

Nota Técnica 4620

Data de conclusão: 15/07/2020 12:06:01

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cachoeira do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Cachoeira do Sul

Tecnologia 4620

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

Diagnóstico: Melanoma maligno de pele, não especificado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exame anatomopatológico de lesão em ombro esquerdo, de 20/12/2018, demonstrando melanoma nodular maligno ulcerado nível IV de Clark com evidente infiltrado linfocitário no tumor.

Tomografias computadorizadas de tórax, de 14/03/2019 e de 27/08/2019, sugestivas de metástases em pulmões e de progressão da doença após quimioterapia.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: IPILIMUMABE e NIVOLUMABE

Via de administração: ENDOVENOSA

Posologia: De acordo com o prescritor, Ipilimumabe 180 mg na dose de 195 mg EV a cada 3 semanas por 4 aplicações. Nivolumabe 60 mg na dose de 65 mg EV a cada 3 semanas por 4 aplicações. Após, Nivolumabe 180 mg na dose de 195 mg EV a cada 2 semanas por tempo indeterminado.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: IPILIMUMABE e NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), não há recomendação específica de alternativa quimioterápica de segunda linha [\(6\)](#). No entanto, cabe recordar que os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IPILIMUMABE e NIVOLUMABE

Laboratório: BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial: IPILIMUMABE - YERVOY / NIVOLUMABE - OPDIVO

Apresentação: IPILIMUMABE 200 MG SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 40 ML / NIVOLUMABE 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML / NIVOLUMABE 100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X

10 ML

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 68.306,73

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IPILIMUMABE e NIVOLUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 68.306,73

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IPILIMUMABE e NIVOLUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Para tratamento do melanoma em estágio avançado, atualmente, tenta-se regular a imunidade anti-tumoral do paciente [\(9\)](#). Para isso, foram desenvolvidos medicamentos que agem bloqueando 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 [\(10\)](#). Por sua vez, o nivolumabe é um anticorpo monoclonal que age interrompendo especificamente a interação do receptor PD-1 com seus ligantes (PD-L1 e PD-L2) e, dessa forma, aumentando a ativação e a proliferação de células imunes [\(11\)](#).

Não foram encontrados estudos avaliando a utilização de ipilimumabe e nivolumabe, tanto combinados quanto em monoterapia, em pacientes diagnosticados com melanoma metastático previamente tratados com dacarbazina, como o caso em tela [\(12\)](#). Além disso, a combinação ipilimumabe+nivolumabe não foi comparada diretamente com a quimioterapia padrão dacarbazina, nem mesmo em pacientes sem tratamentos prévios.

Há evidências sugerindo eficácia do uso de ipilimumabe e de nivolumabe em monoterapia no manejo de pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios [\(10,11\)](#). 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 irresssecável, em estágios III ou IV, tendo como comparador ipilimumabe ou qualquer outra forma de quimioterapia [\(13\)](#). Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados e randomizados e o risco de viés foi avaliado pela ferramenta colaborativa da Cochrane. De um inicial 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. Ademais, 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 (14). 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 global e sobrevida livre de progressão da doença.

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 (15). Pacientes com quadro similar ao caso em tela - ou seja, previamente tratados com dacarbazina - foram excluídos dos ensaios clínicos randomizados citados. Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego que avaliou a sobrevida global em pacientes com melanoma estágio III e estágio IV (16). 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: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: IPILIMUMABE e NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação nivolumabe+ipilimumabe é eficaz em vários desfechos, incluindo sobrevida global, quando utilizada como terapia inicial em pacientes com diagnóstico de melanoma metastático. Contudo, não foram encontrados estudos avaliando sua utilização em pacientes recidivados e previamente tratados com dacarbazina, como o caso em tela. Ademais, a combinação possui um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado, tendo a CONITEC se manifestado contrária a incorporação no SUS por essa razão.

Há evidências científicas? Sim

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

- 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. Franken MG, Leeneman B, Gheorghe M, Uyl-de Groot CA, Haanen JB, van Baal PH. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. Eur J Cancer. 2019;123:58–71.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.

16. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–56.
17. 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/>
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final Recommendation: nivolumabe/ipilimumabe.

NatJus Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Em 2018, o caso em tela apresentou lesão em pele localizada no ombro esquerdo e foi submetido à procedimento cirúrgico de remoção desta lesão com exame anatomopatológico confirmando diagnóstico de melanoma cutâneo. Permaneceu em seguimento no Sistema Único de Saúde (SUS) e em agosto de 2019, exame de imagem demonstrou presença de metástases em pulmões e em linfonodos axilares. Entre setembro de 2019 e janeiro de 2020, o autor foi submetido a tratamento quimioterápico paliativo com dacarbazina por cinco ciclos. Mesmo durante a quimioterapia, apresentou progressão da doença. Trata-se, portanto, de um caso de melanoma metastático (estágio IV) previamente tratado com dacarbazina.

Embora menos frequente, o melanoma 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, 4.200 novos casos em homens, o que corresponde a um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens (3). Em função do seu potencial de disseminação à distância, o melanoma é considerado o tipo mais agressivo de tumor de pele, com alta letalidade: entre homens, em 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em 16,01 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, indicada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, dá-se mais comumente com dacarbazina e não altera a sobrevida global (6). Indica-se apenas com a finalidade de palição de sintomas e aumento do tempo para recorrência. Em diretrizes internacionais, nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de quimioterapia, bem como a combinação de dabrafenibe com trametinibe (7). A combinação pleiteada não está prevista nas diretrizes, dentre as alternativas preferidas.