Nota Técnica 190103

Data de conclusão: 11/01/2024 09:25:29

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Paraí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 190103-A

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

Diagnóstico: C43.9 - melanoma maligno da pele não especificado

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: NIVOLUMABE

Via de administração: via oral

Posologia: nivolumabe 80 mg endovenoso a cada 3 semanas por 4 ciclos; nivolumabe 480 mg pelo período de dois anos

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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 sabe

Oncológico? Não

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, além dos tratamentos não medicamentosos. Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS (1).

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: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 (6). 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 (7). 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 (8).
Há evidências sugerindo eficácia do uso de ipilimumabe e de nivolumabe em monoterapia no manejo de pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios. Uma revisão sistemática com metanálise de Menshawy e colaboradores investigou a eficácia e segurança de nivolumabe, em monoterapia ou combinado com ipilimumabe, para o tratamento de melanoma avançado irressecável, em estágios III ou IV, tendo como comparador ipilimumabe ou qualquer outra forma de quimioterapia (9). Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados e randomizados e o risco de viés foi avaliado pela ferramenta colaborativa da Cochrane. A partir de 1.283 citações, foram incluídos 4 ensaios clínicos, com risco de viés variando de baixo a moderado. Desses, dois compararam nivolumabe em monoterapia versus dacarbazina ou outros esquemas quimioterápicos. Nessa comparação, todos os desfechos de resposta (resposta objetiva; resposta completa; resposta parcial; e taxa de doença estável) foram favoráveis ao nivolumabe (P<0,001), assim como a sobrevida livre de progressão (SLP) [Hazard Ratio (HR) 0,72, intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,66 a 0,79, P<0,001], resultando em um número necessário para tratar de 9 para sobrevida livre de progressão e de 18 para resposta completa. Na comparação entre nivolumabe em associação com ipilimumabe versus ipilimumabe em monoterapia os desfechos foram favoráveis à combinação de fármacos para todos os desfechos de resposta (P<0,001), com HR para SLP de 0,67 (IC95% de 0,60 a 0,74).
Li e colaboradores avaliaram especificamente o ipilimumabe, 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 (10). Foram incluídos ensaios clínicos de fase 2 e 3, controlados e randomizados. A combinação de diversos quimioterápicos com ipilimumabe mostrou-se superior ao tratamento apenas com fármacos quimioterápicos (entre elas a dacarbazina) no aumento da sobrevida global (SG) sem impacto relevante na toxicidade. Contudo, quando comparado a inibidores de PD-1 (como o nivolumabe), o ipilimumabe em monoterapia mostrou-se inferior no que tange à SLP e SG - resultado compatível com o encontrado na metanálise de de Menshawy e colaboradores previamente citada.
Finalmente, o estudo pivotal da combinação específica pleiteada é o CheckMate 067, um estudo comparativo da combinação de ipilimumabe com nivolumabe com ambas as

medicações em regime de monoterapia, também em pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios (11,12). 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 e 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. A SLP mediana foi de 11,5 meses (IC95% de 8,9 a 16,7) no grupo de tratamento combinado, em comparação com 2,9 meses (IC 95% de 2,8 a 3,4) com ipilimumabe (HR para morte ou doença progressão, 0,42; intervalo de confiança de 99,5% de 0,31 a 0,57; P <0,001) e 6,9 meses (IC95% de 4,3 a 9,5) com nivolumabe (HR para a comparação com ipilimumabe, 0,57; 99,5% CI, 0,43 a 0,76; P<0,001). Com relação aos efeitos adversos, pacientes em uso da combinação ipilimumabe e 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 e 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: aumento da taxa de resposta, aumento da sobrevida livre de progressão e aumento da sobrevida global em relação ao tratamento com quimioterápicos diversos e em relação ao tratamento com ipilimumabe ou nivolumabe em monoterapia

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o tratamento com a combinação nivolumabe e ipilimumabe em pacientes com melanoma metastático tem benefícios em diversos desfechos, incluindo sobrevida global.
Entretanto, como principais justificativas para um parecer desfavorável, cabem considerações de custo e custo-efetividade. A análise econômica realizada pela CONITEC resultou em perfil de custo-efetividade desfavorável para o tratamento com essa combinação de medicamentos, conclusão alinhada a avaliações de outras agências internacionais, que só incorporaram esse tratamento combinado mediante redução importante de preço.
Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem

destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda 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. **Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo. 2022. Disponível em** https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2.pdf

2. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020.

3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

4. **Brasil.** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático. Relatório de recomendação no 391 de outubro de 2018. Disponível em** http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_FINAL.pdf

5. **Brasil.** 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. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. Menshawy A, Eltonob AA, Barkat SA, Ghanem A, Mniesy MM, Mohamed I, et al. Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma:

systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Melanoma Res. 2018;28(5):371–9.

10. 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.

11. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, 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.

