



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 462

Medicamento	X
Material	

**Solicitante:** Exmo. Sr. Juiz Carlos Augusto Gomes Correia

09ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0248961-45.2020.8.06.0001

**Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:**

03/09/2020

**Data do Parecer:** 04/09/2020

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	4
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	5
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	8
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	9
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	9
8. Custo do tratamento -----	9
9. Conclusões -----	10
10. Sobre as perguntas formuladas -----	11
11. Referências -----	13



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Avaliação tecnológica do uso de um inibidor de PD-1 (pembrolizumabe ou nivolumabe) para paciente com melanoma e metástases in-trânsito inoperáveis.

### 2) Considerações teóricas

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a cada ano são diagnosticados 132.000 novos casos de melanoma no mundo. Em 2018, um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele foram estimados no Brasil com, aproximadamente, 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste. Embora não esteja entre os tumores malignos com maior incidência, o melanoma é considerado o tipo mais agressivo de câncer de pele devido ao grande potencial de disseminação à distância e consequente elevada letalidade. O número de mortes pela doença no país tem aumentado progressivamente ao longo dos anos, com 1.794 óbitos em 2015, mais do que o dobro do número registrado duas décadas antes.

O tratamento do melanoma irresssecável e metastático tem como objetivo principal aumentar a sobrevida dos pacientes, considerando o balanço entre o controle de sintomas da doença e a ocorrência de eventos adversos da terapia e o consequente impacto na qualidade de vida. Historicamente, o tratamento da doença avançada baseou-se no uso de quimioterapia sistêmica, ainda que com respostas pobres e ausência de impacto na sobrevida dos pacientes. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno do Ministério da Saúde, publicadas em 2013, resumem o papel da quimioterapia no tratamento da doença:

*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 quimioterápicos antineoplásicos mais comumente estudados são dacarbazina, temozolomida, (...) nitrosureias, os análogos da platina e os agentes com ação nos microtúbulos (alcaloides da vinca e taxanos). (...) A dacarbazina é o quimioterápico mais amplamente utilizado no tratamento de melanoma metastático. (...) em estudos atuais, as taxas de resposta situam-se em torno de 5%-12%. Infelizmente, a maioria das respostas, tanto de dacarbazina como de seu análogo oral, a temozolamida, é transitória, e apenas 1%-2% dos pacientes obtêm uma resposta de longo prazo à quimioterapia. (...) Alguns pacientes obtêm melhora dos sintomas, mas não há um único estudo randomizado que mostre melhores resultados em termos de sobrevida global. Desta forma, nenhum medicamento ou combinação de medicamentos comercializados no Brasil comprovadamente aumentaram as taxas de sobrevida global por melanoma metastático, embora a palição de sintomas com respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência possam ser atingidos. Dos medicamentos disponíveis, nenhum tratamento demonstrou ser mais eficaz e custoefetivo (...) do que a dacarbazina, (...) recomendando-se, portanto, nestas Diretrizes, seu uso em pacientes com condições clínicas de tolerar a quimioterapia como primeira linha de tratamento sistêmico.*

Desde a publicação das diretrizes de tratamento do melanoma do Ministério da Saúde de 2013, novos antineoplásicos vieram a mudar de forma significativa os



resultados do tratamento da doença. Dentre os agentes estudados, ganharam espaço na prática clínica as terapias-alvo (inibidores de BRAF e inibidores da MEK) e as imunoterapias anti-CTLA-4, como o ipilimumabe, e anti-PD-1, como nivolumabe e pembrolizumabe.

### 3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

A imunoterapia atua no sistema imunológico bloqueando mecanismos que inibem a ativação das células T. A ativação das células T pode ser inibida pela molécula CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein*) e pela proteína programada para morte celular (PD-1) com os seus ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos em tecidos periféricos e nos tecidos tumorais malignos. O ipilimumabe atua bloqueando a CTLA-4, enquanto o nivolumabe e o pembrolizumabe bloqueiam a interação do receptor PD-1 com seus ligantes PD-L1 e PD-L2.

