

# Nota Técnica 53506

Data de conclusão: 09/11/2021 17:46:24

## Paciente

---

**Idade:** 54 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Canguçu/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Pelotas

## Tecnologia 53506

---

**CID:** C69 - Neoplasia maligna do olho e anexos

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do olho e anexos

**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:** IV

**Posologia:** nivolumabe 200mg IV a cada 21 dias, a cada 3 semanas.

**Uso contínuo?** Não

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Não

**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?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** NIVOLUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Indefinido. 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?** 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 pacientes com metástases disseminadas de melanoma cutâneo, a imunoterapia (particularmente a inibição do checkpoint com anticorpos anti-morte celular programada 1 [PD-1] isoladamente ou em combinação com ipilimumabe) e terapia direcionada estabeleceram taxas significativas de remissão durável ou prolongamento da sobrevida global. (6)

Sempre que possível, o tumor deve ser testado para a presença de uma mutação driver. A presença de tal mutação determina se um paciente tem probabilidade de responder a um inibidor direcionado específico e, portanto, pode ser um fator importante na escolha e sequenciamento de terapias para pacientes com melanoma avançado. (6)

Estudos randomizados são necessários para determinar a sequência de tratamento ideal para estágios específicos e subgrupos prognósticos de pacientes com melanoma mutante BRAF.(6) Em contraste com a imunoterapia e a terapia direcionada, a quimioterapia citotóxica não demonstrou aumentar a sobrevida ou induzir remissões duráveis. A quimioterapia, portanto, é geralmente limitada a pacientes que não são candidatos a tratamento adicional com imunoterapia ou terapia direcionada e para os quais não há ensaio clínico apropriado. (6) No entanto, é importante destacar que o melanoma uveal é biologicamente distinto do melanoma cutâneo e mucoso (7)

Não estão disponíveis ensaios clínicos randomizados sobre o uso de nivolumabe no melanoma uveal, fato esperado pela raridade da doença. O uso do fármaco nesse contexto foi avaliado por estudos observacionais ou não comparados. (8)

O estudo CheckMate 172 foi um estudo de fase II, de braço único, aberto, multicêntrico, que avaliou o nivolumabe em pacientes com melanoma avançado que progrediram com ou após o ipilimumabe. Os pacientes receberam 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas por até 2 anos. Neste estudo, haviam 103 casos de melanoma ocular. Não houve diferenças significativas na incidência de grau  $\geq 3$ , EAs selecionados relacionados ao tratamento entre os subtipos de melanoma ou em comparação com a população total. Nenhum novo sinal de segurança surgiu. A sobrevida global mediana foi de 12,6 meses para o melanoma ocular e 11,5 meses para o melanoma mucoso, com taxas de sobrevida global em 18 meses de 34,8% e 31,5%, respectivamente. (8).

Pelster e colaboradores (7) também reportam resultados de estudo de fase 2, não comparado, que incluiu 35 pacientes com melanoma uveal metastático, com qualquer número de tratamentos anteriores, tratados com nivolumabe e ipilimumabe. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 5,5 meses (IC95% de 3,4 a 9,5 meses), e a mediana de sobrevida global foi de 19,1 meses (IC95% de 9,6 meses a não atingida). A taxa de resposta global ao tratamento foi de 18%.

Najjar e colaboradores (9) publicaram análise retrospectiva de pacientes com melanoma uveal metastático que receberam tratamento com ipilimumabe mais nivolumabe em 14 centros médicos acadêmicos. Foram identificados 89 pacientes elegíveis para análise. No total, 45%

havia recebido terapia anterior, que incluía terapia dirigida ao fígado (29%), imunoterapia (21%), terapia direcionada (10%) e radiação (16%). Os pacientes receberam em média 3 ciclos de ipilimumabe mais nivolumabe, e o tempo médio de acompanhamento foi de 9,2 meses. A taxa de resposta geral foi de 11,6%. Um paciente obteve resposta completa (1%), 9 pacientes tiveram resposta parcial (10%), 21 pacientes tiveram doença estável (24%) e 55 pacientes tiveram doença progressiva (62%). A sobrevida global mediana desde o início do tratamento foi de 15 meses e a sobrevida livre de progressão mediana foi de 2,7 meses. No geral, 82 (92%) dos pacientes interromperam o tratamento, 34 devido à toxicidade e 27 devido à doença progressiva.

