Nota Técnica 350322

Data de conclusão: 20/05/2025 13:28:33

Paciente

Idade: 33 anos

Sexo: Masculino

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: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 350322

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: C43 Melanoma maligno da pele

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: ipilimumabe 5 mg/ml. Aplicar IV 100mg a cada 21 dias 4x

Posologia: ipilimumabe 5 mg/ml. Aplicar IV 100mg a cada 21 dias 4x

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: IPILIMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, há disponibilidade de quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicadas em 2022 (4)

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: Efetividade, eficácia e segurança:
Para tratamento do melanoma em estágio avançado, atualmente, tenta-se regular a imunidade anti-tumoral do paciente (7). 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 (8).
Apenas um ensaio clínico de braço único referente ao caso em tela foi encontrado. É um estudo aberto de fase II, que foi realizado nos Estados Unidos, com 70 participantes, para avaliar a eficácia de pembrolizumabe mais ipilimumabe em baixa dose no melanoma avançado que progrediu ao tratamento com anti-PD-1. A duração mediana da resposta foi de 16,6 meses. A combinação de pembrolizumabe e ipilimumabe mostrou uma taxa de resposta de 29%, com 5 respostas completas e 15 parciais. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 5 meses, sugerindo uma capacidade moderada de retardar a progressão da doença e a mediana de sobrevida global foi de 24,7 meses. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento ocorreram em 87% dos pacientes, sendo os eventos mais frequentes prurido, erupção cutânea, diarreia, fadiga, náusea e elevações das transaminases. Já os eventos adversos de grau 3-4 ocorreram em 27% dos pacientes. As toxicidades mais comuns foram relacionadas a colite ou diarreia, erupção cutânea e elevações de transaminases (9).
Extrapolando a revisão para outra associação anti-PD1, temos estudo da combinação de ipilimumabe com nivolumabe (10,11). Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego que avaliou a sobrevida global em pacientes com melanoma estágio III e estágio IV sem tratamento anti-PD-1 anterior. 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 e 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. A SLP mediana foi de 11,5 meses (IC95% de 8,9 a 16,7) no grupo de tratamento combinado, em comparação com 2,9 meses (IC95% de 2,8 a 3,4) com ipilimumabe (HR para morte ou progressão, 0,42; IC99,5% de 0,31 a 0,57; P<0,001) e 6,9 ??meses (IC95% de 4,3 a 9,5) com nivolumabe (HR para a comparação com ipilimumabe, 0,57; IC99,5% de 0,43 a 0,76; P<0,001). Com relação aos efeitos adversos, pacientes em uso da combinação ipilimumabe e 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 e 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%).
Uma nova análise do mesmo estudo (12) 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 nivolumab 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.

6.3 Custo

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Ipilimumabe	50 MG SOL INJ8 CT 1 FA VD TRANS X 10 ML		R$ 18.571,59	R$ 148.572,72

* 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 ipilimumabe é produzido pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Yervoy®. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em setembro de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do tratamento.

A combinação dos tratamentos não foi avaliada pela CONITEC, apenas em monoterapia e na combinação de ipilimumabe e nivolumabe. Em 2018, a CONITEC avaliou o uso do ipilimumbe para o tratamento do melanoma metastático ou irressecável com parecer final desfavorável à sua incorporação no SUS (5). A CONITEC fez estudos econômicos sobre a associação dos medicamentos ipilimumabe e nivolumabe. O nivolumabe e a sua associação com ipilimumabe tiveram melhores resultados em efetividade, porém com maior custo. Uma redução do preço do nivolumabe em 8 vezes tornaria a sua RCEI menor que 1 PIB per capita em relação à dacarbazina. A análise de sensibilidade probabilística revelou incertezas sobre a análise e o nivolumabe + ipilimumabe teve maior probabilidade que a dacarbazina de ser custo-efetivo em limiares próximos a R$ 322.000/QALY. O impacto orçamentário incremental em 5 anos variou de R$ 617.226.282,43 a R$ 2.880.924.401,13 para o ipilimumabe e sua associação com nivolumabe, respectivamente

O CADTH realizou uma revisão para poder avaliar o uso de ipilimumabe associado a pembrolizumabe, mas o relatório gerado ofereceu evidências limitadas sobre a eficácia clínica de ipilimumabe em baixa dose em combinação com nivolumabe ou pembrolizumabe após tratamento com monoterapia anti-PD-1, e nenhuma evidência foi identificada sobre a relação custo-eficácia desses tratamentos (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado (faltam estudos comparados).

