

The logo for CATES, featuring the word "CATES" in white capital letters on a dark blue rounded rectangular background. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 07/2017**

A decorative graphic consisting of several overlapping curved shapes in teal and dark blue, located on the right side of the main title box.

Nivolumabe para o tratamento do melanoma

**Belo Horizonte
Março - 2017**

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Wallace Breno Barbosa
Mestre em Medicamentos e
Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Opdivo[®] (nivolumabe).

Indicação na bula: Opdivo[®] é indicado em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático), CID C43 – melanoma maligno da pele.

Pergunta: o nivolumabe é eficaz e seguro para o tratamento do melanoma?

Evidências: foi analisado um ensaio clínico randomizado que avaliou o nivolumabe em pacientes com melanoma metastático, comparado com dacarbazina. O nivolumabe foi associado a uma melhora na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão da doença e apresentou maior percentual de taxa de resposta objetiva, em comparação com a dacarbazina. A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento em qualquer grau foi semelhante entre nivolumabe e dacarbazina, mas foi menor no nivolumabe quando se considerou grau mais elevado de severidade. Os eventos tóxicos gastrointestinais e hematológicos foram os eventos adversos mais comuns apresentados pelo dacarbazina e fadiga, prurido e náusea pelo nivolumabe.

Conclusões: o nivolumabe é indicado para o tratamento de melanoma avançado, irressecável ou metastático. O nivolumabe foi associado com melhoras na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão da doença em pacientes com melanoma avançado metastático, em comparação com o dacarbazina. O nivolumabe apresentou um percentual menor de eventos adversos com grau de severidade maior quando comparado com dacarbazina em pacientes com melanoma avançado metastático. Há recomendações quanto à incerteza do benefício em longo prazo e da melhor duração do tratamento com nivolumabe e da necessidade de níveis aceitáveis de custo efetividade do nivolumabe para o seu financiamento.

CONTEXTO

O melanoma cutâneo é um tipo de câncer de pele¹, que tem origem nos melanócitos²⁽¹⁾ e se caracteriza pelo seu crescimento anormal⁽²⁾. O melanoma é o mais perigoso entre os cânceres de pele devido a sua capacidade de se espalhar (metástases) pela derme, vasos sanguíneos e linfáticos e para outras partes do corpo^(2,3). Os melanomas podem se desenvolver em qualquer lugar da pele, mas são mais propensos a começar no tronco (peito e costas) em homens e nas pernas em mulheres⁽²⁾.

Em geral, o melanoma tem a aparência de uma pinta ou de um sinal na pele, denominados também de tumor, em tons acastanhados ou enegrecidos, que mudam de cor, de formato ou de tamanho, e podem causar sangramento⁽⁴⁾. As características destes tumores auxiliam na detecção mais precoce do câncer de pele e na identificação do tipo de melanoma. O melanoma nodular é o que cresce mais rapidamente entre a derme e tende a ser mais profundo. Caracteriza-se por uma protuberância firme, em forma de cúpula, e é capaz de ulcerar e sangrar com mais frequência. Uma vez na derme, ele pode se espalhar para outros tecidos⁽³⁾.

As causas exatas do melanoma são desconhecidas, mas muitos fatores de risco são conhecidos: a pele clara, a exposição excessiva ao sol (raios ultravioletas - UV), a história prévia de câncer de pele, história familiar de melanoma, nevo congênito (pinta escura), maturidade (após 15 anos de idade, a propensão para este tipo de câncer aumenta), xeroderma pigmentoso (doença congênita que se caracteriza pela intolerância total da pele ao sol, com queimaduras externas, lesões crônicas e tumores múltiplos) e nevo displásico (lesões escuras da pele com alterações celulares pré-cancerosas)⁽¹⁾. A hereditariedade desempenha um papel central no desenvolvimento do melanoma. Por isso, familiares de pacientes diagnosticados com a doença devem se submeter a exames preventivos regularmente⁽⁴⁾.