12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. **N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23-34.**

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/chapter/1-Recommendations

14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Metastatic Melanoma [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_rec.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Justificativa para a prescrição:
A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de melanoma, diagnosticado em abril de 2022. Foi tratado com cirurgia, porém em fevereiro de 2023 apresentou progressão da doença com metástases para sistema nervoso central (SNC) e pulmão. Realizou também radioterapia para as metástases em SNC, de 19/06 a 30/06/2023. Estão anexados ao processo exames complementares (anatomopatológico, exames de imagem e exames laboratoriais) e documentos de prontuário médico que corroboram os diagnósticos descritos no laudo. Além disso, o paciente apresenta hepatite B crônica. Neste contexto, pleiteia o tratamento paliativo com a combinação dos medicamentos ipilimumabe e nivolumabe.
O melanoma cutâneo é uma neoplasia que se forma a partir da transformação dos melanócitos, os quais são células produtoras de melanina originárias embriologicamente da crista neural. Além da pele, os melanócitos também estão presentes nos olhos (mucosas uveal e conjuntival), ouvidos, trato gastrointestinal (esôfago superior e mucosa anorretal), meninges e nas mucosas oral, nasofaríngea, e genital. O melanoma cutâneo é proveniente da pele, podendo ser maligno extensivo superficial, nodular, lentigo maligno e lentiginoso acral. Trata-se da forma mais agressiva e letal dos cânceres de pele e pode ser a causa de metástases de tumor primário desconhecido, quando há regressão espontânea (1,2).

Entre as neoplasias de pele, o melanoma apresenta o pior prognóstico. A estimativa mundial de sobrevida em cinco anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. O principal fator prognóstico do melanoma cutâneo é o estadiamento histopatológico, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura de Breslow) e da presença de ulceração. As lesões primárias localizadas nas extremidades do corpo são associadas com um melhor prognóstico em comparação àquelas centrais, em áreas como cabeça, pescoço ou tronco. Fatores prognósticos desfavoráveis são idade avançada, sexo masculino e padrão de crescimento nodular. Em pacientes com melanoma estádio IV, ter desidrogenase láctica sérica (DHL, também chamada lactatodesidrogenase LDH) elevada, doença visceral (com exceção do pulmão), maior idade no momento do diagnóstico, acometimento de mais de um órgão e mais de uma metástase foram fatores prognósticos associados com menor sobrevida (1,2).
O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento do caso. As modalidades terapêuticas do melanoma cutâneo incluem tratamento cirúrgico (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), tratamento adjuvante, terapia sistêmica e radioterapia. Sabe-se que o melanoma tem característica imunogênica e que pode haver regressão tumoral, possivelmente por resposta imunológica do hospedeiro. O tratamento do paciente com doença metastática pode ser feito com cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica. Nesta última estão incluídas a imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor (1,3).

Tecnologia 190103-B

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

Diagnóstico: C43.9 - melanoma maligno da pele não especificado

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: IPILIMUMABE

Via de administração: via oral

Posologia: ipilimumabe 240 mg endovenoso a cada 3 semanas por 4 ciclos.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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 sabe

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: IPILIMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento de melanoma, além dos tratamentos não medicamentosos. Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IPILIMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IPILIMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: 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 (6). 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 (7). 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 (8).

Há evidências sugerindo eficácia do uso de ipilimumabe e de nivolumabe em monoterapia no manejo de pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios. Uma revisão sistemática com metanálise de Menshawy e colaboradores investigou a eficácia e segurança de nivolumabe, em monoterapia ou combinado com ipilimumabe, para o tratamento de melanoma avançado irressecável, em estágios III ou IV, tendo como comparador ipilimumabe ou qualquer outra forma de quimioterapia (9). Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados e randomizados e o risco de viés foi avaliado pela ferramenta colaborativa da Cochrane. A partir de 1.283 citações, foram incluídos 4 ensaios clínicos, com risco de viés variando de baixo a moderado. Desses, dois compararam nivolumabe em monoterapia versus dacarbazina ou outros esquemas quimioterápicos. Nessa comparação, todos os desfechos de resposta (resposta objetiva; resposta completa; resposta parcial; e taxa de doença estável) foram favoráveis ao nivolumabe (P<0,001), assim como a sobrevida livre de progressão (SLP) [Hazard Ratio (HR) 0,72, intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,66 a 0,79, P<0,001], resultando em um número necessário para tratar de 9 para sobrevida livre de progressão e de 18 para resposta completa. Na comparação entre nivolumabe em associação com ipilimumabe versus ipilimumabe em monoterapia os desfechos foram favoráveis à combinação de fármacos para todos os desfechos de resposta (P<0,001), com HR para SLP de 0,67 (IC95% de 0,60 a 0,74).

Li e colaboradores avaliaram especificamente o ipilimumabe, 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 (10). Foram incluídos ensaios clínicos de fase 2 e 3, controlados e randomizados. A combinação de diversos quimioterápicos com ipilimumabe mostrou-se superior ao tratamento apenas com fármacos quimioterápicos (entre elas a dacarbazina) no aumento da sobrevida global (SG) sem impacto relevante na toxicidade. Contudo, quando comparado a inibidores de PD-1 (como o nivolumabe), o ipilimumabe em monoterapia mostrou-se inferior no que tange à SLP e SG - resultado compatível com o encontrado na metanálise de de Menshawy e colaboradores previamente citada.

