

Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático

n° 391
Outubro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS RECUPERADOS	14
FIGURA 2 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MODELO DE MARKOV	19
FIGURA 3 - PERIODICIDADE DOS EXAMES DURANTE O SEGUIMENTO, ESTRATÉGIA IPILIMUMABE	21
FIGURA 4 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA O IPILIMUMABE PRODUZIDA NO MODELO DO DEMANDANTE	24
FIGURA 5 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DO ESTUDO CLÍNICO NO QUAL O MODELO É BASEADO. AS DUAS CURVAS DE CIMA NA FIGURA CORRESPONDEM AOS BRAÇOS TRATADOS COM IPILIMUMABE	24
FIGURA 6 - DIAGRAMA DE TORNADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA CONDUZIDA PELO DEMANDANTE.....	25

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.....	21
QUADRO 2 - MEDICAMENTOS APROVADOS E POTENCIAIS PARA MELANOMA	28

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)	13
---	----



Sumário

LISTA DE QUADROS	1
LISTA DE TABELAS.....	1
1. RESUMO EXECUTIVO.....	5
2. CONDIÇÃO CLÍNICA	8
2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
2.2 Tratamento recomendado	8
3. A TECNOLOGIA	10
3.1 Descrição	10
3.2 Ficha técnica.....	10
3.3 Preço proposto para incorporação	12
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	12
4.1 EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....	12
4.2 Evidência Clínica	14
4.3 AVALIAÇÃO ECONÔMICA	18
4.3.1 Avaliação crítica da análise econômica.....	23
4.4 Análise de impacto orçamentário	26
4.4.1 Análise crítica	27
4.5 Avaliação por outras agências de ATS.....	27
4.6 Monitoramento do horizonte tecnológico.....	28
4.7 Implementação	29
4.8 Considerações gerais.....	29
5. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC.....	30
6. CONSULTA PÚBLICA	31
7. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	33
8. DECISÃO	34
9. REFERÊNCIAS.....	35



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar- ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva –exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: ipilimumabe (Yervoy®)

Indicação: Tratamento sistêmico como monoterapia de segunda linha para pacientes adultos com melanoma metastático irresssecável.

Demandante: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.

Introdução: o melanoma é uma neoplasia que se origina nos melanócitos e, dentre os tumores de pele, é aquele que pode apresentar comportamento mais agressivo, com disseminação imprevisível e possibilidade de acometimento de qualquer órgão. 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. No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer para o ano de 2016 é que houve 3 mil novos casos diagnosticados em homens e 2.670 em mulheres, com maior incidência na região Sul. A maioria dos casos de melanoma é diagnosticada na fase inicial, quando a excisão do tumor é curativa. Entretanto, uma parcela dos pacientes detecta a doença já com metástases ou pode desenvolver disseminação ao longo do acompanhamento. O melanoma metastático avançado é praticamente incurável, com sobrevida de 6 a 9 meses. Atualmente, para os pacientes com melanoma metastático atendidos no SUS a opção terapêutica disponível é o agente citotóxico dacarbazina. 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 sobrevida dos pacientes é incerto.

Pergunta: o uso de ipilimumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com melanoma metastático ou inoperável?

Evidências científicas: o demandante realizou uma revisão sistemática e incluiu dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados sobre o medicamento para responder à pergunta PICO. No primeiro estudo foram incluídos participantes com melanoma metastático com falha na terapia inicial e foram comparados ipilimumabe mais vacina gp100, ipilimumabe em monoterapia e vacina gp100 em monoterapia. A mediana da sobrevida global foi de 10,0 meses (IC 95%: 8,5 – 11,5) no grupo ipilimumabe mais vacina gp100, 10,1 meses (IC 95%: 8,0 – 13,8) no grupo ipilimumabe em monoterapia e 6,4 meses (IC 95%: 5,5 – 8,7) no grupo vacina gp100 em monoterapia. O *hazard ratio* para morte entre o grupo que recebeu o tratamento combinado e o controle foi de 0,68 (IC 95%: 0,5 – 0,87, P<0,001) e entre o que recebeu tratamento ativo em monoterapia e o controle foi de 0,66 (IC 95%: 0,54 – 0,85, P=0,003). Em relação à segurança, os efeitos adversos relacionados à ativação imune de grau 3 ou 4 ocorreram em 10 e 15% nos grupos que receberam ipilimumabe e em 3% no grupo controle. Quatorze mortes foram relacionadas ao uso da medicação. As principais limitações deste estudo foram (A) ausência de controle com placebo (o grupo controle foi com a vacina gp100, um tratamento experimental), (B) mudança do desfecho primário após a conclusão do estudo e (C) seleção apenas de pacientes com HLA*A0201 positivo. No segundo estudo foram incluídos pacientes com melanoma metastático virgens de tratamento e foram comparados ipilimumabe mais dacarbazina contra dacarbazina mais placebo. A mediana da sobrevida global foi de 11,2 meses



(IC 95%: 9,4 – 13,6) para o grupo ipilimumabe e de 9,1 meses (IC 95%: 7,8 – 10,5) para o grupo controle e o *hazard ratio* foi de 0,72 (IC 95%: 0,59 – 0,87, $P < 0,001$). Efeitos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 56,3% dos pacientes que receberam ipilimumabe contra 27,5% dos que receberam placebo. A principal limitação também foi a mudança do desfecho principal após a conclusão do estudo. Existe evidência com boa qualidade metodológica de que ipilimumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com melanoma metastático ou inoperável tanto em pacientes virgens de tratamento quanto entre aqueles com falha após terapia inicial.

Avaliação econômica: O demandante apresentou um modelo de Markov, comparando ipilimumabe contra terapia padrão. Os ciclos foram de 21 dias, e o horizonte temporal de 5 anos. Foi usada taxa de desconto de 5% para custos e efetividade. O principal custo considerado no modelo é o da aplicação de ipilimumabe, que seria de cerca de R\$ 44.000 por sessão. A análise resultou em uma relação de custo-efetividade incremental de cerca de R\$ 205.000 por QALY, o que é elevada. Havia um erro de digitação no modelo, feito no software TreeAge Pro®; corrigindo tal erro, o valor se eleva para cerca de R\$ 212.000 por QALY, a qual é elevada. O principal problema da análise econômica é a realização insuficiente de análises de sensibilidade, especialmente no tocante ao parâmetro de efetividade, cuja incerteza não foi avaliada. Outro potencial problema é o horizonte de tempo de 5 anos, momento onde ainda há cerca de 15% de pacientes vivos no ipilimumabe. Ao parar a análise nesse ponto do tempo, está se subestimando o benefício da intervenção, justamente por não computar os ganhos em termos de ano de vida destes 15% de pacientes ainda vivos. A análise econômica apresentou diversos pontos que questionam sua validade.

Avaliação de impacto orçamentário: Para o cálculo de impacto orçamentário se estimou o tamanho da população alvo a partir de APACs para melanoma nos últimos anos. Também foi usada estimativa de prevalência de metástases cerebrais, a qual é contraindicação para ipilimumabe. O impacto calculado para o tratamento de cerca de 346 pacientes foi de R\$ 50 milhões ao ano. A potencial limitação da estimativa é justamente a questão das metástases cerebrais – provavelmente nem todas estão presentes no momento que o ipilimumabe poderia ser indicado, então é provável que parte desses pacientes recebam ao menos uma dose da medicação, o que aumentaria o impacto orçamentário. O impacto orçamentário prevê um custo significativo para a implementação no SUS.

Experiência Internacional: as agências de avaliação de tecnologia em saúde da Austrália, do Canadá e da Inglaterra recomendam ipilimumabe em pacientes com melanoma metastático ou inoperável em pacientes virgens de tratamento ou após falha da terapia inicial.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Para o tratamento do melanoma metastático, alguns medicamentos estão no horizonte tecnológico emergente, ou seja, em fase de desenvolvimento clínico. Algumas tecnologias estão num horizonte de tempo mais próximo, ou seja, tecnologias novas que tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação recentemente. Os medicamentos registrados recentemente na Anvisa para essa indicação são cobimetinibe hemifumarato; dabrafenibe mesilado; nivolumabe e pembrolizumabe. Outros medicamentos estão em fase avançada de estudos clínicos.



Recomendação inicial da CONITEC: Os membros do Plenário presentes em sua 68ª reunião ordinária, no dia 05 de julho de 2018, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do ipilimumabe para o tratamento de pacientes com melanoma metastático com progressão após quimioterapia. Considerou-se inadequada a linha de tratamento solicitada em um contexto clínico em que o uso de dacarbazina em primeira linha não é embasado em evidências clínicas mais robustas, a alta eficácia de ipilimumabe tanto em primeira quanto em segunda linhas de tratamento, a existência de outro imunoterápico registrado no Brasil com melhor eficácia demonstrada em ECR de comparação direta, estimativa inadequada dos benefícios do medicamento no estudo de custo-efetividade e impacto orçamentário incremental subestimado.

