



NOTA TÉCNICA NÚMERO 277

Solicitante:

Juíza Dra. Nadia Maria Frota Pereira
da 15ª Vara da Fazenda Pública da
Comarca de Fortaleza

Número do processo:

0127626-93.2019.8.06.0001

Data: 23/05/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

NOTA TÉCNICA NÚMERO 277

SUMÁRIO

Tópico	Página
1. Tema/Introdução-----	02 - 04
2. Respostas aos questionamentos da Magistrada-----	04 -14
3. Referências -----	15 -17



1) Tema

Trata-se do paciente M.F. Reis, masculino, 52 anos portador de melalona metastático para fígado, linfonodos e pele com mutação V600 desconhecida que apesar do tratamento quimioterápico vem evoluindo nos últimos meses com piora clínica importante, segundo relatório do oncologista clínico, com aumento das lesões neoplásicas e piora do quadro de dor. Segundo ainda o relatório médico “não há mais medicações oferecidas pelo SUS que possam fornecer benefício de tratamento para o quadro do paciente em questão” sendo solicitado o uso do nivolumabe (Opdivo®)

A dose do medicamento recomendada é de 3mg/kg, administrada por via intravenosa durante 60 minutos a cada duas semanas, sendo continuado enquanto um benefício clínico for observado ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente.

O melanoma maligno ou melanoma, tipo de câncer de pele menos comum, representa 4% do total dos cânceres cutâneos, porém entre as neoplasias de pele, é o mais agressivo e de pior prognóstico. O melanoma foi responsável pela morte de 1.794 pacientes em 2018, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

A imunoterapia é o uso de medicamentos para estimular o sistema imunológico de uma pessoa a reconhecer e destruir as células cancerígenas de forma mais eficaz. Vários tipos de imunoterapia podem ser usados para tratar o melanoma dentre elas os Inibidores do checkpoint imunológico. Essas novas drogas têm se mostrado promissoras no tratamento de melanomas avançados. Uma parte importante do sistema imunológico é sua capacidade de impedir de atacar as células normais do corpo. Para fazer



isso, ele usa “checkpoints”, que são proteínas em células do sistema imunológico que precisam ser ligadas (ou desligadas) para iniciar uma resposta imune. Às vezes, as células do melanoma usam esses pontos de verificação para evitar que sejam atacadas pelo sistema imunológico. Os medicamentos imunoterápicos visam as proteínas do checkpoint, ajudando a restaurar a resposta imune contra as células do melanoma.

Nivolumabe (Opdivo®) e **Pembrolizumab** (Keytruda®) são drogas que têm como alvo a PD-1 (Inibidores da PD-1), uma proteína das células do sistema imunológico chamada células T que normalmente ajudam a impedir que essas células ataquem outras células do corpo. Ao bloquear a PD-1, essas drogas estimulam a resposta imune contra as células do melanoma. Isso muitas vezes pode diminuir os tumores e prolongar a sobrevivência (embora ainda não esteja claro se essas drogas podem curar o melanoma). Essas drogas são administradas como uma infusão intravenosa (IV) a cada 2 ou 3 semanas.

Nivolumabe (Opdivo®) é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a interação entre o receptor PD-1 e seus ligantes PD-L1 e PD-L2. É aprovado para tratamento de melanoma metastático em outras agências internacionais como FDA (2014) e EMA (2015) e no Brasil pela ANVISA (2016).

Entre os pacientes com melanoma metastático, em estágio IV, o tempo mediano de sobrevivência estimado é em torno de 8 (oito) meses; menos de 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos desde o diagnóstico.

O pior prognóstico é reservado aos pacientes com metástases viscerais (extrapulmonares) ou com elevação de LDH (desidrogenase láctica), classificados com M1c. Apesar dos avanços da quimioterapia, inclusive da imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma



avanzado permanece com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado.

2) Respostas às questões solicitadas pela Magistrada:

A. Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora?

