Parecer Técnico NAT nº 3.189/2.020 **04/11/2020**

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo laudo médico e demais documentos apresentados, o requerente tem 73 anos (DN: 07/12/1947), reside no município de Três Lagoas/MS, é portador de Melanoma maligno classificado como Melanoma Cutâneo de Abdome (CID10: C43.9 – Melanoma maligno de pele não especificado). Foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Nivolumabe (Opdivo) 480mg/4 semanas, durante 06 meses para o seu tratamento.

O **Melanoma Maligno**, simplesmente chamado de melanoma é, entre as neoplasias de pele, o de pior prognóstico. Forma-se a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo a pele seu principal sítio primário. A maioria desses tumores (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos preexistentes. Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas.

O tumor apresenta uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática. Quando não diagnosticado e, portanto, não tratado no início, o tumor tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, com progressiva alteração de suas cores e formas originais. Mais tarde, há ulceração, sangramento ou sintomas como prurido, dor ou inflamação.

Importante fator de risco para o desenvolvimento de melanoma são os fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, indivíduos que apresentam pele, cabelos e olhos claros e se queimam facilmente ao invés de se bronzear. Outros fatores de risco são presença de lesões pigmentadas, como efélides, nevos atípicos ou grande número de nevos comuns (mais de 50), exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância), uso de camas de bronzeamento e melanoma cutâneo prévio. História familiar positiva tanto para melanoma como para múltiplos nevos atípicos também é fator relevante. Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado de 60%-90% para essa neoplasia.

Nos últimos anos, principalmente devido à detecção precoce, houve uma grande melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma. A sobrevida média mundial estimada em 5 anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. O melanoma geralmente tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, quando diagnosticado em estádio inicial, razão por que a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.

O principal fator prognóstico do melanoma é o estadiamento, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura), da existência de comprometimento linfonodal e de metástases à distância. Outros fatores reconhecidos por exame histopatológico também são importantes fatores prognósticos independentes, como ulceração, ausência de regressão tumoral e de infiltrados linfocitários, alta taxa mitótica (número de mitoses por mm2) e invasão vascular.

O número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para pacientes com metástases linfonodais. Para os com doença avançada, as principais variáveis de significado prognóstico são número de metástases locais e sítio de acometimento das metástases. As metástases sistêmicas implicam um prognóstico reservado, com sobrevida média de 6-9 meses após o

reconhecimento da disseminação metastática. Pacientes com acometimento metastático cutâneo ou linfonodal exclusivo, descritos no estadiamento como M1a, têm a melhor sobrevida. A seguir, encontram-se os pacientes com metástases pulmonares, classificados como M1b. O pior prognóstico é reservado aos pacientes com metástases viscerais (extrapulmonares) ou com elevação de DHL (desidrogenase láctica), classificados com M1c. Apesar dos avanços da quimioterapia, inclusive da imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma avançado permanece com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado. **(Diretrizes Diagnóstica e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo, Portaria SAS/MS nº 357 de 08/04/2013)**

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento patológico do tumor primário.

Após o diagnóstico e o estadiamento, quando o tumor não for metastático, é realizada excisão local para ampliação das margens, pois excisão com margens estreitas é acompanhada geralmente por recidiva local, já que lesões satélites são bastante comuns. A definição da margem a ser ampliada é definida pela espessura tumoral.

No passado, a dissecção eletiva dos linfonodos da cadeia de drenagem da área topográfica do melanoma era tema controverso. Como a biópsia do primeiro linfonodo de drenagem (linfonodo sentinela - LS) permite a avaliação do acometimento linfático regional, não havendo metástase no LS há mais de 95% de possibilidade de que não ocorra doença metastática naquela cadeia. A retirada de amostra do LS poupa os pacientes da morbidade associada a dissecções linfáticas extensas e, por vezes, desnecessárias.

Pacientes com linfonodos palpáveis ou com biópsia positiva para LS devem ser submetidos à dissecção de todos os linfonodos da respectiva cadeia de drenagem, embora não se tenha na literatura registro de um benefício claro de sobrevida global com esta conduta. A presença de metástases linfáticas pode significar doença sistêmica, o que confere ao paciente um prognóstico pior e uma sobrevida em torno de 40% em 5 anos.

