



NOTA TÉCNICA Nº 199

Solicitante: Juiz Dr. Dr. Francisco Eduardo
Fontenele Batista

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Número do processo: 0186619-66.2018.8.06.0001

Data: 07/01/19

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
1. Considerações teóricas-----	
2. Evidências científicas-----	
3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
4. Sobre o registro na ANVISA -----	
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
7. Custo do exame -----	
8. Esclarecimentos -----	
9. Conclusões-----	
10. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de avaliação a respeito de IPILIMUNABE E NIVOLUMABE para paciente com melanoma de mucosa metastático para fígado linfonodo mama, pulmões e reto

Medicamento solicitado: IPILIMUNABE E NIVOLUMABE

1) Considerações teóricas

O melanoma maligno, simplesmente chamado de melanoma é, entre as neoplasias de pele, o de pior prognóstico. Forma-se a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo a pele seu principal sítio primário. A maioria desses tumores (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes. Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de protooncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas.

O melanoma representa 4% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide. Entretanto, apesar de ter uma incidência relativamente baixa, assume grande importância devido ao seu elevado potencial de gerar metástases e a sua letalidade. Muito mais frequente em pessoas de pele clara, afeta principalmente a faixa etária dos 30 aos 60 anos e acomete ambos os sexos em igual proporção,



sendo no homem mais comum no dorso e, na mulher, nos membros inferiores.

Entre os pacientes com melanoma metastático, em estágio IV, o tempo mediano de sobrevida estimado é em torno de 8 meses; menos de 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos desde o diagnóstico. A quimioterapia tem-se demonstrado inefetiva no aumento da sobrevida global desses pacientes, porém a palição de sintomas, as respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência podem ser atingidos com diversos medicamentos e acabam por beneficiar alguns pacientes cuidadosamente selecionados.

Os melanomas podem surgir do epitélio da mucosa que reveste os tratos respiratório, alimentar e geniturinário, todos contendo melanócitos, bem como da pele. Os melanomas da mucosa geralmente apresentam um prognóstico pior do que aqueles decorrentes de locais cutâneos. Devido à raridade do melanoma da mucosa, e devido à única biologia e aos desafios clínicos do melanoma da mucosa decorrentes de cada localização anatômica, nossa compreensão dessas doenças malignas e seu manejo ideal permanece limitado.

Os melanomas da mucosa são raros e representam aproximadamente 1% de todos os melanomas. Os melanomas da mucosa surgem principalmente nas regiões da cabeça e pescoço, anorretais e vulvovaginais (55, 24 e 18% dos casos, respectivamente). Os locais de origem mais raros incluem o trato urinário, a vesícula biliar e o intestino delgado.

O melanoma da mucosa anorretal é responsável por aproximadamente 0,05% de todas as neoplasias colorretais e 1% de todos os cânceres do canal anal. O local de origem é o reto ou canal anal em 42 e 33 por cento dos casos, respectivamente, enquanto o local primário não pode ser determinado no restante. Embora os fatores de risco para o melanoma da mucosa anorretal não sejam conhecidos, dados epidemiológicos sugerem que há um



aumento do risco associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. A maioria dos casos surge da junção mucocutânea; entretanto, eles também podem surgir da pele da margem anal, do epitélio de transição do canal anal ou da mucosa retal. A identificação do sítio primário da doença é fundamental para separar os melanomas cutâneos anais dos mucosas anais. Embora o sítio primário da doença no melanoma vulvovaginal tenha relevância prognóstica, este não é o caso do melanoma anorretal .

Os pacientes geralmente apresentam sangramento, massa, dor anorretal ou alteração dos hábitos intestinais. Ocasionalmente, o melanoma é um achado incidental na avaliação patológica de uma hemorroidectomia ou espécime de pólipos anal. O melanoma anorretal é pigmentado em apenas um terço dos casos. A maioria dos pacientes apresenta lesões com mais de 2 mm de espessura. Envolvimento linfonodal regional é encontrado em aproximadamente 60% dos pacientes na apresentação [1], e metástases à distância estão presentes no diagnóstico em aproximadamente 30% dos casos.

A abordagem para o gerenciamento de metástases sistêmicas a partir de um melanoma da mucosa é baseada no tratamento da doença cutânea metastática. Avanços na imunoterapia e terapia direcionada para o melanoma metastático podem oferecer opções de tratamento importantes à medida que mais dados se tornam disponíveis, e uma avaliação adicional de terapias como tratamentos baseados em proteína 1 de morte celular antiprogramada (PD-1) são necessários nesta doença.