¹ A pele é o maior órgão do corpo e se divide em duas camadas: a epiderme, a camada externa, é responsável pela proteção, no auxílio no controle da temperatura corporal e onde se encontra os melanócitos, dentre outros tipos de células, e a derme, mais espessa, é responsável, dentre outras, pela nutrição da pele. A derme é constituída por vasos sanguíneos e linfáticos, glândulas e outras estruturas⁽³⁾.

² células produtoras de melanina, substância que determina a cor da pele⁽¹⁾.

O estadiamento da doença favorece a avaliação e a descrição do câncer, definido pelo crescimento do tumor primário e sua propagação. O melanoma é estadiado de forma clínica, baseado no exame físico e na biópsia do tumor primário, e de forma patológica, baseado no estadiamento clínico, bem como nos resultados de biópsias dos gânglios linfáticos (linfonodos) e de outros tecidos removidos pelo tratamento cirúrgico⁽³⁾:

O sistema de estadiamento utilizado para o melanoma é o TNM. Este sistema utiliza três critérios para avaliar o estágio do câncer^(2,3):

- Tumor (T): varia de 1 a 4 e é utilizado para descrever o tumor primário, particularmente o seu tamanho, o quão profundo o tumor cresceu para dentro da pele, medido em mm (espessura de Breslow). Podendo também ser atribuída uma subclassificação “a” ou “b” com base na ulceração e na taxa mitótica³;
- Linfonodo (N): varia de 1 a 3 e reflete o número de linfonodos para onde as células cancerosas se espalharam. Para os melanomas N1 e N2, as subcategorias “a”, “b” ou “c” são dadas com base na forma como as metástases dos nódulos linfáticos foram encontradas e se espalharam para os vasos linfáticos ou para a pele próximo ao tumor primário;
- Metástase (M): indica se as células cancerosas se espalharam para outras partes do corpo. Para as metástases, as subcategorias são dadas com base no local onde o tumor se propagou e se os níveis de lactato desidrogenase⁴ (LDH), normais ou alterados^(2,3).

Note que:

- TX: o tumor não pode ser avaliado;
- T0: não há evidência de câncer;
- Tis: melanoma *in situ* (células cancerígenas encontradas na epiderme);
- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados;

³ Número de células no processo de divisão (mitose) em certa quantidade de tecido de melanoma. Um maior índice mitótico significa maior probabilidade da doença se disseminar.

⁴ É uma enzima chave do metabolismo da glicose e que pode ser encontrada na maioria dos principais tecidos. Os níveis séricos de LDH são elevados numa grande variedade de patologias, sobretudo em doenças cardíacas e hepáticas. No melanoma, embora não seja específico para esta doença, o LDH é usado para determinar se o câncer tem metástase para órgãos além da pele ou linfonodos, Isso geralmente ocorre no fígado ou pulmões.

- N0: não há nenhuma evidência de doença nos gânglios linfáticos;
- M0: o melanoma não se disseminou para outros locais⁽²⁾.

Uma vez que os grupos T, N e M foram determinados, eles são combinados para dar o estágio global do melanoma⁽²⁾, o que favorece a compreensão do seu prognóstico e da estratégia terapêutica a ser utilizada⁽³⁾:

- Estágio 0: o melanoma está em seu local de início (as células tumorais estão somente na epiderme e ainda não invadiram a derme);
- Estágio I: não há câncer nos vasos linfáticos, nos linfonodos ou nos órgão distantes. No estágio IA, o tumor é menor que 1mm, as células estão dividindo lentamente e não há ulceração vista sob o microscópio. No estágio IB, o tumor é menor que 1mm, possui células se dividindo mais rápido, apresenta ulceração ou são mais espessas (1,2 a 2mm) sem ulceração;
- Estágio II: não há câncer nos vasos linfáticos, nos linfonodos ou nos órgão distantes. Este estágio é dividido em três grupos (A, B e C) e baseia-se na espessura do tumor e no estado da ulceração;
- Estágio III: o melanoma se espalhou para os vasos linfáticos vizinhos, gânglios linfáticos (linfonodos) e/ou nas regiões mais próximas da pele (satélites). Neste estágio, os tumores de qualquer tamanho são divididos em três grupos, baseado na ulceração do tumor primário e na extensão do crescimento para os vasos linfáticos, linfonodos e satélites;
- Estágio IV: o melanoma se espalhou para um ou mais locais distantes. O tumor pode ser de qualquer espessura e com qualquer intervalo de propagação nos vasos e nos gânglios linfáticos⁽³⁾.