Se, após os exames de estadiamento, houver suspeita de doença visceral, podem ser realizadas punção aspirativa com agulha fina guiada por exame de imagem ou biópsia aberta da área suspeita para confirmação histopatológica. Quando um desses exames for positivo para malignidade, devem-se considerar as opções terapêuticas a seguir:

- metástase solitária ou limitada: ressecção ou terapia sistêmica, principalmente quando há progressão da metástase;
- metástases disseminadas não acometendo o sistema nervoso central (SNC): terapia sistêmica;
- metástases disseminadas acometendo o SNC: cirurgia/radioterapia ou terapia sistêmica.

A maioria dos pacientes com melanoma cutâneo apresenta-se, por ocasião do diagnóstico, com a neoplasia em estádios iniciais I e IIA (tumor localizado ou com menos de 4 mm de espessura sem ulceração ou com até 2 mm de espessura com ulceração) tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos. Nesses pacientes, a cirurgia é curativa em 70%-90% dos casos. Em comparação, os pacientes com tumores em estádio IIB (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura sem ulceração ou com 2,01-4,0 mm de espessura com ulceração), em estádio IIC (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura com ulceração) ou em estádio III (acometimento linfático regional) têm um risco de 30%-80% de recorrência. Esses grupos de alto risco constituem o foco principal dos estudos que avaliaram a eficácia da terapia adjuvante.

É importante salientar que o tratamento com interferon (IFN) tem impacto negativo na qualidade de vida e que os efeitos colaterais limitam seu uso prolongado, principalmente com doses mais altas. No Brasil, a partir da deliberação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS - CONITEC, foi aprovado o uso de doses intermediárias de IFN para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estádio III.

Entre os pacientes com melanoma metastático, em estádio IV, o tempo mediano de sobrevida estimado é em torno de 8 meses; menos de 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos desde o

diagnóstico. A quimioterapia tem-se demonstrado inefetiva no aumento da sobrevida global desses pacientes, porém a paliação de sintomas, as respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência podem ser atingidos com diversos medicamentos e acabam por beneficiar alguns pacientes cuidadosamente selecionados. Os quimioterápicos antineoplásicos mais comumente estudados são dacarbazina, temozolomida (análogo da imidazotetrazina estrutural e funcionalmente semelhante a dacarbazina), nitrosureias, os análogos da platina e os agentes com ação nos microtúbulos (alcaloides da vinca e taxanos). As taxas de resposta são semelhantes, e os efeitos colaterais e a tolerância ao tratamento variam de acordo com o medicamento escolhido.

No Brasil, os centros que adotam tal estratégia utilizam o esquema de cisplatina, dacarbazina, vimblastina, IL-2 e IFN. São descritas taxas de resposta da ordem de até 50% e sobrevida prolongada em cerca de 6% dos pacientes, em especial entre os que obtiveram resposta completa. Novamente, se trata de uma terapêutica de elevada complexidade aplicável somente a pacientes cuidadosamente selecionados em centros com experiência. Vale ressaltar que as meta-análises publicadas incluíram estudos com esquemas completamente distintos e sem a capacidade de detectar benefício real e um estudo randomizado de fase III, negativo, com redução imprópria das dosagens no curso do tratamento. Na prática clínica, sobretudo em pacientes com excelente performance, mas com elevada carga de doença que necessitam de repostas rápidas, o uso da bioquimioterapia em centros especializados permanece aceita por muitos autores, principalmente pela falta de medicamentos efetivos contra essa doença agressiva e resistente.

Desta forma, nenhum medicamento ou combinação de medicamentos comercializados no Brasil comprovadamente aumentaram as taxas de sobrevida global por melanoma metastático, embora a paliação de sintomas com respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência possam ser atingidos. Dos medicamentos disponíveis, nenhum tratamento demonstrou ser mais eficaz e custo efetivo em ECRs ou em meta-análises do que a dacarbazina (250 mg/m2 de D1-D5 ou 1.000 mg/m2 no D1 a cada 3 semanas, por via intravenosa, por 4-6 ciclos), recomendando-se, portanto, nestas Diretrizes, seu uso em pacientes com condições clínicas de tolerar a quimioterapia como primeira linha de tratamento sistêmico. A temozolomida, na dose de 200mg/m²/dia, por cinco dias, a cada quatro semanas, mostrou-se igualmente eficaz à dacarbazina. Porém, como o seu custo é muito superior ao da dacarbazina, o Ministério da Saúde não recomenda o uso da temozolamida para o melanoma metastático.

