

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
07/08/2018	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Existem poucas opções terapêutica disponíveis para tratamento do melanoma mestastático 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
07/08/2018	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Trata-se de excelente opção para pacientes com melanoma metastático baseado em estudos fase III internacionais.Já em uso na rede privada. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
20/08/2018	Profissional de saúde	1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/08/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Conforme salientado no relatório, o melanoma é uma neoplasia que encerra elevado potencial de recidiva e disseminação à distância. A incidência do melanoma cutâneo apresenta a maior taxa de crescimento entre os tumores sólidos, com cerca de 160.000 novos casos por ano, com 48.000 mortes ao redor do mundo. Ainda que a maior parte dos casos seja prognosticada em etapas iniciais da doença, passíveis de cura cirúrgica, uma proporção significativa apresenta doença locorregional ou à distância ao diagnóstico. Nesse cenário, se não tratado, associa-se a prognóstico adverso, com mediana de sobrevida global variando de 6-9 meses com base em dados históricos. Para pacientes não passíveis de tratamento cirúrgico, o tratamento dispensado aos pacientes atendidos através do SUS é a dacarbazina. Trata-se de um alquilante de uso endovenoso de eficácia limitada, e com questionável impacto em sobrevida. A dacarbazina resulta em taxas de resposta objetiva inferiores a 15%, e o prolongamento da sobrevida global jamais foi demonstrado em estudos randomizados. Ao longo dos últimos anos, assistimos à uma evolução sem precedentes no tratamento de pacientes com melanoma avançado, com ganhos em sobrevida e taxa de resposta observados com agentes anti-CTLA-4 (ipilimumabe), anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) e terapias-alvo anti-BRAF/MEK (dabrafenibe/trametinibe e vemurafenibe/cobimetinibe). Todos esses tratamentos encontra-se registrados para uso junto à ANVISA, porém inacessíveis aos pacientes tratados através do SUS. Como resultado, a proporção de pacientes vivos em 12 meses e 60 meses saltou de aproximadamente 25% e 15% para 70% e 34%, respectivamente. Comentários adicionais no campo "Evidências Clínicas" abaixo. Frente a tamanhos avanços e limitações de tratamento ainda vigentes, a reavaliação de novas tecnologias para tratamento de pacientes com melanoma avançado faz-se mandatória. No relatório progresso, lê-se " Dessa forma, decidiu-se que a matéria ficaria suspensa até que as informações adicionais necessárias pudessem ser recuperadas e sistematizadas para rerepresentação.", e informações adicionais da eficácia de agentes além do ipilimumabe está sumarizadas abaixo.</p> <p>2ª - Sim, Além das evidências apresentadas pelo demandante e incluídas no relatório final, no qual se lê " é possível concluir que ipilimumabe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com melanoma metastático, independente de tratamentos prévios. Essa conclusão é baseada em dois ensaios clínicos randomizados, duplocegos e controlados, com risco de viés baixo a moderado. O desfecho de eficácia mais significativo foi o aumento da sobrevida global e os efeitos adversos foram mais comuns com o uso da medicação, especialmente aqueles relacionados à ativação imune", convém salientar que novos tratamentos foram registrados junto à ANVISA, com eficácia superior à do ipilimumabe - marcadamente, os agentes anti-PD-1 nivolumabe e pembrolizumabe. Em diferentes estudos randomizados, tanto nivolumabe quanto pembrolizumabe em monoterapia resultaram em taxas de resposta de 32% a 40% e impacto em sobrevida quando comparados ao ipilimumabe ou à quimioterapia, tanto em pacientes com melanoma avançado sem tratamento prévio quanto após ipilimumabe. Referências adicionais: N Engl J Med 372:2521, 2015 [PMID 25891173] // Lancet Oncol 16:375, 2015 [PMID 25795410] // N Engl J Med 372:320, 2015 [PMID 25399552] // Lancet 384:1109, 2014 [PMID 25034862] A eficácia do nivolumabe em primeira linha e após tratamentos prévios foi avaliada em dois estudos randomizados. No estudo CheckMate 066, pacientes sem tratamentos prévios nos quais a pesquisa de mutação do gene BRAF foi negativa (n = 418) foram randomizados</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>paranivolumabe na dose previamente