



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

Faculdade de Medicina de Botucatu

Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica

Uso do ipilimumabe em pacientes com melanoma metastático

Aluna: Vivian Saccomano Henriques

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Silvana Andrea Molina Lima

Botucatu

2018

Vivian Saccomano Henriques

Uso do ipilimumabe em pacientes com melanoma metastático

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *campus*
de Botucatu, para obtenção do título de
mestre em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Silvana Andrea Molina Lima

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Henriques, Vivian Saccomano.

Uso do ipilimumabe em pacientes com melanoma
metastático / Vivian Saccomano Henriques. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Silvana Andrea Molina Lima
Capes: 21001006

1. Dacarbasina. 2. Ipilimumab. 3. Melanoma. 4.
Anticorpos monoclonais.

Palavras-chave: Dacarbasina; Ipilimumabe; Melanoma.

Resumo

HENRIQUES, V. S. **Uso do ipilimumabe em pacientes com melanoma metastático**. 2018. 24 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1999.

O objetivo do estudo foi elaborar um parecer técnico-científico (PTC) sobre o medicamento ipilimumabe para pacientes com melanoma metastático (MM). Foi realizada busca em 3 de agosto de 2016 e atualizada em 13 de dezembro de 2017 nas bases de dados: Cochrane, Lilacs, Embase, PubMed e outras de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Os resultados das bases de dados foram agrupados e descartados os estudos em duplicatas. Posteriormente, foram aplicados os critérios de elegibilidade para títulos e resumos, sendo que 59 estudos foram selecionados. Após leitura dos artigos na íntegra, foram selecionados 3 ensaios clínicos randomizados. Não foram encontrados estudos avaliando isoladamente o ipilimumabe versus dacarbazina. Desta maneira, optou-se pela inclusão de três ensaios clínicos randomizados, sendo que um deles (Hersh, 2011) analisou a tecnologia ipilimumabe associada ao dacarbazina e ipilimumabe sozinho, e dois outros estudos (Robert, 2011 e Maio, 2015) analisaram a tecnologia ipilimumabe associada ao dacarbazina e dacarbazina associada ao placebo para até 3 anos de acompanhamento, e 5 anos para os desfechos de sobrevida, mortalidade e eventos adversos. Os autores não encontraram evidências científicas sobre o medicamento ipilimumabe isolado para tratamento do melanoma metastático, o que indica a necessidade de realização de estudos de revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados e avaliação econômica sobre o assunto.

Palavras-chave: ipilimumabe, dacarbazina, melanoma.

Abstract

HENRIQUES, V. S. **The use of ipilimumab in patients with metastatic melanoma.** 2018. 24 f. Thesis (Master's Program in Clinical Research) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1999.

The objective of the study was to elaborate a technical-scientific opinion (PTC) on the drug ipilimumab for patients with metastatic melanoma (MM). A search was performed on August 3, 2016 and updated on December 13, 2017 in the databases: Cochrane, Lilacs, Embase, PubMed and other health technology assessment (ATS). The results of the databases were grouped and the duplicate studies were eliminated. Then the eligibility criteria for titles and abstracts were applied, remaining 59 studies for complete reading. After reading the articles in full, 3 randomized clinical trials were selected. No studies evaluating ipilimumab versus dacarbazine alone were found. Thus, we opted for the inclusion of three randomized clinical trials, one of which (Hersh, 2011) analyzed the ipilimumab technology associated with dacarbazine and ipilimumab alone, and two other studies (Robert, 2011 and May, 2015) analyzed the technology ipilimumab associated with dacarbazine and dacarbazine associated with placebo for up to 3 years of follow-up, and 5 years for survival, mortality and adverse event outcomes. The authors did not find scientific evidence on the drug ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma, which indicates the need for systematic review studies, randomized clinical trials and economic evaluation on the subject.

Keywords: ipilimumab, dacarbazine, melanoma.