Embora o diagnóstico de melanoma normalmente traga medo e apreensão aos pacientes, as chances de cura são de mais de 90%, quando há detecção e tratamento precoce da doença^(3,4).

1-População acometida: O melanoma é no mínimo 20 vezes mais comum em brancos do que em afro-americanos. Em geral, o risco de obter melanoma é de aproximadamente 2,5% (1 em 40) para brancos, 0,1% (1 em 1.000) para negros e

0,5% (1 em 200) para os hispânicos. Sabe-se que o risco de surgir o melanoma aumenta à medida que as pessoas envelhecem. A idade média dos indivíduos quando diagnosticadas é de 63 anos, embora não seja incomum pessoas com menos de 30 anos serem diagnosticadas com melanoma⁽²⁾, principalmente aquelas com história familiar ou que utilizam camas de bronzamento⁽³⁾. Na verdade, é um dos cânceres mais comuns em jovens adultos (especialmente em mulheres jovens)⁽⁴⁾.

2-Prevalência/Incidência: O câncer de pele é de longe o mais comum de todos os cânceres⁽²⁾. O melanoma é o tipo menos frequente, cerca de 1% dentre todos os cânceres de pele, porém apresenta o pior prognóstico e o mais alto índice de mortalidade^(2,4). Estima-se que em 2017, cerca de 87.110 novos casos de melanoma serão diagnosticados nos Estados Unidos, sendo 52.170 em homens. E ainda, aproximadamente 9.730 pessoas morrerão de melanoma naquele País, sendo 6.380 do sexo masculino⁽²⁾. Embora o câncer de pele seja o mais frequente no Brasil e corresponda a 30% de todos os tumores malignos registrados no País, o melanoma representa 3% das neoplasias malignas do órgão. Estima-se que ocorreram 5.670 casos de melanoma na população brasileira em 2016, sendo 3.000 em homens. Dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Brasil apontam para 1.547 mortes em 2013, sendo 903 do sexo masculino⁽¹⁾.

3-Curso da doença: Nos estágios iniciais, o melanoma se desenvolve apenas na camada mais superficial da pele, o que facilita a remoção cirúrgica e a cura do tumor. Nos estágios mais avançados, a lesão é mais profunda e espessa, o que aumenta a chance de metástase para outros órgãos e diminui as possibilidades de cura⁽⁴⁾. O padrão de propagação do melanoma é, geralmente, para regiões mais distantes da pele, linfonodos, pulmões, fígado, cérebro, osso e/ou intestinos, embora diferentes padrões de propagação do melanoma também são possíveis⁽³⁾. Por isso, o diagnóstico precoce é fundamental. Casos de melanoma metastático, em geral, apresentam piores prognósticos e dispõem de um número reduzido de opções terapêuticas⁽⁴⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Opdivo®

2-Princípio ativo: nivolumabe

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 101800408. Validade: 04/2021.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na

Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação: para o tratamento de pacientes com o tipo selvagem de BRAF V600 de melanoma irressecável ou metastático, como um único agente. Mutações positivas BRAF V600 de melanoma irressecável ou metastático, como um único agente. Esta indicação é aprovada com base na sobrevida livre de progressão. A aprovação contínua para esta indicação pode estar subordinada à verificação e descrição do benefício clínico nos ensaios de confirmação. Melanoma irressecável ou metastático, em associação com ipilimumabe. Esta indicação é aprovada com base na sobrevida livre de progressão. A aprovação contínua para esta indicação pode estar subordinada à verificação e descrição do benefício clínico nos ensaios de confirmação.

