

**Data: 04/04/2014**

**NOTA TÉCNICA 59/ 2014**

**Solicitante Dr. Renato Martins Prates**  
**Juiz Federal da 8ª Vara Federal**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**TEMA:** IPILIMUMABE NO TRATAMENTO DO MELANOMA MALIGNO METASTÁTICO

**SUMÁRIO**

1. RESUMO EXECUTIVO.....	3
1.1. CONTEXTO .....	3
1.2. CONCLUSÕES .....	3
2. RECOMENDAÇÃO .....	4
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

Prezado (s) Senhor (ES)

Solicito o apoio do NATS - HC/UFMG para análise técnica do pedido de fornecimento de medicamento - IPILIMUMAB (nome comercial YERVOY) , para o tratamento de melanoma maligno, CID C43, metastático (estadio IV) esclarecendo, em especial:

- a) O referido medicamento é aprovado para a comercialização pela ANVISA?
- b) O referido medicamento é indicado para o tratamento da doença indicada?
- c) O medicamento é fornecido pelo SUS? É fornecido pelo CACONS /UNACONS? Caso positivo, é administrado apenas em ambiente hospitalar?
- d) Existem evidências na literatura médica de sua eficácia para o tratamento da doença, em termos de cura, melhoria da qualidade de vida e /ou considerável aumento na expectativa de sobrevida?
- e) Existe tratamento ou medicamento fornecido pelo SUS, com eficácia semelhante?
- f) Existe genérico do medicamento mencionado? Caso positivo, qual o seu preço?
- g) Caso o uso do medicamento seja recomendável, em qual período é sugerida a reavaliação das condições da autora quanto à resposta e continuidade do tratamento?

Encaminho, anexas, as principais peças do processo mencionado, solicitando agilidade na resposta.

Atenciosamente,

Renato Martins Prates  
Juiz Federal da 8ª Vara

# **1. RESUMO EXECUTIVO**

## **1.1. CONTEXTO**

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 preexistentes. Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas.

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

## **1.2. CONCLUSÕES**

### **1. A eficácia da substância**

Em um estudo para tratamento de primeira linha (pacientes nunca submetidos a quimioterapia), a adição de ipilimumabe à dacarbazina (um quimioterápico) estendeu a mediana de sobrevida em dois meses. O ipilimumabe foi usado em dose de 100 mg/kg de peso. Os 502 pacientes foram 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 versus 9,1 meses no grupo

placebo. Esse ganho não é absoluto. Apenas um em cada quatro pacientes vai se beneficiar com dois meses a mais de sobrevida. Eventos adversos muito graves ocorreram em 56,3% dos pacientes que usaram ipilimumabe versus 27,5% naqueles que usaram placebo.

## **2. RECOMENDAÇÃO**

- Considerando o relatório do médico assistente que afirma se tratar de paciente com doença avançada e de prognóstico ruim;
- 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 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 estadio inicial, razão por que a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.

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

### **3.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(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.<sup>2</sup>

**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 (8 ampolas de 200 mg) o custo total do tratamento seria de aproximadamente R\$445.204,53

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

## **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 com dacarbazina + placebo no tratamento

de primeira linha de pacientes portadores de melanoma metastático.<sup>1</sup> 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 e sua eficácia e segurança. Isso explica porque o medicamento não tem aprovação da ANVISA para uso em pacientes que ainda não se submeteram à quimioterapia.

Em uma avaliação crítica desse ensaio terapêutico sobre o uso de ipilimumabe no melanoma metastático, a conclusão foi que o uso dessa medicação não deve ser realizado fora do contexto de um estudo clínico randomizado para que se conheça melhor o benefício e as toxicidades do tratamento.<sup>8</sup>

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/m<sup>2</sup> de D1-D5 ou 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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

### A eficácia da substância

Identificamos um estudo clínico randomizado envolvendo 502 pacientes portadores de melanoma avançado (classe III e IV, ou seja, câncer irresssecável ou metastático, respectivamente). Os resultados sugeriram haver maior sobrevida global, de dois meses, para o tratamento com ipilimumabe. Em outras palavras, houve ganho de 2 meses na sobrevida global quando comparadas as medianas de sobrevida global dos dois grupos (esta diferença foi estatisticamente significativa,  $p < 0,001$ ). Esse ganho não é absoluto. Apenas um em cada quatro pacientes vai se beneficiar com dois meses a mais de sobrevida. Além disso, houve o relato de 77% de efeitos adversos imunomediados graves para o grupo que recebeu ipilimumabe. No total, 56,3% dos pacientes tratados com ipilimumabe apresentaram toxicidade graus III/IV (o que significa necessidade de internação ou até óbito) devido ao uso do medicamento, versus 27,5% no grupo dacarbazina; 31,6% apresentaram hepatite (um em cada quatro pacientes tratados) e 36,4% dos pacientes apresentaram diarreia durante o tratamento. Estes resultados sugerem haver eficácia marginal e duvidosa e toxicidade alarmante com o uso de ipilimumabe para o tratamento de pacientes portadores de melanoma avançado.

### Recomendação

- Considerando o relatório do médico assistente que afirma tratar-se de doença grave e de prognóstico ruim.
- Considerando a incerteza (devido aos erros metodológicos) do ganho marginal de sobrevida (2 meses) evidenciado pelo uso do ipilimumabe em comparação com um tratamento com dacarbazina.

- Considerando o elevado grau de relato de intoxicações graves inclusive com elevada taxa de mortalidade diretamente relacionada ao uso do medicamento;
- Considerando o elevado custo (baixíssima relação custo efetividade)

**O NATS, em concordância com as recomendações do Ministério da Saúde, não recomenda o uso do ipilimumabe para pacientes com melanoma disseminado. Enfatizamos aqui a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis. (PORTARIA Nº 2.439/GM DE 8 DE DEZEMBRO DE 2005)**

## **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. NEngl 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](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](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](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](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