O uso de IL-2 em doses altas pode ser considerado, sob a responsabilidade institucional, para pacientes cuidadosamente selecionados em centros com experiência e logística para sua administração.

O perfil de toxicidade da IL-2 limita os pacientes que podem tolerar com segurança seu uso. Consideram-se somente pacientes sem sintomas relacionados à doença e sem comorbidades significativas, ou o risco de morte decorrente do tratamento passa a ser um limitante. Os candidatos ao tratamento são os com baixo volume de doença não visceral (por exemplo, linfonodos ou partes moles), ou com menos de três órgãos acometidos sem metástases cerebrais, quando não indicado o uso de dacarbazina como primeira linha de tratamento.

A IFN ou a bioquimioterapia não têm impacto em termos de sobrevida global e não oferecem vantagens significativas em relação ao tratamento padrão recomendado por estas Diretrizes, não sendo, portanto, recomendados. Fica a critério e responsabilidade da conduta institucional a utilização de IFN ou bioquimioterapia para pacientes selecionados fora desse contexto após ampla discussão sobre riscos e benefícios do tratamento. O uso de vacinas ou hormônios em monoterapia ou em combinação não é reconhecido, e o tratamento de segunda linha ou de manutenção também não é recomendado nestas Diretrizes por falta de ECR que mostre claro benefício na diminuição da mortalidade.

A conduta para pacientes com doença disseminada é um problema difícil. Novas abordagens terapêuticas estão sendo pesquisados, principalmente alvos moleculares específicos que têm sido identificados em melanomas. Até hoje, várias vias foram avaliadas em estudos de fases I, II e III com diversos alvos moleculares, como os proto-oncogene c-KIT, receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR), fatores de

crescimento derivados de plaquetas (PDGF), inibidores da tirosinoquinase e outros. No entanto, os resultados não apresentam um claro benefício global em termos de sobrevida, embora possa haver um aumento de sobrevida livre de doença ou respostas promissoras. A dificuldade encontra-se em selecionar marcadores preditivos de resposta terapêutica.

Visto não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida, o Ministério da Saúde não recomenda o uso do vemurafenibe (inibidor da tirosinoquinase contra BRAF) e do ipilimumabe (anticorpo monoclonal anti-CTLA-4) para pacientes com melanoma disseminado. Quando houver mais evidências a serem analisadas, estes medicamentos deverão ser submetidos à CONITEC.

O melanoma tem sido considerado historicamente um tumor resistente à radioterapia quando comparado a outros tipos de câncer. **(Diretrizes Diagnóstica e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo, Portaria SAS/MS nº 357 de 08/04/2013)**

Segundo laudo médico o requerente fez radioterapia e quimioterapia com Dacarbazina, porém houve evolução da doença.

III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;

O **Opdivo** (nome comercial) **Nivolumabe** (princípio ativo) é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb) que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PDL2. O receptor de PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T, que demonstra estar envolvido no controle das respostas imunológicas das células T. A ligação do PD-1 com os ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos nas células apresentadoras de antígenos e são expressos por tumores ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação das células T e da secreção de citocinas. Nivolumabe potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, por meio do bloqueio da ligação de PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2. Em modelos de camundongos singênicos, o bloqueio da atividade de PD-1 resultou na redução do tamanho do tumor. Nivolumabe é indicado em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático). Nivolumabe é indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti-EGFR e anti-ALK antes de receber Nivolumabe. Alguns dos efeitos colaterais de Nivolumabe podem incluir coceira, sensação de cansaço, falta de ar, dor nos músculos, ossos e juntas, diminuição do apetite, tosse, náusea ou prisão de ventre.

Segundo o estudo **Concern over cost of and access to câncer treatments: A mata-narrative review of nivolumab and pembrolizumab studies** (da Veiga CRP, da Veiga CP, Drummond-Lage AP. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Sep;129:133-145):