Consulta pública: A consulta pública nº 39/2018 foi realizada entre os dias 04/08/2018 e 23/08/2018 e recebeu **11** contribuições. Não foram recebidas novas evidências científicas diferente das que já haviam sido avaliadas no parecer inicial. Em relação ao cenário da tecnologia, a principal sugestão dos participantes da consulta pública foi que ipilimumabe já está disponível na rede privada e possui comprovada eficácia clínica, porém existem outras imunoterapias no mercado atual com melhores resultados clínicos e custos mais baixos. Em relação a esse assunto avaliou-se que está confirmada a evidência clínica de inferioridade de ipilimumabe e preços mais elevados quando comparado a outros medicamentos da mesma classe farmacológica. No que diz respeito à custo-efetividade da tecnologia, argumentou-se que ipilimumabe é eficaz e se apresenta como uma melhor alternativa em relação aos tratamentos disponíveis no SUS, mesmo com um perfil de custo-efetividade desfavorável, entretanto, preponderou o entendimento de que atualmente existem outras alternativas mais eficazes que ipilimumabe para tratamento da doença e que se mantenha a recomendação negativa de sua incorporação no SUS neste momento.

Recomendação final da CONITEC: Os membros da Comissão presentes 71ª reunião ordinária em 03 de outubro de 2018 deliberaram, por unanimidade, manter a recomendação de não incorporação de ipilimumabe para o tratamento de pacientes com melanoma metastático. Foi assinado o registro de Deliberação nº378/2018.

Decisão: Não incorporar o ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático com progressão após quimioterapia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 58 de 31 de outubro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 210, de 31 de outubro de 2018, seção 1, página 41.



2. CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O melanoma é uma neoplasia que se origina nos melanócitos e, dentre os tumores de pele, é aquele que pode apresentar comportamento mais agressivo, com disseminação imprevisível e possibilidade de acometimento de qualquer órgão. A incidência do melanoma cutâneo apresenta a maior taxa de crescimento entre os tumores sólidos, com cerca 160.000 novos casos por ano, com 48.000 mortes ao redor do mundo. No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer para o ano de 2016 é de que houve 3 mil novos casos diagnosticados em homens e 2.670 em mulheres, com maior incidência na região Sul.

O principal fator de risco para o melanoma é a exposição à radiação ultravioleta, que está casualmente relacionada ao tumor, uma vez que é um agente mutagênico direto. História de exposição solar intensa e intermitente parece predispor a maior risco. Outros fatores estão associados a predisposição individual, como baixa pigmentação da pele, olhos azuis, cabelos loiros ou vermelhos, grande número de nevos típicos e presença de nevos atípicos.

O fator prognóstico isolado de maior importância é a espessura do tumor. Pacientes com tumores com menos de 1mm tem sobrevida de 92% em 10 anos e com mais de 4mm esse valor cai para 50%. No Brasil, a mortalidade é maior do que a média mundial, com sobrevida de 67,5% em 5 anos. O melanoma metastático avançado é praticamente incurável, com sobrevida de 6 a 9 meses. Em um estudo em centro terciário no Brasil, 32,6% dos casos já apresentavam pelo menos disseminação regional.

O diagnóstico do melanoma consiste na inspeção visual, que quando feita por dermatologistas experientes tem uma sensibilidade ao redor de 70%. O uso do dermatoscópio como ferramenta de exame aumenta consideravelmente a sensibilidade. As lesões mais suspeitas são as assimétricas, com bordas irregulares, cores diferentes, maiores que 6mm e que mudam de características. Sempre que houver suspeita, deve-se proceder à biópsia completa da lesão com margem.

2.2 Tratamento recomendado

A maioria dos casos de melanoma é diagnosticada na fase inicial, quando a excisão do tumor é curativa. Entretanto, uma parcela dos pacientes detecta a doença já com metástases



ou pode desenvolver disseminação ao longo do acompanhamento. Para metástase única ou em pequena quantidade está indicada a ressecção cirúrgica, que pode aumentar a sobrevida e retardar a necessidade de quimioterapia. Radioterapia pode estar indicada como tratamento sintomático paliativo em lesões focais. As demais opções terapêuticas para a doença metastática são limitadas, com pequeno efeito sobre a sobrevida e grandes efeitos adversos.

Atualmente, 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 sobrevida 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 obtém resposta de longo prazo. Os principais efeitos adversos são náusea, 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 irressecável. 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, objeto deste relatório de recomendação, é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 aprovado como tratamento de primeira e de segunda linha para melanoma metastático nos EUA. Ele atua em uma via co-inibitória do sistema imune, servindo para liberar a atuação do sistema imunológico do paciente no combate às células tumorais. Em dois ensaios clínicos, o uso de ipilimumabe esteve associado com aumento de sobrevida. Mais recentemente, foram desenvolvidos anticorpos anti PD-1, que atuam em outra via co-inibitória do sistema imune de maneira semelhante a ipilimumabe. Os dois exemplos dessa classe de fármacos, nivolumabe e pembrolizumabe, já estão aprovados pela FDA e ANVISA para o tratamento do melanoma metastático e já foram comparados com ipilimumabe.



A custo-efetividade de pembrolizumabe em primeira-linha para o tratamento do melanoma metastático no sistema público britânico foi comprovada pelo NICE (nice.org.uk/guidance/ta366). Nesse estudo a terapia com ipilimumabe foi dominada pelo inibidor PD-1. A terapia combinada com ipilimumabe e nivolumabe também se mostrou custo-efetiva (nice.org.uk/guidance/ta400).

Terapias para pacientes com mutações específicas também estão sendo desenvolvidas. Vemurafenibe e dabrafenibe são inibidores da quinase B-Raf que em ensaios clínicos demonstraram aumento da sobrevida e do tempo livre de doença em comparação com dacarbazina em pacientes com presença da mutação ativadora B-Raf. Entretanto, não há benefício em pacientes com ausência da mutação ativadora, que perfazem ao redor de 50% dos casos. A preferência por essas terapias se dá em pacientes com performance clínica ruim ou que necessitam de taxas de resposta rápida devido à localização da(s) metástase(s). Pacientes com mutação no KIT, menos de 1% dos casos, podem ainda se beneficiar do tratamento com imatinib.

3. A TECNOLOGIA

3.1 Descrição

Ipilimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, produzido por tecnologia do DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês, que tem afinidade pelo sítio de ligação do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4). O CTLA-4 é um antígeno que se liga ao linfócito T citotóxico e impede que esse prossiga com a destruição da célula tumoral. Ipilimumabe, ao bloquear essa sinalização, desencadeia uma maior reação das células T citotóxicas, favorecendo a morte celular tumoral.

3.2 Ficha técnica

Tipo: medicamento

Princípio ativo: ipilimumabe

Nome comercial: Yervoy®

Fabricante: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda®.



Indicação aprovada na Anvisa: melanoma metastático ou inoperável.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento sistêmico como monoterapia de segunda linha para pacientes adultos com melanoma metastático irresssecável.

Apresentações, posologia e forma de administração: 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). Regime de indução com 3mg/kg administrado por via intravenosa durante 90 minutos a cada 3 semanas em um total de 4 doses. Pacientes com progressão após doença estável ou resposta completa ou parcial com duração superior a 3 meses podem receber nova terapia de indução.

Patente: conforme consulta ao Instituto Nacional de Propriedade Intelectual, a composição farmacêutica tem patente válida por 10 anos a partir de 20/03/2012.

Contraindicações: hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.

Precauções: Ipilimumabe não foi testado em pacientes com doença autoimune, porém, uma vez em que pode aumentar a atividade imunológica deve ser usado com cautela em pacientes com tais condições. O uso de ipilimumabe deve ser evitado em pacientes com doença autoimune grave ativa. Ipilimumabe não é recomendado durante a gestação ou em mulheres com potencial para engravidar que não usam contracepção, exceto se o benefício clínico superar o risco potencial. Não se sabe se ipilimumabe é excretado no leite humano, entretanto, pelo potencial risco de efeitos adversos, seu uso não é recomendado durante a lactação. Em razão do potencial de efeitos adversos, como fadiga, os pacientes devem ser orientados a ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Efeitos adversos: As reações adversas são decorrentes da ativação do sistema imunológico e podem ser graves ou fatais. Os principais sistemas envolvidos são gastrointestinal, hepático, cutâneo, nervoso e endócrino.