Sumário

1. CONTEXTO	7
1.1 Pergunta	8
2. INTRODUÇÃO	9
2.1 Aspectos gerais	9
2.2 Descrição da tecnologia avaliada	10
2.2.1 Nome farmacológico: <i>ipilimumabe</i> (nome comercial: <i>YERVOY</i>)	10
2.3 Descrição da tecnologia tradicional	12
2.3.1 Nome farmacológico: <i>dacarbazina</i> (nome comercial: <i>Dacarb</i>)	12
2.4 Informações econômicas	12
3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA	13
4. SELEÇÃO DE ESTUDOS	15
4.1 Critérios para a inclusão e exclusão dos estudos	15
5. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS	17
6. AVALIAÇÃO CRÍTICA	18
7. SÍNTESE DE RESULTADOS POR DESFECHO	19
7.1 Comparação: ipilimumabe versus ipilimumabe + dacarbazina	19
7.1.1 Desfecho: <i>sobrevida</i>	19
7.1.2 Desfecho: <i>eventos adversos</i>	20
7.1.3 Desfecho: <i>mortalidade</i>	20
7.2 Comparação: dacarbazina + placebo versus ipilimumabe +	20
dacarbazina	
7.2.1 Desfecho: <i>sobrevida</i>	20
7.2.2 Desfecho: <i>eventos adversos</i>	21
7.2.3 Desfecho: <i>mortalidade</i>	21
7.3 Avaliação de tecnologias em saúde	21
8. RECOMENDAÇÃO	22
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
10. REFERÊNCIAS	23

1. CONTEXTO

O melanoma cutâneo é um tipo de câncer de pele, originário dos melanócitos, que são células produtoras de melanina, e tem predominância em adultos brancos.¹

O câncer de pele é o mais frequente no Brasil e corresponde a 30% de todos os tumores malignos que são registrados no país. Entretanto, o melanoma representa 3% das neoplasias malignas do órgão.¹

O prognóstico do melanoma pode ser considerado bom quando detectado em estágios iniciais. Nos últimos anos, observou-se aumento na sobrevivência dos pacientes com melanoma, principalmente pela detecção precoce da lesão.¹

A incidência de melanoma em homens e mulheres continuou a aumentar nos últimos 40 anos, apesar da estável ou decrescente tendência para a maioria dos tipos de câncer. A principal causa da morte em pacientes com melanoma são metástases generalizadas para o sistema linfático e outros órgãos, como pulmão, fígado, osso e cérebro. O tempo médio de sobrevivência com melanoma metastático é de 6 a 12 meses. Devido a sua natureza agressiva e resistência a tratamentos, esforços significativos têm sido realizados na intenção de educar o público sobre o perigo do excesso de exposição aos raios ultravioleta (UV), tanto ao sol quanto em bronzeamento artificial. No entanto, o tratamento desse devastador câncer de pele teve pouco ou nenhum avanço nas últimas quatro décadas até recentemente.²

Nem todos os melanomas podem ser evitados, mas existem maneiras de reduzir os riscos, como limitar a exposição à radiação UV, evitar o bronzeamento artificial, utilizar protetor solar, consultar especialista para avaliação de pintas irregulares e evitar o enfraquecimento do sistema imunológico.³

O tratamento do melanoma pode ser feito por meio da radioterapia ou quimioterapia. Na quimioterapia convencional, pode-se destacar a dacarbazina como primeira linha de tratamento para melanoma metastático, desde sua aprovação em 1976 pela Food and Drug Administration (FDA)², e é o único medicamento incluído na tabela do Sistema Único de Saúde (SUS). Novos tratamentos para melanoma

metastático foram desenvolvidos, denominados imunoterapia; entre eles estão: ipilimumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, vemurafenibe.²

O tratamento com anticorpos monoclonais está se tornando cada vez mais importante na oncologia clínica. Esses anticorpos inibem especificamente as vias de sinalização no crescimento do tumor e/ou induzem respostas imunológicas contra células tumorais. Ao associar anticorpos monoclonais, diversas vias podem ser direcionadas simultaneamente, potencialmente levando a efeitos aditivos ou sinérgicos. Teoricamente, os anticorpos são muito adequados para uso em terapia combinada, devido à sobreposição limitada de toxicidade e à falta de interações farmacocinéticas.⁴

Assim, foi proposta a elaboração de um parecer técnico-científico (PTC), conforme diretrizes metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde, para a elaboração de pareceres técnico-científicos (4^a ed., 2014) sobre o uso do medicamento ipilimumabe, com objetivo de avaliar a eficácia e segurança em pacientes com melanoma metastático.