O estudo Checkmate-066 foi um estudo clínico randomizado duplo-cego que avaliou a eficácia e a segurança do nivolumabe em comparação à dacarbazina para tratamento do melanoma irresssecável e metastático em 418 pacientes de centros da Europa, Israel, Austrália, Canadá e América do Sul. O nivolumabe apresentou HR para sobrevida livre de progressão de 0,43 (IC 95% 0,34-0,56) em relação à dacarbazina, com mediana de 5,1 meses (IC 95% 3,5-10,8) versus 2,2 meses (IC 95% 2,1-2,4), respectivamente. O HR para sobrevida global do nivolumabe em comparação à dacarbazina foi de 0,42 (IC 99% 0,25-0,73), com taxa de sobrevida em três anos de 51% e 21%, respectivamente. A incidência de eventos adversos graus 3 e 4 foi menor no grupo do nivolumabe do que no grupo da dacarbazina (11,7% vs. 17,6%, respectivamente). Os eventos adversos mais comuns relacionados ao nivolumabe foram fadiga (19,9%), prurido (17%) e náuseas (16,5%).

O estudo KEYNOTE-006 randomizou 834 pacientes com melanoma avançado para tratamento com pembrolizumabe ou ipilimumabe. A sobrevida mediana foi de 32,7 meses no braço tratado com o anti-PD1 e 15,9 meses no braço ipilimumabe (HR



0,73, IC 95% 0,61-0,88). A sobrevida global em 5 anos no grupo experimental foi de 39%.

Diversas agências de avaliação de tecnologia de sistemas de saúde socializados avaliaram a incorporação de agentes anti-PD1 no tratamento do melanoma avançado. A agência britânica *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), a canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e a escocesa *Scottish Medicines Consortium* passaram a recomendar o emprego do nivolumabe e do pembrolizumabe para o manejo da doença a partir de 2015.

#### 4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	Opdivo®
Princípio ativo	Nivolumabe
Registro ANVISA	101800408
Vencimento do registro	04/2026
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	Solução injetável de 40 mg ou 100 mg
Laboratório	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático): indicado em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe</u></li> <li>• Tratamento Adjuvante de Melanoma: indicado para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos ou doença metastática completamente ressecada.</li> <li>• Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas: indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) 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</li> </ul>

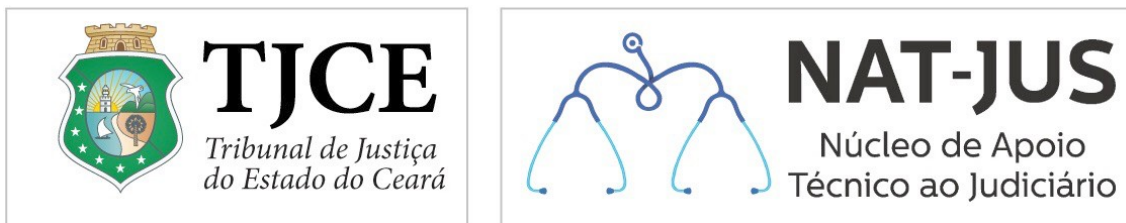


e anti-ALK antes de receber OPDIVO.

- **Carcinoma de Células Renais Avançado:** indicado para o tratamento de carcinoma de células renais (CCR) avançado após terapia antiangiogênica prévia; em combinação com ipilimumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável).
- **Linfoma de Hodgkin Clássico:** indicado para o tratamento de pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico em recidiva ou refratário após transplante autólogo de células-tronco seguido de tratamento com brentuximabe vedotina.
- **Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço:** indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina.
- **Carcinoma Urotelial:** indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado irressecável ou metastático após terapia prévia à base de platina.

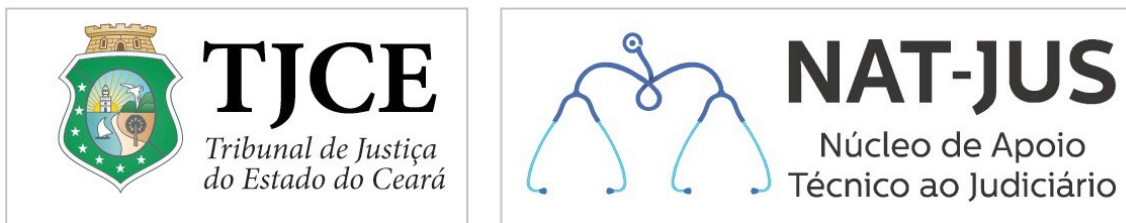
\*<https://consultas.anvisa.gov.br> (Acesso 04 set 2020)

Nome comercial	Keytruda®
Princípio ativo	Pembrolizumabe
Registro ANVISA	100290196
Vencimento do registro	10/2026
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	Solução injetável de 100 mg
Laboratório	Merck Sharp & Dohme
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Melanoma: KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irressecável;</u> KEYTRUDA® como monoterapia, é indicado para o tratamento adjuvante em adultos com melanoma com</li> </ul>



envolvimento de linfonodos, que tenham sido submetidos a ressecção cirúrgica completa.

