

## **NOTA TÉCNICA Nº 2346/2022- NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]  
1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Americana  
1.3. Processo nº 5002108-51.2022.4.03.6134  
1.4. Data da Solicitação: **03/10/2022**  
1.5. Data da Resposta: **11/10/2022**

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 20/10/1963 – 58 anos  
2.2 Sexo: Masculino  
2.3. Cidade/UF: Campinas/SP  
2.4. Histórico da doença: Melanoma Metastático para fígado e pulmão, estágio IV avançado – CID10 C43.9.

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento  
- **Nivolumabe – aplicar 280mg a cada 21 dias por 4 ciclos/aplicações, após a 4ª aplicação continuar usando essa medicação só eu de maneira e dose diferente. A partir do 5º ciclo, incluindo o 5º ciclo a dose do medicamento passa a ser de 480mg endovenoso a cada 28 dias, até progressão da doença..;**  
- **Ipilimumabe – aplicar 94mg a cada 21 dias, por 4 ciclos (essa medicação será usada apenas nos primeiros 4 ciclos).**  
4.2. Princípio Ativo e Registro na ANVISA:

Medicamento	Princípio Ativo	Registro Anvisa
NIVOLUMABE	NIVOLUMABE	1018004080023
IPILIMUMABE	IPILIMUMABE	1018004020012

- 4.3. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS e se existe Genérico ou Similar:

Medicamento	Disponível no SUS	Genérico ou Similar
NIVOLUMABE	Sim	Não
IPILIMUMABE	Não	Não

#### 4.4. Custo da tecnologia:

Medicamento	Preço Máximo ao Governo	Preço Máximo ao Consumidor
NIVOLUMABE	R\$ 10.576,40	R\$ 10.576,40
IPILIMUMABE	R\$ 22.251,20	R\$ 22.251,20

#### 4.5. Laboratório e apresentação:

Medicamento	Laboratório	Apresentação
NIVOLUMABE	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA	100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML
IPILIMUMABE	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA	50 MG SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 10 ML

4.6. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CEMED. Referência setembro de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: Deve-se destacar que o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de imunoterapia para melanoma optou por incorporar ao SUS a medicação Nivolumab, porém não o fez para o Ipilimumab

## 5. Discussão e Conclusão

### 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O melanoma constitui câncer de pele e como todo câncer deve ser classificado quanto à disseminação local e a distância. A disseminação a distância caracteriza o câncer como metastático.

Uma das formas de se regular a divisão celular é a partir do sistema imune. Isto pode ser mediado pelo receptor de morte celular programada PD-1. Este receptor se liga aos ligante PD-L1 e PD-L2 de modo prevenir que o sistema imune rejeite a proliferação das células do melanoma.

Neste contexto biológico, foi criado um agente chamado nivolumab, o qual representa anticorpo monoclonal, isto é, proteína que bloqueia o receptor PD-1, permitindo o sistema imune detectar células mutantes do melanoma e frear sua progressão.

No caso de doença metastática, não se discute cura e sim se o paciente tem condição clínica de receber terapia específica que leve a aumento de sobrevida global, sobrevida sem progressão de doença e qualidade de vida agregada.

O nivolumab já teve comparação direta com a dacarbazina em ensaio clínico randomizado, o qual respalda o uso da terapia com o anticorpo monoclonal com ganho de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de doença. A publicação inicial de 2015 respaldava o ganho de sobrevida de cerca de 3 meses, ao passo que a publicação realizada com seguimento de 3 anos dos pacientes já sugere ganho superior a 2 anos de sobrevida. Adicionalmente, esta medicação já foi avaliada quanto a seu impacto na qualidade de vida, com aparente superioridade em relação a quimioterápicos prévios.

Adicionalmente, pode-se utilizar a medicação chamada Ipilimumab. Este representa um anticorpo monoclonal anti antígeno 4 associado a linfócito T citotóxico (antiCTLA4), mediando a resposta das células T contra o tumor.

Em ensaio clínico randomizado publicado no New England Journal of Medicine, não houve diferença estatisticamente significativa de sobrevida global entre a combinação de Nivolumab com Ipilimumab versus o uso isolado de Ipilimumab. O achado positivo da adição do Ipilimumab somente foi identificado para a avaliação de desfecho composto de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de doença. Este achado é corroborado por publicação feita no Journal of Clinical Oncology no ano de 2021.

Deve-se destacar que o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de imunoterapia para melanoma optou por incorporar ao SUS a medicação Nivolumab, porém não o fez para o Ipilimumab, algo que pode ser respaldado pelo comentado acima.

A medicação Nivolumab aumenta o tempo de sobrevida global e tempo sem progressão de doença, com toxicidade análoga ou menor que tratamentos prévios. No entanto, a adição do Ipilimumab somente teve impacto em sobrevida livre de progressão de doença. Portanto, a medicação não garante ganho de sobrevida global (viver mais) ou ganho de qualidade de vida (viver melhor), sendo estes objetivos prioritários no cuidado clínico.

## 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Paciente do sexo masculino, 58 anos de idade, possui melanoma metastático para fígado e pulmão. Submetido a ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. Com indicação adequada de Nivolumab. E benefício passível de questionamento de Ipilimumab.

## 5.3. Parecer

( ) Favorável

**( X ) Desfavorável**



#### 5.4. Conclusão Justificada:

Medicação Nivolumab disponível pelo SUS nos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACONs) e Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs), portanto não há necessidade de dispensação por via judicial. Não há respaldo de ganho de sobrevida global com o uso do Ipilimumab em associação ao Nivolumab.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( X ) NÃO

#### 5.5. Referências bibliográficas:

1. Relatório de recomendação - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático – Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS – número 541 – julho 2020
2. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cagnetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399552.
3. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cagnetti F, Ny L, Arance A, Svane IM, Schadendorf D, Gogas H, Sagi A, Jiang J, Rizzo J, Atkinson V. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):187-194. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4514. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):271. PMID: 30422243; PMCID: PMC6439558.
4. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, Rutkowski P, Savage KJ, Taylor F, Coon C, Gilloteau I, Dastani HB, Waxman IM, Abernethy AP. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol.* 2016

Oct;27(10):1940-6. doi: 10.1093/annonc/mdw265. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27405322; PMCID: PMC5035785.

5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562797.
6. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Butler MO, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen JBAG, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bas T, Ritchings C, Larkin J, Hodi FS. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 10;40(2):127-137. doi: 10.1200/JCO.21.02229. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34818112; PMCID: PMC8718224.

#### 5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

#### **Equipe NAT-Jus/SP**