A primeira contribuição desta revisão meta-narrativa é que ela resume trabalhos de base econômica sobre o uso de nivolumabe e pembrolizumabe, particularmente para três indicações terapêuticas: melanoma, NSCLC e RCC. Em geral, apesar do tamanho do benefício clínico de nivolumabe e pembrolizumabe sendo bem aceito e comprovado por trabalhos científicos, os estudos publicados mostram que há resultados contraditórios na relação custo-eficácia destes anti-PD-1. O regulador, variações econômicas e epidemiológicas significam que os custos de saúde de pacientes com câncer variam muito de país para país, justificando que avaliações econômicas de cuidados de saúde devem ser conduzidas de acordo com a realidade específica de cada nação. Existem diferenças consideráveis no custo de adquirir os medicamentos de um sistema de saúde para outro, e em termos de disposição a pagar, que varia entre partes interessadas e diferentes membros da sociedade. Além disso, o custo de anti-PD-1s varia para diferentes tipos de tumor, e a maior corrente o impacto econômico está no NSCLC. No entanto, neste caso específico, estudos mostraram que restringir o uso de terapias anti-PD-1 a pacientes previamente tratados com

quimioterapia à base de platina com uma expressão do tumor PD-L1 pode melhorar a relação custo-eficácia.

Embora a maioria dos trabalhos conduz a uma análise econômica do nivolumabe e pembrolizumabe mostram que estes fármacos podem ser custo-efetivos no tratamento de melanoma, NSCLC e RCC, nivolumabe e pembrolizumabe permanecem inacessíveis para a grande maioria dos pacientes. Além disso, os ensaios clínicos não responderam a outras questões importantes em relação a custo-eficácia das terapias anti-PD-1, mais notavelmente: (1) é possível reduzir a duração do tratamento? (2) todos precisam a mesma dose? (3) qual é o biomarcador mais preditivo ou combinação de biomarcadores? (4) qual é a sequência mais eficaz de terapia para doença metastática? Essas questões impactam diretamente custos e acessibilidade dos anti-PD-1 e devem ser avaliados em estudos futuros.

A segunda contribuição deste trabalho são as recomendações para o desenvolvimento de processos de alta qualidade para análises farmacoeconômicas, especialmente no campo da imuno-oncologia. Apesar do crescimento científico evidência do valor econômico dos produtos lançados recentemente mercado, como é o caso do nivolumabe e do pembrolizumabe, a informação concentra-se num número limitado de países com diferentes condições regulatórias e econômicas. Como é impossível generalizar informações farmacoeconômicas e é necessário para um país obter informações mais precisas sobre seu próprio sistema de saúde, é essencial para melhorar a infraestrutura da coleta de dados e obter um entendimento preciso das análises em economia da saúde. Além disso, mesmo em países onde há evidências do valor econômico, na maioria dos casos, os dados da avaliação econômica são usados de forma limitada na escolha da intervenção terapêutica e no estabelecimento de políticas de saúde. A avaliação econômica não pretende ser um substituto para julgamento clínico. Entretanto, decisões sobre intervenção deve ser tomada no contexto dos recursos disponíveis e das circunstâncias individuais de cada paciente. O uso conjunto de alta qualidade informação que deriva de evidências científicas e modelagem econômica pode ajudar consideravelmente a tornar o sistema de saúde mais sustentável.

Dada a situação de recursos financeiros limitados, o setor da saúde é um candidato óbvio para o uso de modelagem e simulação computacional como uma ferramenta valiosa para detectar evidências sólidas em farmacoeconomia. Além de custo de droga, avaliação econômica de cuidado médico, a imunoterapia deve considerar benefício de sobrevida comparado com outros tratamentos e o custo de diferentes tipos de tratamentos e gerenciamento de toxicidade. A sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes variam de acordo com a terapia escolhida. Em pacientes usando imunoterapia, os preditores da utilidade do status de saúde precisam ser ajustados ao longo do tempo por causa dos padrões de resposta diferencial, com avaliações que se estendem além das medições tradicionais da progressão da doença e considerando os resultados relatados pelo paciente.

Outras preocupações na avaliação econômica dos serviços de saúde com relação ao uso de terapias anti-PD-1 envolve as suposições usadas para computar dados não coletados em estudos, a realização de análises de sensibilidade para compreender as principais áreas de incerteza, o aspecto farmacoeconômico, a necessidade de se libertar da dependência do valor (p) e da falta de consenso sobre o limiar QALY / ICER. Finalmente, é importante destacar que limitar a avaliação de custo-efetividade à perspectiva do pagador tradicional pode subestimar o verdadeiro valor tratamentos de imunoterapia devido ao aumento da coparticipação de pacientes no pagamento destes medicamentos.