1.1 Pergunta

Para elaboração da pergunta, foi utilizada a estratégia PICO (do acrônimo P=*population*: população; I=*intervention*: intervenção; C=*comparison*: comparação; O=*outcome*: desfecho):

Para o tratamento de pacientes adultos com melanoma metastático [população], o ipilimumabe [intervenção] em comparação à quimioterapia convencional [comparador] apresenta maior sobrevida, menor eventos adversos e menor mortalidade [resultado]?

O Quadro 1 apresenta a descrição da estratégia PICO utilizada no presente PTC.

Quadro 1 – Eixos norteadores para elaboração da pergunta

População	Pacientes adultos com melanoma metastático
Intervenção	Ipilimumabe
Comparação	Dacarbazina
Desfechos (outcomes)	Sobrevida Eventos adversos Mortalidade

Botucatu, 2018.

2. INTRODUÇÃO

2.1 Aspectos gerais

A neoplasia, de uma forma geral, caracteriza-se como um importante problema de saúde pública da atualidade, sendo considerada, inclusive, como um dos problemas mais complexos a ser enfrentado pelo sistema de saúde brasileiro, seja por conta da sua epidemiologia, seja por conta das questões social e econômica que a permeiam.⁵

Dados do Ministério da Saúde apontam que o câncer está entre as doenças não transmissíveis responsáveis por mudança do perfil de adoecimento da população nas últimas décadas.⁵

O câncer é a denominação de um conjunto de mais de 100 doenças, que tem como característica o crescimento desordenado (maligno) de células que permeiam os tecidos e órgãos, podendo disseminar-se (metástase) para outros locais do organismo. Trata-se de uma doença genética em que as células se multiplicam rapidamente, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas.⁶

Em 2016, foram estimados 80.850 casos novos de câncer de pele não melanoma nos homens e 94.910 nas mulheres do Brasil, correspondendo a um risco estimado de 81,66 casos novos a cada 100 mil homens e 91,98 a cada 100 mil mulheres.⁶

O melanoma continua a ser um problema crítico de saúde pública em todo o mundo. Pacientes com doença no estágio IV têm um prognóstico desfavorável, e sua taxa de sobrevivência de 1 ano é de apenas 25%. Até recentemente, tratamentos sistêmicos com impacto positivo na sobrevivência global (*overall survival*) mantiveram-se difíceis.⁶

A dacarbazina é um quimioterápico utilizado no tratamento de melanoma metastático. A maioria das respostas é transitória, e apenas 1% a 2% dos pacientes obtêm uma resposta de longo prazo à quimioterapia.⁷

2.2 Descrição da tecnologia avaliada

2.2.1. Nome farmacológico: ipilimumabe (nome comercial: YERVOY)

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 totalmente humano (IgG1k), sendo produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante.⁸

O CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) é um regulador chave da atividade de células T. O ipilimumabe é um inibidor do ponto de verificação imune do CTLA-4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por essa via, aumentando o número de células T efetoras reativas ao tumor, que se mobilizam para montar um ataque imunológico direto contra as células tumorais. Esse bloqueio pode também reduzir a função da célula T reguladora, o que possibilita um aumento da resposta imune antitumor. O ipilimumabe é capaz de esgotar seletivamente as células T reguladoras no local do tumor, permitindo um aumento da razão celular intratumoral T efectoras/T reguladoras, favorecendo a morte celular tumoral.⁸

Esse medicamento é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 5 mg/mL. Estão disponíveis frascos para uso único de 10 mL (50 mg) e 40 mL (200 mg).⁸

Reações adversas relacionadas ao sistema imunológico foram observadas com pouca frequência (aproximadamente 3%) e incluíram colite (que resultou em uma única fatalidade), dermatite e reação infusional (possivelmente decorrente da liberação aguda de citocina resultante de uma injeção rápida). Uma redução no peso

da tireoide e testículos foi observada em um estudo sem acompanhamento dos achados histopatológicos; a relevância clínica desse achado é desconhecida.⁸