Sistema gastrointestinal: diarreia, hematoquezia, dor abdominal, colite e perfuração intestinal.

Sistema hepático: elevação de enzimas hepáticas, hepatite e insuficiência hepática.

Reações cutâneas: erupção cutânea, prurido e necrólise epidérmica tóxica.

Sistema nervoso: fraqueza muscular, neuropatia periférica e síndrome de Guillain-Barré.

Sistema endócrino: hipofisite com hipopituitarismo, insuficiência adrenal e hipotireoidismo.



Outros: uveíte, eosinofilia, anemia hemolítica, glomerulonefrite, elevação de amilase e pneumonite.

3.3 Preço proposto para incorporação

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) **	Preço praticado em licitações públicas ***
Frasco de 50mg	R\$ 11.060,37*	R\$ 13.458,28	--
Frasco de 200mg		R\$ 53.833,19	--

*Preço apresentado pelo demandante, com ICMS 0%. Preço equivalente ao PMVG 0% constante na Tabela da CMED (portanto, PMVG sem a incidência de ICMS).

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 27/07/2017.

***Sem registro de licitações ou compras públicas desde novembro de 2016 (data de publicação do registro do medicamento).

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento ipilimumabe (Yervoy®) para o tratamento de melanoma metastático com progressão após quimioterapia visando avaliar a sua incorporação no SUS.

4.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante realizou busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed/MEDLINE, Embase, Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CDR) e Cochrane Library até o mês de novembro de 2016, sem restrição de idioma. Os termos de busca foram “ipilimumab AND melanoma AND (metastasis OR metastatic OR advanced OR unresectable OR inoperable) AND (trial OR study)”. Dois revisores realizaram a triagem e revisão dos artigos de maneira



independente e as discordâncias foram resolvidas por consenso. Foram selecionados apenas ensaios clínicos randomizados que comparassem ipilimumabe contra qualquer outra estratégia de tratamento que não incluísse anticorpos anti-CTLA-4 ou anti-PD1; estudos com ipilimumabe como adjuvante não foram selecionados.

Foram encontrados 400 estudos e, após seleção inicial, 34 foram considerados potencialmente elegíveis. Dentre esses, foram excluídos 32: 12 por não serem randomizados, 5 por testarem ipilimumabe nos dois braços, 3 por serem artigos de revisão, 6 por serem estudos retrospectivos, 1 por ser análise secundária de estudo prévio, 1 por ser comentário e 3 por duplicação (Figura 1). Dois estudos foram selecionados: Hodi *et al.* (2010) e Robert *et al.* (2011).

TABELA 1 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes portadores de melanoma metastático ou inoperável
Intervenção (tecnologia)	Ipilimumabe
Comparação	Suporte clínico ou outra forma de tratamento que não inclua anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 ou anti-PD-1
Desfechos (Outcomes)	Sobrevida global, sobrevivida livre de progressão, taxa de resposta e toxicidade
Tipo de estudo	Ensaio clínico

Pergunta: O uso de ipilimumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com melanoma metastático ou inoperável?



Anexo 1. Detalhamento de busca da comparação: ipilimumabe versus melhor cuidado de suporte.

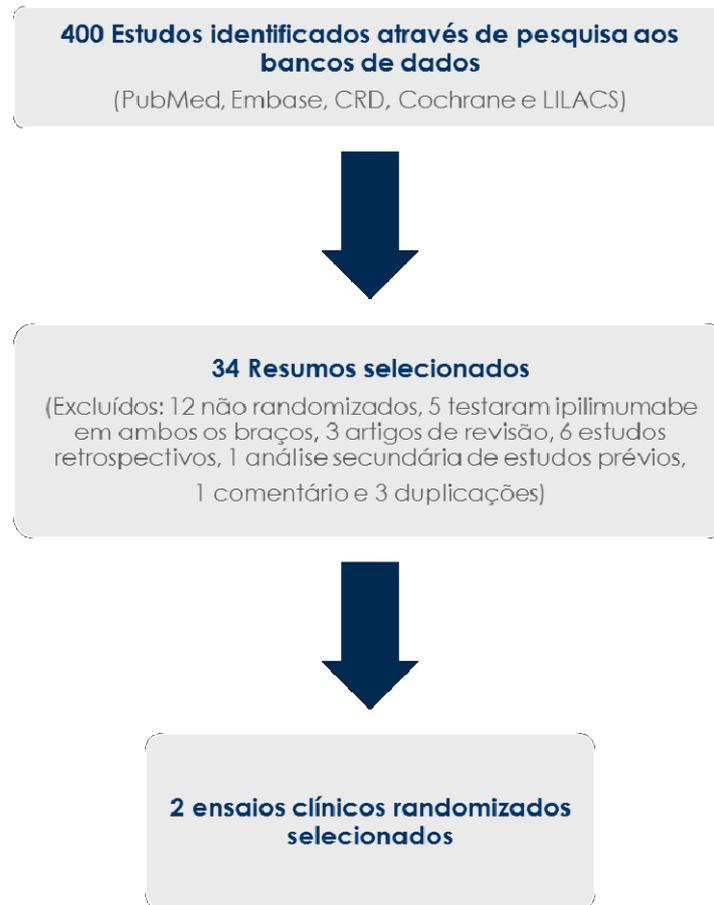


FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS RECUPERADOS

4.2 Evidência Clínica

– Estudo Hodi *et al.*, (2010):

Trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, multicêntrico, controlado por tratamento ativo (vacina gp100). O objetivo foi avaliar eficácia e segurança de ipilimumabe em pacientes com melanoma metastático com falha à terapia anterior. A randomização foi estratificada pelo estágio das metástases e pela terapia prévia com interleucina-2. A razão de alocação foi de 3:1:1 e os tratamentos foram ipilimumabe mais vacina gp100, ipilimumabe em monoterapia e vacina gp100 em monoterapia, respectivamente. O ipilimumabe foi administrado na dose de 3mg/kg via intravenosa a cada 3 semanas até o total



de 4 infusões. Os critérios de inclusão foram (A) melanoma em estágio III ou IV, (B) tratamento prévio com dacarbazina, temozolomida, fotemustina, carboplatina ou interleucina-2, (C) HLA-A*0201 positivo, (D) idade maior ou igual a 18 anos, (E) expectativa de vida de pelo menos 4 meses, (F) performance status de 0 ou 1 medido pelo ECOG, (G) exames hematológicos e de função hepática e renal sem alterações e (H) estar sem tratamento sistêmico para o melanoma há pelo menos 28 dias. Foram excluídos pacientes (A) com outras neoplasias há menos de 5 anos, (B) melanoma ocular primário, (C) tratamento prévio com terapia anti-CTLA-4 ou vacina, (D) doença autoimune, (E) metástase no sistema nervoso central em atividade e sem tratamento, (F) gestação ou lactação, (G) uso concomitante de qualquer outra terapia anticâncer ou tratamento imunossupressor e (H) uso crônico de corticoide sistêmico. O desfecho primário original foi taxa de resposta (proporção de pacientes com resposta parcial ou completa), mas foi modificado para sobrevida global através de emenda posterior à finalização do estudo. Não houve estimativa de tamanho amostral para o desfecho primário modificado.

Resultados

Foram randomizados 676 pacientes: 403 no grupo ipilimumabe mais vacina gp100, 137 no grupo monoterapia com ipilimumabe e 136 no grupo monoterapia com vacina gp100. Aproximadamente 40% dos pacientes em cada grupo descontinuaram o tratamento antes de receber as quatro doses de indução, a maioria em decorrência da progressão da doença. Na avaliação inicial, mais pacientes alocados para o grupo vacina gp100 em monoterapia (15,4%) apresentavam metástase no sistema nervoso central quando comparados com o grupo ipilimumabe mais vacina gp100 (11,4%). As demais características na avaliação inicial foram comparáveis entre os braços. A mediana da sobrevida global foi de 10,0 meses (IC 95%: 8,5 – 11,5) no grupo ipilimumabe mais vacina gp100, 10,1 meses (IC 95%: 8,0 – 13,8) no grupo ipilimumabe em monoterapia e 6,4 meses (IC 95%: 5,5 – 8,7) no grupo vacina gp100 em monoterapia. O *hazard ratio* (HR) para morte entre o grupo que recebeu o tratamento combinado e o controle foi de 0,68 (IC 95%: 0,5 – 0,87, $P < 0,001$) e entre o que recebeu tratamento ativo em monoterapia e o controle foi de 0,66 (IC 95%: 0,54 – 0,85, $P = 0,003$). Esse efeito foi independente da idade, sexo, nível sérico de LDH, estágio da metástase e tratamento prévio com interleucina-2. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 2,76 meses (IC 95%: 2,73 – 2,79) no grupo ipilimumabe mais vacina, 2,86 meses (IC 95%: 2,76 – 3,02) no grupo ipilimumabe e 2,76 meses (IC 95%: 2,73 – 2,83) no grupo vacina. A taxa de resposta foi de 5,7% (IC 95%: 3,7 – 8,4), 10,9% (IC 95%: 6,3 – 17,4) e 1,5% (IC 95%: 0,2 – 5,2) nos três grupos,



respectivamente. Em relação à segurança, efeitos adversos relacionados à ativação imune de grau 3 ou 4 ocorreram em 10 e 15% nos grupos que receberam ipilimumabe e em 3% no grupo controle. Quatorze mortes foram relacionadas ao uso da medicação em estudo.