Finalmente, a terceira contribuição deste trabalho envolve recomendações para o uso sustentável de imunoterapias envolvendo quatro questões: (i) Tamanho dos frascos e medicamentos para câncer desperdiçados; (ii) Processos regulatórios e negociações com empresas farmacêuticas; (iii) Desenvolvimento de farmacogenômica em imunoterapia; (iv) O papel da pesquisa clínica e do oncologista no acesso a novas terapias. Atualmente, o custo crescente dos cuidados de saúde e a situação econômica insustentável dos cuidados de saúde estão sendo discutidos em vários artigos e em conferências. Como mostrado nesta revisão meta-narrativa, muitas propostas têm sido avaliadas, mas exemplos de aplicação prática são escassos na literatura, bem como o uso de informações sobre economia da saúde para tomada de decisão política. Desde o século XIX, foi dito que “saber não é

suficiente; nós devemos aplicar. A vontade não é suficiente; nós devemos fazer ” (Goethe, 1823). Por outro lado, uma questão que é tão fundamental como a avaliação do aumento dos custos e propostas de financiamento sustentável é o grau em que esses altos custos realmente resultam em benefícios em termos de saúde dos pacientes. Apesar de todos os avanços em cuidados de saúde oncológica, permanece uma lacuna de informação considerável sobre os retornos que a sociedade ganhou para os altos investimentos feitos em cuidados de saúde. Dada a revolução na terapia do câncer em recentes anos, não basta que o sistema de saúde permaneça sustentável; também tem que atender às crescentes necessidades das populações através de alocação de recursos existentes.

Segundo o estudo **Modelling Survival of Patients Treated with Adjuvant Nivolumab Who Have Melanoma with Lymph Node Involvement or Metastatic Disease After Complete Resection** (Batteson R, Hart R, Hemstock M, Gooden K, Kotapati S, Roze S, Lee D, Amadi A. Pharmacoecon Open. 2020 Jun;4(2):343-351): Todas as diferentes opções de modelos testados demonstraram que o nivolumabe apresenta ganhos de sobrevivência em relação à observação, mas a magnitude desse benefício é incerta. São necessários dados de acompanhamento mais longos do estudo CheckMate-238 para determinar qual das projeções da opção de modelo foi a mais precisa. No entanto, dada a eficácia da terapia adjuvante, é improvável que os dados da sobrevida global (SG) sejam apresentados por um longo tempo. A SG mediana dos modelos ficou entre 4,5 e 5,0 anos para observação e entre 8,7 e 18,1 anos para nivolumabe. A espera desses dados resultaria no atraso do acesso dos pacientes a tratamentos que mudam a vida. Formas alternativas de determinar o valor dos tratamentos adjuvantes, dando maior ênfase à sobrevida libre de recorrência (SLR), devem ser consideradas, particularmente a longo prazo, em um cenário em que o objetivo do tratamento é permanecer livre de doenças. Além disso, como a via clínica do melanoma está em constante evolução, o impacto disso nas estimativas da SG deve ser considerado em qualquer análise futura. Além das terapias mais recentes no cenário metastático, a disponibilidade de tratamentos adjuvantes na prática clínica de melanoma pode alterar o uso de tratamentos subsequentes, alterando ainda mais os resultados a longo prazo dos pacientes.

As decisões sobre o reembolso de terapias precisam ser tomadas com base nos dados disponíveis. Esperar por mais dados de ensaios clínicos nem sempre resolve a incerteza subjacente nas projeções e nem sempre é realista esperar que esses dados sejam obtidos. A exploração completa da incerteza e do entendimento dos pressupostos clínicos por trás das projeções de modelagem auxilia na tomada de decisão apropriada.

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

O Nivolumabe (antineoplásico) está registrado na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida do paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

O paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

O Nivolumabe não está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) ou outro ato normativo do SUS.

O Nivolumabe foi avaliado pela CONITEC no Relatório de Recomendação nº 541 – Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-

cirúrgico e metastático, de julho/2020:

Evidências científicas: Quando comparadas ao tratamento padrão com dacarbazina, todas as terapias demonstraram superioridade estatisticamente significativa, tanto no desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) quanto em sobrevida global (SG), exceto dabrafenibe isolado. Em relação à SG, as estimativas pontuais demonstram maior benefício na redução do risco de morte com a combinação de nivolumabe/ipilimumabe (67%; 23% no pior cenário) seguida das imunoterapias isoladas com nivolumabe ou pembrolizumabe (54%; 41% no pior cenário), terapias-alvo combinadas (44-46%; 23-27% no pior cenário), imunoterapia isolada com ipilimumabe (32%; 7% no pior cenário) e terapia-alvo isolada com vemurafenibe (20%; 3% no pior cenário). Os eventos adversos graus 3/4 foram avaliados entre as classes terapêuticas de terapia-alvo, imunoterapia e quimioterapia. Os estudos reportaram menor risco de eventos adversos para a imunoterapia isolada anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) em relação à dacarbazina. As classes terapêuticas que apresentaram maior risco de eventos adversos foram: terapia-alvo isolada, terapia-alvo combinada, imunoterapia isolada com anti-CTLA-4 e imunoterapia combinada, todas com estimativa pontual de risco relativo acima de 1,40.

Avaliação econômica: A avaliação de custo-efetividade demonstrou o ipilimumabe como a alternativa com menor razão de custo-efetividade incremental (ICER) em relação à dacarbazina. O nivolumabe e a sua associação com ipilimumabe tiveram melhores resultados em efetividade, porém com maior custo. Uma redução do preço do nivolumabe em 8 vezes tornaria seu ICER menor que 1 PIB per capita em relação à dacarbazina. A análise de sensibilidade probabilística revelou incertezas sobre a análise e o nivolumabe + ipilimumabe teve maior probabilidade que a dacarbazina de ser custo-efetivo em limiares próximos a R$322.000/QALY.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental em 5 anos variou de R$ 617.226.282,43 a R$ 2.880.924.401,13 para o ipilimumabe e sua associação com nivolumabe, respectivamente. As associações com terapia-alvo resultaram em impacto orçamentário menor que o nivolumabe, pois nessas estratégias apenas metade da população que tem a mutação BRAF seria tratada. O modelo buscou considerar além dos custos com os medicamentos, os custos diretos relacionados aos tratamentos.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário da CONITEC presentes na 84ª reunião ordinária, no dia 05 de dezembro de 2019, definiram que o tema deve ser submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de terapia-alvo e da imunoterapia para o tratamento de primeira linha de pacientes com melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. Apesar destas terapias apresentarem maior eficácia em relação à dacarbazina, o elevado custo do tratamento produziu uma relação de custo-efetividade e um impacto orçamentário incrementais que inviabilizam a sua incorporação.

Recomendação final: Os membros da Conitec presentes na 88ª reunião ordinária, no dia 08 de julho de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no Sistema Único de Saúde da classe anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe), para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, conforme modelo da assistência oncológica no SUS. Foram levadas em consideração as novas propostas de preços apresentadas pelas empresas fabricantes dos medicamentos anti-PD1 avaliados (nivolumabe e pembrolizumabe) além dos satisfatórios perfis de eficácia e segurança demonstrado pelos dois medicamentos. Discutiu-se que 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. Foi discutida também a possibilidade de criação de um valor máximo para o procedimento na tabela SIGTAP com a recomendação da classe terapêutica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 533/2020.

Decisão: incorporar a classe anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático, conforme o modelo da assistência oncológica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme a Portaria nº 23, publicada no Diário Oficial da União nº 149, seção 1, página 91, em 05 de agosto de 2020.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

A União é responsável pelo financiamento de tratamentos oncológicos.

IX -Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

A Portaria GM/MS nº 204, de 29 de janeiro de 2007, regulamenta o financiamento e a transferência de recursos federais para as ações e os serviços da saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. Esta Portaria define que os blocos de financiamento são constituídos por componentes, conforme as especificidades de suas ações e dos serviços de saúde pactuados.

A Atenção oncológica é financiada com recursos do Bloco da Atenção de Média e Alta Complexidade – MAC.

O Ministério da Saúde repassa regularmente os recursos financeiros - MAC aos estados e municípios (gestão plena e/ou aderidos ao Pacto pela Saúde), conforme critérios orientadores da Programação Pactuada e Integrada pactuados e aprovados na Comissão Intergestores Tripartite – CIT - e Bipartites – CIB.

O SUS financia o tratamento especializado do câncer como um todo, ou seja, tratamento cirúrgico, radioterapia, quimioterapia, iodoterapia e transplantes (o tratamento cirúrgico, os transplantes e a iodoterapia, via Autorização para Internação Hospitalar -AIH; as radioterapia e quimioterapia via Autorização para Procedimento de Alta Complexidade -APAC, majoritariamente). Os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS registram, respectivamente a suas habilitações, os tratamentos em AIH (hospital) e APAC (hospital e serviço isolado de radioterapia), conforme procedimentos tabelados.