descrita ou dacarbazina 1.000 mg/m² a cada 21 dias até progressão de doença, com uso concomitante de placebo em ambos os braços. O uso de nivolumabe se associou a maior proporção de pacientes vivos em 1 ano (72,9% vs. 42,1%; HR = 0,42; p < 0,001) e ganho expressivo em taxa de resposta (40% vs. 13,9%; OR = 4,06; p < 0,001), além de menor incidência de eventos adversos graus 3 e 4 (11,7% vs. 17,6%). No estudo CheckMate 037, que incluiu pacientes previamente tratados com ipilimumabe, no caso de presença de mutação do gene BRAF, também um inibidor do BRAF, o uso do nivolumabe resultou em maior taxa de resposta (desfecho primário do estudo) quando comparado à quimioterapia citotóxica (taxa de resposta objetiva 31,7% vs. 10,6%); dados de sobrevida global desse estudo ainda eram imaturos quando da publicação inicial. Por sua vez, o agente anti-PD1 pembrolizumabe resultou em desfechos superiores quando comparado ao ipilimumabe ou à quimioterapia citotóxica em diferentes estudos randomizados. No estudo KEYNOTE-006, pacientes sem uso prévio de bloqueadores de co-receptores imunes foram randomizados para pembrolizumabe nas doses de 10 mg/kg a cada 2 semanas, 10 mg/kg a cada 3 semanas ou ipilimumabe 3 mg/kg por 4 doses; as proporções estimadas de pacientes vivos em 12 meses foram 74,1%, 68,4% e 58,2%, respectivamente (HR = 0,63; p = 0,0005 para pembrolizumabe a cada 2 semanas versus ipilimumabe; HR = 0,69; p = 0,0036 para pembrolizumabe a cada 3 semanas versus ipilimumabe). O pembrolizumabe também demonstrou sobrevida livre de progressão e taxa de resposta superiores à quimioterapia citotóxica no estudo randomizado KEYNOTE-002, que incluiu pacientes previamente tratados com ipilimumabe e, no caso de presença de mutação do gene do BRAF, também um inibidor do BRAF e/ou inibidor do MEK. Mais recentemente, a combinação de ipilimumabe e nivolumabe se mostrou extremamente ativa (taxa de resposta superior a 50%) em diferentes estudos e superior a ipilimumabe em monoterapia, porém o impacto em sobrevida global com uso de terapia combinada versus agentes anti-PD-1 em monoterapia ainda é incerto. Referências adicionais: N Engl J Med 373(1):23, 2015 [PMID 26027431] // N Engl J Med 372(21):2006, 2015 [PMID 25891304]</p> <p>3ª - Sim, Convém salientar que os modelos utilizados utilizaram "seguimento" após a 4ª dose pois esse é regime aprovado de administração desse medicamento - isso é, procede-se com observação exclusiva após a 4ª dose (indução) do ipilimumabe.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/08/2018	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Conforme salientado no relatório, o melanoma é uma neoplasia que encerra elevado potencial de recidiva e disseminação à distância. A incidência do melanoma cutâneo apresenta a maior taxa de crescimento entre os tumores sólidos, com cerca de 160.000 novos casos por ano, com 48.000 mortes ao redor do mundo. Ainda que a maior parte dos casos seja prognosticada em etapas iniciais da doença, passíveis de cura cirúrgica, uma proporção significativa apresenta doença locorregional ou à distância ao diagnóstico. Nesse cenário, se não tratado, associa-se a prognóstico adverso, com mediana de sobrevida global variando de 6-9 meses com base em dados históricos. Para pacientes não passíveis de tratamento cirúrgico, o tratamento dispensado aos pacientes atendidos através do SUS é a dacarbazina. Trata-se de um alquilante de uso endovenoso de eficácia limitada, e com questionável impacto em sobrevida. A dacarbazina resulta em taxas de resposta objetiva inferiores a 15%, e o prolongamento da sobrevida global jamais foi demonstrado em estudos randomizados. Ao longo dos últimos anos, assistimos à uma evolução sem precedentes no tratamento de pacientes com melanoma avançado, com ganhos em sobrevida e taxa de reposta observados com agentes anti-CTLA-4 (ipilimumabe), anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) e terapias-alvo anti-BRAF/MEK (dabrafenibe/trametinibe e vemurafenibe/cobimetinibe). Todos esses tratamentos encontra-se registrados para uso junto à ANVISA, porém inacessíveis aos pacientes tratados através do SUS. Como resultado, a proporção de pacientes vivos em 12 meses e 60 meses saltou de aproximadamente 25% e 15% para 70% e 34%, respectivamente. Comentários adicionais no campo "Evidências Clínicas" abaixo. Frente a tamanho avanços e limitações de tratamento ainda vigentes, a reavaliação de nova tecnologias para tratamento de pacientes com melanoma avançado faz-se mandatória. No relatório progresso, lê-se " Dessa forma, decidiu-se que a matéria ficaria suspensa até que as informações adicionais necessárias pudessem ser recuperadas e sistematizadas para rerepresentação.", e informações adicionais da eficácia de agentes além do ipilimumabe está sumarizadas abaixo.