Segundo relatório da CONITEC (2018) para os pacientes com melanoma metastático atendidos no SUS a opção terapêutica disponível é o agente citotóxico dacarbazina. É um agente alquilante que introduz grupos alquil à guanina, provocando dano ao DNA tumoral. Apesar de ser considerado o tratamento padrão para melanoma metastático até recentemente, nunca foi testado em ensaios clínicos de fase III e seu efeito sobre a sobrevivência dos pacientes é incerto. A dacarbazina está associada com taxas de resposta menores que 15% e duração da resposta não maior que seis meses; apenas 1% a 2% dos pacientes obtêm resposta de longo prazo. Os principais efeitos adversos são náuseas, vômitos e supressão da medula óssea. Outros protocolos de quimioterapia citotóxica já foram testados, mas não mostraram superioridade em relação à dacarbazina isolada. Antes uma doença com poucas opções terapêuticas, houve, em um curto espaço de tempo, uma ampliação significativa do arsenal terapêutico para o melanoma metastático ou irrecorrível. Algumas dessas terapias tiveram sua eficácia clínica comprovada, se tornando terapia padrão por um breve intervalo de tempo, quando perderam sua posição para tratamentos



mais efetivos. A imunoterapia para manejo do melanoma metastático vem ganhando cada vez mais destaque com o desenvolvimento dos bloqueadores de correceptores imunes. Ipilimumabe, um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 aprovado como tratamento de primeira e de segunda linha para melanoma metastático nos EUA e anticorpos anti PD-1, como o nivolumabe e pembrolizumabe, que atuam em outra via co-inibitória do sistema imune de maneira semelhante a ipilimumab são aprovados para o tratamento do melanoma metastático pelo FDA e ANVISA. As diretrizes do Ministério da Saúde para o tratamento do melanoma são de 2013 e não contemplam os medicamentos “mais novos” descritos acima.

B. O fármaco requerido se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora?

Segundo bula ANVISA, OPDIVO® (nivolumabe) é indicado em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) CID C43 - Melanoma maligno da pele.

OPDIVO® (nivolumabe) também é indicado para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti-EGFR e anti-ALK antes de receber nivolumabe.



C. Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte promotente?

J. Weber e colaboradores (CheckMate 238) num estudo randomizado, duplo-cego, de fase 3, randomizaram 906 pacientes (≥ 15 anos de idade) que foram submetidos à ressecção completa de melanoma estágio IIIB, IIIC ou IV para receber uma infusão intravenosa de nivolumabe na dose de 3 mg por Kg de peso corporal a cada 2 semanas (453 pacientes) ou ipilimumabe em uma dose de 10 mg por Kg a cada 3 semanas para quatro doses e depois a cada 12 semanas (453 pacientes). Os pacientes foram tratados por um período de até um ano ou até a recorrência da doença, um relato de efeitos tóxicos inaceitáveis ou a retirada do consentimento. O desfecho primário foi a sobrevida livre de recorrência na população intencional. No seguimento mínimo de 18 meses, a taxa de 12 meses de sobrevida livre de recidiva foi de 70,5% (intervalo de confiança [IC] 95%, 66,1 a 74,5) no grupo nivolumabe e 60,8% (IC 95%, 56,0 a 65,2) no grupo ipilimumabe (razão de risco para recorrência da doença ou óbito, 0,65; 0,51 a 0,83, $P < 0,001$). Eventos adversos de grau 3 ou 4 relacionados ao tratamento foram relatados em 14,4% dos pacientes no grupo nivolumabe e em 45,9% daqueles no grupo do ipilimumabe; o tratamento foi descontinuado devido a qualquer evento adverso em



9,7% e 42,6% dos pacientes, respectivamente. Dois óbitos (0,4%) relacionados a efeitos tóxicos foram relatados no grupo de ipilimumabe mais de 100 dias após o tratamento. Os autores concluem que entre os pacientes submetidos à ressecção de melanoma estágio IIIB, IIIC ou IV, terapia adjuvante com nivolumabe resultou em sobrevida livre de recidiva significativamente mais longa e uma taxa mais baixa de eventos adversos de grau 3 ou 4 do que a terapia adjuvante com ipilimumabe.

Frank Stephen Hodi e cols em revisão após 4 anos sobre eficácia e segurança do estudo CheckMate 067 publicada no Lancet em 2018:

No seguimento mínimo de 48 meses a partir da data em que o paciente final foi incluído e randomizado, a sobrevida global mediana não foi alcançada (IC 95% 38.2 - não atingido) no grupo nivolumabe mais ipilimumabe, 36.9 meses (28.3 - não atingido) no grupo do nivolumabe e 19.9 meses (16.9–24.6) no grupo do ipilimumabe.

A taxa de risco de morte para a combinação versus ipilimumabe foi 0.54 (95% CI 0, 44–0.67; $p < 0.0001$) e para nivolumabe versus ipilimumabe foi 0.65 (0.53–0.79; $p < 0.0001$).

A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 11,5 meses (IC 95% 8,7-19) no grupo nivolumabe mais ipilimumabe, 6,9 meses (5 x 1 a 10 x 2) no grupo nivolumabe e 2,9 meses (2,8–3,2) no grupo do ipilimumabe.