Limitações

- O grupo controle não foi adequado, pois recebeu vacina gp100, um tratamento também experimental à época. O potencial efeito da vacina sobre a sobrevivência dos pacientes poderia levar a uma superestimativa ou subestimativa do efeito do ipilimumabe. Entretanto, esse risco de viés torna-se menos provável uma vez que o mesmo efeito foi observado tanto entre os pacientes que receberam ipilimumabe em monoterapia quanto entre os que receberam associação com a vacina;

- O desfecho primário foi definido *a posteriori*, através de emenda ao protocolo aprovada após o término do estudo;

- O estudo não apresentou de maneira clara o cálculo de tamanho amostral para o desfecho primário modificado. Apesar disso, o poder calculado foi maior que 80%;

- Os critérios de inclusão selecionaram apenas pacientes portadores do HLA-A*0201, o que pode diminuir a validade externa do estudo. Entre descendentes de europeus, cerca de 96% são positivos para esse alelo, mas entre africanos esse número cai para 59% e entre hispânicos 73%(26).

- Os critérios de seleção incluíram pacientes com performance status de 0 ou 1 medido pelo ECOG, que são pacientes plenamente ativos para as atividades de vida diária ou com pequena restrição para atividades mais extenuantes. O efeito do medicamento em pacientes com maior limitação funcional permanece desconhecido;

- Mais pacientes com metástase no sistema nervoso central foram alocados para o grupo controle, o que pode sugerir problemas na randomização. Ademais, se considerarmos que a presença dessa característica pode denotar doença mais avançada, isso poderia introduzir um viés no estudo;

- O estudo foi patrocinado pela indústria farmacêutica.



– **Estudo Robert *et al.*, (2011):**

Este estudo é um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico. O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de ipilimumabe em associação com dacarbazina em pacientes com melanoma metastático virgens de tratamento. A randomização foi estratificada pelo estágio da metástase, local de acompanhamento dos pacientes e o performance status medido pela ECOG. A razão de alocação foi de 1:1 e o braço intervenção recebeu ipilimumabe 10mg/kg via intravenosa uma vez a cada três semanas até completar quatro doses mais dacarbazina e o braço controle recebeu dacarbazina mais placebo. Conforme a resposta clínica e os efeitos adversos, os pacientes poderiam descontinuar o tratamento ou entrar em fase de manutenção com uma dose a cada 12 semanas. Os critérios de inclusão foram (A) idade maior que 18 anos, (B) melanoma metastático estágio III ou IV, (C) performance status medido pela ECOG de 0 ou 1 e (D) expectativa de vida de pelo menos 16 semanas. Foram excluídos (A) pacientes que receberam qualquer forma de tratamento para a doença metastática, (B) uso de agentes imunossupressores ou uso prolongado de corticoides sistêmicos, (C) metástase cerebral, (D) melanoma primariamente ocular ou de mucosa e (E) doença autoimune. O desfecho primário original foi sobrevida livre de doença, porém foi modificado para sobrevida global, através de emenda aprovada após a conclusão do estudo, mas antes da quebra de cegamento. O cálculo de tamanho amostral foi estimado em 500 pacientes para um poder de 90% para detectar um aumento de 37% na sobrevida global. A mudança do desfecho primário não modificou a estimativa do tamanho amostral.

Resultados

Foram incluídos 250 pacientes no grupo intervenção e 252 no grupo controle. As características dos grupos na avaliação inicial foram similares. Dos pacientes alocados para receber ipilimumabe, 36,8% completaram as quatro doses da indução, enquanto que esse número foi de 65,5% no grupo placebo. Em análise por intenção de tratar, a mediana da sobrevida global foi de 11,2 meses (IC 95%: 9,4 – 13,6) para o grupo ipilimumabe e de 9,1 meses (IC 95%: 7,8 – 10,5) para o grupo controle. O *hazard ratio* (HR) foi de 0,72 (IC 95%: 0,59 – 0,87, $P < 0,001$). A taxa de sobrevida nos dois grupos, respectivamente, foi de 47,3% e 36,3% em um ano, de 28,5% e 17,9% em dois anos e de 20,8% e 12,2% em três anos. Esse efeito se manteve na análise de subgrupos. A taxa de resposta foi de 15,2% no grupo intervenção e de 10,3% no grupo controle ($P = 0,09$). O dado de sobrevida livre de doença não foi apresentado. Em relação



à segurança, mais pacientes no grupo intervenção apresentaram elevação de enzimas hepáticas, diarreia, prurido e *rash* cutâneo. Efeitos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 56,3% dos pacientes que receberam ipilimumabe contra 27,5% dos que receberam placebo.

Limitações

- O desfecho primário foi definido *a posteriori*, através de emenda ao protocolo aprovada após o término do estudo;
- Os critérios de seleção incluíram pacientes com performance status de 0 ou 1 medido pelo ECOG, que são pacientes plenamente ativos para as atividades de vida diária ou com pequena restrição para atividades mais extenuantes. O efeito do medicamento em pacientes com maior limitação funcional permanece desconhecido;
- O estudo não relata a mediana da sobrevida livre de progressão, o que sugere relato seletivo de desfecho. Entretanto, esse fato não interfere na apreciação do resultado sobre o desfecho primário modificado;
- O estudo foi patrocinado pela indústria farmacêutica.

4.3 Avaliação Econômica

Uma análise de custo-efetividade foi desenvolvida para estimar custos e desfechos em pacientes portadores de melanoma metastático, submetidos a tratamento em monoterapia com ipilimumabe, após falha da quimioterapia citotóxica de primeira linha (o demandante não deixa claro se seria dacarbazina o tratamento em questão), em comparação ao melhor cuidado de suporte, estratégia referência no SUS atualmente. O software TreeAge Pro Suite 2015 foi usado na construção de um modelo de transição de estados (Markov), em ciclos de 21 dias. A representação esquemática do modelo apresentada pelo demandante pode ser vista na Figura 2.

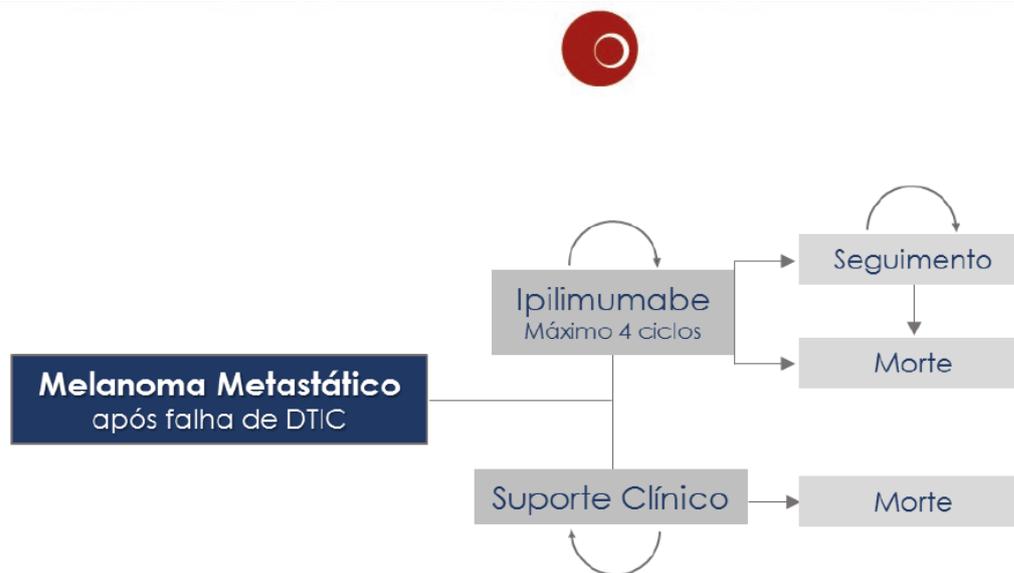


FIGURA 2 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MODELO DE MARKOV

O desfecho utilizado no modelo foi o de anos de vida ganhos (AVG), a perspectiva usada foi a do SUS, o horizonte temporal foi de 5 anos, e a taxa de desconto utilizada foi de 5%, tanto para custos como efetividade.