</p> <p>2ª - Sim, Além das evidências apresentadas pelo demandante e incluídas no relatório final, no qual se lê " é possível concluir que ipilimumabe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com melanoma metastático, independente de tratamentos prévios. Essa conclusão é baseada em dois ensaios clínicos randomizados, duplocegos e controlados, com risco de viés baixo a moderado. O desfecho de eficácia mais significativo foi o aumento da sobrevida global e os efeitos adversos foram mais comuns com o uso da medicação, especialmente aqueles relacionados à ativação imune", convém salientar que novos tratamentos foram registrados junto à ANVISA, com eficácia superior à do ipilimumabe marcadamente, os agentes anti-PD-1 nivolumabe e pembrolizumabe. Em diferentes estudos randomizados, tanto nivolumabe quanto pembrolizumabe em monoterapia resultaram em taxas de resposta de 32% a 40% e impacto em sobrevida quando comparados ao ipilimumabe ou à quimioterapia, tanto em pacientes com melanoma avançado sem tratamento prévio quanto após ipilimumabe. Referências adicionais: N Engl J Med 372:2521, 2015 [PMID 25891173] // Lancet Oncol 16:375, 2015 [PMID 25795410] // N Engl J Med 372:320, 2015 [PMID 25399552] // Lancet 384:1109, 2014 [PMID 25034862] A eficácia do nivolumabe em primeira linha e após tratamentos prévios foi avaliada em dois estudos randomizados. No estudo CheckMate 066, pacientes sem tratamentos prévios nos quais a pesquisa de mutação do gene BRAF foi negativa (n = 418) foram randomizados para</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>nivolumabe na dose previamente descrita ou dacarbazina 1.000 mg/m² a cada 21 dias até progressão de doença, com uso concomitante de placebo em ambos os braços. O uso de nivolumabe se associou a maior proporção de pacientes vivos em 1 ano (72,9% vs. 42,1%; HR = 0,42; p < 0,001) e ganho expressivo em taxa de resposta (40% vs. 13,9%; OR = 4,06; p < 0,001), além de menor incidência de eventos adversos graus 3 e 4 (11,7% vs. 17,6%). No estudo CheckMate 037, que incluiu pacientes previamente tratados com ipilimumabe, no caso de presença de mutação do gene BRAF, também um inibidor do BRAF, o uso do nivolumabe resultou em maior taxa de resposta (desfecho primário do estudo) quando comparado à quimioterapia citotóxica (taxa de resposta objetiva 31,7% vs. 10,6%); dados de sobrevida global desse estudo ainda eram imaturos quando da publicação inicial. Por sua vez, o agente anti-PD1 pembrolizumabe resultou em desfechos superiores quando comparado ao ipilimumabe ou à quimioterapia citotóxica em diferentes estudos randomizados. No estudo KEYNOTE-006, pacientes sem uso prévio de bloqueadores de co-receptores imunes foram randomizados para pembrolizumabe nas doses de 10 mg/kg a cada 2 semanas, 10 mg/kg a cada 3 semanas ou ipilimumabe 3 mg/kg por 4 doses; as proporções estimadas de pacientes vivos em 12 meses foram 74,1%, 68,4% e 58,2%, respectivamente (HR = 0,63; p = 0,0005 para pembrolizumabe a cada 2 semanas versus ipilimumabe; HR = 0,69; p = 0,0036 para pembrolizumabe a cada 3 semanas versus ipilimumabe). O pembrolizumabe também demonstrou sobrevida livre de progressão e taxa de resposta superiores à quimioterapia citotóxica no estudo randomizado KEYNOTE-002, que incluiu pacientes previamente tratados com ipilimumabe e, no caso de presença de mutação do gene do BRAF, também um inibidor do BRAF e/ou inibidor do MEK. Mais recentemente, a combinação de ipilimumabe e nivolumabe se mostrou extremamente ativa (taxa de resposta superior a 50%) em diferentes estudos e superior a ipilimumabe em monoterapia, porém o impacto em sobrevida global com uso de terapia combinada versus agentes anti-PD-1 em monoterapia ainda é incerto. Referências adicionais: N Engl J Med 373(1):23, 2015 [PMID 26027431] // N Engl J Med 372(21):2006, 2015 [PMID 25891304]</p> <p>3ª - Sim, Convém salientar que os modelos utilizados utilizaram "seguimento" após a 4ª dose pois esse é regime aprovado de administração desse medicamento - isso é, procede-se com observação exclusiva após a 4ª dose (indução) do ipilimumabe.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	