Nota Técnica 353810

Data de conclusão: 26/05/2025 18:11:53

Paciente

Idade: 62 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: 8ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 353810-A

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: 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: EV

Posologia: Ipilimumabe 5 mg/ml - 4 doses. Administrar a dose de 1mg/kg (60 mg para o paciente), EV por 3 semanas por 4 doses (peso atual de 60 kg).

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 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 (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 imune (9).
O estudo de Friedman e colaboradores avaliou o uso de ipilimumabe isolado ou em combinação com nivolumabe em pacientes com melanoma avançado que progrediram ou tiveram recaída após tratamento com bloqueador de PD-1 (10). Este foi um estudo multicêntrico randomizado de fase II, em que os pacientes foram randomizados para receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou ipilimumabe em monoterapia por até quatro doses. Os pacientes foram estratificados segundo o subtipo histológico e a resposta prévia à terapia com PD-1. Respostas objetivas (doença estável, ausência de progressão do quadro) foram observadas em 5 de 9 pacientes avaliáveis ??no braço ipilimumabe (56%, IC 95% de 21% a 86%) e 2 de 10 no braço ipilimumabe mais nivolumabe (20%, ?IC 95% de 3% a 56%) na semana 18. As taxas de controle de doença foram semelhantes entre os grupos (66.7% vs 60.0%). Um paciente no braço do ipilimumabe obteve a melhor resposta (resposta completa); quatro pacientes no braço ipilimumabe e dois pacientes no braço ipilimumabe mais nivolumabe alcançaram resposta parcial. O tempo para falha do tratamento mediano foi de 13,6 meses (IC 95% de 2,8 para não estimável) no braço ipilimumabe e 26,9 meses (IC 95% de 0,7 para não estimável) no braço ipilimumabe mais nivolumabe. A sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos braços; foram observadas duas mortes (22%) no braço ipilimumabe e duas mortes (20%) no braço ipilimumabe mais nivolumabe; nenhum foi atribuído ao medicamento do estudo.
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 (11). Foram incluídos ensaios clínicos de fase 2 e 3, controlados e randomizados. A combinação de diversos quimioterápicos com ipilimumabe mostrou-se superior ao tratamento apenas com fármacos quimioterápicos (entre elas a dacarbazina) no aumento da sobrevida global (SG) sem impacto relevante na toxicidade. 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 e sobrevida global.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
NIVOLUMABE	100 MG SOL INJ	56	R$ 8.777,29	R$ 491.528,24

	CT 1 FA VD INC X 10 ML		
	40 MG SOL INJ26 CT 1 FA VD INC X 4 ML	R$ 3.510,93	R$ 91.284,18
IPILIMUMABE	50 MG SOL INJ24 CT 1 FA VD TRANS X 10 ML	R$ 18.571,59	R$ 445.718,16
TOTAL			R$ 1.028.530,58

* 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 julho de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo dos medicamentos para o primeiro ano de tratamento.

Não encontramos estudos de custo-efetividade avaliando o tratamento com ipilimumabe e nivilumabe do melanoma metastático no cenário de segunda linha após o tratamento em primeira linha com imunoterapia.

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 e ipilimumabe foi eficaz em aumentar a sobrevida global. Somente após acordo comercial sigiloso, a combinação apresentou razão incremental de custo-efetividade (RCEI) que permitiu sua incorporação (12).

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 e ipilimumabe no tratamento de primeira linha para pacientes com diagnóstico de melanoma metastático. 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 (13).