2) Evidências científicas

Os dados sobre o tratamento sistêmico de pacientes com melanoma metastático decorrente de um local da mucosa são muito limitados, e os



tratamentos foram padronizados após aqueles usados para o melanoma metastático de um sítio primário cutâneo.

Um estudo retrospectivo de instituição única relatou 74 pacientes avaliados para resposta à primeira linha e 43 avaliáveis para resposta à terapia sistêmica de segunda linha. Terapia citotóxica representou 82 e 51 por cento dos regimes de primeira linha e segunda linha, respectivamente. A melhor resposta alcançada no cenário de primeira linha foi semelhante para o agente único (10 por cento; IC 95% 1 a 32 por cento) e terapia alquilante combinada (8 por cento; IC 95 por cento 2 a 21 por cento). A mediana da sobrevida global do tratamento de primeira linha foi de 10,3 meses (IC 95% 8,7 a 13,9 meses) [115].

Estado de mutação do tumor - Todos os pacientes com melanoma mucoso devem ter seus tumores analisados quanto à presença ou ausência de uma mutação no local da V600 no BRAF. Pacientes com um tumor que não contém uma mutação BRAF deve ter seu tumor avaliado para a presença de uma mutação motorista no KIT.

Terapia direcionada - Uma compreensão da patogênese molecular do melanoma da mucosa forneceu informações importantes que estão levando ao desenvolvimento de terapias direcionadas para subgrupos específicos de pacientes com doença metastática. Aproximadamente 10 por cento dos melanomas mucosos abrigam mutações ativadoras no BRAF e outros 25 por cento têm mutações somáticas ou amplificação do KIT

Três ensaios clínicos do mesilato de imatinibe, um inibidor de molécula pequena do KIT e de outras tirosinas quinases, demonstraram que esse agente é ineficaz em uma população de pacientes não selecionada



molecularmente com melanoma avançado. No entanto, vários relatos de casos demonstraram respostas tumorais rápidas e duradouras à inibição do KIT em pacientes com melanoma portadores de mutações do KIT.

Três ensaios subseqüentes de fase II do imatinibe foram conduzidos; Ao contrário dos estudos anteriores, cada um desses estudos exigiu a presença de melanoma com alteração somática do KIT para elegibilidade.

- Em um estudo, 6 de 25 pacientes avaliáveis tiveram uma resposta radiográfica. Dois pacientes tiveram respostas completas duráveis, dois pacientes tiveram respostas parciais duráveis e dois pacientes tiveram respostas parciais transitórias. Todos os seis pacientes que responderam tinham uma mutação KIT L576P (exon 11) ou K642E (exon 13). Ambos os pacientes que tiveram resposta completa tinham mutações no exon 11 L576P com amplificação simultânea.
- Em outra série, 43 pacientes com alteração no KIT foram tratados com imatinibe [123]. Uma resposta parcial foi observada em 10 casos (23 por cento); No geral, 18 pacientes apresentaram evidências de regressão tumoral. Um paciente com uma amplificação do KIT sem uma mutação respondeu. Dos pacientes com mutações do KIT, apenas os pacientes com mutações nos exons 11 e 13 responderam.
- Num terceiro estudo, 24 doentes avaliados com mutação ou amplificação no KIT foram tratados com imatinib; 17 pacientes tinham melanoma da mucosa, seis tinham melanoma acral e um tinha melanoma em pele cronicamente danificada pelo sol [124]. Mutações no KIT foram identificadas em 13 pacientes. No geral, respostas parciais foram observadas



em 7 dos 13 pacientes (54 por cento) com uma mutação no KIT; Não foram observadas respostas parciais em doentes com amplificação do KIT sem uma mutação do KIT.

Um nível similar de atividade foi observado com nilotinibe em pacientes com melanoma KIT-mutante. No maior desses estudos de fase II, 42 pacientes com melanoma avançado mutado em KIT foram tratados com nilotinibe. No geral, 11 pacientes tiveram uma resposta parcial (26 por cento), e 20 pacientes (48 por cento) apresentaram doença estável.

Pacientes com melanoma KIT-mutante também foram relatados para responder a outros inibidores direcionados do KIT, como sorafenibe, dasatinibe e sunitinibe. Notavelmente, todos esses pacientes tiveram mutações do KIT envolvendo o exon 11 ou 13.

Para pacientes sem uma mutação BRAF V600, mas com uma mutação KIT, o uso de um inibidor do KIT (por exemplo, imatinibe) pode fornecer uma opção de tratamento importante, particularmente em pacientes com doença sintomática e / ou não candidatos à imunoterapia, preferencialmente no contexto de um ensaio clínico formal.

