

Nota Técnica 19840

Data de criação: 20/10/2020 10:09:20

Data de conclusão: 20/10/2020 10:24:56

Paciente

Idade:

63 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Viamão/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

5ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Neoplasia maligna da pele.

CID:

C43 - Melanoma maligno da pele

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Colonoscopia de 23/12/2019 evidenciando lesão neoplásica do canal anal; anatomopatológico de 03/01/2020 sugerindo neoplasia maligna; imunoistoquímica de 20/01/2020 com perfil compatível com melanoma; e exame genético de 13/07/2020 em que não se detectou mutação V600E no gene BRAF.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

NIVOLUMABE + IPILIMUMABE

Via de administração:

ENDOVENOSA

Posologia:

Nivolumabe + Ipilimumabe

Primeira Etapa:

4 aplicações ou ciclos sendo cada aplicação constituída de: Nivolumabe 67 mg juntamente a Ipilimumabe 200 mg ambos a cada 3 semanas.

Segunda Etapa:

Nivolumabe 10mg/mL 2 frascos de 10ml e 1 frasco de 4ml sendo necessária uma dose de 240mg aplicado de forma endovenosa a cada 14 dias.

Nivolumabe 240 mg. Aplicar 240 mg a cada 2 semanas.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

NIVOLUMABE + IPILIMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Há disponibilidade de quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicados em 2014 (6).

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. Os medicamentos propostos, na seção de Custos da Tecnologia, tratam-se de Biossimilares.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

NIVOLUMABE + IPILIMUMABE

Laboratório:

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial:

NIVOLUMABE - Opdivo® / IPILIMUMABE - Yervoy®

Apresentação:

1ª Etapa: NIVOL. 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML I IPIL. 200 MG SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 40 ML I 2ª Etapa: NIVOL. 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML I NIVOL.100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

71.081,24

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

NIVOLUMABE + IPILIMUMABE

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

NIVOLUMABE + IPILIMUMABE

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 duas moléculas imunossupressoras: a proteína 4 citotóxica associada a linfócitos T (do inglês, cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 ou CTLA-4) e a proteína 1 programada para morte celular (do inglês, programmed cell death protein 1 ou PD-1). Nessa linha, o

ipilimumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a via CTLA-4 e, com isso, melhora a resposta das células imunes (10). Enquanto que 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 imune (11).

Há evidências sugerindo eficácia do uso de ipilimumabe e de nivolumabe em monoterapia no manejo de pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios, como o caso em tela (10,11). Em concordância, uma revisão sistemática com metanálise investigou a eficácia e segurança de nivolumabe, em monoterapia ou combinado com ipilimumabe, para o tratamento de melanoma avançado irressuscável, em estágios III ou IV, tendo como comparador ipilimumabe ou qualquer outra forma de quimioterapia (12). Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados e randomizados e o risco de viés foi avaliado pela ferramenta colaborativa da Cochrane. A partir de 1.283 citações, foram incluídos 4 ensaios clínicos, com risco de viés variando de baixo a moderado. Desses, dois compararam 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 e de 18 para resposta completa. O perfil de segurança também foi favorável.

O ipilimumabe também foi avaliado em combinação e em monoterapia para manejo de pacientes com diagnóstico de melanoma avançado ou metastático, como primeira ou segunda linha, por revisão sistemática e metanálise (13). Foram incluídos ensaios clínicos de fase 2 e 3, controlados e randomizados. A combinação de quimioterapia diversas com ipilimumabe mostrou-se superior a quimioterapia diversas (entre elas, dacarbazina), sem impacto relevante na toxicidade, no aumento de sobrevida global. Contudo, quando comparado a inibidores de PD-1 (como o nivolumabe), o ipilimumabe em monoterapia mostrou-se inferior no que tange sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida global.

Em acréscimo, existe estudo comparativo da combinação de ipilimumabe+nivolumabe com ambas as medicações em monoterapia, também em pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios (14). Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego que avaliou a sobrevida global em pacientes com melanoma estágio III e estágio IV. Foram randomizados 1.296 pacientes em três braços paralelos com razão de alocação 1:1:1 para receber nivolumabe isolado, nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou ipilimumabe isolado. Em um seguimento mínimo de três anos, 147 (47%) de 314 pacientes no grupo em uso da combinação ipilimumabe+nivolumabe faleceram em comparação com 168 (53%) de 316 no grupo manejado apenas com nivolumabe e 218 (69%) de 315 no grupo em uso isolado de ipilimumabe. Calcula-se um número necessário a tratar de 6. Com relação aos efeitos adversos, pacientes em uso da combinação ipilimumabe+nivolumabe (96%) apresentaram maior número de eventos adversos quando comparado à monoterapia com nivolumabe (86%) e com ipilimumabe (86%) - em especial, de eventos graves (59% vs. 22% e 28%). O evento adverso grave mais comum foi diarreia (9% vs. 3% e 7%). Consequentemente, pacientes em uso da combinação ipilimumabe+nivolumabe (40%) interromperam o tratamento em decorrência de eventos adversos mais frequentemente do que pacientes utilizando a monoterapia com nivolumabe (13%) ou com ipilimumabe (15%).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação nivolumabe e ipilimumabe é eficaz em vários desfechos, incluindo sobrevida global, quando utilizada como primeira linha de tratamento em pacientes com diagnóstico de melanoma metastático. Contudo, a combinação possui um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. De acordo com análise econômica divulgada recentemente pela CONITEC para o cenário de incorporação apenas do nivolumabe ao SUS, seu custo deveria ser diminuído cerca de oito vezes para atingir um limiar de custo-efetividade razoável (abaixo de 1 PIB per capita por QALY ganho). Dessa forma, agências de análise de tecnologia tanto nacionais quanto internacionais foram desfavoráveis a sua incorporação, exceto mediante redução importante de preço.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. [Internet]. 2019 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
4. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. [Internet]. [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>
5. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. The oncologist. 2011;16(1):5.
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_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). Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático [Internet]. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_CP

[39_2018.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. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–23.

11. 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.

12. Menshaw A, Eltonob AA, Barkat SA, Ghanem A, Mniesy MM, Mohamed I, et al. Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Melanoma Res*. 2018;28(5):371–9.

13. Li J, Gu J. Efficacy and safety of ipilimumab for treating advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(3):420–9.

14. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480–92.

15. 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/>

16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final Recommendation: nivolumabe/ipilimumabe. 2017.

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Em dezembro de 2019, o caso em tela recebeu diagnóstico de melanoma maligno de pele, localizado em canal anal. Em março de 2020, foi submetido a procedimento cirúrgico. Em junho de 2020, foi evidenciada progressão da doença com metástases pulmonares e linfonodais. Foi, então, prescrita a combinação de ipilimumabe e nivolumabe como primeira linha de tratamento quimioterápico para melanoma maligno metastático (estágio IV).

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. Espera-se, então, em 2020, 4.250 novos casos em mulheres (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 mulheres, em 2018, foi responsável pelo total de 752 óbitos, resultando em 10,69 anos de vida perdidos (4).

O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. Pacientes diagnosticados com metástases à distância, conforme ocorrido no caso em tela, 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, recomendada 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. Em diretrizes internacionais, nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de quimioterapia [\(7\)](#). A combinação pleiteada não está prevista nas diretrizes, dentre as alternativas preferidas.