A valoração dos procedimentos é única para todos os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS, inclusive os procedimentos superespecializados para os hospitais habilitados em oncologia, e não deduzem as benesses fiscais dos estabelecimentos públicos e dos sem fins lucrativos.

Com relação aos medicamentos oncológicos, visando ao cumprimento dos Princípios e Diretrizes do SUS, dispostos no art. 7° da Lei 8.080/90, as normas vigentes do Ministério da Saúde estabelecem que os medicamentos para tratamento do câncer (inclusive aquelas de uso via oral) devem ser fornecidos pelo estabelecimento de Saúde (clínica ou hospital) público ou privado, cadastrado no SUS, para atendimento deste tipo de doença e somente para os pacientes que estiverem recebendo o seu tratamento no próprio estabelecimento de saúde.

O fornecimento de medicamentos não se dá por meio de Componentes da Assistência Farmacêutica do SUS como, por exemplo, o Componente Especializado, sendo o esquema terapêutico e o fornecimento dos medicamentos responsabilidade dos estabelecimentos devidamente credenciados e habilitados para a prestação de serviços oncológicos no âmbito do SUS.

Em regra, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações tumorais específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas.

Frise-se, ademais, que a Tabela de Procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos, que são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja utilizado. Essa distribuição já se baseia em esquemas quimioterápicos (ditos comumente “protocolos”, no Brasil) respectivamente indicados e estabelecidos, cabendo exclusivamente ao médico assistente, pertencente aos CACON e UNACON, a prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas institucionais adotadas por essas entidades.

Portanto, os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos antineoplásicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar as diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde vigentes, quando existentes, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

As Diretrizes Terapêuticas são um documento elaborado pela Administração Pública, com a participação da sociedade civil interessada, cujo conteúdo contém o consenso científico a respeito do diagnóstico e tratamento de um determinado câncer, devendo tais diretrizes serem utilizadas como parâmetro pelos CACON's e UNACON's.

As diretrizes terapêuticas não se confundem com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, uma vez que este é regulador da assistência farmacêutica, sendo um documento que estabelece desde o diagnostico até o medicamento, com a devida prescrição, enquanto que a diretriz terapêutica estabelece apenas uma diretriz de tratamento oncológico embasada em consenso científico, consoante a Medicina Baseada em Evidências, devendo ser utilizada como norte científico importante pelos CACON's e UNACON's.

As Diretrizes Diagnóstica e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo, Portaria SAS/MS nº 357, de 08/04/2013, indicam a recomendação do SUS para o tratamento do melanoma.

Conforme padronização do SIGTAP: 03.04.02.023-0 – Quimioterapia do melanoma maligno avançado (R$ 1.080,00); 03.04.05.032-6 – Quimioterapia do melanoma maligno (R$ 1.251,64).

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

O Nivolumabe não tem genérico. Preços conforme tabela da CMED/ANVISA (PF: preço fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor). Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor (Resolução no. 03 de 4/5/2009).

- OPDIVO (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 100 MG SOLUÇÃO INJETÁVEL X 10 ML. PF: R$ 8.559,60.
- OPDIVO (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 40 MG SOLUÇÃO INJETÁVEL X 4 ML. PF: R$ 3.423,84.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que o paciente está sendo atendido pelo SUS;

Considerando que Nivolumabe não está padronizado na RENAME 2020;

Considerando Diretrizes Diagnóstica e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo, Portaria SAS/MS nº 357, de 08/04/2013;

Considerando a recomendação da CONITEC de incorporar a classe anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático;

Considerando os procedimentos padronizados na tabela SIGTAP/DATASUS para o tratamento do melanoma: 03.04.02.023-0 – Quimioterapia do melanoma maligno avançado (R$ 1.080,00); 03.04.05.032-6 – Quimioterapia do melanoma maligno (R$ 1.251,64);

Considerando as evidências científicas indicadas no item III;

Considerando que os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos antineoplásicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar as diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde vigentes, quando existentes, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento;

Considerando que a União é responsável pelo financiamento do subsistema APAC dos tratamentos oncológicos;

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é favorável ao pedido de Nivolumabe, sob a responsabilidade da União.