

Data: 20/01/2014

NOTA TÉCNICA 07/2014

Solicitante Dr. Henrique Mendonça Schwartzman

Juiz de Direito

2ª Vara Cível da Comarca de Itabira - MG

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Processo número: 0317.14.000164-3

TEMA: IPILIMUMABE NO TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA DO MELANOMA MALIGNO METASTÁTICO

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	3
1.1. CONTEXTO	3
1.2. CONCLUSÕES	3
2. RECOMENDAÇÃO	4
3. CONTEXTO(3).....	6
3.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(4)	7
3.2. PREÇO(5)	8
4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA(1,3,6,7)	9
5. CONCLUSÕES	12
6. REFERÊNCIAS.....	13

INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS

“Trata-se de Ação Civil Pública com pedido de antecipação de tutela ajuizada pelo Ministério Público do Estado de Minas Gerais contra o Estado de Minas Gerais. O autor alega que o Sr. J. é portador de “melanoma maligno estadio IV- acometimento inicial em região sacral esquerda e agora com metástases em região poplíteia esquerda, implantes cutâneos em coxa esquerda; nódulos pulmonares e linfonodos abdominais. Paciente já realizou tratamento cirúrgico com ressecção da lesão tumoral inicial e linfadenectomia inguinal esquerda em 2011. E devido à recidiva tumoral em 2013 fez quimioterapia paliativa com esquema com droga DTIC- DACARBAZINA com resposta pobre”. Foi-lhe prescrito o medicamento Ipilimumabe/Yervoy, devendo fazer uso de 4 doses de 190mg cada.

Aduz que o medicamento em questão não é fornecido pelo CACON (Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia), mesmo estando devidamente cadastrado e com prescrição da médica do SUS. O fornecimento, de igual modo, foi negado pelo SUS.”

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. CONTEXTO

O melanoma maligno, simplesmente chamado de melanoma é, entre as neoplasias de pele, o de pior prognóstico. O câncer surge 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 preexistentes. Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas.

Para pacientes que se apresentam com doença ainda localizada (não metastática) o número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para avaliação da evolução e da chance de cura. Para aqueles com doença avançada, as principais variáveis de significado prognóstico são número de metástases locais e sítio de acometimento das metástases, mas infelizmente esses casos em quase sua totalidade são incuráveis. As metástases sistêmicas implicam um prognóstico reservado, com sobrevida média de 6-9 meses após o reconhecimento da disseminação metastática. Apesar dos avanços da quimioterapia, inclusive da imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma avançado permanece com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado.

1.2. CONCLUSÕES

1. A eficácia da substância

Em um estudo para tratamento de primeira linha (pacientes nunca submetidos a quimioterapia), a adição de ipilimumabe à dacarbazina (um quimioterápico) estendeu a mediana de sobrevida em dois meses. O ipilimumabe foi usado em dose de 100 mg/kg de peso. Os 502 pacientes foram separados aleatoriamente em dois grupos: um para receber dacarbazina com ipilimumabe e outro para receber dacarbazina com placebo. O tratamento foi administrado a

cada três semanas por 12 semanas. A sobrevida foi 11,2 meses no grupo tratado com ipilimumabe versus 9,1 meses no grupo placebo. Esse ganho não é absoluto. Apenas um em cada quatro pacientes vai se beneficiar com dois meses a mais de sobrevida. Eventos adversos muito graves ocorreram em 56,3% dos pacientes que usaram ipilimumabe versus 27,5% naqueles que usaram placebo.

Outro estudo avaliou o papel do ipilimumabe após falha terapêutica com agente quimioterápico. O estudo tem limitações metodológicas consideráveis. Os seus resultados mostram benefício do ipilimumabe, que foi capaz de aumentar a sobrevida dos pacientes em 4 meses, em relação ao tratamento com placebo associado a um complexo protéico (denominado GP100). O uso do ipilimumabe associa-se a um risco alto de eventos adversos graves.

