Nota Técnica 90765

Data de conclusão: 18/08/2022 14:54:27

Paciente

Idade: 69 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/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 Porto Alegre

Tecnologia 90765

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: NIVOLUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Ipilimumabe 3mg/kg (160mg) EV D1 a cada 3 semanas por 4 aplicações, após Nivolumabe 480mg a cada 4 semanas .
Nivolumabe 1mg/kg (85mg) EV D1 a cada 3 semanas por 4 aplicações.

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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não possui

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 (8). 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 (9). 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 (10).
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 (9,10). 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 (11). 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. Na comparação de nivolumabe versus dacarbazina ou outros esquemas quimioterápicos, 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 (HR 0,72, IC95% 0,66 a 0,79, P<0,001), resultando em NNT de 9 para sobrevida livre de progressão e de 18 para resposta completa. Na comparação entre nivolumabe mais ipilimumabe versus ipilimumabe sozinho os desfechos foram favoráveis à combinação de fármacos para todos os desfechos de resposta (P<0,001), com HR para sobrevida livre de progressão de 0,67 (IC95% 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 (12). 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 da sobrevida global. Contudo, quando comparado a inibidores de PD-1 (como o nivolumabe), o ipilimumabe em monoterapia mostrou-se inferior no que tange à sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida global - 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+nivolumabe com ambas as medicações em monoterapia, também em pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios (13). 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%).

Considerando dados da tabela CMED, consultada no site da ANVISA em junho de 2022, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento. Cabe destacar que a prescrição médica diz “ipilimumabe 3mg/kg”, porém traz como dose total apenas 160mg, e não 255mg como seria o adequado para paciente de 85kg (Evento 1, OUT15, Página 1). A tabela acima foi construída considerando a dose maior, adequada ao descrito como alvo na prescrição médica e detalhado em diretrizes de uso.
Em dezembro de 2019, a CONITEC divulgou Relatório de Recomendação parcial em que se posiciona desfavorável à incorporação de nivolumabe+ipilimumabe ao SUS para o tratamento de primeira linha de melanoma avançado não-cirúrgico e metastático (2). Reconheceu a eficácia da tecnologia, porém seu argumento para ser contrário foi econômico: estimou-se o valor de R$ 371.189,80/QALY com impacto orçamentário incremental em cinco anos de R$ 2.937.254.054,10. Em julho de 2020, em Relatório de Recomendação final, a CONITEC posicionou-se de forma favorável à incorporação da tecnologia ao SUS; indicando, contudo, que "o custo mensal do tratamento de ambos os medicamentos deveriam ainda ser reduzidos conforme valor de referência de 3 PIB per capita para uma razão de custo-efetividade incremental favorável" (7).
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do sistema de saúde britânico, conclui que a combinação nivolumabe+ipilimumabe foi eficaz em aumentar a sobrevida global (14). Somente após acordo comercial sigiloso, a combinação apresentou razão incremental de custo-efetividade que permitiu sua incorporação naquele sistema de saúde. Algo similar ocorreu junto ao governo canadense. Em parecer elaborado pela Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health ou CADTH) foi reconhecido o benefício do uso da combinação nivolumabe+ipilimumabe no tratamento de primeira linha para pacientes com diagnóstico de melanoma metastático (15). Entretanto, a razão incremental de custo efetividade apresentou valores elevados e, por conta disso, a recomendação final foi aprovar seu uso apenas após redução de custo.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta, aumento da sobrevida livre de progressão e aumento da sobrevida global.

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 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. 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 /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/
4. 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.
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 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
6. 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
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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/
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final Recommendation: nivolumabe/ipilimumabe. 2017.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, corroborado por exames anexados, trata-se de paciente com melanoma do canal anal, em estágio IV, com presença de múltiplas metástases pulmonares. Realizou ressecção de lesão primária, sem intercorrências. Laudo descreve pesquisa de mutações C-KIT e BRAF, ambas ausentes. Nesse cenário, pleiteia uso de nivolumabe em associação com ipilimumabe.
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). 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 (3).
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 (4,5). A quimioterapia padrão, recomendada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, dá-se mais comumente com dacarbazina e não altera a sobrevida global (5). Indica-se apenas com a finalidade de paliação de sintomas e aumento do tempo para recorrência. Em diretrizes internacionais, nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de quimioterapia (6).