Já Namikawa e colaboradores (10) publicaram estudo retrospectivo sobre o uso de nivolumabe em pacientes com melanoma uveal metastático sem tratamento prévio com ipilimumabe. Apenas 14 pacientes foram analisados; nenhum havia recebido qualquer terapia sistêmica anterior, embora oito tenham sido submetidos a quimioembolização transarterial. O período médio de acompanhamento foi de 15 meses. As taxas de resposta e controle da doença foram de 7,1% e 42,9%, respectivamente (uma resposta parcial e cinco doenças estáveis). A sobrevida livre de progressão mediana e a sobrevida global foram de 10 semanas (variação, 4-105) e 60 semanas (variação, 5-105), respectivamente. Os autores descrevem portanto que mesmo com o uso de nivolumabe antes do ipilimumabe, o melanoma uveal metastático parece ser refratário à monoterapia com nivolumabe.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Incerto; possível aumento modesto de sobrevida, mas não é possível afirmar de que magnitude.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não Recomendada

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** NIVOLUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A evidência que se utiliza para a prescrição do Nivolumabe para o tratamento de melanoma ocular é fraca (estudos de fase 2 no qual contempla pacientes com este sítio primário), pois a neoplasia da paciente é rara, e dessa forma a terapêutica acaba sendo extrapolada do tratamento do melanoma cutâneo metastático - cenário no qual há dúvidas sobre o perfil de custo-efetividade da droga para o contexto nacional.

O medicamento apresenta 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 do nivolumabe ao SUS, seu custo deveria ser diminuído cerca de oito vezes para atingir um limiar de custo-efetividade razoável.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:**

1. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44:4651.

2. Martin M, Maßhöfer L, Temming P, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet* 2013; 45:933.
3. Richard D Carvajal, J William Harbour, Michael B Atkins, MDRussell S Berman, MD, Sonali Shah, MD. Management of metastatic uveal melanoma. upToDate Waltham, MA: UpToDate. 2021
4. 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. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_TerapiaAlvoImunoterapia\\_CP\\_85\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf)
5. [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. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_terapeuticas\\_oncologia.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf)
6. Jeffrey A Sosman, MD; Michael B Atkins, MD; Sonali Shah, MD. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. upToDate Waltham, MA: UpToDate. 2021
7. Pelster, Meredith S et al. “Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study.” *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 39,6 (2021): 599-607. doi:10.1200/JCO.20.00605
8. Nathan P, Ascierto PA, Haanen J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *Eur J Cancer* 2019; 119:168.
9. Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020;8:e000331. doi: 10.1136/jitc-2019-000331
10. Namikawa, Kenjiro et al. “Nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma previously untreated with ipilimumab: a single-institution retrospective study.” *Melanoma research* vol. 30,1 (2020): 76-84. doi:10.1097/CMR.0000000000000617
11. 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/>
12. 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]. 2020. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_541\\_TerapiaAlvo\\_Melanoma\\_Final\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf)

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico e anatomo-patológico informando que esta possui diagnóstico de melanoma de coróide (cirurgia realizada em Abril/2021), CID 10: C69.3, estadio IV por metástase pulmonar, conforme laudo de tomografia anexado no prontuário (exame de Fevereiro de 2021) com nódulo sólido pulmonar no qual sugerem controle evolutivo. A parte autora solicita, frente ao quadro, Nivolumabe 200mg EV a cada 21 dias por pelo menos 6 meses, como primeira linha paliativa.

O melanoma uveal é uma doença maligna rara que surge dos melanócitos no trato uveal do olho, que inclui a íris, o corpo ciliar e a coróide. O melanoma uveal compreende aproximadamente 95 por cento dos melanomas que surgem do olho, com o restante originando-se principalmente da conjuntiva. (1)

Apesar da terapia eficaz da lesão primária em mais de 95 por cento dos casos, a recorrência à distância ocorre em até 50 por cento de todos os casos (1). Os locais mais comuns de metástase incluem fígado (93 por cento), pulmão (24 por cento), ossos (16 por cento) e pele / tecido subcutâneo (11 por cento), enquanto nódulos linfáticos e metástases cerebrais são raros. (2)

Avanços no tratamento do melanoma metastático usando terapia direcionada e imunoterapia levaram ao prolongamento da sobrevida global para pacientes com melanoma cutâneo metastático. Essas abordagens estão sendo exploradas, mas não têm um papel estabelecido no melanoma uveal. (3)

Atualmente, não há terapias sistêmicas aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para melanoma uveal em configurações adjuvantes ou metastáticas, e nenhuma terapia demonstrou melhorar a sobrevida global. Como resultado, não há terapia padrão e a participação em um ensaio clínico deve ser priorizada para pacientes com doença metastática.(3)