressão da doença e taxa de resposta ao tratamento em primeira linha de tratamento.

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 o uso de

nivolumabe em pacientes com melanoma metastático, como o caso em tela, representa ganho em sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença e taxa de resposta ao tratamento em primeira linha de tratamento. Por sua vez, o benefício do uso da tecnologia em terceira linha, como no caso da parte autora, encontra suporte em evidências mais frágeis, de menor qualidade.

Além disso, 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, sugerido 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 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_therapeuticas_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. Menshaw 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. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, Rutkowski P, Hassel JC, McNeil CM, Kalinka EA, Lebbé C, Charles J, Hernberg MM, Savage KJ, Chiarion-Sileni V, Mihalicioiu C, Mauch C, Arance A, Cognetti F, Ny L, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Zoco J, Re S, Ascierto PA, Atkinson V. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3937-3946.
13. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, Brahmer JR, Lawrence DP, Atkins MB, Powderly JD, Leming PD, Lipson EJ, Puzanov I, Smith DC, Taube JM, Wigginton JM, Kollia GD, Gupta A, Pardoll DM, Sosman JA, Hodi FS. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1020-30.
14. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):375-84.
15. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH Jr, Gutzmer R, Linette G, Chmielowski B, Lao CD, Lorigan P, Grossmann K, Hassel JC, Sznol M, Daud A, Sosman J, Khushalani N, Schadendorf D, Hoeller C, Walker D, Kong G, Horak C, Weber J. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 1;36(4):383-390.
16. [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/](#)
17. [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: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de melanoma, com diagnóstico em fevereiro de 2021. Análise molecular do tumor demonstrou não haver mutação no gene BRAF. Foi tratada inicialmente com ressecção da lesão, porém em abril de 2021 apresentou progressão da doença com acometimento de linfonodos cervicais - com lesão em conglomerado de 3,8 cm. Foi então submetida a tratamento com quimioterapia (dacarbazina), porém apresentou progressão da doença. Foi então tratada com outro esquema de quimioterapia (carboplatina-paclitaxel), também sem resposta. Atualmente, apresenta diversas linfonodomegalias, sendo a maior lesão com 5,9 cm, não sendo candidata a

tratamento cirúrgico. Apresenta sintomas relacionados à doença, com dor no local. Neste contexto, pleiteia o tratamento paliativo com o medicamento nivolumabe como terceira linha de tratamento.

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).