- Câncer de pulmão de células não pequenas: KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é indicado em combinação com quimioterapia a base de platina e pemetrexede para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso, metastático e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK; KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é indicado em combinação com carboplatina e paclitaxel ou paclitaxel (ligado à albumina) para tratamento de primeira linha em pacientes com CPCNP escamoso e metastático; KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP não tratado anteriormente, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT)  $\geq 1\%$ , conforme determinado por exame validado e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, e que estejam: em estágio III, quando os pacientes não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva, ou metastático; KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP em estadió avançado, cujos tumores expressam PD-L1, com PPT  $\geq 1\%$ , conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido quimioterapia à base de platina. Pacientes com alterações genômicas de tumor EGFR ou ALK devem ter recebido tratamento prévio para essas alterações antes de serem tratados com KEYTRUDA®.
- Carcinoma urotelial: KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que tenham apresentado progressão da doença durante ou após a quimioterapia contendo platina ou dentro de 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina; KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não elegíveis à quimioterapia à base de cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC)  $\geq 10$ , conforme



determinado por exame validado.

- Câncer gástrico: KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático com expressão de PD-L1 (pontuação positiva combinada (PPC) > 1) conforme determinado por exame validado, com progressão da doença em ou após duas ou mais linhas de terapias anteriores incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina e platina e, se apropriado, terapias-alvo HER2/neu.
- Linfoma de Hodgkin Clássico: KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado após 3 ou mais linhas de terapias anteriores.
- Carcinoma de células renais: KEYTRUDA®, em combinação com axitinibe, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de células renais (RCC) avançado ou metastático.
- Câncer de cabeça e pescoço: KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irressecável ou recorrente e que possuam expressão de PD-L1 (pontuação positiva combinada (PPC) > 1); KEYTRUDA®, em combinação com quimioterapia a base de platina e 5-fluorouracil (5-FU), é indicado para tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irressecável ou recorrente.
- Câncer esofágico: KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer esofágico localmente avançado e recorrente ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC)  $\geq$  10, conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido uma linha anterior de terapia sistêmica.





**5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)**

A portaria nº 23, de 4 de agosto de 2020, tornou pública a decisão de incorporar a classe anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático, conforme o modelo da assistência oncológica, no âmbito do SUS.

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

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno do Ministério da Saúde foram publicadas em 2013 e não receberam atualizações desde então. Portanto, não incorporaram o uso dos agentes anti-PD1, cujos estudos clínicos de referência são mais recentes. Sugerem como tratamento preferencial o uso de quimioterapia com dacarbazina, agente associada a sobrevida em longo prazo inferior a 10%. Em contraste, a CONITEC publicou em 2020 a decisão de adicionar nivolumabe e pembrolizumabe ao arsenal terapêutico contra o melanoma disponível no SUS (vide itens 2 e 5).

**7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

O SUS disponibiliza o seguinte procedimento de quimioterapia para o melanoma avançado:

**QUIMIOTERAPIA PALIATIVA - ADULTO**

03.04.02.023-0- Quimioterapia paliativa do melanoma maligno (doença metastática, recidivada ou loco-regional avançada).

O código citado remunera ao serviço de oncologia R\$ 1.080,00 por mês de tratamento. O valor é suficiente para a disponibilização de alguns agentes quimioterápicos convencionais, como a dacarbazina, considerada o tratamento de eleição segundo o



PCDT do Ministério da Saúde de 2013. Agentes mais novos, como ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe e trametinibe, têm custo mais elevado e não são acessíveis pelo SUS. Nivolumabe e pembrolizumabe não constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

## 8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 04/09/2020. Os custos são calculados a partir da dose recomendada pelo médico assistente.

