

Nota Técnica 86754

Data de conclusão: 26/07/2022 18:40:36

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 86754

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 480mg EV a cada 4 semanas por 12 meses

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: 12 mês(es)

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).

O estudo Checkmate 238 (11), citado pelo prescritor, é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que incluiu 906 pacientes com melanoma em estágio IIIB, IIIC, e IV, previamente submetidos à ressecção tumoral. Foram recrutados e randomizados 906 pacientes, sendo que 453 deles receberam tratamento com nivolumabe, e os demais com ipilimumabe. Os pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 4 anos. Na análise por intenção de tratar, a sobrevida livre de recorrência mediana foi de 52,4 meses (IC95% 42,5 - não atingido) no grupo de nivolumabe, e de 24,1 meses (IC95% 16,6-35,1) no grupo ipilimumab (Razão de Riscos 0,71 IC95% 0,60–0,86; P=0,0003). A sobrevida livre de recorrência em 4 anos foi de 51,7% (IC95% 46,8-56,3) com nivolumabe e 41,2% (IC95% 36,4-45,9) com ipilimumabe, com uma diferença de risco absoluto de 10,5% (IC95% 6,5–15,5).

Especificamente em pacientes com doença em estágio IIIB-C, ocorreram 142 eventos de metástase à distância (incluindo recorrências iniciais à distância e subsequentes recorrências à distância após uma recorrência locorregional inicial) no grupo nivolumabe, e 160 no grupo ipilimumabe. A sobrevida livre de metástases à distância média não foi alcançada (IC95% 52,4 - não alcançado) no grupo de nivolumabe, e foi de 52,9 meses (42,4 - não alcançado) no grupo ipilimumabe. Contudo, a razão de riscos calculada (0,79) mostra-se limítrofe (IC95% 0,63-0,99), gerando incerteza quanto à superioridade do nivolumabe para este desfecho, nesta população. A sobrevida livre de metástases à distância em 4 anos foi de 59,2% (IC95% 53,7-64,2) com nivolumabe, e de 53,3% (IC95% 47,7-58,5) com ipilimumabe, resultando em uma diferença de risco absoluto bastante diminuta, aferida em 5,9% (IC95% 2,8–10,7).

Quanto à sobrevida global, em seguimento de quatro anos do estudo foram observadas 100 mortes no grupo que recebeu nivolumabe, e 111 naquele que recebeu ipilimumabe. A sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos. A sobrevida global em 4 anos foi de 77,9% (IC95% 73,7-81,5) com nivolumabe e 76,6% (72,2-80,3) com ipilimumabe, resultando em uma razão de riscos de 0,87 (IC95% 0,66-1,14, P=0,31) que, pela não significância estatística, não demonstrou diferença, em termos de sobrevida global, entre os tratamentos (12).

Para comparação com outras opções de tratamento está disponível recente revisão sistemática com metanálise em rede (13), que avaliou a eficácia e segurança comparativas do nivolumabe adjuvante em relação a outros tratamentos em adultos com melanoma ressecado, em estágio III e IV. Foram incluídos 19 ensaios clínicos na metanálise, que incluíam tratamento com interferon (alternativa disponível na rede pública), quimioterapia com diferentes fármacos, ipilimumabe e nivolumabe. Considerando o desfecho risco de recorrência, o mesmo não mostrou diferença quando comparado nivolumabe versus dabrafenibe mais trametinibe (Razão de riscos 1,06 IC95% 0,77-1,45), e entre nivolumabe e pembrolizumabe (Razão de riscos 0,92 IC95% 0,67-1,29). Contudo, o risco de recorrência foi menor com nivolumabe do que com

ipilimumabe 3mg/kg, ipilimumabe10mg/kg, ou interferon. Uma análise subsequente foi conduzida, em que a razão de riscos variou ao longo do tempo. Nesta análise, o risco de recorrência com nivolumabe foi semelhante àquele do dabrafenibe mais trametinibe em 12 meses (1,02 IC95% 0,71-1,47), mas foi menor em momentos posteriores (24 meses: 0,46 IC95% 0,27-0,78; 36 meses: 0,28 IC95% 0,14-0,59). Quando considerado o risco de desenvolver metástases à distância, este foi menor com nivolumabe do que com ipilimumabe 10mg/kg ou interferon, mas foi semelhante àquele do dabrafenibe mais trametinibe. Na análise com razão de risco variável no tempo, o risco de desenvolver metástases distantes foi menor para nivolumabe em comparação com placebo em 12 meses (HR 0,67, 95% CrI 0,48–0,93), mas não foi diferente em pontos de tempo posteriores ou em comparação com outros tratamentos, incluindo interferon.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: menor risco de recorrência em relação à opção disponível no SUS. Incerteza sobre impacto em sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O tratamento pleiteado demonstra benefício em termos de sobrevida livre de recorrência, contudo ainda há incerteza sobre seu efeito no desfecho sobrevida livre de metástase e sobrevida global.

Fundamentam o parecer desfavorável principalmente questões econômicas: análises de países de maior renda que o Brasil embasaram recomendações de incorporação apenas após negociação de preços; ainda, também análise no contexto nacional, considerando cenário clínico de maior gravidade, indica que o medicamento apresenta um custo excessivo para o benefício atingido, mesmo considerando limiares de disposição a pagar elevados. O alto custo 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 um alto impacto orçamentário, e dessa forma compromete recursos públicos escassos, com potencial prejuízo indireto à toda a 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. [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: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019\)](#)

.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
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. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28891423.
12. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, Cowey CL, Schenker M, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Márquez-Rodas I, Butler MO, Maio M, Middleton MR, de la Cruz-Merino L, Arenberger P, Atkinson V, Hill A, Fecher LA, Millward M, Khushalani NI, Queirolo P, Lobo M, de Pril V, Loffredo J, Larkin J, Weber J. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1465-1477. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0. Epub 2020 Sep 19. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 Oct;22(10):e428. PMID: 32961119.
13. Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshyk A, Kotapati S. Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 Jan 5;21(1):3. doi: 10.1186/s12885-020-07538-1. PMID: 33402121; PMCID: PMC7784366.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Project Number: PC0147-000. Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10147NivolumabMelanoma%28Adjuvant%29_FnRec_ChairApproved_Post_07Mar2019_Final.pdf

15. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease. Technology appraisal guidance [TA684]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta684/>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma desde novembro de 2020, na época em estágio IIIB. Foi pleiteado judicialmente o uso de nivolumabe, que passou a usar em meados de 2021. Em laudo de fevereiro de 2022 há descrição médica de resposta parcial à doença, e indicação de manutenção da terapia. Pleiteia, portanto, continuidade no recebimento da medicação.

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 das terapias-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).