Em seu relatório, a CONITEC fez estudos econômicos sobre a associação dos dois medicamentos aqui pleiteados. 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 (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sem estudos comparativos com o placebo para avaliar a eficácia da terapia pleiteada no cenário de segunda linha após exposição a um inibidor PD-1. A taxa de controle da doença com a terapia em combinação é de aproximadamente 60%.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: IPILIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, não existem ensaios clínicos de fase 3 avaliando o papel da combinação de nivolumabe com ipilimumabe para o tratamento do melanoma metastático em segunda linha após tratamento com um inibidor de PD-1. Existe, no entanto, evidência de que comparou o tratamento com ipilimuambe com o tratamento com ipilimumabe e nivolumabe. Esse estudo encontrou taxas de controle de doença de aproximadamente 60%, sem evidência de aumento da sobrevida global.
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; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação 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. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2
2. Susan Swetter ACG, Hensin Tsao RC. UpToDate. 2020. Melanoma: Clinical features and diagnosis.
3. 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
4. CONITEC. Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático. Relatório de recomendação no 391 de outubro de 2018 [Internet]. [citado 26 de junho de 2024]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_FINAL.pdf
5. C. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. [citado 26 de junho de 2024]. Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/conitec
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. 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
9. 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.
10. Friedman CF, Spencer C, Cabanski CR, Panageas KS, Wells DK, Ribas A, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab in patients with advanced melanoma who have progressed or relapsed on PD-1 blockade: clinical outcomes and translational biomarker analyses. J Immunother Cancer. janeiro de 2022;10(1):e003853.
11. 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.
12. 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/
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Metastatic Melanoma [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_rec.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório (Evento 1 - LAUDO10), trata-se de paciente

com diagnóstico de melanoma maligno com exérese em 2012. Em 2022, apresentou recidiva local e em linfonodo mesentérico, sendo iniciado pembrolizumabe como primeira linha paliativa, além de radioterapia na lesão em região acral. Em janeiro de 2024, apresentou novas lesões, em pulmões, sendo optado por manter tratamento com pembrolizumabe. Em junho de 2024, apresentou progressão das lesões pulmonares e evolução do quadro para carcinomatose peritoneal, além de aumento da linfonodomegalia mesentérica. Paciente apresenta BRAF selvagem. Neste contexto, pleiteia tratamento palaitivo com ipilimumabe associado a nivolumabe.

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 4,03 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 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em uma média de 16,01 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 segurança e nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações. Em diretriz internacional, o nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de tratamento sistêmico (7).

Tecnologia 353810-B

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: 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: NIVOLUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Nivolumabe 100 mg/10ml - 4 doses. Administrar 180 mg EV a cada 3 semanas por 4 doses (período de indução). Após, administrar 480 mg EV a cada 4 semanas, até progressão da doença (período de manutenção).

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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: NIVOLUMABE

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 (1).

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 (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 (9).
O estudo de Friedman e colaboradores avaliou o uso de ipilimumabe isolado ou em combinação com nivolumabe em pacientes com melanoma avançado que progrediram ou tiveram recaída após tratamento com bloqueador de PD-1 (10). Este foi um estudo multicêntrico randomizado de fase II, em que os pacientes foram randomizados para receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou ipilimumabe em monoterapia por até quatro doses. Os pacientes foram estratificados segundo o subtipo histológico e a resposta prévia à terapia com PD-1. Respostas objetivas (doença estável, ausência de progressão do quadro) foram observadas em 5 de 9 pacientes avaliáveis ??no braço ipilimumabe (56%, IC 95% de 21% a 86%) e 2 de 10 no braço ipilimumabe mais nivolumabe (20%, ?IC 95% de 3% a 56%) na semana 18. As taxas de controle de doença foram semelhantes entre os grupos (66.7% vs 60.0%). Um paciente no braço do ipilimumabe obteve a melhor resposta (resposta completa); quatro pacientes no braço ipilimumabe e dois pacientes no braço ipilimumabe mais nivolumabe alcançaram resposta parcial. O tempo para falha do tratamento mediano foi de 13,6 meses (IC 95% de 2,8 para não estimável) no braço ipilimumabe e 26,9 meses (IC 95% de 0,7 para não estimável) no braço ipilimumabe mais nivolumabe. A sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos braços; foram observadas duas mortes (22%) no braço ipilimumabe e duas mortes (20%) no braço ipilimumabe mais nivolumabe; nenhum foi atribuído ao medicamento do estudo.
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 (11). Foram incluídos ensaios clínicos de fase 2 e 3, controlados e randomizados. A combinação de