Um ensaio de um inibidor de BRAF (vemurafenib, dabrafenib) em combinação com um inibidor da MEK (cobimetinib, trametinib) deve ser considerado em doentes com melanoma da mucosa avançado portador de uma mutação BRAF.

IMUNOTERAPIA COM INIBIDOR DE PONTO DE VERIFICAÇÃO



Imunoterapia anti-CTLA4 - O ipilimumab, o anticorpo monoclonal anti-CTLA4, demonstrou prolongar significativamente a sobrevida em alguns pacientes com melanoma cutâneo. Não há ensaios clínicos randomizados com ipilimumab no melanoma da mucosa.

Em uma análise multicêntrica, retrospectiva de 33 pacientes com melanoma da mucosa metastático ou irressecável tratados com ipilimumabe, houve uma resposta completa relacionada ao sistema imune, uma resposta parcial relacionada à imunidade, seis doenças estáveis relacionadas à imunidade e 22 casos de doença progressiva. Pelos critérios modificados da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve uma resposta completa relacionada ao sistema imunológico, uma resposta parcial relacionada ao sistema imunológico, cinco doenças estáveis relacionadas ao sistema imunológico e 23 doenças progressivas relacionadas à imunidade em aproximadamente 12 semanas após o início da terapia. A mediana da sobrevida global a partir da primeira dose de ipilimumab foi de 6,4 meses (intervalo: 1,8 a 26,7 meses). Evidências de atividade antitumoral também foram observadas em um programa de acesso expandido em pacientes com melanoma mucoso. Investigação adicional é necessária para esclarecer o papel do ipilimumabe em pacientes com melanoma mucoso.

IMUNOTERAPIA ANTI-PD-1 –

Os anticorpos monoclonais antiprogramados de proteína de morte celular 1 (PD-1) **nivolumab** e pembrolizumab prolongam significativamente a sobrevida em pacientes com melanoma cutâneo. Embora não existam ensaios clínicos randomizados que abordem especificamente a atividade desses agentes em pacientes com melanomas mucosos ou acrais, estes demonstraram eficácia neste subconjunto em análises post-hoc de estudos envolvendo uma população mais geral. Dados compilados de ensaios clínicos focados em todos os subgrupos de pacientes com melanoma



metastático sugerem que aqueles com melanoma mucoso respondem pior à imunoterapia de agente único do que pacientes com melanoma cutâneo e, portanto, podem obter benefício particular da resposta tumoral adicionada aos tratamentos combinados. No entanto, embora haja dados claros de que as terapias combinadas resultam em taxas de resposta melhoradas, faltam dados comparativos de sobrevida global entre estratégias de agente único e de combinação em pacientes com melanoma de mucosa.

Em uma análise post-hoc exploratória de três estudos randomizados envolvendo quase 1600 pacientes com melanoma em estágio III ou IV, 84 pacientes apresentavam melanoma da mucosa, dos quais 33 haviam recebido ipilimumabe prévio. Entre os pacientes com melanoma da mucosa, o tratamento com pembrolizumab (em várias doses) resultou em uma taxa de resposta objetiva global de 19%, e sobrevida livre de progressão mediana (PFS) e OS de 2,8 e 11,3 meses, respectivamente. A duração mediana da resposta foi de 27,6 meses, sugerindo atividade antitumoral duradoura.

A combinação de terapia anti-PD-1 e anti-CTLA4 demonstrou benefícios em relação à terapia com agente único anti-PD-1 em ensaios clínicos. Uma análise combinada de seis estudos utilizando o nivolumab identificou 86 doentes com melanoma mucoso avançado tratados apenas com nivolumab e 35 tratados com a associação de nivolumab e ipilimumab. A análise incluiu resultados de 665 doentes com melanoma cutâneo tratados apenas com nivolumab e 326 tratados com nivolumab e ipilimumab.

A taxa de resposta objetiva para pacientes com melanoma da mucosa tratada com nivolumab sozinho foi de 23 por cento, em comparação com 41 por cento para aqueles com melanoma cutâneo; PFS mediana foi de 3,0 versus 6,2 meses.



- A taxa de resposta objetiva para pacientes com melanoma de mucosa tratado com nivolumabe mais ipilimumabe foi de 37% versus 60% para aqueles com melanoma cutâneo. A sobrevida livre de progressão (PFS) mediana foi de 5,9 versus 11,7 meses.