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento anual <sup>§</sup>
	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
<b>Pembrolizumabe</b>					
<b>KEYTRUDA 100 mg</b> 100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	12.468,21	-	9.963,35	28.862,08	<b>346.345,02</b>

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento anual <sup>§</sup>
	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
<b>Nivolumabe</b>					
<b>OPDIVO 100 mg</b> 100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	6.926,77		5.535,19	24.051,71	288.620,62
<b>OPDIVO 40 mg</b> 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 M	2.770,71		2.214,08	4.810,35	57.724,22
<b>Total</b>				28.862,06	<b>346.344,84</b>

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

\*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora. NA Não se aplica



## 9) Conclusões

A parte autora é portadora de melanoma com metástases in-trânsito inoperáveis. É uma condição grave e que traz risco de óbito em curto prazo. O tratamento oferecido pelo SUS é quimioterapia convencional, preferencialmente com dacarbazina, e está associado a sobrevida mediana de 8 meses e sobrevida em 5 anos inferior a 10%. Tanto o pembrolizumabe quanto o nivolumabe aumentam a sobrevida em 5 anos para aproximadamente 40%, com toxicidade manejável. Os agentes fazem parte das recomendações das diversas diretrizes internacionais de tratamento do melanoma e tiveram seu uso indicado por agências de avaliação de tecnologia da saúde na Inglaterra, Escócia e Canadá, além da CONITEC no Brasil. O custo do tratamento anual com qualquer dos agentes é muito elevado, estimado em R\$ 346.344,00. Apesar de recentemente recomendados pela CONITEC, não são agentes disponibilizados pelo SUS.

## 10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

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

O SUS fornece agentes quimioterápicos convencionais, como a dacarbazina.

**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?**

Sim, é indicado e eficiente. Sim, pode ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente.



**c. Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?**

Sim, há estudos randomizados controlados de alta qualidade científica.

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

Ambos os agentes são contraindicados para pacientes com hipersensibilidade grave ao medicamento ou a qualquer um de seus ingredientes inativos. Não há evidência de contraindicação para o caso do autor.

**e. Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?**

Sim, o ipilimumabe é outra droga adequada, ainda que de menor eficácia. A depender do perfil molecular da neoplasia, cuja resultado não foi reportado pelo médico assistente, agentes-alvo inibidores de BRAF e MEK também poderiam ser alternativas. Contudo, assim como os medicamentos solicitados pela parte autora, nenhum dos agentes antineoplásicos citados é disponível no SUS.

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

Sim, ambos os medicamentos são aprovados pela ANVISA. A incorporação dos dois medicamentos ao SUS foi recomendada pela CONITEC, mas os agentes seguem indisponíveis no sistema público de saúde.

**g. Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?**

Apenas um dos medicamentos é necessário, o nivolumabe ou o pembrolizumabe. Não há evidência de superioridade de um agente em relação ao outro. Em caso de acesso ao medicamento, não há evidência de que a manutenção do tratamento por tempo indefinido traga ganho adicional em relação ao uso durante o tempo limite de dois anos. Portanto, seria possível determinar um tempo máximo de fornecimento do antineoplásico.



**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.**

É possível dizer que os agentes citados têm um impacto maiúsculo nos resultados do tratamento. Em resumo, a sobrevida em cinco anos é menor que 10% com o tratamento fornecido pelo SUS e aumenta para aproximadamente 40% com um dos medicamentos solicitados. Por outro lado, são medicamentos de custo muito elevado. O benefício fez com que a CONITEC recomendasse a incorporação dos antineoplásicos ao SUS.

## 11) Referências

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: <  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GO\\_V\\_2019-07-01.pdf/06829ca3-e7ab-4412-9d6e-f57d9075c298](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GO_V_2019-07-01.pdf/06829ca3-e7ab-4412-9d6e-f57d9075c298) >. Acesso em 04 de setembro de 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: <  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2019-07-01.pdf/d3cffaba-8cc5-49b2-a3c4-b0230686a975](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-07-01.pdf/d3cffaba-8cc5-49b2-a3c4-b0230686a975)>. Acesso em 04 de setembro de 2020.

Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239-1251.



Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-330.

Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. 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 [published correction appears in *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):271]. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):187-194.