Nota Técnica 351259

Data de conclusão: 21/05/2025 16:47:13

Paciente

Idade: 52 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: Juízo A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351259

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): 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: ev

Posologia: Ipilimumabe. Aplicar 240mg EV a cada 21 dias, por 4 ciclos.

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? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

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, a ressecção paliativa e/ou radioterapia de doença sintomática extracraniana, bem como tratamento de suporte e paliativo também podem ser considerados (1).

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 imunes (8).
Não existem evidências avaliando a eficácia do tratamento imunoterápico do melanoma metastático com ipilimumabe após progressão ao tratamento com inibidores BRAF/MEK e com terapia combinada de ipilimumabe e nivolumabe. Dessa forma, apresentaremos as evidências que avaliaram o uso da monoterapia de ipilimumabe em perfis de população que não representam o caso em tela, em sua totalidade.
Um estudo de fase 2 (ensaio aberto com duas coortes paralelas) em pacientes com melanoma avançado e metástases cerebrais sugere que o uso de ipilimumabe em monoterapia apresenta atividade no controle da doença (18%, IC 95% 8–31). Esse efeito é especialmente observado quando as metástases são pequenas, estáveis e assintomáticas (9). Contudo, os documentos anexados ao processo não fornecem informações sobre o grau das metástases no caso da parte autora. Além disso, não há menção ao uso de tratamentos anteriores à monoterapia com ipilimumabe na população estudada. No caso em questão, o paciente já é refratário ao uso de inibidores BRAF/MEK, bem como à imunoterapia combinada com ipilimumabe e nivolumabe. Dessa forma, essa evidência pode não apresentar o mesmo impacto no caso em análise.
Hepner e colaboradores avaliaram a eficácia e segurança da reindução com imunoterapia em pacientes com melanoma metastático que desenvolveram resistência à imunoterapia combinada. Pacientes tratados previamente com ipilimumabe e anti-PD-1 foram reinduzidos com imunoterapia com ipilimumabe (com ou sem anti-PD-1). A taxa de resposta foi 26%, com 45% de controle da doença e sobrevida livre de progressão mediana de 14 meses. No entanto, 38% dos pacientes apresentaram toxicidade grave. A maioria dos pacientes (87%) recebeu a combinação de ipilimumabe e anti-PD-1, o que provavelmente contribuiu para os benefícios observados. A ausência de fatores preditivos clínicos sugere a necessidade de mais estudos sobre biomarcadores. A reindução com imunoterapia mostrou ser segura, mas com resultados modestos e risco de toxicidade. Estudos futuros são essenciais para melhorar a abordagem no tratamento de resistência à imunoterapia combinada em pacientes com melanoma metastático (10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
IPILIMUMABE	50 MG SOL INJ8		R$ 18.571,59	R$ 148.572,72

CT 1 FA VD
TRANS X 10 ML

Total: 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® (solução injetável disponível na concentração de 50mg). Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2025 e na prescrição médica anexada ao processo (Evento 149, RECEIT3), foi elaborada a tabela acima. Estimou-se o custo de 4 ciclos de tratamento (12 semanas).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicou relatório de avaliação do tratamento com ipilimumabe em segunda linha para o tratamento do melanoma metastático ou irressecável com parecer favorável a sua utilização desde que o fabricante forneça o medicamento com desconto (12). Em sua avaliação de custo-efetividade o comitê encontrou valores de ICER que variaram de £42,200 a £58,600 por QALY ganho a depender do tipo de modelo utilizado.

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 de ipilimumabe no tratamento de segunda linha para pacientes com diagnóstico de melanoma metastático. Entretanto, a agência recomendou a necessidade de acordos e redução do custo deste tratamento até atingir uma razão de custo-efetividade incremental (13).

Por outro lado, um estudo de coorte retrospectivo avaliou a relação custo-efetividade do ipilimumabe de segunda linha em comparação com os controles históricos de pacientes com melanoma metastático, utilizando dados populacionais do mundo real. Embora tenha havido um benefício clínico, o uso do ipilimumabe como monoterapia de segunda linha para pacientes com melanoma metastático não se revelou custo-efetivo no contexto real, quando comparado à validação da análise econômica original do CADTH (14).

Em 2018, a CONITEC avaliou o uso do ipilimumabe para o tratamento do melanoma metastático ou irressecável com parecer final desfavorável a sua incorporação no SUS (4). Em seu resumo executivo foi chamada atenção para o alto custo por sessão da aplicação de ipilimumabe (R$ 44.000). Foi apresentada uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de cerca de R$ 205.000 por QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) e esta relação elevou-se para cerca de R$ 212.000 por QALY após uma correção no modelo apresentado pelo demandante. Como justificativa para um parecer desfavorável também foi descrita a existência de outros imunoterápicos registrados no Brasil (nivolumabe e pembrolizumabe) com melhores eficácias demonstradas em ensaios clínicos randomizados de comparação direta, estimativa inadequada dos benefícios do medicamento no estudo de custo-efetividade e impacto orçamentário incremental subestimado.