Finalmente, o estudo pivotal da combinação específica pleiteada é o CheckMate 067, um estudo comparativo da combinação de ipilimumabe com nivolumabe com ambas as medicações em regime de monoterapia, também em pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios (11,12). 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 e 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. A SLP mediana foi de 11,5 meses (IC95% de 8,9 a 16,7) no grupo de tratamento combinado, em comparação com 2,9 meses (IC 95% de 2,8 a 3,4) com ipilimumabe (HR para morte ou doença progressão, 0,42; intervalo de confiança de 99,5% de 0,31 a 0,57; P <0,001) e 6,9 meses (IC95% de 4,3 a 9,5) com nivolumabe (HR para a comparação com ipilimumabe, 0,57; 99,5% CI, 0,43 a 0,76; P<0,001). Com relação aos efeitos adversos, pacientes em uso da combinação ipilimumabe e 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 e 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: aumento da taxa de resposta, aumento da sobrevida livre de progressão e aumento da sobrevida global em relação ao tratamento com quimioterápicos diversos e em relação ao tratamento com ipilimumabe ou nivolumabe em monoterapia.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: IPILIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o tratamento com a combinação nivolumabe e ipilimumabe em pacientes com melanoma metastático tem benefícios em diversos desfechos, incluindo sobrevida global.
Entretanto, como principais justificativas para um parecer desfavorável, cabem considerações de custo e custo-efetividade. A análise econômica realizada pela CONITEC resultou em perfil de custo-efetividade desfavorável para o tratamento com essa combinação de medicamentos, conclusão alinhada a avaliações de outras agências internacionais, que só incorporaram esse tratamento combinado mediante redução importante de preço.
Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda 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. **Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo. 2022. Disponível em** https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2.pdf

2. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020**.**

3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

4. **Brasil.** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático. Relatório de recomendação no 391 de outubro de 2018. Disponível em** http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_FINAL.pdf

5. **Brasil.** 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. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf

6. 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.

7. 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.

8. 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.

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

10. 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.

11. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, 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.

12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. **N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23-34.**

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/chapter/1-Recommendations

14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Metastatic Melanoma [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_rec.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Justificativa para a prescrição:
A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de melanoma, diagnosticado em abril de 2022. Foi tratado com cirurgia, porém em fevereiro de 2023 apresentou progressão da doença com metástases para sistema nervoso central (SNC) e pulmão. Realizou também radioterapia para as metástases em SNC, de 19/06 a 30/06/2023. Estão anexados ao processo exames complementares (anatomopatológico, exames de imagem e exames laboratoriais) e documentos de prontuário médico que corroboram os diagnósticos descritos no laudo. Além disso, o paciente apresenta hepatite B crônica. Neste contexto, pleiteia o tratamento paliativo com a combinação dos medicamentos ipilimumabe e nivolumabe.
O melanoma cutâneo é uma neoplasia que se forma a partir da transformação dos melanócitos, os quais são células produtoras de melanina originárias embriologicamente da crista neural. Além da pele, os melanócitos também estão presentes nos olhos (mucosas uveal e conjuntival), ouvidos, trato gastrointestinal (esôfago superior e mucosa anorretal), meninges e nas mucosas oral, nasofaríngea, e genital. O melanoma cutâneo é proveniente da pele, podendo ser maligno extensivo superficial, nodular, lentigo maligno e lentiginoso acral. Trata-se da forma mais agressiva e letal dos cânceres de pele e pode ser a causa de metástases de tumor primário desconhecido, quando há regressão espontânea (1,2).
Entre as neoplasias de pele, o melanoma apresenta o pior prognóstico. A estimativa mundial de sobrevida em cinco anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. O principal fator prognóstico do melanoma cutâneo é o estadiamento histopatológico, que depende da profundidade de invasão da

lesão primária (espessura de Breslow) e da presença de ulceração. As lesões primárias localizadas nas extremidades do corpo são associadas com um melhor prognóstico em comparação àquelas centrais, em áreas como cabeça, pescoço ou tronco. Fatores prognósticos desfavoráveis são idade avançada, sexo masculino e padrão de crescimento nodular. Em pacientes com melanoma estádio IV, ter desidrogenase láctica sérica (DHL, também chamada lactatodesidrogenase LDH) elevada, doença visceral (com exceção do pulmão), maior idade no momento do diagnóstico, acometimento de mais de um órgão e mais de uma metástase foram fatores prognósticos associados com menor sobrevida (1,2).

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento do caso. As modalidades terapêuticas do melanoma cutâneo incluem tratamento cirúrgico (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), tratamento adjuvante, terapia sistêmica e radioterapia. Sabe-se que o melanoma tem característica imunogênica e que pode haver regressão tumoral, possivelmente por resposta imunológica do hospedeiro. O tratamento do paciente com doença metastática pode ser feito com cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica. Nesta última estão incluídas a imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor (1,3).