

Data: 29/11/2013

NOTA TÉCNICA 236/2013

Solicitante

Desembargador Geraldo Augusto de Almeida

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Processo número: 1.0000.13.090474-1/000

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

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	3
1.1. CONTEXTO	3
1.2. CONCLUSÕES	3
2. RECOMENDAÇÃO	3
3. CONTEXTO(3)	5
3.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(4)	6
3.2. PREÇO(5)	7
4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA(1,3,6,7).....	8
5. CONCLUSÕES.....	10
6. REFERÊNCIAS	11

INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS

Solicitamos informação/nota técnica sobre o medicamento IPILIMUMAB (Yervoy).

O caso concreto corresponde ao Mandado de Segurança nº1.0000.13.090474-1/000, interposto por João Evangelista Sardinha contra o Secretário de Estado de Saúde de Minas Gerais, no qual alegou ser portador de lesão de pele do dorso: neoplasia maligna fusocelular/epitelioide ulcerada, caracterizando melanoma metastática, estágio IV (metástases pulmonares), CID C43, de grave intensidade, necessitando urgentemente da aplicação do medicamento IPILIMUMAB (Yervoy).

Segundo relatório médico acostado aos autos, expedido pelo Dr. Vitor Hugo Rodrigues - CRM/MG 28818, o paciente tem 82 anos, é portador de melanoma metastática, estágio IV, CID C43, necessitando realizar tratamento sistêmico paliativo. Afirmou que a quimioterapia convencional tem toxicidade alta e impeditiva para a idade do paciente, afirmando que há uma droga recentemente incorporada pela ANVISA que é o IPILIMUMABE, com melhor resposta e baixa toxicidade, indicando-a como única opção viável para o tratamento, na dosagem de 04 (quatro) frascos de 200mg para a totalidade do tratamento.

Nesse contexto, é necessário saber se há adequação/necessidade do tratamento requerido, se este tratamento é de competência do Estado de Minas Gerais e se a moléstia pode ser tratada, de maneira eficaz, com medicamentos e/ou procedimentos disponibilizados 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.

Para pacientes que se apresentam com doença ainda localizada há possibilidade de cura. Para aqueles com doença avançada infelizmente a doença é incurável. As metástases implicam em 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 randomizados para receber dacarbazina com ipilimumabe ou 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+dacarbazina versus 9,1 meses no grupo placebo+dacarbazina. 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.

2. RECOMENDAÇÃO

- Considerando que se trata de paciente com doença avançada com metástase pulmonar, não submetido à quimioterapia prévia.

- Considerando que o ipilimumabe só é usado no ensaio clínico associado à quimioterapia (dacarbazina) que o médico assistente não recomenda para seu paciente.
- Considerando o ganho marginal de sobrevida (2 meses) evidenciado pelo uso do ipilimumabe.
- Considerando o elevado grau de intoxicações graves diretamente relacionada ao uso do medicamento;
- Considerando que o medicamento não tem indicação de bula aprovada pela ANVISA para o perfil do paciente em questão (antes de esgotadas as possibilidades de quimioterapia)
- 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 bronzeamento 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 estadios iniciais, 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 em 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(4)

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(5)

Custo do tratamento com ipilimumabe

De acordo com a dose planejada pelo médico do solicitante (4 ampolas de 200 mg) o custo total do tratamento seria de R\$254.402,76

Produto	Apresentação	Preço
YERVOY	200 MG SOL INJ INC CT 1 FA VD INC X 40 ML	R\$63.600,69

Custo do tratamento alternativo com dacarbazina

A dose preconizada na bula da dacarbazina é de 250mg/m²/dose entre os dias 1 e 5 a cada 3 semanas, por 4-6 ciclos. Em outras palavras, o custo aproximado para uma pessoa com aproximadamente 1,6m² metros seria de R\$5.518,80.

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 inefetiva 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, temozolomida (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% (56- 57). Infelizmente, a maioria das respostas, tanto de dacarbazina como de 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 sobre a sobrevida global do uso de ipilimumabe em associação com dacarbazina versus dacarbazina + placebo no tratamento de primeira linha de pacientes portadores de melanoma metastático.¹ A diferença entre as doses da medicação utilizada nos estudos (o estudo de primeira linha com uma dose aproximadamente 3 vezes maior que aquela utilizada no estudo de tratamento de segunda linha) mostra incertezas quanto à aplicabilidade do tratamento, 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 toxicidades do tratamento.⁸

Finalmente, dos medicamentos disponíveis, de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde 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). Até o momento, muitos agentes quimioterápicos foram testados sozinhos ou em combinação, mas seus autores também não conseguiram demonstrar um benefício de sobrevida global em comparação com a dacarbazina como agente único. Portanto o Ministério da Saúde, recomenda que a dacarbazina seja utilizada em pacientes com condições clínicas de tolerar a quimioterapia como primeira linha de tratamento sistêmico. Porém, a conduta para pacientes com doença disseminada é um problema difícil. Novas abordagens terapêuticas estão sendo pesquisados,

principalmente alvos moleculares específicos que têm sido identificados em melanomas.

5. CONCLUSÕES

2. 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 randomizados para receber dacarbazina com ipilimumabe ou 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+dacarbazina versus 9,1 meses no grupo placebo+dacarbazina. 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.

Recomendação

- Considerando que se trata de paciente com doença avançada com metástase pulmonar, não submetido à quimioterapia prévia.
- Considerando que o ipilimumabe só é usado no ensaio clínico associado à quimioterapia (dacarbazina) que o médico assistente não recomenda para seu paciente.
- Considerando o ganho marginal de sobrevida (2 meses) evidenciado pelo uso do ipilimumabe.
- Considerando o elevado grau de intoxicações graves diretamente relacionada ao uso do medicamento;
- Considerando que o medicamento não tem indicação de bula aprovada pela ANVISA para o perfil do paciente em questão (antes de esgotadas as possibilidades de quimioterapia)
- 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)

6. 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_detalle.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. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1003466>
7. Hodi et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. Prescrire International 2012; 21 (128):145
8. Ipilimumab.Immunostimulant; more assessment needed. Prescrire International 2012;32 (340):98-100
- 9- U.S Food AND Drug Administration. Center for drug evaluation and research Application number 125377 Orig 1s 000, disponível em

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>, acesso em 22/07/2013