EMA

Sim Não

Indicação: em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe no tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos. Relativamente à monoterapia com nivolumabe, um aumento da sobrevida livre de progressão para a associação de nivolumabe com ipilimumabe é estabelecido apenas em doentes com baixa expressão de tumor PD-L1.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O tratamento do melanoma varia conforme a extensão, a agressividade e a localização do tumor, bem como a idade e o estado geral de saúde do paciente. A cirurgia é o tratamento mais indicado⁽⁴⁾ e a ressecção completa da lesão primária é o tratamento curativo do melanoma cutâneo⁽⁵⁾. A radioterapia e a quimioterapia também podem ser utilizadas dependendo do estágio do câncer⁽⁴⁾, embora o melanoma tenha sido considerado um tumor resistente à radioterapia quando comparado a outros tipos de câncer⁽⁵⁾. Quando há metástase, o melanoma é incurável na maioria dos casos. A estratégia de tratamento para a doença avançada deve ter como objetivo aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente⁽¹⁾.

Tratando o melanoma de estágio 0, I e II:

- cirurgia de ampla excisão para remover o melanoma e uma pequena margem de pele normal em torno dele;
- imiquimod creme ou terapia de radiação em vez de cirurgia;
- cirurgia Mohs⁵ em áreas sensíveis do rosto, ou mesmo imiquimod creme se a cirurgia for desfigurante.
- biópsia de linfonodos satélites (LS), especialmente se o melanoma é estágio IB ou tem outras características que o tornam mais propensos a se espalhar para os gânglios linfáticos;

⁵ Técnica cirúrgica especializada com controle microscópico das margens do tumor durante o procedimento com o mínimo de remoção de pele normal.

- dissecação de linfonodos (remoção de todos os linfonodos perto do câncer) é frequentemente recomendada, se as células cancerosas forem encontradas na biópsia do LS;
- tratamento adjuvante (adicional) com interferon (IFN) após a cirurgia de linfonodos⁽²⁾.

Tratando o melanoma de estágio III:

- cirurgia de ampla excisão para remover o melanoma e uma pequena margem de pele normal em torno dele;
- imiquimod creme ou terapia de radiação;
- terapia adjuvante com IFN para tentar reduzir a chance do melanoma recidivar;
- radioterapia para as áreas onde os gânglios linfáticos foram removidos, especialmente se muitos dos linfonodos contêm câncer;
- injeções de vacina T-VEC, *Bacille Calmette-Guerin* (BCG), IFN ou interleucina-2 (IL-2) diretamente no melanoma;
- perfusão isolada do membro (infusão do membro com uma solução aquecida de quimioterapia) para melanomas em um braço ou perna;
- terapia dirigida, imunoterapia, quimioterapia ou uma combinação de imunoterapia e quimioterapia (bioquimioterapia)⁽²⁾.

Tratando o melanoma de estágio IV:

- cirurgia ou radioterapia para a retirada de tumores na pele ou nódulos linfáticos aumentados e sintomáticos;
- remoção de metástases nos órgãos internos, dependendo da quantidade, do local e se são sintomáticos;
- radiação, imunoterapia, terapia direcionada ou quimioterapia para o tratamento das metástases sintomáticas em órgão internos que não podem ser removidos⁽²⁾.

Os melanomas de estágio IV são muitas vezes difíceis de curar, uma vez que já se espalharam para distantes linfonodos ou outras áreas do corpo, embora um

pequeno percentual de indivíduos responde muito bem ao tratamento e sobrevivem por muitos anos após o diagnóstico⁽²⁾.