A taxa de risco para sobrevida livre de progressão para a combinação versus ipilimumab foi de 0.42 (IC 95% 0,35–0,51; $p < 0.0001$) e para nivolumab versus ipilimumab foi 0.53 (0.44–0.64; $p < 0.0001$).

Os resultados dessa análise em 4 anos de acompanhamento mostram que um benefício duradouro e sustentado de sobrevida pode ser obtido com nivolumabe de



primeira linha mais ipilimumabe ou nivolumabe isolado em pacientes com melanoma avançado.

O **NICE** recomenda o nivolumabe para o tratamento do melanoma avançado irresssecável ou metastático em adultos, mas deixa questionamentos quanto o benefício a longo prazo e qual a melhor duração do tratamento com nivolumabe.

Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, CR Rossi e Mocellin S em uma revisão da Cochrane (2018) avaliaram os efeitos dos tratamentos sistêmicos em pessoas com melanoma cutâneo metastático através de 122 estudos.

Eles resumiram os resultados dos tratamentos de melanoma administrados sistemicamente, como quimioterapia convencional, bioquimioterapia, bem como novas classes de medicamentos, como inibidores do ponto de verificação imunológico (anticorpos monoclonais anti-CTLA4 e anti-PD1, que aumentam a atividade antitumoral do sistema imunológico), fármacos direcionados para pequenas moléculas (inibidores de BRAF, que são usados apenas para melanomas contendo mutações específicas do gene BRAF que promovem a progressão tumoral, e inibidores da MEK, que atuam na mesma via metabólica) e drogas anti-angiogênicas (que reduzem o suprimento de sangue para células cancerígenas). Em comparação com a quimioterapia convencional, vários tratamentos podem melhorar a sobrevida livre de progressão de pessoas com melanoma metastático. Estes incluem



bioquimioterapia (evidência de alta qualidade), anticorpos monoclonais anti-CTLA4 mais quimioterapia (evidência de qualidade moderada), **anticorpos monoclonais anti-PD1** (evidência de qualidade moderada), inibidores BRAF (evidência de alta qualidade), inibidores de MEK (moderada- evidência de qualidade) e drogas antiangiogênicas (evidência de qualidade moderada). Os **anticorpos monoclonais anti-PD1** melhoraram a sobrevida global dos pacientes em comparação com quimioterapia padrão (evidência de alta qualidade). No entanto, nenhuma diferença foi encontrada para o uso de uma combinação de vários agentes quimioterápicos (poliquimioterapia) nem levaram a melhora significativa da sobrevida global.

D. Em caso de resposta positiva ao quesito anterior, há registros quanto ao índice de cura?

Segundo a *American Cancer Society* a taxa de sobrevivência relativa em cinco anos para um paciente com melanoma com metástases à distância é de 23% embora outros fatores como idade, estado clínico geral entre outras condições que podem afetar a “chance de cura” não sejam levados em conta. Os estudos mostraram que mais da metade(53%) dos pacientes com melanoma avançado que receberam tratamento imunoterápico combinado(duas drogas) sobreviveram pelo menos quatro anos.



E. Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?

Segundo FDA os seguintes efeitos secundários são frequentes (podem ocorrer em mais de 30%) em doentes que usam nivolumabe: fadiga, linfocitopenia (glóbulos brancos baixos), sódio baixo, falta de ar, dor musculoesquelética, diminuição do apetite e tosse. Alguns efeitos secundários raros mas graves devido a droga alterar o sistema imune incluem: Pneumonite, Colite, Hepatite, Nefrite e Disfunção Renal, Alterações endocrinológicas como Hipo e Hipertireoidismo (em cerca de 10 a 20% dos pacientes) Imunomediados. Não há dados disponíveis no relatório médico anexo sobre contraindicação ao medicamento no caso em particular.

F. Existem outras drogas de efeitos similares?

Não existe droga similar ou genérica no país. As drogas nivolumabe (Opdivo®) e pembrolizumabe (Keytruda®) são medicamentos considerados imunoterápicos com ação anti PD-1.

G. A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

O medicamento nivolumabe (Opdivo®) tem registro ANVISA desde 2016 com o número 101800408. Não está incorporado ao SUS.



H. O medicamento é produzido/fornecido por empresa sediada no País ou depende de importação?

O medicamento nivolumabe (Opdivo®) é fabricado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company Bo. Tierras Nuevas, Rt 686 Km 2,3 Manati - Porto Rico – EUA e importado por: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo – SP CNPJ 56.998.982/0001-07. Tem venda sob prescrição médica e uso restrito a hospitais.