Os dados clínicos usados para o modelo são baseados no estudo de Houdi *et al.* (2010), no qual foram comparados ipilimumabe com vacina peptídica de glicoproteína 100, a qual é isenta de efeito terapêutico sobre a neoplasia, de acordo com o demandante. Desta forma, os dados clínicos seriam equivalentes a uma comparação de ipilimumabe versus melhor cuidado de suporte. O demandante comenta que os dados foram extraídos das curvas do ensaio clínico, sem deixar claro se foi utilizado um *software* para digitalizar as curvas e transformá-las nas tabelas de probabilidade usadas no modelo. O risco de suspensão do tratamento por toxicidade considerado foi de 2% a cada ciclo (ou seja, cerca de 8% após 4 ciclos), porém esse valor pode ser maior do que o apresentado já que somente a taxa de descontinuação de tratamento por efeitos adversos imuno-mediados (EAs de grau 3/4) pode chegar a 19% (Immune-Related Adverse Events, 2015).

Em relação ao modelo, a medicação mantém a mesma eficácia com menos doses e inclusive existem dados de que pacientes que apresentam efeitos adversos apresentam melhor resposta clínica. Pacientes com toxicidade, assim como pacientes que progrediam, suspendiam o uso de ipilimumabe.



Os custos usados para ipilimumabe foram baseados no PMVG da CMED, com ICMS de 0%. O custo de uma dose para paciente de 65kg utilizado no modelo foi de R\$ 44.241. Para os demais custos, foi padronizada uma rotina periódica de consultas, exames laboratoriais e de imagem. Além dos custos de aquisição para doses dos anticorpos monoclonais, foram ponderados nesta avaliação os valores atualmente ressarcidos pelo SUS para os seguintes procedimentos:

- Honorários: consultas médicas e de profissionais não médicos;
- Exames laboratoriais: hemograma, ureia, creatinina, transaminases (AST e ALT), fosfatase alcalina (FALC), gama glutamil transferase (GGT), desidrogenase láctica (DHL), sódio (Na), potássio (K), cortisol, hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4) e albumina;
- Exames de imagem: tomografias de tórax, abdome, pelve e crânio.

Os valores de ressarcimento foram obtidos das tabelas de Autorização para Procedimentos de Alto Custo/Complexidade (APAC), Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos e OPM do SUS (SIGTAP). A periodicidade de cada procedimento foi estabelecida a partir da opinião de médicos oncologistas indicados pela SBOC, e está representada, para os pacientes da estratégia ipilimumabe, na Figura 3. Para os pacientes no grupo controle, foi utilizada a periodicidade de consultas e exames hematológicos a cada 9 semanas, com exames de imagens a cada 18 semanas. Importante salientar que o uso de exame de imagem do sistema nervoso central em todas as avaliações não é consenso na literatura e, caso se opte por realiza-la, a preferência é pela RNM com contraste.

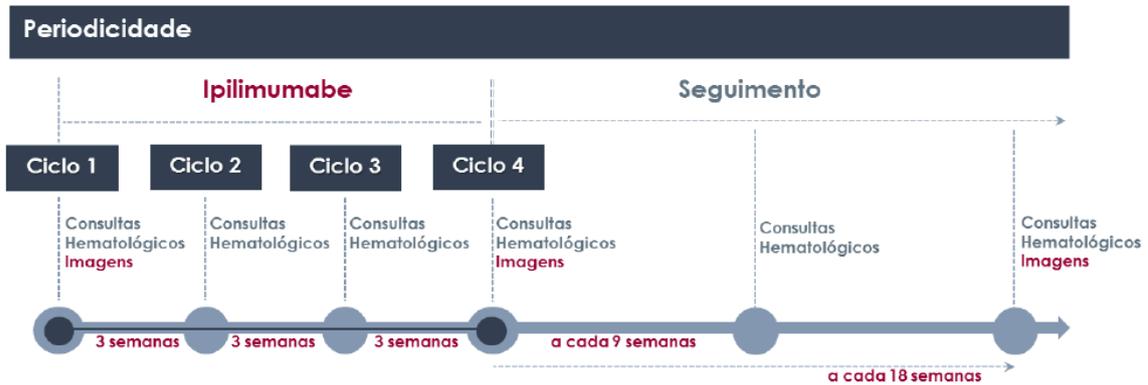


FIGURA 3 - PERIODICIDADE DOS EXAMES DURANTE O SEGUIMENTO, ESTRATÉGIA IPILIMUMABE

As principais características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Na comparação com terapia padrão, a estratégia com ipilimumabe produziu uma efetividade incremental de 0,71 anos de vida, a um custo incremental de R\$ 144 mil reais, aproximadamente, o que gerou uma relação de custo-efetividade incremental de R\$ 205.142.

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado, ainda que poderia ter sido realizado estudo de custo-utilidade, o qual não foi escolhido pela ausência de dados de utilidade para a população brasileira, segundo o demandante.
2. Tecnologia/intervenção	Ipilimumabe	Adequado
3. Comparador	Melhor cuidado de suporte	Adequado
4. População-alvo	Melanoma com presença de metástases irressecáveis à distância (exceto sistema nervoso central), previamente tratados com dacarbazina	Adequado
5. Desfecho	Anos de vida ganhos	Adequado



6. Horizonte temporal	5 anos	Adequado; mesmo que a expectativa de vida usualmente seja menor, alguns pacientes podem chegar a esta sobrevida máxima.
7. Duração de cada ciclo	21 dias	Adequado, compatível com o ciclo de tratamento do ipilimumabe
8. Taxa de desconto	5%	Adequado
9. Perspectiva	SUS como fonte financiadora	Adequado
10. Modelo	Markov	Adequado
11. Tipos de custos	Apenas custos diretos	Os custos usados para ipilimumabe foram baseados no PMVG da CMED, com ICMS de 0%.
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Foi seguida a curva de sobrevida livre de progressão do estudo de Houdi, logo, quando os pacientes progrediam, paravam com a medicação.	Aparentemente adequada
13. Busca por evidência	Foi feita busca na literatura no Pubmed e Embase. Foram recuperados apenas dois estudos, sendo o estudo escolhido (Houdi) o mais adequado, pois o segundo estudo (Robert) foi realizado como primeira linha de tratamento, o que não era o cenário do modelo econômico.	O filtro para ensaios clínicos utilizado foi inadequado (pouco sensível).
14. Origem dos dados econômicos	Baseados principalmente nas seguintes fontes: SIH-SUS, SIGTAP, CMED	Adequado
15. Origem dos dados de efetividade	Ensaio clínico de Houdi e col.	Adequado
16. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 205.142 por ano de vida ganho	Bastante elevada, equivalente a mais de 6 vezes o PIB per capita nacional.
17. Análise de sensibilidade	Insuficiente, realizada apenas para custos	Não feita para parâmetros importantes na avaliação de efetividade.



18. Resultado das análises de sensibilidade	A variável mais influente, como seria esperado, foi o preço da ampola de ipilimumabe, sendo necessária uma redução de 58% no seu preço para que a tecnologia tenha uma RCEI abaixo de 3 vezes o PIB per capita.	Gráfico de tornado é pouco claro, não sendo indicado o que representa o eixo X.
--	--	---

4.3.1 Avaliação crítica da análise econômica

O modelo tem uma estrutura adequada. Porém, contém um erro de parâmetro, provavelmente resultante de erro de digitação: no grupo intervenção, o ganho em efetividade em cada ciclo é de 21/365 (ou seja, o tempo em anos que o paciente ficou vivo), o que está correto; porém, na estratégia de melhor cuidado de suporte, houve um erro de digitação, e a efetividade está como 21/375. A RCEI original era de R\$ 205.142 por AVG; após a correção deste erro, a mesma se eleva para R\$ 212.746 por AVG.