2. RECOMENDAÇÃO

- Considerando o relatório do médico assistente que afirma se tratar de paciente com doença avançada e de prognóstico ruim, com recidiva após quimioterapia com dacarbazina.
- Considerando o ganho marginal de sobrevida (4 meses) alcançado com o uso de ipilimumabe em um estudo com muitas falhas metodológicas, que o comparou com placebo em pacientes com progressão após quimioterapia.
- Considerando o elevado grau de intoxicações graves diretamente relacionadas ao uso do medicamento;
- Considerando o elevado custo (baixíssima relação custo efetividade)

O NATS, em concordância com as recomendações do Ministério da Saúde, não recomenda o uso do ipilimumabe (anticorpo monoclonal anti-CTLA-4) para pacientes com melanoma disseminado. Enfatizamos aqui a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e

**autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais
fúteis. (PORTARIA Nº 2.439/GM DE 8 DE DEZEMBRO DE 2005)**

3. CONTEXTO(3)

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 proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas.

O tumor apresenta uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática. Quando não diagnosticado e, portanto, não tratado no início, o tumor tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, com progressiva alteração de suas cores e formas originais. Mais tarde, há ulceração, sangramento ou sintomas como prurido, dor ou inflamação.

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.

Importante fator de risco para o desenvolvimento de melanoma são os fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, indivíduos que apresentam pele, cabelos e olhos claros e se queimam facilmente ao invés de se bronzear. Outros fatores de risco são presença de lesões pigmentadas, como efélides, nevos atípicos ou grande número de nevos comuns (mais de 50), exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância), uso de camas de bronzamento e melanoma cutâneo prévio. História familiar positiva tanto para

melanoma como para múltiplos nevos atípicos também é fator relevante. Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado de 60%-90% para essa neoplasia.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, para 2012 foram estimados 6.230 novos casos de melanoma cutâneo no Brasil, sendo 3.170 em homens e 3.060 em mulheres. O número de mortes registrado em 2008 foi de 1.311, sendo 754 homens e 557 mulheres ([http:// tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.df](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.df)).

Nos últimos anos, principalmente devido à detecção precoce, houve melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma. A sobrevida média mundial estimada em 5 anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. O melanoma geralmente tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, quando diagnosticado em estadio inicial, razão por que a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.

Para pacientes que se apresentam com doença ainda localizada (não metastática) o número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para a chance de cura. Para aqueles com doença avançada, as principais variáveis de significado prognóstico são número de metástases locais e sítio de acometimento das metástases, mas infelizmente esses casos, em sua quase totalidade, são incuráveis. As metástases sistêmicas implicam um prognóstico reservado, com sobrevida média de 6-9 meses após o reconhecimento da disseminação metastática. Apesar dos avanços da quimioterapia, inclusive da imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma avançado permanece com limitações e o prognóstico da doença metastática é reservado.

3.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Princípio Ativo: IPILIMUMABE

Nome de marca: YERVOY®

Registro na Anvisa

Este medicamento possui registro na ANVISA para uso em pacientes que já se submeteram a quimioterapia anterior.²

Registro: 101800402 – vencimento 06/2017

Fabricante: Bristol-Myers Squibb

Apresentação: solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 5 mg/ml. É apresentado em frascos para uso único de 10 ml (50 mg) e 40 ml (200 mg).

Princípio de ação:

O CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) é um regulador negativo da ativação de células T. Ipilimumabe é um potencializador de células T que bloqueia especificamente o sinal inibitório de CTLA-4, resultando na ativação de célula T, proliferação e infiltração de linfócitos nos tumores, levando à morte celular tumoral. O mecanismo de ação de ipilimumabe é indireto, aumentando a resposta imunológica mediada por células T.

Indicação de bula:

YERVOY® (ipilimumabe) é indicado para o tratamento de melanoma metastático ou inoperável em pacientes adultos que receberam terapia anterior

3.2. PREÇO

Custo do tratamento com ipilimumabe⁵

De acordo com a dose planejada pelo médico do solicitante (04 ampolas de 200 mg) o custo total do tratamento seria de R\$ 254.402,76 (duzentos e cinquenta e quatro mil, quatrocentos e dois reais e setenta e seis centavos).