O tratamento de melanomas difundidos mudou nos últimos anos com as novas formas de imunoterapia e as drogas direcionadas têm se mostrado mais eficaz do que a quimioterapia. Os medicamentos de imunoterapia chamadas inibidores do ponto de verificação imunológico como pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe demonstraram ajudar algumas pessoas com melanoma avançado a viver mais tempo. Embora possam apresentar efeitos adversos que necessitam de acompanhamentos⁽²⁾.

Aproximadamente metade dos melanomas apresentam alterações no gene BRAF. Se esta alteração genética for encontrada, o tratamento com novos fármacos terapêuticos direcionados como o vemurafenibe, dabrafenibe, trametinibe e cobimetinibe podem ser útil. Eles podem ser experimentados antes ou após os novos medicamentos de imunoterapia. Como os inibidores do ponto de verificação, esses medicamentos podem aumentar o tempo de vida dos pacientes, embora não propiciam a cura dos melanomas⁽²⁾.

Alguns melanomas apresentam alterações no gene C-KIT, podendo ser tratados com as drogas direcionadas como imatinibe e nilotinibe, embora estes medicamentos não sejam capazes de curar os melanomas. A imunoterapia com IFN ou IL-2 também pode auxiliar alguns pacientes no tratamento do melanoma no estágio IV. Em doses mais altas, estes medicamentos parecem ser mais eficazes, mas podem causar efeitos adversos mais severos, necessitando de serem administrados em hospitais⁽²⁾.

A quimioterapia também é indicada no tratamento do melanoma em estágio IV, mas outras alternativas são geralmente tentadas primeiro. A dacarbazina e a temozolomida são usadas com mais frequência, sozinhas ou combinadas com outros medicamentos. Mesmo quando a quimioterapia reduz o câncer, geralmente ele começa a crescer novamente dentro de alguns meses⁽²⁾.

A bioquimioterapia, que é uma combinação de quimioterapia e IL-2, IFN, ou ambos, pode ser recomendada. Esta estratégia muitas vezes reduz os tumores, o que pode fazer os pacientes se sentir melhor, embora não tenha sido mostrado que a bioquimioterapia ajudam a aumentar o tempo de vida dos pacientes⁽²⁾.

Tratando o melanoma recorrente:

O tratamento de melanoma que volta após o tratamento inicial depende do estágio do melanoma original, quais tratamentos foram realizados, onde o melanoma recidivou, e outros fatores⁽²⁾.

O melanoma pode voltar na pele, perto do local do tumor original, às vezes até mesmo na cicatriz da cirurgia. Em geral, estas recidivas locais são tratadas com cirurgia semelhante ao que seria recomendado para um melanoma primário. Isto pode incluir uma biópsia de LS. Dependendo da espessura e localização do tumor, podem ser considerados outros tratamentos, como a quimioterapia de perfusão de membros isolados; terapia de radiação; ou imunoterapia locais tais como a injeção no tumor com a vacina T-VEC, a vacina BCG, o IFN ou a IL-2. Tratamentos sistêmicos, como imunoterapia, terapia direcionada ou quimioterapia também podem ser opções⁽²⁾.

Se os gânglios linfáticos proximais não foram removidos durante o tratamento inicial, o melanoma pode retornar neles. Esta recidiva é tratada por dissecação de linfonodos, quando ainda pode ser realizada, às vezes seguida por tratamentos com IFN ou radioterapia. Se a cirurgia não é uma opção, a radioterapia ou o tratamento sistêmico (imunoterapia, terapia direcionada, ou quimioterapia) deve ser considerada⁽²⁾.

O melanoma também pode voltar em partes distantes do corpo. Na maioria das vezes, o melanoma recidiva nos pulmões, ossos, fígado ou cérebro. O tratamento para estas recorrências é geralmente o mesmo que para o melanoma do estágio IV. Os melanomas que recidivam num braço ou perna podem ser tratados com quimioterapia de perfusão de membros isolados. Melanoma que volta no cérebro pode ser difícil de tratar e tumores individuais podem ser removidos por cirurgia.