A vantagem na sobrevida global do ipilimumabe na dose recomendada de 3 mg/kg em pacientes com melanoma avançado (inoperável ou metastático) tratado previamente foi demonstrada em um estudo de fase III (MDX010-20).⁸

Menos de 2% dos pacientes com melanoma avançado que receberam ipilimumabe em estudos clínicos de fase II e III desenvolveram anticorpos contra o medicamento. Nenhum paciente apresentou qualquer hipersensibilidade peri-infusional ou relacionada à infusão, ou reações anafiláticas. Não foram detectados anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe. Em geral, nenhuma associação aparente foi observada entre o desenvolvimento de anticorpos e reações adversas.⁸

O regime de indução recomendado de ipilimumabe é de 3 mg/kg, administrado por via intravenosa durante um período de 90 minutos a cada 3 semanas em um total de 4 doses. Os pacientes devem receber todo o regime de indução (4 doses) conforme tolerado, independentemente do aparecimento de novas lesões ou crescimento das lesões existentes. A avaliação da resposta tumoral ao ipilimumabe deve ser realizada somente após a conclusão da terapia de indução.⁸ Possui registro na Anvisa/MS sob número 1.0180.0402.

2.3 Descrição da tecnologia tradicional

2.3.1 Nome farmacológico: dacarbazina (nome comercial: Dacarb)

A dacarbazina tem indicação para o tratamento de melanoma maligno metastático. Além disso, a dacarbazina também é utilizada para tratamento da doença de Hodgkin como uma terapia de segunda linha, quando combinada com outros agentes eficazes.⁹

A dacarbazina é um agente antineoplásico pertencente ao grupo de fármacos conhecido por agentes alquilantes. Ela exerce seus efeitos causando uma reação química que provoca danos ao material genético (DNA) das células tumorais, resultando em morte celular.⁹

Para melanoma maligno, a dose recomendada é de 2 a 4,5 mg/kg/dia por 10 dias, podendo o tratamento ser repetido em intervalos de 4 semanas.⁹

Esse medicamento é apresentado em 1 frasco-ampola por embalagem, sendo as dosagens existentes de 100 mg, 200 mg e 600 mg.⁹

As reações tóxicas mais frequentes são sintomas de anorexia, náusea e vômito.⁹

Trata-se de um medicamento incluído na tabela do SUS, e possui registro na Anvisa/MS sob número 1.0033.0136.

2.4 Informações econômicas

Não foram encontrados estudos de custos do ipilimumabe comparado a dacarbazina e outros imunoterápicos. Entretanto, foram identificados os custos dos medicamentos disponíveis no mercado, considerando o preço de aquisição dos medicamentos pelo registro de preço no ano de 2017 (Quadro 2).

Quadro 2 – Custos dos medicamentos

Medicamento	Custo unitário*	Custo anual do tratamento (seguindo protocolo)**	Ressarcimento do SUS*** (anual)
Dacarbazina 600mg	R\$ 710,00	R\$ 48.280,00	R\$ 12.960,00
Ipilimumabe 200mg	R\$ 62.144,12	R\$ 310.720,56	--
Ipilimumabe 50mg	R\$ 15.536,02		

* Preços obtidos em consulta ao registro de preços do mercado farmacêutico.

** Baseado em pacientes com uma média de 70kg, de acordo com protocolo de cada medicação descrito em bula.

*** Custo fornecido pelo faturamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca em 3 de agosto de 2016 e atualizada em 13 de dezembro de 2017 nas bases de dados: The Cochrane Library, Embase, PubMed e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Os descritores em saúde foram selecionados a partir da pergunta PICO e do DECs (descritores em ciências da saúde) e MeSH (Medical Subject Headings).

A estratégia de busca básica foi realizada para PubMed e modificada para outras bases de dados. As estratégias de busca estão descritas no Quadro 3.