Por fim, cabe mencionar que existe procedimento específico para quimioterapia paliativa de melanoma maligno avançado na tabela de procedimentos do SUS - SIGTAP (03.04.02.023-0 - Quimioterapia do melanoma maligno avançado). O valor mensal repassado para este procedimento é de R$ 7.500,00 e inclui diversos itens relacionados ao tratamento, desde consulta médica, medicamentos antitumorais e outros medicamentos em concomitância à quimioterapia, além de materiais médico-hospitalares, estrutura, limpeza e manutenção do serviço (15).
O financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS. Contudo, o financiamento é repassado como procedimento para o atendimento aos centros de atenção que possuem autonomia na escolha da melhor relação custo-efetividade, para cada situação clínica.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerteza sobre impacto em sobrevida global e em sobrevida livre de progressão. Não foram encontrados estudos de comparação na população com características similares a da parte autora, que apesar de ser portadora de melanoma metastático, teve progressão da doença após o uso prévio de inibidores BRAF/MEK e terapia combinada de ipilimumabe e nivolumabe.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: IPILIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de melanoma metastático refratário à terapia com inibidores de BRAF/MEK e inibidores dos checkpoint imunológicos, nivolumabe e ipilimumabe. Até o momento, não há evidências robustas para confirmar os dados de sobrevida global e sobrevida livre de doença nesse cenário de segunda linha de tratamento.
As poucas evidências que existem do uso de monoterapia com ipilimumabe são de um perfil de população que difere em partes do contexto do tratamento do caso em tela. O ganho mediano de sobrevida como terapia paliativa em pacientes não previamente tratados é bastante limitado, aproximadamente 2 meses, na comparação com dacarbazina, disponível no SUS.
Adicionalmente, seu elevado custo, frente ao limitado benefício, implica em uma relação desfavorável de custo-efetividade, como demonstrado em análise econômica realizada pela CONITEC. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação desse fármaco 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.
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 perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e ao parecer desfavorável para a combinação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.
Ressaltamos a imprescindibilidade de considerar as questões econômicas, 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.
Cabe constar ainda a complexidade da avaliação técnica de tratamento em uso por antecipação de tutela. Entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se na avaliação de benefícios a partir da literatura científica, a fim de evitar atribuições indevidas de causalidade a potenciais benefícios observados no caso individual sem o devido rigor experimental.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. 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
2. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
4. Brasil. 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. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_FINAL.pdf
5. Brasil. 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. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.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. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2012; 13(5):459-65.
10. Hepner A, Atkinson VG, Larkin J, Burrell RA, Carlino MS, Johnson DB, et al. Re-induction ipilimumab following acquired resistance to combination ipilimumab and anti–PD-1 therapy. European Journal of Cancer. 2021;153:213–22.
11. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or

Metastatic Melanoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de junho de 2015;33(17):1889–94.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [Internet]. 2012. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta268
13. CADTH. Final Economic Guidance Report for Ipilimumab (Yervoy) for Advanced Melanoma. 2012 https://www.cadth.ca/ sites/default/files/pcodr/pcodr-yervoy-adv-mel-fn-egr.pdf
14. Lu B, Dai WF, Croxford R, Isaranuwatchai W, Beca J, Menjak IB, et al. Cost-effectiveness of second-line ipilimumab for metastatic melanoma: A real-world population-based cohort study of resource utilization. Cancer Med. 2023;12(10):11451-461.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em 21 de março de 2025.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora é portadora de melanoma metastático avançado (com metástase linfonodais e do SNC, estágio clínico IV), conforme laudo médico atualizado do dia 18/03/25 (Evento 149, LAUDO2). Teve diagnóstico inicial em 2021. O anatomopatológico de lesão nodular da axila esquerda (Evento 1, EXMMED16, Página 3) detectou neoplasia maligna indiferenciada com comprometimento do tecido linfoide. O exame de imunohistoquímica confirmou metástase de melanoma em tecido linfoide (Evento 1, EXMMED16, Página 1-2). Foi tratado com inibidores de BRAF (Dabrafenibe 150mg/dia e Trametinibe 2mg/dia) e posteriormente com imunoterapia (Ipilimumabe associado a Nivolumabe). Demonstrou nova recidiva no SNC. Neste contexto, pleiteia-se o tratamento com Ipilimumabe 240mg EV a cada 21 dias, por 4 ciclos (Evento 149, RECEIT3). Não foram acostados exames (de mutação BRAF, de imagem PET-CT, de desidrogenase láctica sérica, entre outros) bem como informações complementares dos tratamentos prévios realizados (posologia, duração do tratamento e data de administração), que corroboram com o diagnóstico e com o tratamento descritos no laudo.
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 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 (1). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco estimado de 4 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 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em uma média de 16 anos de vida perdidos (4).
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 (4,5). De fato, apenas 10 a 25% destes pacientes estarão vivos em cinco anos (6).

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 (6). 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 se**gurança e nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações** (7)**.**