A radioterapia para o cérebro (radiocirurgia estereotáxica ou radioterapia cerebral inteira) também pode ajudar. Tratamentos sistêmicos (imunoterapia, terapia direcionada, ou quimioterapia) também podem ser tentados⁽²⁾.

2-Genérico

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Conforme expresso na bula do medicamento, a dose recomendada do nivolumabe (Opdivo[®]) é de 3mg/kg, administrada por via intravenosa durante 60 minutos, a cada duas semanas. O tratamento deve continuar enquanto um benefício clínico for observado ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente⁽⁶⁾. [O preço do tratamento foi estimado considerando a dose informada na prescrição médica \(390mg a cada duas semanas\) e na faixa de peso de um adulto brasileiro \(60 e 70kg\), de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística^{\(7\)}, e os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços \(CMED\) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária \(ANVISA\), de 23 de janeiro de 2017, para os ICMS de 18% e com o imposto desonerado \(ICMS de 0%\).](#)

Tabela 1. Preço estimado do tratamento mensal com nivolumabe (Opdivo®), de acordo com a posologia de bula.

IC MS	Dose Recom endada	Apresentação	Valor (R\$)		
			Unit ário	Mens al	Total
0%	180mg	100mg SOL INJ CT 1 FA	6,21	12,43	
		VD INC X 10mL		0,74	22,37
		40mg SOL INJ CT 1 FA VD	2,48	9,944	5,34
		INC X 4mL	6,15	,60	
18 %	180mg	100mg SOL INJ CT 1 FA	6,38	12,77	
		VD INC X 10mL		3,22	22,99
		40mg SOL INJ CT 1 FA VD	2,55	10,21	1,78
		INC X 4mL	4,64	8,56	
0%	210mg	100mg SOL INJ CT 1 FA	6,21	12,43	
		VD INC X 10mL		0,74	27,34
		40mg SOL INJ CT 1 FA VD	2,48	14,91	7,64
		INC X 4mL	6,15	6,90	
18 %	210mg	100mg SOL INJ CT 1 FA	6,38	12,77	
		VD INC X 10mL		3,22	28,10
		40mg SOL INJ CT 1 FA VD	2,55	15,32	1,06
		INC X 4mL	4,64	7,84	
0%	390mg	100mg SOL INJ CT 1 FA	6,21	49,72	49,72
		VD INC X 10mL		2,96	2,96
18 %	390mg	100mg SOL INJ CT 1 FA	6,38	51,09	51,09
		VD INC X 10mL	6,61	2,88	2,88

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 14/02/2017

Pergunta estruturada: o nivolumabe é eficaz e seguro para o tratamento do melanoma?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 14/02/2017

Pergunta estruturada: o nivolumabe é eficaz e seguro para o tratamento do melanoma?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foi incluído um ensaio clínico randomizado (ECR), que avaliou o nivolumabe para o tratamento do melanoma comparado com dacarbazina.