A curva de sobrevida produzida ao se rodar a coorte de Markov do ipilimumabe, do modelo do demandante (Figura 4) é semelhante à curva do estudo original (Figura 5). Já a sobrevida livre de progressão aparentemente possui problemas no modelo do demandante, pois, após o 4º ciclo, todos os pacientes vivos ficam no estado de Markov de “seguimento”. Isto aparentemente sugere um problema na montagem do modelo, pois a tabela previa valores para ciclos muito adiante do 4º (e, no gráfico do estudo onde os dados supostamente estão baseados, ainda há pacientes sem progressão até 2 anos de seguimento, ainda que em número reduzido). Como todos os pacientes migraram para o estado de “seguimento” (que, pelo que se depreende, representa a progressão) no máximo até o 5º ciclo, provavelmente há problema na parametrização e/ou estrutura do modelo. Porém, como de fato os custos associados com ipilimumabe acontecem basicamente até o 4º ciclo, e como o modelo tem como desfecho a sobrevida global, que está adequadamente representada, o possível erro na estimativa da sobrevida livre de progressão aparentemente não afeta os resultados.



Survival Curve

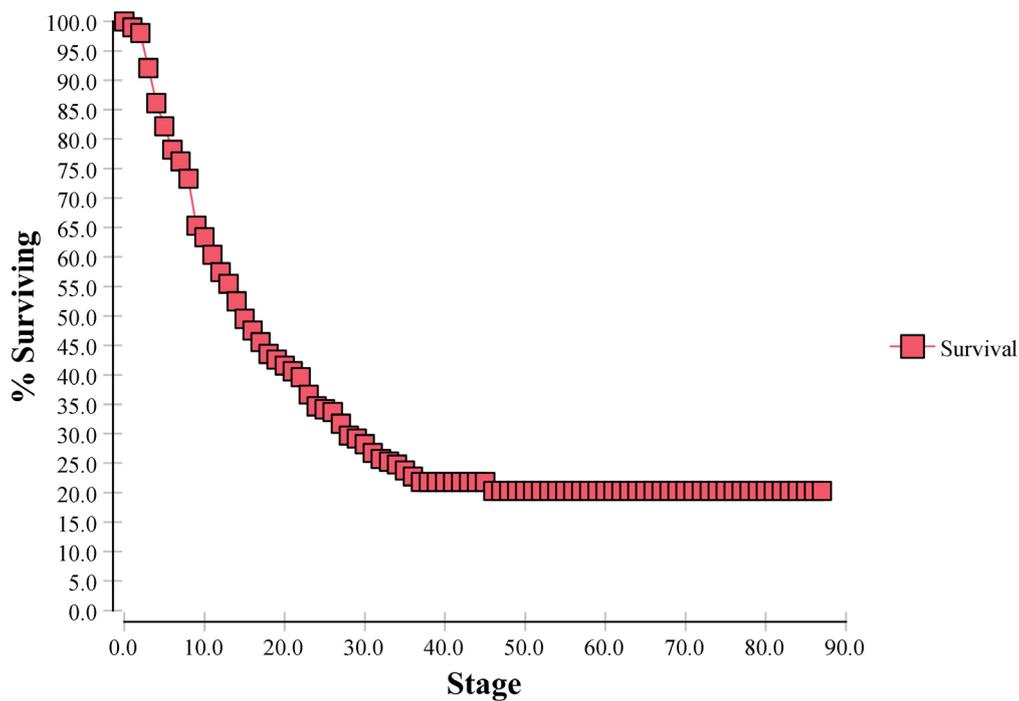


FIGURA 4 - CURVA DE SOBREVIDA PARA O IPILIMUMABE PRODUZIDA NO MODELO DO DEMANDANTE

Overall Survival

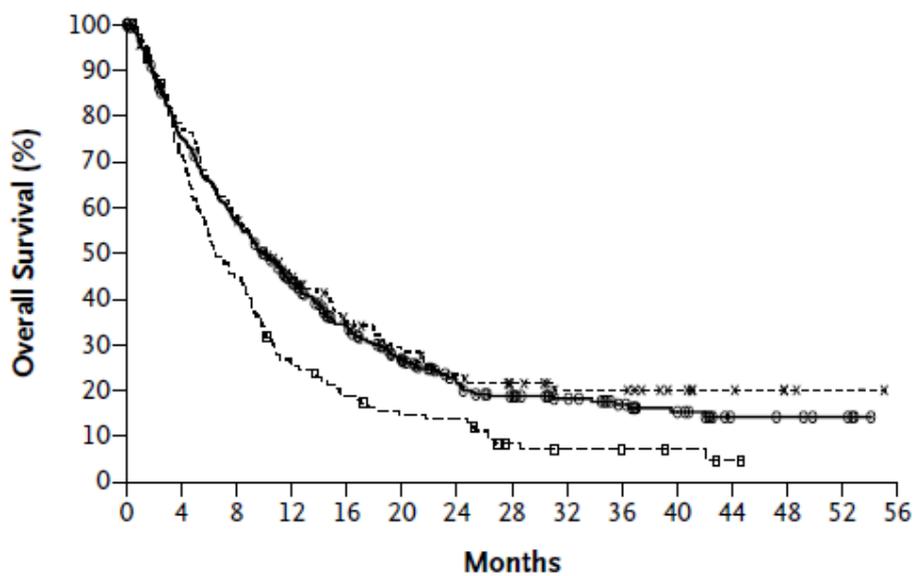


FIGURA 5 - CURVAS DE SOBREVIDA DO ESTUDO CLÍNICO NO QUAL O MODELO É BASEADO. AS DUAS CURVAS DE CIMA NA FIGURA CORRESPONDEM AOS BRAÇOS TRATADOS COM IPILIMUMABE



As principais variáveis que deveriam ter sido incluídas nas análises de sensibilidade são relacionadas à efetividade. As únicas variáveis incluídas são referentes a custos, conforme apresentado na Figura 6 (elaborada pelo demandante). Conforme o esperado, a variável com maior impacto nos resultados é o custo da ampola de ipilimumabe, sendo necessária uma redução de 58% no seu preço para que a tecnologia tenha uma RCEI abaixo de 3 vezes o PIB per capita.

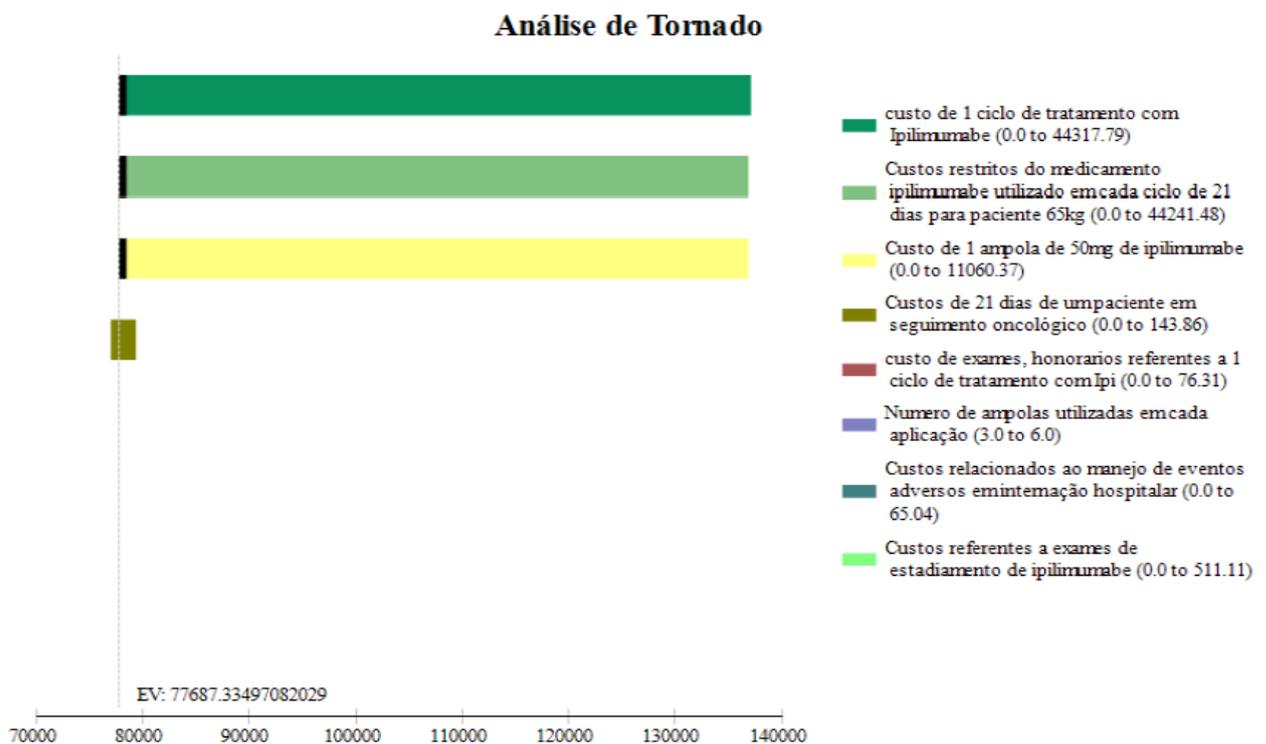


FIGURA 6 - DIAGRAMA DE TORNADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA CONDUZIDA PELO DEMANDANTE.