Quadro 3 – Estratégias de busca utilizadas para identificação de estudos

Bases	Estratégia de busca
Cochrane Library	(Ipilimumab OR (MDX-CTLA-4) OR Yervoy OR (MDX 010) OR (MDX010) OR (MDX-010)) AND Melanoma
BVS	Ipilimumab AND Melanoma

PubMed	((“melanoma”[MeSH Terms] OR “melanoma”[All Fields]) OR (“melanoma”[MeSH Terms] OR “melanoma”[All Fields] OR “melanomas”[All Fields]) OR (“melanoma”[MeSH Terms] OR “melanoma”[All Fields] OR (“malignant”[All Fields] AND “melanoma”[All Fields]) OR “malignant melanoma”[All Fields]) OR (“melanoma”[MeSH Terms] OR “melanoma”[All Fields] OR (“malignant”[All Fields] AND “melanomas”[All Fields]) OR “malignant melanomas”[All Fields])) AND ((“ipilimumab”[Supplementary Concept] OR “ipilimumab”[All Fields]) OR (“ipilimumab”[Supplementary Concept] OR “ipilimumab”[All Fields] OR “mdx ctla 4”[All Fields] OR “ctla-4 antigen”[MeSH Terms] OR (“ctla-4”[All Fields] AND “antigen”[All Fields]) OR “ctla-4 antigen”[All Fields]) OR (“ipilimumab”[Supplementary Concept] OR “ipilimumab”[All Fields] OR “yervoy”[All Fields]) OR (“ipilimumab”[Supplementary Concept] OR “ipilimumab”[All Fields] OR “mdx 010”[All Fields]) OR (“ipilimumab”[Supplementary Concept] OR “ipilimumab”[All Fields] OR “mdx010”[All Fields]) OR (“ipilimumab”[Supplementary Concept] OR “ipilimumab”[All Fields] OR “mdx 010”[All Fields])) AND ((Survival Rate) OR (Survival Rates) OR (Survival Rates) OR Survivorship OR (Mean Survival Time) OR (Mean Survival Times) OR (Mean Survival Time) OR (Cumulative Survival Rate) OR (Cumulative Survival Rates) OR (Survival Analysis) OR (Survival Analysis) OR (Survival Analyses)) AND “humans”[MeSH Terms]
Embase	(Ipilimumab OR (MDX-CTLA-4) OR Yervoy OR (MDX 010) OR (MDX010) OR (MDX-010)) AND Melanoma

Fonte: Autores, 2018

As buscas de ATS foram realizadas nos sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), Clinical Evidence, Health Technology

Assessment Programme (NIHR/Reino Unido), National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido), Canadian Agency for Drugs, Technologies in Health (CADTH/Canadá) e International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA).

4. SELEÇÃO DE ESTUDOS

4.1 Critérios para a inclusão e exclusão dos estudos

Foram incluídos estudos de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Não houve restrição de idioma e ano de publicação do artigo. Estudos realizados em animais, *in vitro*, relatos de casos, série de casos e estudos que não atenderam às questões da pesquisa foram excluídos.

As referências dos artigos analisados, incluindo artigos de revisão, foram revisadas para identificação de todos os estudos sobre o assunto.

Dois investigadores independentes foram responsáveis pela etapa de seleção. No caso de divergência, buscou-se o consenso.

Os resultados das bases de dados foram analisados, e descartados os estudos em duplicatas. Posteriormente, foram aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 59 estudos para leitura completa. Após leitura dos artigos na íntegra, foram selecionados 3 ECR.

A Figura 1 apresenta o diagrama com os estudos encontrados e incluídos para este PTC.