Robert et al (2015) conduziram um ECR, de fase III, multicêntrico, duplo-cego, comparando o nivolumabe com o dacarbazina em pacientes com melanoma metastático (estágio III ou IV) sem mutação no gene BRAF. Foram randomizados 418 pacientes (em proporção 1:1) para receber nivolumabe (uma dose de 3mg/kg de peso corporal a cada duas semanas e um placebo de dacarbazina em três semanas) ou dacarbazina (numa dose de 1000mg por metro quadrado de área de superfície corporal a cada três semanas e placebo nivolumabe a cada duas semanas). Neste estudo, houve um acompanhamento por até 16,7 meses. No fim do seguimento, 46,1% dos pacientes tratados com nivolumabe e 6,3% tratados com dacarbazina continuavam no tratamento do estudo. O motivo mais frequente de descontinuação foi a progressão da doença, 46,6% no grupo do nivolumabe e 85,4% no grupo da dacarbazina. A mediana de sobrevida global não foi atingida no grupo do nivolumabe e foi de 10,8 meses (intervalo de confiança de 95% [IC], 9,3 a 12,1) no grupo da dacarbazina. A taxa de sobrevivência global em um ano foi de 72,9% (IC 95%, 65,5 a 78,9) no grupo com nivolumabe 42,1% (95% IC, 33,0 a 50,9) no grupo da dacarbazina. Um benefício significativo em relação à sobrevida global foi observado no grupo de nivolumabe, em comparação com o grupo da dacarbazina (*Hazard Ratio* para a morte, 0,42; IC de 99,79%, 0,25 a 0,73; $P < 0,001$). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 5,1 meses no grupo do nivolumabe *versus* 2,2 meses no grupo da dacarbazina (*Hazard Ratio* para morte ou progressão da doença, 0,43; IC95%, 0,34 a 0,56; $P < 0,001$). A taxa de resposta objetiva foi de 40,0% (95% IC, 33,3 a 47,0) no grupo de nivolumabe *versus* 13,9% (95% IC, 9,5 a 19,4) no grupo da dacarbazina (*odds ratio*, 4,06; $P < 0,001$). Entre os pacientes que tiveram resposta, a duração média da resposta não foi atingida no grupo do nivolumabe e foi de 6,0 meses no grupo da dacarbazina (IC 95%, 3,0 a não atingido). Os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento com nivolumabe foram fadiga, prurido e náusea. No grupo da dacarbazina, os eventos adversos

comuns relacionados com o tratamento foram eventos tóxicos gastrointestinais e hematológicos. A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau foi semelhante no grupo do nivolumabe e no grupo da dacarbazina (74,3% e 75,6%, respectivamente). Ocorreram eventos adversos relacionados ao medicamento de grau 3 ou 4 em 11,7% dos pacientes tratados com nivolumabe e 17,6% dos tratados com dacarbazina. Os autores concluem que o nivolumabe foi associado a uma melhora significativa na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão da doença, em comparação com a dacarbazina. E ainda, que o nivolumabe foi associado a um baixo risco de efeitos tóxicos de alto grau. O estudo foi financiado pela fabricante do Opdivo[®] (nivolumabe)⁽⁸⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

De acordo com a Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT), o tratamento do melanoma maligno cutâneo inclui: o tratamento cirúrgico, visando à ampliação de margens, a investigação de LS, o esvaziamento linfático e ressecção e a ressecção de metástase à distância; o tratamento adjuvante sistêmico; o tratamento da doença metastática e a radioterapia. Para o tratamento adjuvante sistêmico, a CONITEC aprovou o uso de doses intermediárias de IFN para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III. No tratamento da doença metastática, é previsto o uso da estratégia de bioquimioterapia, adotando cisplatina, dacarbazina, vimblastina com IFN ou IL-2 para pacientes cuidadosamente selecionados e em centros com experiência, para o melanoma em estágio IV. Para a DDT, a dacarbazina é recomendada para os pacientes com condições clínicas de tolerar a quimioterapia como primeira linha de tratamento sistêmico e a IL-2 em doses altas pode ser considerado, sob a responsabilidade institucional, para pacientes cuidadosamente selecionados em centros de experiência e logística para sua administração⁽⁵⁾.

Dentre os possíveis procedimentos disponibilizados pelo SUS, compatíveis com o tratamento do melanoma maligno e registrados na tabela do Sistema de

Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), destacam-se⁽⁹⁾:

