

Nota Técnica 90860

Data de conclusão: 18/08/2022 18:42:16

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/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 90860

CID: C22 - Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas

Diagnóstico: Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e laudo de tomografia de abdomen.

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: Nivolumabe 1 mg/kg (74 mg) EV + ipilimumabe 3 mg/kg (220 mg), EV, a cada 3 semanas por 4 doses;
Nivolumabe 240 mg, EV, a cada 2 semanas, contínuo.

Uso contínuo? Sim

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: quimioterapia paliativa com outros medicamentos, tratamento não medicamentoso (por exemplo, radioterapia) e tratamento de suporte.

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: O tratamento pleiteado tem como objetivo 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).

O estudo pivotal da combinação específica pleiteada é o CheckMate 040 (9). Trata-se de um estudo multicêntrico, aberto, multicoorte, fase 1/2. Foram incluídos pacientes com CHC avançado, previamente tratados com sorafenibe. Os pacientes foram randomizados para três grupos de tratamento: nivolumabe 1 mg/kg mais ipilimumabe 3 mg/kg, administrado a cada 3 semanas (4 doses), seguido de nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas (braço A); nivolumab 3 mg/kg mais ipilimumab 1 mg/kg, administrado a cada 3 semanas (4 doses), seguido de nivolumab 240 mg a cada 2 semanas (braço B); ou nivolumab 3 mg/kg a cada 2 semanas mais ipilimumab 1 mg/kg a cada 6 semanas (braço C). O seguimento médio foi de 30,7 meses. Um total de 148 pacientes foram randomizados (50 para o braço A e 49 cada para os braços B e C). A taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador foi de 32% (IC95% 20% a 47%) no braço A, 27% (IC95% 15% a 41%) no braço B e 29% (IC95% 17% a 43%) no braço C. A duração mediana (intervalo) da resposta não foi alcançada (8,3-33,7+) no braço A e foi de 15,2 meses (4,2-29,9+) no braço B e 21,7 meses (2,8-32,7+) no braço C. Eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau foram relatados em 46 de 49 pacientes (94%) no braço A, 35 de 49 pacientes (71%) no braço B e 38 de 48 pacientes (79%) no braço C; houve 1 morte relacionada ao tratamento (braço A; pneumonite grau 5). Com base nos resultados deste estudo, o regime terapêutico do braço A (4 doses de nivolumab 1 mg/kg mais ipilimumab 3 mg/kg a cada 3 semanas e depois nivolumab 240 mg a cada 2 semanas) recebeu aprovação acelerada nos EUA (10).

Uma revisão sistemática da literatura com meta-análise em rede objetivou comparar a eficácia de nivolumabe 1 mg/kg + ipilimumabe 3 mg/kg com regorafenibe 160 mg, cabozantinibe 60 mg e nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia para o tratamento de segunda linha do CHC avançado (11). A combinação de nivolumabe e ipilimumabe teve taxa de resposta objetiva significativamente maior (mediana de 31,2%; IC95% 19,6 a 44,5%) do que cabozantinibe (4,2%; IC95% 2,0 a 6,5%) e regorafenibe (4,8%; IC95% 1,1 a 8,3%) e sobrevida global significativamente mais longa (cabozantinibe, taxa de risco 0,46, IC95% 0,27 a 0,79); regorafenibe 0,56; IC95% 0,32 a 0,97). A combinação de nivolumabe e ipilimumabe também apresentou taxa de resposta objetiva significativamente melhor (diferença 21,0%; IC95% 4,5 a 37,5%) e sobrevida global (razão de risco 0,58; IC95% 0,35 a 0,96) do que a monoterapia com

nivolumabe.

Não localizamos estudos de fase 3, com grupo comparador, do esquema terapêutico pleiteado.

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.

Não foram localizados estudos econômicos do uso da associação de nivolumabe e ipilimumabe para o tratamento de CHC. Também não foram encontradas avaliações da agência brasileira (CONITEC) ou de agências internacionais (NICE, CADTH).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: taxa de resposta objetiva ao tratamento de cerca de 30%.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da associação de nivolumabe e ipilimumabe para o tratamento de CHC foi avaliado somente em um estudo de fase 2, que demonstrou taxa de resposta objetiva de cerca de 30%. Estes dados, apesar de promissores, devem ser vistos com cautela uma vez que o estudo não contava com grupo comparador.

Além disso, a combinação possui um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é muito elevado. 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 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. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias (CONITEC). Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irressuscável . Brasília – DF. 2018. Relatório 368. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC-Avancado.pdf
2. INCA. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. 2018. Disponível em <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-figado/profissional-de-saude>
3. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. Rev Assoc Médica Bras. 2013;59(5):514–24.
4. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging,

and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–50.

5. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto. 2012. (Portaria Número 602). Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Carcinoma_Figado-Adulto.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. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, Melero I, Kudo M, Hou MM, Matilla A, Tovoli F, Knox JJ, Ruth He A, El-Rayes BF, Acosta-Rivera M, Lim HY, Neely J, Shen Y, Wisniewski T, Anderson J, Hsu C. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Nov 1;6(11):e204564.

10. FDA grants accelerated approval to nivolumab and ipilimumab combination for hepatocellular carcinoma. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellular-carcinoma>

11. Parikh ND, Marshall A, Betts KA, Song J, Zhao J, Yuan M, Wu A, Huff KD, Kim R. Network meta-analysis of nivolumab plus ipilimumab in the second-line setting for advanced hepatocellular carcinoma. *J Comp Eff Res*. 2021 Apr;10(5):343-352.

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 informando ser portador de hepatocarcinoma, considerado irresssecável, com diagnóstico em 2015 e com Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) estágio C. Já fez tratamento com o medicamento sorafenibe de 2016 a 2021, porém apresentou progressão da doença. Além disso apresenta cirrose, com classificação A na escala Child-Pugh. Neste contexto, pleiteia o tratamento com a associação de medicamentos nivolumabe e ipilimumabe.

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um câncer que acomete o fígado, com prevalência de 4,6 casos a cada 100 mil pessoas no Brasil (1). Apesar de representar a quinta causa mais frequente de cânceres em homens e a sétima em mulheres, o CHC é o segundo motivo mais comum de morte por cânceres no mundo (2). Ou seja, é uma doença com alta mortalidade, especialmente se detectada em estágios mais avançados, como ocorre com a maioria dos pacientes (3,4). Nessas situações, o tratamento é paliativo e engloba diferentes estratégias (5). A escolha terapêutica depende da capacidade funcional do paciente, da sua função hepática, da presença ou não de cirrose e, se presente, da sua gravidade (classificação Child-Pugh) (6). O Ministério da Saúde recomenda a utilização do sistema de classificação Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) para definir conduta médica (3,5,7). Para pacientes com estadiamento BCLC de estágio B recomenda-se a quimioembolização transarterial por cateter, seguida ou não por ressecção cirúrgica. Por sua vez, para pacientes em estágio C (como a parte autora), a

recomendação é de quimioterapia paliativa (5). Existem diversos agentes quimioterápicos avaliados nessa situação, como doxorrubicina, cisplatina, 5-fluorouracil, interferon, epirrubicina, capecitabina, gemcitabina, oxaliplatina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, em monoterapia ou associados. A quimioterapia paliativa apresenta baixa taxa de resposta (<20%) de forma que a sobrevida global é de 8 a 10 meses (1).