Produto	Apresentação	Preço
YERVOY	200 MG SOL INJ INC CT 1 FA VD INC X	R\$63.600,69

	40 ML	
--	-------	--

Da sua disponibilização pelo Estado de Minas Gerais

O medicamento ipilimumabe não está disponível pelo SUS.

4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA ^{1,3,6,7}

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 historicamente não efetiva no aumento da sobrevida global desses pacientes. A palição de sintomas e o aumento do tempo para recorrência podem ser atingidos com alguns medicamentos e talvez possam beneficiar alguns pacientes cuidadosamente selecionados.

Os quimioterápicos antineoplásicos mais comumente estudados são dacarbazina, temozolamida (análogo da imidazotetrazina estrutural e funcionalmente semelhante a dacarbazina), nitrosureias, os análogos da platina e os agentes com ação nos microtúbulos (alcaloides da vinca e taxanos). As taxas de resposta são semelhantes, e os efeitos colaterais e a tolerância ao tratamento variam de acordo com o medicamento escolhido.

A dacarbazina é o quimioterápico mais amplamente utilizado no tratamento de melanoma metastático. Foi originalmente relatado que este fármaco produziria respostas objetivas em até um quarto dos pacientes; porém, em estudos atuais, as taxas de resposta situam-se em torno de 5%-12%. Infelizmente, a maioria das respostas, tanto relacionadas à dacarbazina como ao seu análogo oral, a temozolamida, é transitória, e apenas 1%-2% dos pacientes obtêm resposta de longo prazo à quimioterapia. A fotemustina, em estudo comparativo com a dacarbazina, mostrou-se equivalente (se não superior, mas o estudo tem poder estatístico reduzido) em termos de eficácia e sobrevida. Infelizmente a evolução dos resultados com a quimioterapia tem sido parca e os resultados com os tratamentos tradicionais são muito insuficientes tanto no aumento de sobrevida quanto na melhoria da qualidade de vida.

Em 2011 Robert et al, publicaram um ensaio clínico randomizado comparando os resultados quanto a sobrevida global proporcionado pelo uso de ipilimumabe em associação com dacarbazina em comparação com dacarbazina + placebo no tratamento de primeira linha de pacientes portadores de melanoma metastático.¹ O ipilimumabe foi usado em dose de 100 mg/kg de peso. Foram incluídos 502 pacientes, que foram separados aleatoriamente em dois grupos: um para receber dacarbazina com ipilimumabe e outro para receber dacarbazina com placebo. O tratamento foi administrado a cada três semanas, durante 12 semanas. **A sobrevida foi 11,2 meses no grupo tratado com dacarbazina mais ipilimumabe versus 9,1 meses no grupo que recebeu dacarbazina mais placebo. Esse ganho não é absoluto. Apenas um em cada quatro pacientes vai se beneficiar com dois meses a mais de sobrevida. Eventos adversos muito graves ocorreram em 56,3% dos pacientes que usaram ipilimumabe versus 27,5% naqueles que usaram placebo.**

Outro estudo, publicado em 2010, incluiu 676 pacientes com melanoma não ressecável ou metastático que haviam manifestado progressão da doença após terem recebido quimioterapia.⁶ Estes pacientes foram randomizados (separados de forma aleatória) para receberem um dos três seguintes esquemas de tratamento, a cada três semanas:

- ipilimumabe (3mg/kg) + GP 100
- ipilimumabe (3mg/kg) + placebo
- GP 100 + placebo

O composto denominado GP100 é uma mistura de peptídeos, que não pode ser considerado um placebo.

Foi observado que a sobrevida dos pacientes que usaram ipilimumabe (3mg/kg) associado ao GP100 foi de 9,95 meses; a sobrevida do grupo que usou ipilimumabe + placebo foi 10,1 meses e a sobrevida do grupo que usou GP 100 + placebo foi de 6,4 meses. A diferença entre a sobrevida dos grupos que usaram ipilimumabe para o grupo que não usou foi de aproximadamente quatro meses. Esta diferença, embora

estatisticamente significativa, pode ser contestada em função de várias falhas na metodologia do estudo. Não é também uma diferença absoluta, que beneficie todos os portadores de melanoma metastático resistente a quimioterapia que recebem o ipilimumabe. Ou seja, é necessário tratar cinco pacientes com ipilimumabe para que um deles tenha um ganho adicional de sobrevida de quase quatro meses.