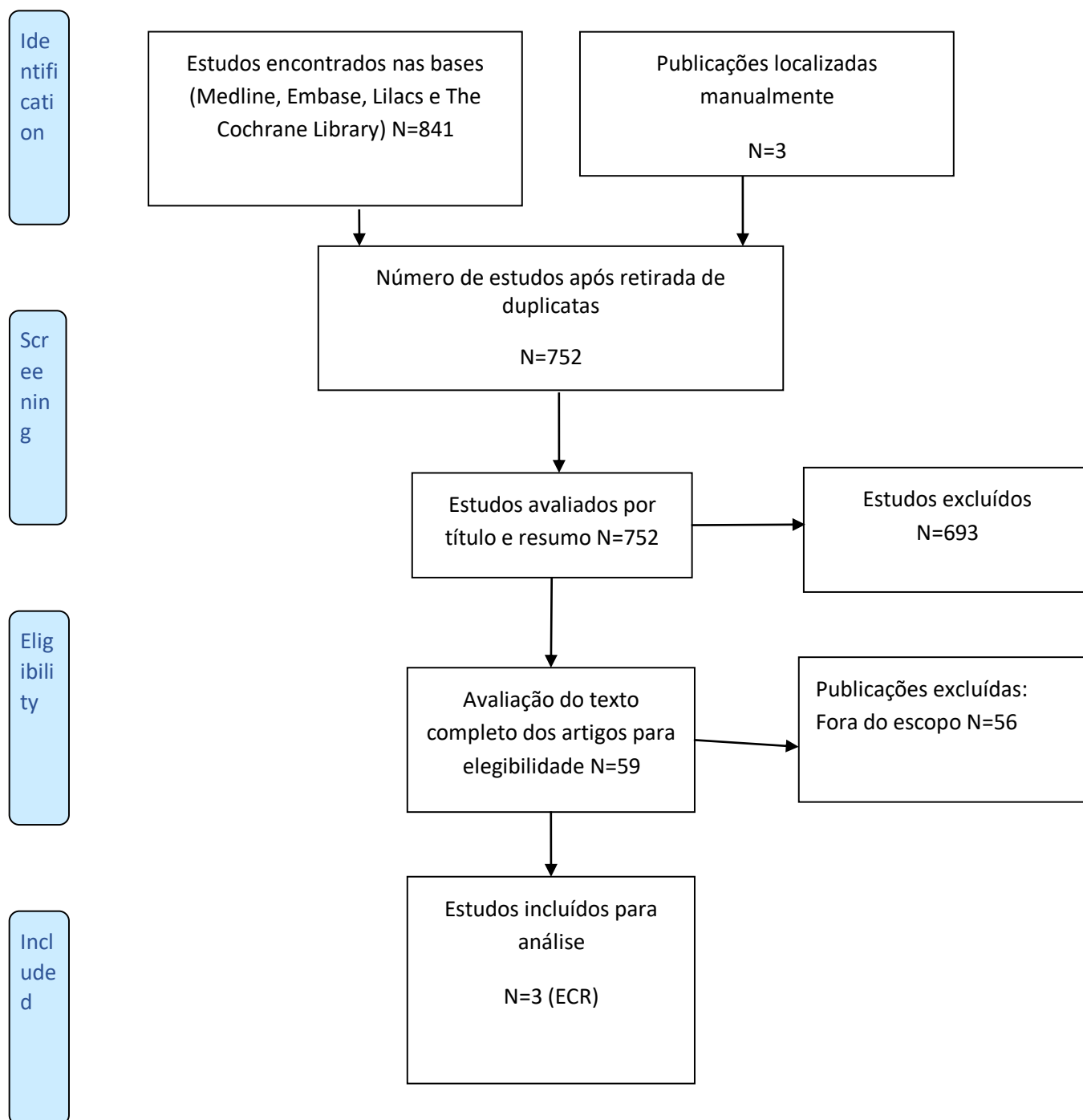


Figura 1 – Diagrama com os estudos encontrados e selecionados

5. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Foram incluídos 3 estudos de ECR, que estão descritos a seguir e apresentados no Quadro 4.

Hersh *et al.* (2011) realizou um ECR com 76 indivíduos cujo objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do ipilimumabe sozinho e em combinação com a dacarbazina em pacientes com melanoma metastático não ressecável.¹⁰

Robert *et al.* (2011) realizou um ECR com 502 pacientes, tendo como objetivo avaliar a sobrevida global dos pacientes, sendo que metade recebeu ipilimumabe + dacarbazina, e a outra metade recebeu apenas dacarbazina.¹¹