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

Conclusão

Tecnologia: IPILIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe apenas um estudo de fase II da combinação ipilimumabe em associação com pembrolizumabe no tratamento do melanoma metastático ou irressecável que já progrediu ao tratamento com um medicamento da classe anti-PD-1. Neste estudo foram incluídos poucos pacientes e não havia braço controle. Dessa forma, trata-se de evidência limitada e com benefício incerto.
Mesmo considerando estudo alternativo mencionado em laudo da equipe assistente que combina ipilimumabe com nivolumabe, este último da mesma classe que o pembrolizumabe que será oferecido pelo prestador, destacamos que a evidência existente é para tratamento em casos que não fizeram uso prévio de terapia anti-PD-1, diferente do caso em tela que teve progressão na vigência de tratamento anti-PD-1.
Além da falta de evidências, o medicamento apresenta custo muito elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração destes aspectos econômicos, 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, mesmo em países ricos, 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. Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. 2022 [citado 10 de setembro de 2024]. Câncer de pele melanoma. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-melanoma
2. Alan C Geller SS. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020 [citado 8 de agosto de 2024]. Melanoma: Clinical features and diagnosis. Disponível em: https://medilib.ir/uptodate/show/15806
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma: Cutaneous [Internet]. 2024 [citado 10 de setembro de 2024]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Melanoma cutâneo [Internet]. 2022 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220516_ddt_melanoma_-pos-conitec.pdf
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático. Relatório de recomendação no 391 de outubro de 2018. [Internet]. 2018 [citado 10 de setembro de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/sociedade/resoc108_ipilimumabe_melanoma_metastatico.pdf

6. 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 [citado 10 de setembro de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/sociedade/resoc189_terapiaalvo_imunoterapia_melanoma.pdf
7. 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 [Internet]. 1o de março de 2019 [citado 10 de setembro de 2024];68:131–6. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576918308622
8. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2010 [citado 10 de setembro de 2024];(Sep 23). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549297/
9. Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, Poklepovic AS, Bajaj M, Babu S, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma. J Clin Oncol [Internet]. 20 de agosto de 2021 [citado 10 de setembro de 2024];39(24):2647–55. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8376314/
10. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, 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 [Internet]. 1o de novembro de 2018 [citado 12 de setembro de 2024];19(11):1480–92. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204518307009
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2 de julho de 2015 [citado 12 de setembro de 2024];373(1):23–34. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504030
12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 17 de outubro de 2019 [citado 12 de setembro de 2024];381(16):1535–46. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910836
13. Low-Dose Ipilimumab in Combination With Nivolumab or Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Melanoma [Internet]. [citado 10 de setembro de 2024]. Disponível em: https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/download/RC1441/822

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Parte autora, com 30 anos de idade, apresentou diagnóstico de melanoma cutâneo (CID10 C43.0) com estadiamento EC III, em março de 2023, tendo feito ressecção da lesão e de linfonodo sentinela. Foi encaminhado para participar de protocolo de pesquisa com intuito adjuvante, onde recebeu imunoterapia (pembrolizumabe) associado a droga experimental (vibostolimabe), entre julho de 2023 e março de 2024, apresentando

recidiva da doença em região inguinal e em pulmão em abril de 2024. Não apresenta mutação no gene BRAF. Atualmente, com doença irressecável e com bom status clínico (PS/ECOG 0), já fez 2 ciclos de ipilimumabe e pembrolizumabe (não ficando claro de que forma foi obtido o medicamento ipilimumabe), apresentando ótima tolerância ao tratamento e resposta clínica objetiva com redução volumétrica ao exame físico. Diante do exposto, pleiteia jurisdicionalmente o medicamento ipilimumabe, para uso associado ao pembrolizumabe (que será fornecido pelo SUS) por 4 ciclos.

Os cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil e são caracterizados por se originarem dos melanócitos (células produtoras de melanina). Em 2022, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), um total de 8.980 casos novos de melanoma maligno de pele ocorreram no Brasil, sendo 4.640 homens e 4.340 mulheres (1). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (2). As lesões do melanoma podem aparecer em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta possibilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástases) (3). Em função desse potencial de disseminação à distância, ele é considerado o tipo mais agressivo de tumor de pele, com alta letalidade: entre homens, em 2021, foi responsável pelo total de 1.832 óbitos, sendo 1.057 homens e 775 mulheres (1).

O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica que tem intenção curativa e oferece o melhor prognóstico para essa doença. Já o diagnóstico de doença avançada, quando esta se apresenta com metástases (estágio IV), está associado a um pior prognóstico e com mediana de sobrevida global de oito meses (4).

A quimioterapia padrão para doença metastática, indicada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, dá-se mais comumente com dacarbazina e não altera a sobrevida global (4). Indica-se apenas com a finalidade de paliação de sintomas e aumento do tempo para recorrência. Atualmente, tanto o Grupo Brasileiro de Melanoma, quanto outros órgãos internacionais especializados no tema não recomendam a quimioterapia com dacarbazina como tratamento de primeira linha, uma vez que existem novas alternativas terapêuticas mais eficazes, como imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor. Cabe ressaltar que as recomendações terapêuticas de sociedades e outros órgãos costumam avaliar as tecnologias de acordo com sua eficácia e segurança e nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações.