

# Nota Técnica 75669

Data de conclusão: 10/05/2022 21:55:46

## Paciente

---

**Idade:** 82 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Viamão/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 4ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 75669

---

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

**Diagnóstico:** Melanoma maligno da pele, não especificado

**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 10mg/ml aplicar 480mg (dose fixa) EV em 60 minutos, a cada 28 dias. Por tempo indeterminado (até progressão da doença ou toxicidade inaceitável).

**Uso contínuo?** -

**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:** estão previstos pela DDT, enquanto agentes quimioterápicos para emprego em tratamento do melanoma metastático, análogos da platina, alcalóides da vinca e taxanos (6)

**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:** O nivolumabe é um anticorpo monoclonal, que é um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (chamada antígeno), que se encontra em determinadas células do organismo. Ele age interrompendo especificamente a interação do receptor PD-1 (programmed cell death 1) com seus ligantes (PD-L1 e PD-L2) e, dessa forma, aumentando a ativação e a proliferação de células imunes. Juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.

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 (7). 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.

Na atualização dos dados do estudo Checkmate 066, publicada em setembro de 2020 mostrou um tempo médio de sobrevida de 37.3 meses (IC 95%, 25.4 a 51.6 meses) no grupo de Nivolumabe e 11.2 meses (IC 95%, 9.6 a 13.0 meses) no grupo da dacarbazina. (8)

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 (9). 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, em pacientes com doença metastática.

## **Conclusão**

---

**Tecnologia:** NIVOLUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que nivolumabe é eficaz em vários desfechos, incluindo sobrevida global, quando utilizada como primeira linha de tratamento em pacientes com diagnóstico de melanoma metastático, como o caso em tela.

No entanto, cabem considerações de custo-efetividade e impacto orçamentário. No seu relatório, a CONITEC destaca que o parecer favorável à incorporação de terapias-alvo no tratamento de primeira linha de melanoma avançado depende do atendimento da seguinte condição: "o custo mensal do tratamento de ambos os medicamentos deveriam ainda ser reduzidos conforme valor de referência de 3 PIB per capita para uma razão de custo-efetividade incremental favorável". Ainda de acordo com esse relatório, o custo do nivolumabe deveria ser diminuído em cerca de oito vezes para atingir um limiar de custo-efetividade abaixo de 1 PIB per capita por QALY ganho).

Nessa linha, instituições internacionais, de países de alta renda, como a Inglaterra e o Canadá, também condicionaram seu parecer favorável à redução de custo da medicação.

No momento da elaboração da presente nota técnica, a relação de custo-efetividade do fármaco segue muito superior ao limiar máximo sugerido pela OMS e descrito pelo relatório da CONITEC, e mesmo em decisão isolada, acarretará importante impacto orçamentário, com potencial prejuízo indireto à saúde da população assistida pelo SUS.

**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 \[Internet\]. 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. [Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. \[Internet\]. 2013. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melanoma-Maligno-Cutaneo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melanoma-Maligno-Cutaneo.pdf)
4. [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. 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)

5. 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]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 número 541, 06/2020 . Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_541\\_TerapiaAlvo\\_Melanoma\\_Final\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf)
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. 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. 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.
8. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. Nov 2020;Journal of Clinical Oncology 38(33):3937-3946
9. 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.
10. 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/>
11. 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>
12. Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. J Bras Econ Saúde. 2016;8(1):58–60.

**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, LAUDO8, Página 1), a parte autora, com 79 anos de idade, possui diagnóstico de melanoma maligno cutâneo desde 2017. Foi, então, submetida à ressecção de lesão maleolar esquerda. Evoluiu para múltiplas recidivas da doença. Pleiteia em processo o medicamento nivolumabe para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático.

Cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que tenham ocorrido 8.450 novos casos de melanoma no Brasil no ano de 2020 (1). Originam-se dos melanócitos, que são células produtoras de melanina. Aparecem em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta probabilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástase).

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).

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.