Uma série retrospectiva analisou os resultados em 35 pacientes com melanoma metastático da mucosa e 25 com melanoma metastático acral que foram tratados com pembrolizumab ou nivolumab; 77 por cento dos pacientes haviam recebido ipilimumabe prévio. A taxa de resposta objetiva naqueles com melanoma mucoso foi de 23%, e para aqueles com melanoma acral, a taxa de resposta foi de 32%; a PFS mediana para ambos os grupos foi de quatro meses.

Investigações prospectivas adicionais são necessárias para esclarecer o papel da imunoterapia anti-PD-1 isoladamente e em combinação com o ipilimumabe em pacientes com melanoma mucoso.

3) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Não há tratamento disponibilizado pelo SUS para o caso em questão, pois esses pacientes não respondem à dacarbazina.

4) Sobre o registro na ANVISA

- O medicamento Yervoy (Ipilimumabe) é registrado na ANVISA sob o número 101800402.
- O medicamento Opdivo (Nivolumabe) é registrado na ANVISA sob o número 101800408.

5) Sobre a incorporação pela CONITEC

- Houve solicitação de incorporação pela CONITEC do ipilimumabe para melanoma cutâneo mas não para melanoma de mucosa.



6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Atualmente não existe um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para o tratamento de melanoma de mucosa.

7) Custo do medicamento

<p>Tabela de preços do medicamento – IPILIMUNABE E NIVOLUMABE PRESCRIÇÃO – 1. Ipilimumabe 3mg/Kg EV + Nivolumabe 1mg/Kg EV – 4 CICLOS 2. Nivolumabe 1mg/Kg EV – CICLOS (sem definição de quantidade)</p> <p>PREÇOS REFERENTES AOS MEDICAMENTOS - IPILIMUNABE - YERVOY (BRISTOL-MEYERS) 50 MG SOL INJ INC CT 1 FA VD INC X 10 ML - NIVOLUMABE - OPDIVO (BRISTOL-MEYERS) 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML</p>	
<p>Preço máximo ao governo (PMVG 18%) - IPILIMUNABE - R\$ 13.589,77</p>	<p>Preço máximo ao governo (PMVG 18%) - NIVOLUMABE - R\$ 2.573,87</p>
<p>PESO DA PACIENTE = APROXIMADAMENTE 46KG – CADA CICLO SERIA NECESSÁRIO – 138mg de IPILIMUNABE – 3 FA de 50mg – R\$ 40.769,31</p>	<p>PESO DA PACIENTE = APROXIMADAMENTE 46KG – CADA CICLO SERIA NECESSÁRIO – 46mg de NIVOLUMABE – 2 FA de 40mg – R\$ 5.147,74</p>
<p>VALOR DO TRATAMENTO - IPILIMUNABE E NIVOLUMABE – 1 CICLO – R\$ 45.917,05 VALOR DO TRATAMENTO - IPILIMUNABE E NIVOLUMABE – 4 CICLOS – R\$ 183.668,20 OBS: É IMPORTANTE ATENTAR PARA O APROVEITAMENTO DAS SOBRES DOS MEDICAMENTOS EM OUTRO PACIENTE, SE POSSÍVEL</p>	

8) Esclarecimentos

- A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;



RESPOSTA: Não há tratamento disponibilizado pelo SUS para o caso em questão

- B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

RESPOSTA: Os fármacos requeridos são os únicos que podem apresentar resposta para a patologia em questão, no entanto, poucos pacientes respondem a essa terapia.

- C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

RESPOSTA: Sim

- D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?

RESPOSTA: Não foi mencionada contraindicação na literatura e os fármacos são a única chance de aumento de sobrevivência para o caso em questão.

- D) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

RESPOSTA: Não há outras drogas com a mesma eficácia a serem utilizadas

- F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

RESPOSTA: Vide quesito 4 e 5

- G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

RESPOSTA: A medicação deve ser liberada com a máxima urgência

- H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

RESPOSTA: Sim. O fármaco é imprescindível, mas não há garantia de que a parte irá responder ao tratamento. Deve-se solicitar relatórios trimestrais ao oncologista para avaliar a manutenção da terapia.

9) Conclusões

Trata-se de patologia rara, extremamente agressiva cujo único tratamento que apresenta resposta é a combinação de nivolumabe e ipilimumabe

Referências



1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Retinopatia Diabética. Dir. da SBD (
2. Mucosal melanoma. Richard D Carvajal, MD; Omid Hamid, MD; Charlotte Ariyan, MD, PhD. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/mucosal-melanoma?search=mucosal%20melanoma&source=search_result&selectedTitle=1~21&usage_type=default&display_rank=1