

# Nota Técnica 6942

Data de conclusão: 28/07/2020 09:37:08

## Paciente

---

**Idade:** 59 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Segredo/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 6942

---

**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 histopatológico de março de 2018 revelando melanoma cutâneo, novo exame histopatológico em abril de 2019 evidenciando satelitose microscópica de melanoma e metástase de melanoma em linfonodo axilar direito, exame de imuno-histoquímica do mesmo material informando melanoma metastático, tomografia de crânio demonstrando duas metástases em sistema nervoso central, exame histopatológico de setembro e novembro de 2019 confirmando novas metástases de melanoma.

## 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:** INTRAVENOSA

**Posologia:** 1º ciclo de tratamento: 180 mg de IPILIMUMABE associado a 60 mg de NIVOLUMABE, 1 (uma) vez a cada 3(três) semanas (21 dias), em um total de 4 (quatro) aplicações (4 ciclos).

2º ciclo de tratamento: 180 mg de NIVOLUMABE a cada 2 (duas) semanas (14 dias), 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:** Em 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 L

**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:** VER POSOLOGIA\*

**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). 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).

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 e 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). Nessa linha, 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 ou 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 e 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, a mediana da sobrevida no grupo combinado não foi atingida. No grupo nivolumabe isolado foi de 37,6 meses contra 19,9 no grupo ipilimumabe isolado ( $P < 0,001$ ). A taxa de sobrevida global em três anos foi de 52% contra 34% nesses dois grupos, respectivamente. Calcula-se um número necessário a tratar de 6. Uma nova análise do mesmo estudo (17) avaliou a sobrevida livre de progressão e sobrevida geral em cinco anos. A mediana de sobrevida geral no grupo combinado foi maior do que 60 meses; no grupo nivolumabe isolado foi de 36,9 meses e no grupo ipilimumabe isolado foi de 19,9 meses. A razão de risco para morte foi de 0,52 (intervalo de confiança entre 0,42 e 0,64) entre os grupos combinação e ipilimumabe isolado, 0,63 (intervalo de confiança entre 0,52 e 0,76 entre nivolumabe e ipilimumabe isolados); e 0,83 (intervalo de confiança entre 0,67 e 1,03) para nivolumabe isolado contra o grupo combinação. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu a combinação de ipilimumabe e nivolumabe e o grupo que recebeu nivolumabe isolado.

**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 e ipilimumabe é eficaz em vários desfechos, incluindo sobrevida global, quando utilizada como terapia inicial em pacientes com diagnóstico de melanoma metastático. Não há, entretanto, evidência clara de que a combinação nivolumabe e ipilimumabe seja superior ao uso de nivolumabe isoladamente para aumentar a sobrevida geral em cinco anos. Ademais, não foram encontrados estudos avaliando a utilização de nivolumabe e ipilimumabe em pacientes recidivados e previamente tratados com dacarbazina, como o caso

em tela. Por fim, 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 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](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](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](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](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. Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Rutkowski, P., Lao, C. D., ... & Ferrucci, P. F. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(16): 1535-1546.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. Technology appraisal guidance. Publicado em 27 de julho de 2016. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/resources/nivolumab-in-combination-with-ipilimumab-for-treating-advanced-melanoma-pdf-82604536041157>
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR Expert Review Committee Final Recommendation. Nivolumab plus Ipilimumab. Publicado em 30 de novembro de 2017. Disponível em [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_opdivo\\_yervoy\\_metmela\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_rec.pdf)
20. Oh, A., Tran, D. M., McDowell, L. C., Keyvani, D., Barcelon, J. A., Merino, O., & Wilson, L. Cost-effectiveness of nivolumab-ipilimumab combination therapy compared with monotherapy for first-line treatment of metastatic melanoma in the United States. *Journal of managed care & specialty pharmacy.* 2017;23(6), 653-664.

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** Em março de 2018 foi feita ressecção de lesão de pele do dorso com diagnóstico de melanoma cutâneo. Subsequentemente foi feita cintilografia e revisão da lâmina que definiu necessidade de ampliação das margens da ressecção e excisão de linfonodo axilar comprometido. Além do comprometimento linfonodal, foi determinado em exames de estadiamento que o caso em tela tinha lesões suspeitas de metástase hepática e duas lesões em sistema nervoso central, sendo então indicada radioterapia entre agosto e setembro de 2019, além de tratamento quimioterápico com dacarbazina. A partir daí foi necessária fazer nova ressecção de lesão de pele, subcutâneo e linfonodo na axila direita, além de ter sido detectada e retirada nova lesão em parede abdominal. Trata-se, portanto, de um caso de melanoma maligno cutâneo com metástase em sistema nervoso central recidivado após quimioterapia paliativa 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 (7). A combinação pleiteada não está prevista nessas diretrizes, dentre as alternativas preferidas.