Não foi feita variação do parâmetro de efetividade para ipilimumabe, o que é usualmente uma limitação de modelos baseados diretamente em curvas, e não em apenas uma curva mais uma medida de benefício relativo do tratamento. Além disto, outro parâmetro que poderia ter sido explorado em análise de cenários é o horizonte temporal e a manutenção de benefício do tratamento. O modelo acaba após 5 anos, onde ainda temos cerca de 20% de pacientes vivos, vide Figura 5. Essa fração de vivos em 5 anos já é por si só uma extrapolação dos dados do ensaio clínico, que teve seguimento um pouco mais curto. Por outro lado, exceto se todos os pacientes morressem instantaneamente após o 5º ano,



o modelo está subestimando os benefícios de ipilimumabe (uma vez que para de mensurá-los no ano 5), e em princípio não está subestimando custos, os quais já foram computados nos primeiros ciclos. Desta forma, é possível que a real custo-efetividade do ipilimumabe seja mais atrativa do que a calculada no modelo.

Em resumo, seria interessante que um novo modelo fosse apresentado, com correção da sobrevida livre de progressão, e cenários (e seus resultados) para o seguimento após 5 anos. Para tais cenários de mais longo prazo, ainda que não existam ensaios clínicos, algumas evidências de mundo real poderiam ser usadas, desde que reconhecidas suas limitações. Ademais, uma revisão sistemática mais sensível deveria ser executada, para que seja confirmado que não há mais nenhum estudo clínico importante não localizado na busca pouco sensível realizada pelo demandante.

4.4 Análise de impacto orçamentário

O tamanho da população alvo foi definida de acordo com a quantidade de APACs localizadas nos bancos do DATASUS, sendo calculado que, em média, 8.300 APACs para melanoma foram aprovadas por ano nos últimos 7 anos. Este número, segundo o demandante, tem permanecido relativamente estável nos últimos anos. Outro dado utilizado para o cálculo da população alvo é oriundo do Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira (ICESP), onde as estimativas mostram uma média de 12 meses de tratamento para cada paciente atendido em 2016. Ainda que este dado possa não refletir a realidade epidemiológica da doença em todo o território nacional, conforme apontado pelo próprio demandante, devido à escassez de dados publicados, foi usado este dado como sendo a realidade nacional. Combinando estes dois números, foi estimado que o número de pacientes alvo seria de aproximadamente 692 por ano. Algumas premissas adicionaram foram:

- Do total de pacientes esperados, durante a evolução desde o diagnóstico da doença metastática até a progressão ao tratamento com quimioterapia, 50% desenvolvem metástases cerebrais, quadro em que não está indicado o uso da imunoterapia;



- Não haveria um acúmulo de pacientes ao longo dos anos, considerando o tratamento máximo com ipilimumabe por 4 ciclos (3 meses) e considerando minimamente relevante o custo do seguimento posterior, dos sobreviventes em longo prazo.

Deste modo, o número anual estimado de pacientes foi de 346 pacientes. Considerando este número, a estimativa dos custos dos pacientes tratados apenas com medidas de suporte em 2016 foi de R\$ 1.395.000. Analisando o cenário proposto, incorporando o ipilimumabe em 50% dos pacientes que apresentem progressão da doença ao tratamento quimioterápico de primeira linha, o custo estimado para toda a população com melanoma seria de R\$ 51.454.000, o que significa um gasto incremental de R\$ 50.059.000 ao orçamento anual.

4.4.1 Análise crítica

Não há maiores detalhes sobre como foi calculado o valor total de R\$ 51.454.000, que equivaleria a cerca de R\$ 148.000 ao ano por paciente – valor que deveria representar 4 ciclos de tratamento. Ademais, a estimativa de que 50% dos pacientes apresentam metástase cerebral pode ter subestimado a população alvo, pois, se esse número refletir o percentual de pacientes que tem esse tipo de metástase ao longo do curso da doença, alguns pacientes poderiam não ter metástase cerebral no início, e portanto poderiam ter recebido ipilimumabe por alguns ciclos.

4.5 Avaliação por outras agências de ATS

- *Therapeutic Goods Administration* – Austrália: recomenda ipilimumabe como tratamento do melanoma metastático ou inoperável.

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - Canadá: recomenda ipilimumabe como tratamento do melanoma metastático ou inoperável.

- *National Institute for Health and Care Excellence* – Inglaterra: recomenda ipilimumabe como tratamento do melanoma metastático ou inoperável.



4.6 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para o tratamento do melanoma metastático, alguns medicamentos estão no horizonte tecnológico emergente, ou seja, em fase de desenvolvimento clínico. Algumas tecnologias estão num horizonte de tempo mais próximo, ou seja, tecnologias novas que tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação recentemente.

Potenciais alternativas terapêuticas para melanoma metastático que estão no horizonte tecnológico podem ser visualizadas no quadro abaixo (Quadro 2):

QUADRO 2 - MEDICAMENTOS APROVADOS E POTENCIAIS PARA MELANOMA

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos/ indicação	Aprovado para melanoma metastático
Atezolizumabe (Tecentriq®)	Anticorpo monoclonal anti-PD-L1	Intravenosa	• Fase 3 ^a	-
Binimetinibe (MEK-162)	Inibidor da proteína quinase MEK 1/2	Oral	• Fase 3 ^b	-
Cobimetinibe hemifumarato (Cotellic®)	Inibidor da proteína quinase MEK 1	Oral	• Fase 3 ^c	- FDA (2015) - EMA (2015) - Anvisa (mai 2016)
Dabrafenibe mesilado (Tafinlar®)	Inibidor da proteína Raf B quinase	Oral	• Fase 3 ^d	- FDA (2013) - EMA (2015) - Anvisa (mar 2017)
Encorafenibe (LGX-818)	Inibidor da proteína Raf B quinase	Oral	• Fase 3 ^b	-
Eltrapuldencel-T	Vacina baseada em células dendríticas autólogas	Subcutâneo	• Fase 3 ^d	-
Epacadostat (Incyte)	Inibidor da 2,3-dioxigenase indoleamina (IDO1)	Oral	• Fase 3 ^b	-
ImmuniCell	Terapia de célula-T delta gama autóloga	Intravenosa	• Fase 2/3 ^a	-
Nivolumabe (Opdivo®)	Anticorpo monoclonal humanizado. Bloqueia a interação entre o receptor PD-1 e seus ligantes PD-L1 e PD-L2.	Intravenosa	• Fase 4 ^b	- FDA (2014) - EMA (2015) - Anvisa (abr 2016)
Pembrolizumabe (Keytruda®, MK-3475)	Anticorpo monoclonal humanizado. Bloqueia o receptor PD-1	Intravenosa	• Fase 3 ^a	- FDA (2017) - EMA (2015) - Anvisa (out 2016)



Talimogene laherparepvec (T-VEC, Imlygic)	Terapia gênica (transfere genes para células do organismo)	Cutâneo, subcutâneo e/ou lesões nodais	• Fase 3 ^d	- FDA (2015) - EMA (2016)
Trametinibe (Mekinist®)	Inibidor da proteína quinase MEK 1/2	Oral	• Fase 3 ^c	- FDA (2013) - EMA (2015) - Anvisa (dez 2016)

Fontes: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.br.
Atualizado em: 22/09/2017.

Legenda: PD-L1 – ligante de morte celular programada-1; MEK – proteína quinase ativada por mitógenos; PD-1 – receptor de morte celular programada-1; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

^a O estudo está recrutando pacientes;

^b O estudo está em andamento, mas não está recrutando pacientes;

^c O estudo está em andamento, com resultados;

^d O estudo está concluído.

4.7 Implementação

Caso o ipilimumabe seja incorporado ao SUS para o tratamento de melanoma metastático com progressão após quimioterapia, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com melanoma metastático com progressão após quimioterapia terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

4.8 Considerações gerais

Com base na melhor evidência disponível, 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, duplo-cegos 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.