Maio *et al.* (2015) realizou um estudo a partir do ECR com 502 indivíduos com objetivo de visualizar evidências do tratamento com ipilimumabe e dacarbazina para melanoma avançado na sobrevida em longo prazo.¹² Para demonstrar um benefício de sobrevida a longo prazo com ipilimumabe, foram avaliadas as taxas de sobrevida em 5 anos de pacientes tratados em um estudo randomizado controlado de fase III realizado por Robert *et al* (2011).¹¹

Quadro 4 – Caracterização dos estudos de ECR

Autor – ano	Tipo de estudo/tamanho amostral (n)	Intervenção	Comparador	Desfecho
Hersh <i>et al</i> 2011	ECR n=76 participantes	Ipilimumabe	Dacarbazina + ipilimumabe	Sobrevida (em meses) Mortalidade Evento adverso
Robert <i>et al</i> 2011	ECR n=502 participantes	Ipilimumabe+ dacarbazina	Dacarbazina + placebo	Sobrevida (em meses) Mortalidade Evento adverso
Maio <i>et al</i> 2015	ECR n=502 participantes do estudo de fase III de Robert (2011)	Ipilimumabe+ dacarbazina	Dacarbazina + placebo	Sobrevida (em meses) em 5 anos Mortalidade Evento adverso

6. AVALIAÇÃO CRÍTICA

Os riscos de viés dos artigos selecionados no PTC foram avaliados por dois pesquisadores independentes. Em caso de discordância entre os avaliadores, procurou-se o consenso.

O instrumento da Cochrane foi utilizado para a avaliação de risco de viés em ECR.¹³

Os estudos realizados por Hersh *et al.* (2011) apresentaram quatro itens com alto risco de viés, um incerto e dois com baixo risco de viés, sendo considerados de baixa qualidade metodológica. Estudos realizados por Maio *et al.* (2015) e Robert *et al.* (2011) apresentaram um item com alto risco de viés, dois incertos e quatro itens com baixo risco de viés, sendo considerados de moderada qualidade metodológica.

A avaliação do risco de viés dos estudos está demonstrada na Figura 2.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hersh 2009	+	?	+	+	+	+	+
Maio 2015	+	?	+	?	+	+	+
Robert 2011	+	?	+	?	+	+	+

Figura 2 – Avaliação do risco de viés dos ECR

7.SÍNTESE DE RESULTADOS POR DESFECHO

7.1 Comparação: ipilimumabe versus ipilimumabe + dacarbazina

7.1.1 Desfecho: sobrevida

Hersh *et al.* (2011) demonstraram em seu estudo que o ipilimumabe na dose de 3 mg/kg produz respostas objetivas duráveis e sobrevida a longo prazo em alguns pacientes, com uma tendência de melhor eficácia no grupo de combinação. Para as análises de sobrevivência, os 13 pacientes cruzados foram analisados de acordo com o grupo de tratamento para o qual foram originalmente randomizados. Sobrevida global mediana foi de 14,3 meses (95% CI, 10,2-18,8) para o grupo ipilimumabe + dacarbazina (n=32), e 11,4 meses (IC 95%, 6,1-15,6) para o grupo de ipilimumabe sozinho (n=32).

7.1.2 Desfecho: eventos adversos

Estudo realizado por Hersh *et al.* (2011) verificaram que houve 12,8% de evento adverso grau 3/4 (5/39) no grupo ipilimumabe, e 22,9% de evento adverso grau 3/4 (8/35) no grupo ipilimumabe + dacarbazina (RR=1,78 [IC95% 0,64; 4,98]), indicando que não houve diferença significativa entre os grupos.

7.1.3 Desfecho: mortalidade

Estudo realizado por Hersh *et al.* (2011) verificaram que houve uma morte em cada grupo (1/40 do grupo ipilimumabe e 1/36 do grupo ipilimumabe + dacarbazina; RR=1,11 [IC95% 0,07; 17,12]), indicando que não houve diferença significativa entre os grupos.