Código	Procedimento
03.04.01.008-1	VERIFICAÇÃO POR IMAGEM EM RADIOTERAPIA
03.04.01.009-0	COBALTOTERAPIA (POR CAMPO)
03.04.01.011-1	INTERNACAO P/ RADIOTERAPIA EXTERNA (COBALTOTERAPIA / ACELERADOR LINEAR)
03.04.01.026-0	ROENTGENTERAPIA (POR CAMPO)
03.04.01.028-6	RADIOTERAPIA COM ACELERADOR LINEAR SÓ DE FÓTONS (POR CAMPO)
03.04.02.023-0	QUIMIOTERAPIA PALIATIVA DO MELANOMA MALIGNO AVANÇADO (METASTÁTICO/RECIDIVADO/INOPERÁVEL)
03.04.05.032-6	QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE DE MELANOMA CUTÂNEO OPERADO EM ESTÁDIO III
03.04.07.001-7	QUIMIOTERAPIA DE CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - PRIMEIRA LINHA
03.04.07.002-5	QUIMIOTERAPIA DE CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - SEGUNDA LINHA (PRIMEIRA RECIDIVA)
03.04.08.002-0	INTERNAÇÃO P/ QUIMIOTERAPIA DE ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA
03.04.10.001-3	TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO
03.04.10.002-1	TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos contra o câncer 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 clínicas específicas para as quais terapias medicamentosas estão indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS, públicos ou privados, com ou sem fins lucrativos, e habilitados em Oncologia, são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento⁽⁵⁾.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

■ NICE

O nivolumabe como monoterapia é recomendado, no âmbito da sua autorização de introdução no mercado, como uma opção para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

De acordo com o Comitê de Avaliação do NICE, o benefício em longo prazo e a melhor duração do tratamento com nivolumabe permanecem incerto⁽¹⁰⁾.

■ CADTH

O CADTH *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) *Expert Review Committee* (pERC) recomenda que o financiamento do nivolumabe deva ser para o tratamento de pacientes com irressecável ou metastático melanoma avançado do tipo selvagem BRAF, que são previamente não tratados, e que deverão continuar até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Contudo, pERC não recomenda financiar o nivolumabe para o tratamento de pacientes com melanoma irressecável ou metastático e mutação positiva BRAF V600, além de

recomendar o seu financiamento condicionado a níveis aceitáveis de custo-efetividade⁽¹¹⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O nivolumabe é indicado para o tratamento de melanoma avançado irressecável ou metastático. Os resultados do ensaio clínico randomizado sugerem que o nivolumabe foi associado com melhoras na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão da doença nos pacientes com melanoma avançado metastático, em comparação com o dacarbazina. O nivolumabe apresentou um percentual menor de eventos adversos com grau de severidade maior, mas a incidência de eventos adversos em qualquer grau foi semelhante entre o nivolumabe e o dacarbazina em pacientes com melanoma avançado metastático. O NICE recomenda o nivolumabe para o tratamento de melanoma avançado irressecável ou metastático em adultos, mas reforça que o benefício em longo prazo e a melhor duração do tratamento com nivolumabe permanecem incerto. O CADTH não recomenda o financiamento do nivolumabe para o tratamento de pacientes com melanoma irressecável ou metastático e mutação positiva BRAF V600, além de reforçar a necessidade de níveis aceitáveis de custo-efetividade para o financiamento do nivolumabe. O ensaio clínico selecionado foi financiado pela indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Tipos de câncer. Pele melanoma. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma>. Acesso em: 11 fev. 2017.
2. American Cancer Society (ACS). Melanoma skin cancer. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer.html>>. Acesso em: 11 fev. 2017.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for patients. Melanoma, version 1. 2016. Disponível em: <<https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma/index.html#3/z>>. Acesso em: 11 fev. 2017.
4. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/?s=melanoma>>. Acesso em: 11 fev. 2017.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. Diretriz diagnóstica e terapêutica: melanoma maligno cutâneo. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapias_oncologia.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2017.
6. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. Opdivo®. Bula do Profissional. 18 jan. 2017. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=985212017&pIdAnexo=4683892>. Acesso em: 9 fev. 2017.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). População. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Brasil. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/defaulttabzip_brasil.shtm>. Acesso em: 10 fev. 2017.
8. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey

- B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
9. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: < <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 13 fev. 2017.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Published: 18 February 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602849706693>>. Acesso em: 10 fev. 2017.
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation. [Nivolumab \(Opdivo\) Metastatic Melanoma](#) Disponível em: < https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_rec.pdf>. Acesso em 10 fev. 2017.