O demandante apresentou um modelo de Markov, comparando ipilimumabe contra terapia padrão. Os ciclos foram de 21 dias, e o horizonte temporal de 5 anos. Foi usada taxa de desconto de 5% para custos e efetividade. O principal custo considerado no modelo é o da aplicação de ipilimumabe, que seria de cerca de R\$ 44.000 por sessão. A análise resultou em uma relação de custo-efetividade incremental de cerca de R\$ 205.000 por QALY, o que é elevada. Havia um erro de digitação no modelo, feito no *software* TreeAge Pro®; corrigindo tal erro, o valor se eleva para cerca de R\$ 212.000 por QALY, a qual é elevada. O principal problema da análise econômica é a realização insuficiente de análises de sensibilidade, especialmente no tocante ao parâmetro de efetividade, cuja incerteza não foi avaliada. Outro potencial problema é o horizonte de tempo de 5 anos, momento onde ainda há cerca de 15% de pacientes vivos no ipilimumabe. Ao parar a análise nesse ponto do tempo, está se subestimando o benefício da intervenção, justamente por não computar os ganhos em termos de ano de vida destes 15% de pacientes ainda vivos.

O cálculo de impacto orçamentário estimou o tamanho da população alvo a partir de APACs para melanoma nos últimos anos. Também foi usada estimativa de prevalência de metástases cerebrais, a qual é contraindicação para ipilimumabe. O impacto calculado para o tratamento de cerca de 346 pacientes foi de R\$ 50 milhões ao ano. A potencial limitação da estimativa é justamente a questão das metástases cerebrais – provavelmente nem todas estão presentes no momento que o ipilimumabe poderia ser indicado, então é provável que parte desses pacientes recebam ao menos uma dose da medicação, o que aumentaria o impacto orçamentário.

5. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Após a apreciação inicial desse relatório, os membros da CONITEC presentes em sua 60ª reunião ordinária, no dia 05 de outubro de 2017, por maioria simples, decidiram suspender a matéria devido à inadequação da linha de tratamento solicitada para a incorporação de ipilimumabe, uma vez que são fracas as evidências que subsidiam a utilização de dacarbazina em primeira linha e da alta eficácia de ipilimumabe tanto em primeira quanto em segunda linhas. Outra questão levantada, foi a existência de outros medicamentos imunoterápicos já registrados no Brasil e que seriam mais eficazes que o ipilimumabe. Dessa forma, decidiu-se que



a matéria ficaria suspensa até que as informações adicionais necessárias pudessem ser recuperadas e sistematizadas para reapresentação.

Na 68ª reunião ordinária, no dia 05 de julho de 2018, a matéria foi retomada, apresentando-se as seguintes informações adicionais: existência de outras opções terapêuticas de medicamentos registrados no Brasil e os dados de estudos clínicos de fase III sobre os efeitos dessas opções terapêuticas na sobrevida global (SG) dos pacientes; estudo de comparação direta que demonstra a maior eficácia de outro medicamento imunoterápico em relação a ipilimumabe e dessa forma uma possível mudança de eixo de tratamento de medicamentos com mecanismo CTLA-4 para medicamentos com mecanismo PD1 (pembrolizumabe e nivolumabe), ou associação entre essas duas classes de medicamentos; limites encontrados na análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante (RCEI bastante elevada de R\$ 212.746 por AVG, horizonte temporal considerado inadequado); limites encontrados na análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante (estimativa da população elegível inadequada)

Pelo exposto, os membros da CONITEC presentes em sua 68ª reunião ordinária, no dia 05 de julho de 2018, indicaram que o tema seja submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de ipilimumabe para o tratamento de pacientes com melanoma metastático com progressão após quimioterapia. Considerou-se inadequada a linha de tratamento solicitada, por serem fracas evidências para subsidiar o uso de dacarbazina em primeira linha, existência de outros imunoterápicos com melhor eficácia demonstrada em ECR, estimativa inadequada dos benefícios do medicamento, e impacto orçamentário incremental subestimado.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

6. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 39/2018 foi realizada entre os dias 04/08/2018 e 23/08/2018 e recebeu **11** contribuições. Ressalta-se que o tema foi disponibilizado para consulta pública com recomendação inicial desfavorável à incorporação de ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.



As contribuições foram recebidas através dos formulário de experiência ou opinião (6 contribuições) e formulário técnico-científico (5 contribuições). Do total de contribuições enviadas, 91% (10) vieram de pessoas físicas, e 9% (1) de pessoas jurídicas. Duas contribuições de pessoa física recebidas pelo formulário de experiência ou opinião foram excluídas por não estarem relacionadas ao uso de ipilimumabe. A única contribuição de pessoa jurídica recebida através do formulário técnico-científico, também foi excluída da avaliação final por ser idêntica a uma contribuição de pessoa física.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 87,5% (n= 7) foram de profissionais da saúde e 12,5% (n=1) de interessados no tema.

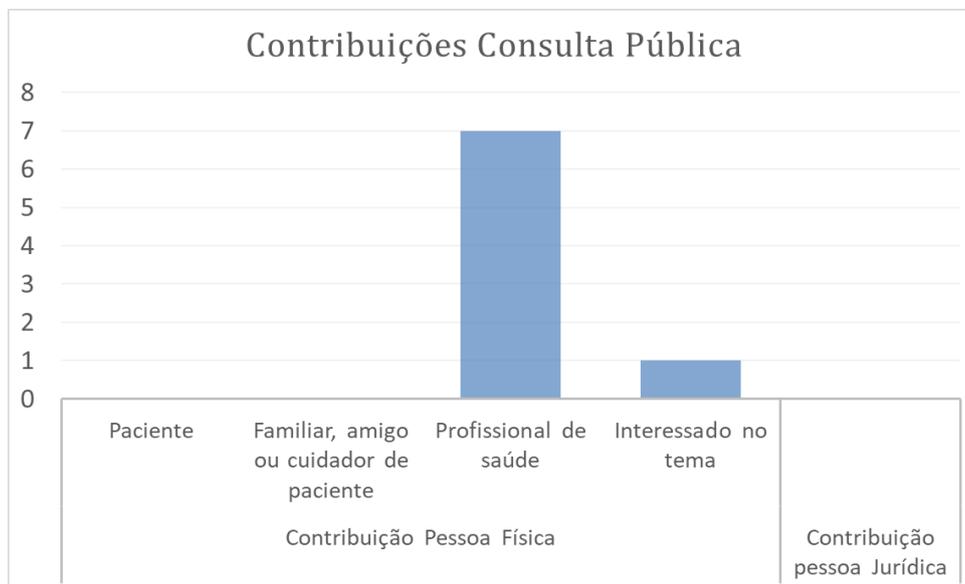


Gráfico 1 – Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

Após as exclusões citadas acima, das **08** contribuições remanescentes, observou-se o seguinte cenário: 4 discordaram totalmente, 2 discordaram parcialmente e 2 concordaram totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC. Em relação às contribuições favoráveis à recomendação preliminar, os argumentos apresentados foram relacionados à existência de alternativas terapêuticas mais custo-efetivas que ipilimumabe no tratamento da doença. As argumentações contrárias à recomendação inicial da Conitec e favoráveis à incorporação estão concentradas no argumento de que a doença atualmente possui poucas alternativas de tratamento disponíveis no SUS, que ipilimumabe já está em uso na rede privada e que a incorporação deste medicamento melhoraria o perfil geral da doença, dada sua comprovada



eficácia clínica. Entretanto, nenhuma nova evidência relacionada ao uso de ipilimumabe em pacientes com melanoma metastático foi apresentada.

As contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

QUADRO 3: CONTRIBUIÇÕES OBTIDAS DURANTE A CONSULTA PÚBLICA

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
Cenário da tecnologia	Ipilimumabe já está disponível na rede privada e possui comprovada eficácia clínica, porém existem outras imunoterapias no mercado atual com melhores resultados clínicos e custos mais baixos	Confirmada a evidência clínica de inferioridade do ipilimumabe e preços mais elevados quando comparado a outros medicamentos da mesma classe farmacológica
Custo-efetividade da tecnologia	Ipilimumabe é eficaz e se apresenta como uma melhor alternativa em relação aos tratamentos disponíveis no SUS, mesmo com um perfil de custo-efetividade desfavorável	Como atualmente existem outras alternativas mais eficazes que ipilimumabe para tratamento da doença, não é recomendada sua incorporação no SUS neste momento

7. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros da Comissão presentes 71ª reunião ordinária em 03 de outubro de 2018 deliberaram, por unanimidade, manter a recomendação de não incorporação de ipilimumabe para o tratamento de pacientes com melanoma metastático. Foi assinado o registro de Deliberação nº378/2018.



8. DECISÃO

PORTARIA Nº 58, DE 30 DE OUTUBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático com progressão após quimioterapia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático com progressão após quimioterapia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http:// conitec.gov. br/](http://conitec.gov.br/).

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



9. REFERÊNCIAS

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.

Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *JCO* 33:3193-3198. 2015