I. Qual o prazo necessário para o fornecimento em situações análogas à do presente feito?

O medicamento é fornecido por empresa sediada no país e encontrado em distribuidoras no Brasil. O prazo de compra e aquisição dependerá do orçamento e processo de compra do órgão responsável pelo processo. No Estado do CE a COASF - Coordenadoria de Assistência Farmacêutica e na Prefeitura de Fortaleza pela CELAF – Célula de Assistência Farmacêutica do Município.

J. Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao presente caso?

Entre os pacientes com melanoma metastático, em estágio IV como o caso em questão o tempo mediano de sobrevida estimado é em torno de 8 meses; menos de 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos desde o



diagnóstico, o prognóstico da doença metastática é reservado.

O medicamento não está incluído na lista da RENAME não consta em recomendação da CONITEC nem é disponibilizado pelo SUS. É aprovado para tratamento de melanoma metastático pela ANVISA desde 2016.

Não há atualização disponível do Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do Ministério da Saúde (2014) nem avaliação da CONITEC sobre o uso do nivolumabe no tratamento do melanoma.

O custo do tratamento mensal é estimado em R\$60.575,00 (sessenta mil quinhentos e setenta e cinco reais) e o tratamento anual em R\$726.900,00 (setecentos e vinte e seis mil e novecentos reais).

- K. **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.**

Os melanomas em estágio IV são difíceis de curar, pois já se espalharam para linfonodos distantes ou para outras áreas do corpo como no caso em questão, o fígado. Tumores de pele ou linfonodos aumentados que causam



sintomas podem ser removidos cirurgicamente ou tratados com radioterapia.

Metástases em órgãos internos às vezes são removidas, dependendo de quantas existem, onde estão e qual a probabilidade de causar sintomas. As metástases que causam sintomas, mas não podem ser removidas, podem ser tratadas com radiação, imunoterapia, terapia direcionada ou quimioterapia.

O quadro do paciente vem se agravando com piora clínica importante apesar de já ter se submetido a dois tratamentos com quimioterapia sem sucesso.

O tratamento de pacientes com melanoma disseminado mudou nos últimos anos, à medida que novas formas de imunoterapia e drogas direcionadas se mostraram mais eficazes que a quimioterapia.

A taxa de sobrevida historicamente baixa em pacientes com melanoma avançado começou a mudar desde 2011 com a aprovação do uso do **ipilimumabe** pelo FDA nos EUA embora a CONITEC em relatório de 2018 decidiu não incorporar o **ipilimumabe** para tratamento de pacientes com melanoma metastático com progressão após quimioterapia no âmbito do SUS.

O **nivolumabe** pode ser considerado no tratamento do paciente em questão onde existem evidências científicas de melhora da sobrevida pelo menos de quatro anos em mais da metade dos pacientes com melanoma avançado que receberam imunoterapia combinada.

3) Referências



Melanoma maligno cutâneo. Portaria SAS/MS nº 357, de 8 de abril de 2013.

Melanoma skin cancer.American Cancer Society.

<https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer.html>

Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde. 2014.

M. B. L. de Moraes, P. S. M. Vidal, D. R. Reis, F. A. dos Santos e R. A. dos Santos. Nota Técnica Nº 992/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS. Ministério da Saúde. 2018.

NOTA TÉCNICA Nº 2712/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED - Secretaria Executiva. ANVISA. *Atualizada em 15/04/2019.*

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.



Frank Stephen Hodi et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. Volume 19, ISSUE 11, P1480-1492, November 01, 2018.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 23-34

Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1345-1356

J. Weber et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824-35.

Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD011123. DOI: 10.1002/14651858.CD011123.pub2

MEDICATION GUIDE. OPDIVO® (nivolumab) Injection. FDA. March, 2019.

Opdivo®. Solução Injetável. 10 mg/mL. BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE. Versão final. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.



F. Stephen Hodi. Combination immunotherapy yields high survival rate in advanced melanoma. Dana-Faber Cancer Institute. October 22, 2018.

Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático
Relatório de recomendação CONITEC. nº 391 Outubro/2018

Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease. Technology appraisal guidance. Published: 23 January 2019. nice.org.uk/guidance/ta558

Wallace Breno Barbosa. Nivolumabe para o tratamento do melanoma. CCATES/UFMG. Belo Horizonte, 2017.

NOTA TÉCNICA Nº 199. NAT-JUS/CE