

NOTA TÉCNICA Nº 1612/2021 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Barretos – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5001322-29.2021.4.03.6138
- 1.4. Data da Solicitação: **17/11/2021**
- 1.5. Data da Resposta: **22/11/2021**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 18/10/1953 - 68 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Barretos/SP
- 2.4. Histórico da doença: Melanoma – CID C43

De acordo com os relatórios médicos, realização de tratamento oncológico cirúrgico (03/08/21: ressecção+endoprótese joelho esquerdo + reconstrução mecanismo extensor e em 16/09/21: retirada de nódulo subcutâneo em face lateral do joelho).

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

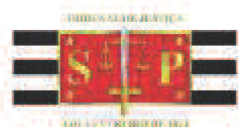
O(s) medicamento(s) requerido(s) é o(s) fármaco(s) normalmente utilizado(s) no tratamento da doença de que padece a autora?

- Sim.

Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?

- Vide item 5,1 e 5,4.

O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

Sim podem ser substituídos por outros fármacos disponíveis no SUS, no relatório médico não informa o uso prévio ou a respectiva refratariedade aos medicamentos disponíveis no SUS.

Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

- Não consta no relatório médico a justificativa para não uso dos medicamentos disponíveis no SUS.

O medicamento possui registro na ANVISA para quais hipóteses/casos clínicos?

- Sim.

Existe correlação entre a eficácia do tratamento e a idade do paciente? Explicar.

- Não temos referências sobre esses dados na literatura.

Em caso positivo, até quanto tempo é mais recomendada sua aplicação?

Há contraindicações ao uso do medicamento ou efeitos adversos? Se houver, esclarecer quais e indicar possíveis meios para reduzi-los.

- Não Há.

Há recomendação técnica de aplicação do medicamento ao caso da autora?

- Vide item 5,4

4. Descrição da Tecnologia

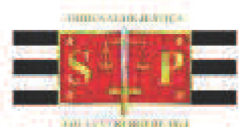
4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

IPILIMUMABE

NIVOLUMABE

4.2. Princípio Ativo e Registro na ANVISA:

Medicamento	Princípio Ativo	Registro Anvisa
--------------------	------------------------	------------------------



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

NIVOLUMABE 100/40 mg	NIVOLUMABE	1018004080023/ 1018004080015
IPILIMUMABE 50 mg	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	Não	Não
IPILIMUMABE	Não	Não

4.4. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: 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 publicados em 2014. No entanto, cabe recordar que os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

4.5. Custo da tecnologia:

Medicamento	Preço Máximo ao Governo	Preço Máximo ao Consumidor
NIVOLUMABE 100/40 mg	R\$ 7273,67/ R\$ 2909,47	Não disponível
IPILIMUMABE	R\$ 15361,75	Não disponível

4.6. Laboratório/apresentação

Medicamento	Laboratório	Apresentação
NIVOLUMABE	BRISTOL-MYERS SQUIBB	100 MG SOL INJ CT 1



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

	FARMACÊUTICA LTDA	FA VD INC X 10 ML e 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML
IPILIMUMABE	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA	50 MG SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 10 ML

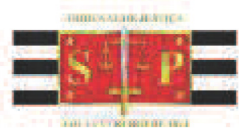
4.7. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CEMED. Referência novembro de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.8. Recomendações da CONITEC: A 88ª reunião ordinária, no dia 08 de julho de 2020 recomendou a incorporação no SUS da classe anti-PD1 (**nivolumabe** ou pembrolizumabe), para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, e foi publicada no Diário Oficial da União nº 149, seção 1, página 91, em 05 de agosto de 2020. A associação com **ipilimumabe** **não foi recomendada.**

5. Discussão e Conclusão

5.1. 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. 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. Enquanto que o nivolumabe é um anticorpo monoclonal que age interrompendo especificamente a interação do

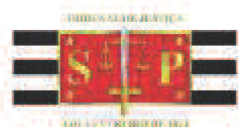


PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

receptor PD-1 com seus ligantes (PD-L1 e PD-L2) e, dessa forma, aumentando a ativação e a proliferação de células imune.

Há evidências sugerindo eficácia do uso de ipilimumabe e de nivolumabe em monoterapia no manejo de pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos prévios, como o caso em tela. Em concordância, uma revisão sistemática com metanálise investigou a eficácia e segurança de nivolumabe, em monoterapia ou combinado com ipilimumabe, para o tratamento de melanoma avançado irresssecável, em estágios III ou IV, tendo como comparador ipilimumabe ou qualquer outra forma de quimioterapia. Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados e randomizados e o risco de viés foi avaliado pela ferramenta colaborativa da Cochrane. A partir de 1.283 citações, foram incluídos 4 ensaios clínicos, com risco de viés variando de baixo a moderado. Desses, dois compararam monoterapia com nivolumabe versus dacarbazina ou outros esquemas quimioterápicos. Como resultados, todos os desfechos foram favoráveis ao nivolumabe ($P < 0,001$), com NNT de 9 para sobrevida livre de progressão e de 18 para resposta completa. O perfil de segurança também foi favorável. O ipilimumabe também foi avaliado 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. Foram incluídos ensaios clínicos de fase 2 e 3, controlados e randomizados. A combinação de vários esquemas de quimioterapia com ipilimumabe mostrou-se superior a vários esquemas de quimioterapia (entre elas, dacarbazina), sem impacto relevante na toxicidade, no aumento de sobrevida global. Contudo, quando comparado a inibidores de PD-1 (como o nivolumabe), o ipilimumabe em monoterapia mostrou-se inferior no que tange sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida global.

Em acréscimo, existe estudo comparativo da combinação de ipilimumabe+nivolumabe com ambas as medicações em monoterapia, também em pacientes diagnosticados com melanoma metastático sem tratamentos



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

prévios. Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplocego que avaliou a sobrevida global em pacientes com melanoma estágio III e estágio IV. 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+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. Calcula-se um número necessário a tratar de 6. Com relação aos efeitos adversos, pacientes em uso da combinação ipilimumabe+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%). Conseqüentemente, pacientes em uso da combinação ipilimumabe+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%).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver item anterior.

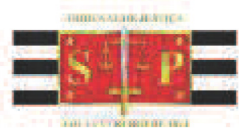
5.3. Parecer

() Favorável

(**x**) **Desfavorável**

5.4. Conclusão Justificada:

Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação nivolumabe e ipilimumabe é eficaz em vários desfechos, incluindo



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

sobrevida global, quando utilizada como primeira linha de tratamento em pacientes com diagnóstico de melanoma metastático. Contudo, a combinação possui um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. De acordo com análise econômica divulgada recentemente pela CONITEC para o cenário de incorporação apenas do nivolumabe ao SUS, seu custo deveria ser diminuído cerca de oito vezes para atingir um limiar de custo-efetividade razoável (abaixo de 1 PIB per capita por QALY ganho). Dessa forma, agências de análise de tecnologia tanto nacionais quanto internacionais foram desfavoráveis a sua incorporação, exceto mediante redução importante de preço.

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

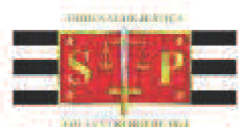
5.5. Referências bibliográficas:

1. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
2. 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. [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019 .pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf)
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

4. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>
5. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *The oncologist*. 2011;16(1):5.
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_CP_39_2018.pdf
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Menshawy A, Eltonob AA, Barkat SA, Ghanem A, Mniesy MM, Mohamed I, et al. Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials.
Melanoma Res. 2018;28(5):371–9.

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

Equipe NAT-Jus/SP