Nota Técnica 314775

Data de conclusão: 19/02/2025 16:03:11

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Fortaleza dos Valos/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 314775

CID: C69.3 - Neoplasia maligna da coróide

Diagnóstico: neoplasia maligna da coróide

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: IPILIMUMABE

Via de administração: IV

Posologia: Ipilimumabe 5 mg/ml - Aplicar 3 mg/kg a cada 3 semanas, no total de 4 aplicações. Nivolumabe 10 mg/ml - Aplicar 1 mg/kg a cada 3 semanas por 4 aplicações e após 480 mg a cada 4 semanas até progressão da doença ou toxicidade. Peso do paciente: 119 kg.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: IPILIMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento de melanoma, além dos tratamentos não medicamentosos. Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS (5).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IPILIMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IPILIMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IPILIMUMABE

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 (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).
Não estão disponíveis ensaios clínicos randomizados sobre o uso de nivolumabe e ipilimumabe no melanoma uveal, fato esperado pela raridade da doença. O uso do fármaco nesse contexto foi avaliado por estudos observacionais ou não comparados (9).
Um ensaio clínico de fase 2, de braço único, avaliou a eficácia da combinação de nivolumabe e ipilimumabe como tratamento de primeira linha para com melanoma uveal metastático (10). Os medicamentos foram administrados a cada 3 semanas por 4 ciclos na fase de indução e, após isso, apenas nivolumabe foi administrado até a progressão da doença, toxicidade ou retirada do tratamento. O desfecho primário foi a sobrevida global (SG) em 12 meses. Um total de 52 pacientes, com idade mediana de 59 anos (faixa de 26 a 84 anos), foram incluídos. A doença estável foi o desfecho mais comum (51,9%). O desfecho primário de SG em 12 meses foi de 51,9% (IC95%, 38,3 a 65,5). A mediana da SG e da sobrevida livre de progressão foi de 12,7 meses e 3,0 meses, respectivamente.
Pelster e colaboradores (11) reportaram 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 (12) 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% haviam 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 progressão de

doença.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
IPILIMUMABE	50 MG SOL INJ32 CT 1 FA VD TRANS X 10 ML		R$ 18.571,59	R$ 594.290,88
NIVOLUMABE	40 MG SOL INJ24 CT 1 FA VD INC X 4 ML		R$ 3.510,93	R$ 84.262,32
NIVOLUMABE	100 MG SOL INJ44 CT 1 FA VD INC X 10 ML		R$ 8.777,29	R$ 386.200,76
Total:	R$ 1.064.753,96			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O nivolumabe e o ipilimumabe são produzidos pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Opdivo® e Yervoy®, respectivamente. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em fevereiro de 2025 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo dos medicamentos para o primeiro ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o papel do ipilimumabe e do nivolumabe para o tratamento do melanoma metastático ocular tanto para o cenário nacional como no cenário internacional. É importante ressaltar que os estudos de eficácia da imunoterapia para essa condição apresentam resultados muito piores daqueles observados nos estudos do melanoma cutâneo demonstrando que se essas condições possuem comportamentos biológicos muito diversos. Dessa forma os pareceres de agências internacionais e nacionais citados abaixo devem ser interpretados com ressalva, já que apresentam resultados provavelmente supervalorizados em decorrência das diferenças de eficácia desses medicamentos para os diferentes tipos de localizações primárias do melanoma.

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, recomenda o uso do nivolumabe para o tratamento do melanoma irressecável ou metastático em adultos (14). O tratamento com nivolumabe foi considerado custo-efetivo pela agência, uma vez que sua razão incremental de custo-efetividade é provavelmente inferior à £30.000,00 por QALY.

O relatório que avalia o uso de imunoterapia e terapias-alvo no tratamento de melanoma metastático, publicado em versão preliminar pela CONITEC em dezembro de 2019, também reconhece a superioridade do tratamento com nivolumabe, mas sustenta a recomendação de

não incorporação das terapias no fato de que nenhuma delas se mostrou custo-efetiva para limiares de disposição a pagar adequados ao contexto nacional (15). A razão incremental de custo-efetividade da tecnologia pleiteada comparada à dacarbazina foi de R$ 212.550,21, valor que representa o dobro do limiar de custo-efetividade usualmente recomendado de três vezes o valor do PIB per capita brasileiro (aproximadamente R$ 100.000,00 em 2020) (12). Ainda, o impacto orçamentário da sua incorporação foi estimado em, aproximadamente, R$ 1,8 milhões em um horizonte temporal de cinco anos. Após consulta pública, foi favorável a incorporação da tecnologia, porém apenas condicionada à redução do custo do nivolumabe.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto, já que não existem estudos comparativos com outras terapias ou placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: IPILIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem estudos de boa qualidade metodológica avaliando o tratamento do melanoma ocular com ipilimumabe e nivolumabe. As evidências de eficácia são decorrentes de estudos de fase 2 ou estudos retrospectivos. Esses estudos demonstraram taxas de resposta de 18% e medianas de sobrevida global que variaram de 13 a 19 meses aproximadamente. Esses resultados, como já descrito anteriormente, demonstram que o melanoma ocular possui comportamento biológico diferente da doença cutânea e com resultados clínicos muito piores à exposição à imunoterapia.
Além disso, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação dessa combinação de fármacos em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, com parecer desfavorável para a incorporação do ipilimumabe e um parecer favorável para o pleito do tratamento com nivolumabe apenas se houvesse redução significativa do seu preço. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; ao perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na presença de parecer desfavorável pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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

5. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo. 2022. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2.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. Jeffrey A Sosman, MD; Michael B Atkins, MD; Sonali Shah, MD. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. upToDate Waltham, MA: UpToDate. 2021

10. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de fevereiro de 2021;39(6):586–98.

11. 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

12. Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, et alIpilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective studyJournal for ImmunoTherapy of Cancer 2020;8:e000331. doi: 10.1136/jitc-2019-000331

13. 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

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. 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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO9) descrevendo ser portadora de melanoma uveal em olho esquerdo (CID10: C69.3) com metástases para pulmão. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com ipilimumabe e nivolumabe.
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% 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% dos casos, a recorrência à distância na forma de metástases ocorre em até metade dos casos (1). Os locais mais comuns de metástase incluem fígado (93%), pulmão (24%), ossos (16%) e pele/tecido subcutâneo (11%), 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).