Apesar de nesta situação a dose de ipilimumabe empregada ter sido bem menor que a dose utilizada no estudo que testou o ipilimumabe como primeira linha (3mg/kg versus 100mg/kg de peso corporal) **a incidência de eventos adversos graves foi muito alta, tendo ocorrido dez óbitos provocados pelos efeitos colaterais induzidos pelo ipilimumabe.**

A diferença entre as doses da medicação utilizada nos estudos (o estudo de primeira linha com a dose de 100mg/kg de peso corporal e no estudo de tratamento de segunda linha, 3mg/kg de peso corporal) mostra incertezas quanto à aplicabilidade do tratamento e sua eficácia e segurança. **Isso explica porque o medicamento não tem aprovação da ANVISA para uso em pacientes que ainda não se submeteram à quimioterapia.**

Em uma avaliação crítica desse ensaio terapêutico sobre o uso de ipilimumabe no melanoma metastático, a conclusão foi que o uso dessa medicação não deve ser realizado fora do contexto de um estudo clínico randomizado para que se conheça melhor o benefício e as toxidades do tratamento.⁷

Finalmente, dos medicamentos disponíveis, de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde³ publicado em abril de 2013, nenhum tratamento demonstrou ser mais eficaz e custo efetivo em ensaios clínicos randomizados ou em metanálises do que a dacarbazina (250 mg/m² de D1-D5 ou 1.000 mg/m² no D1 a cada 3 semanas, por via intravenosa, por 4-6 ciclos) no tratamento de primeira linha. Porém, a conduta para pacientes com doença disseminada com progressão da doença após uso da dacarbazina (segunda linha) é um problema ainda mais difícil. Novas

abordagens terapêuticas estão sendo pesquisados, principalmente alvos moleculares específicos que têm sido identificados em melanomas.

5 CONCLUSÕES

Os dois estudos que avaliaram o ipilimumabe no tratamento do melanoma metastático, seja como tratamento de primeira linha ou de segunda linha, tem falhas de metodologia que comprometem seriamente a qualidade da evidência por eles provida. Os arranjos feitos durante o andamento dos estudos tendem a favorecer artificialmente o ipilimumabe e, mesmo assim, os resultados favoráveis a este medicamento são muito pouco relevantes do ponto de vista clínico, uma vez que mostraram ganhos de sobrevida marginais associados a uma alta incidência de eventos adversos graves, com risco de morte e sério comprometimento da qualidade da sobrevida.

Recomendação

- Considerando o relatório do médico assistente com informações que permitem classificar o caso como de doença grave, avançada e, portanto, com prognóstico ruim,
- Considerando a incerteza (devido aos erros metodológicos) do ganho de sobrevida de pouco mais de três meses, evidenciado pelo uso do ipilimumabe em comparação com placebo no tratamento de segunda linha do melanoma metastático,
- Considerando o risco alto de efeitos adversos graves, inclusive com elevada taxa de mortalidade diretamente relacionada ao uso do medicamento,
- Considerando o elevado custo (baixíssima relação custo efetividade)

O NATS, em concordância com as recomendações do Ministério da Saúde, não recomenda o uso do ipilimumabe para pacientes com melanoma disseminado. Enfatizamos aqui a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo, com objetivo de garantir a

melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis. (PORTARIA Nº 2.439/GM DE 8 DE DEZEMBRO DE 2005)

5. REFERÊNCIAS

1. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M D JW, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517–26.
2. Registro na Anvisa Ipilimumabe. Available from: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp
3. PORTARIA Nº 357, DE 8 DE ABRIL DE 2013, Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html
4. Bula Ipilimumabe. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3964082013&pIdAnexo=1616775
5. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva [Internet]. 2012. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b60456804f79d6ffaeb4ff9a71dcc661/LISTA+CONFORMIDADE_2013-04-30.pdf?MOD=AJPERES
6. Hodi FS et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010;363 (8):711-723
7. Ipilimumab.Immunostimulant; more assessment needed. *Prescrire International* 2012;32 (340):98-100