diversos quimioterápicos com ipilimumabe mostrou-se superior ao tratamento apenas com fármacos quimioterápicos (entre elas a dacarbazina) no aumento da sobrevida global (SG) sem impacto relevante na toxicidade. 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 e sobrevida global.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
NIVOLUMABE	100 MG SOL INJ56 CT 1 FA VD INC X 10 ML		R$ 8.777,29	R$ 491.528,24
	40 MG SOL INJ26 CT 1 FA VD INC X 4 ML		R$ 3.510,93	R$ 91.284,18
IPILIMUMABE	50 MG SOL INJ24 CT 1 FA VD TRANS X 10 ML		R$ 18.571,59	R$ 445.718,16
TOTAL				R$ 1.028.530,58

* 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 julho de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo dos medicamentos para o primeiro ano de tratamento.
Não encontramos estudos de custo-efetividade avaliando o tratamento com ipilimumabe e nivilumabe do melanoma metastático no cenário de segunda linha após o tratamento em primeira linha com imunoterapia.
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 e ipilimumabe foi eficaz em aumentar a sobrevida global. Somente após acordo comercial sigiloso, a combinação apresentou razão incremental de custo-efetividade (RCEI) que permitiu sua incorporação (12).
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 e ipilimumabe no tratamento de primeira linha para pacientes com diagnóstico de

melanoma metastático. 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 (13).
Em seu relatório, a CONITEC fez estudos econômicos sobre a associação dos dois medicamentos aqui pleiteados. 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 (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sem estudos comparativos com o placebo para avaliar a eficácia da terapia pleiteada no cenário de segunda linha após exposição a um inibidor PD-1. A taxa de controle da doença com a terapia em combinação é de aproximadamente 60%.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, não existem ensaios clínicos de fase 3 avaliando o papel da combinação de nivolumabe com ipilimumabe para o tratamento do melanoma metastático em segunda linha após tratamento com um inibidor de PD-1. Existe, no entanto, evidência de que comparou o tratamento com ipilimuambe com o tratamento com ipilimumabe e nivolumabe. Esse estudo encontrou taxas de controle de doença de aproximadamente 60%, sem evidência de aumento da sobrevida global.
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; à estimativa de perfil de custo-efetividade

desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação 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. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2
2. Susan Swetter ACG, Hensin Tsao RC. UpToDate. 2020. Melanoma: Clinical features and diagnosis.
3. 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
4. CONITEC. Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático. Relatório de recomendação no 391 de outubro de 2018 [Internet]. [citado 26 de junho de 2024]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_FINAL.pdf
5. C. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. [citado 26 de junho de 2024]. Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/conitec
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. 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
9. 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.
10. Friedman CF, Spencer C, Cabanski CR, Panageas KS, Wells DK, Ribas A, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab in patients with advanced melanoma who have progressed or relapsed on PD-1 blockade: clinical outcomes and translational biomarker analyses. J Immunother Cancer. janeiro de 2022;10(1):e003853.
11. 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.
12. 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/
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Metastatic Melanoma [Internet]. 2017. Disponível em:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_rec.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório (Evento 1 - LAUDO10), trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma maligno com exérese em 2012. Em 2022, apresentou recidiva local e em linfonodo mesentérico, sendo iniciado pembrolizumabe como primeira linha paliativa, além de radioterapia na lesão em região acral. Em janeiro de 2024, apresentou novas lesões, em pulmões, sendo optado por manter tratamento com pembrolizumabe. Em junho de 2024, apresentou progressão das lesões pulmonares e evolução do quadro para carcinomatose peritoneal, além de aumento da linfonodomegalia mesentérica. Paciente apresenta BRAF selvagem. Neste contexto, pleiteia tratamento palaitivo com ipilimumabe associado a nivolumabe.
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 4,03 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 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em uma média de 16,01 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 segurança e nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações. Em diretriz internacional, o nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de tratamento sistêmico (7).