7.2 Comparação: dacarbazina + placebo versus ipilimumabe + dacarbazina

7.2.1 Desfecho: sobrevida

Robert *et al.* (2011) verificaram que o ipilimumabe + dacarbazina, quando comparado com a dacarbazina + placebo, apresentou melhor sobrevida global em pacientes com tratamento prévio para melanoma metastático. A sobrevida global foi significativamente maior no grupo recebendo ipilimumabe + dacarbazina do que no grupo recebendo dacarbazina + placebo (11,2 meses vs. 9,1 meses), com maior sobrevida no grupo ipilimumabe + dacarbazina em 1 ano (47,3% vs. 36,3%), 2 anos (28,5% vs. 17,9%) e 3 anos (20,8% vs. 12,2%).

Maio *et al.* (2015) verificaram que o benefício de sobrevida adicional de ipilimumabe + dacarbazina é mantido com o dobro de pacientes vivos em 5 anos em comparação com aqueles que inicialmente receberam dacarbazina + placebo. Esses resultados demonstram um benefício de sobrevida durável com ipilimumabe em melanoma avançado. A taxa de sobrevida em 5 anos foi de 18,2% (IC95%, 13,6% a 23,4%) para pacientes tratados com ipilimumabe + dacarbazina versus 8,8% (IC95%, 5,7% a 12,8%) para pacientes tratados com placebo + dacarbazina (P=0,002). Um platô na curva de sobrevivência começou em aproximadamente 3 anos.

7.2.2 Desfecho: eventos adversos

Robert *et al.* (2011) verificaram que os eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 56,3% dos pacientes tratados com ipilimumabe + dacarbazina, em comparação a 27,5% tratados com dacarbazina + placebo.

Maio *et al.* (2015) demonstraram que em doentes que sobreviveram pelo menos 5 anos e continuaram a receber ipilimumabe observaram-se eventos adversos imunitários de grau 3 ou 4 exclusivamente na pele (5/7 pacientes).

7.2.3 Desfecho: mortalidade

Robert *et al.* (2011) demonstraram que houve um total de 196/250 mortes em 3 anos no grupo do ipilimumabe + dacarbazina, e 218/252 no grupo dacarbazina + placebo (RR=0,72 [IC95% 0,59; 0,87]). Maio *et al.* (2015) demonstraram que houve 199/250 mortes em 5 anos de seguimento no grupo do ipilimumabe + dacarbazina, e 227/252 no grupo dacarbazina + placebo (RR=0,88 [IC95% 0,82; 0,95]).

7.3 Avaliação de tecnologias em saúde

Considerando as bases de dados de ATS, não foi encontrado estudo que abordou o uso do ipilimumabe comparado à dacarbazina. Entretanto, foi localizado no site da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec) a portaria nº 357, de 8 de abril de 2013, que aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do melanoma maligno cutâneo. Nessa portaria, o Ministério da Saúde recomenda o uso da dacarbazina como primeira linha de tratamento sistêmico, e não recomenda o uso do vemurafenibe (inibidor da tirosino quinase contra BRAF) e do ipilimumabe (anticorpo monoclonal anti-CTLA-4) para pacientes com melanoma disseminado por não haver evidência clara de benefício global em termos de sobrevida.⁷

8. RECOMENDAÇÃO

Não foram encontrados estudos avaliando isoladamente o ipilimumabe versus dacarbazina. Desta maneira, optou-se pela inclusão de três ECR, sendo que um deles (Hersh et al. 2011) analisou a tecnologia ipilimumabe associada ao dacarbazina e ipilimumabe sozinho, e dois outros estudos (Robert et al. 2011 e Maio et al. 2015) analisaram a tecnologia ipilimumabe associada ao dacarbazina e dacarbazina associada ao placebo para até 3 anos de acompanhamento, e 5 anos para os desfechos de sobrevida, mortalidade e eventos adversos.

Os estudos apresentaram sobrevida maior no grupo de combinação (ipilimumabe e dacarbazina), sendo 2,9 meses quando comparada ao grupo ipilimumabe isoladamente, e 2,1 meses ao grupo dacarbazina isoladamente. Não houve diferença de evento adverso e mortalidade no grupo ipilimumabe associada ao dacarbazina comparado ao do ipilimumabe sozinho. Entretanto, houve diferença nesses dois desfechos no grupo ipilimumabe associada ao dacarbazina comparado ao do dacarbazina sozinho.

Considerando que não há evidência científica disponível do medicamento ipilimumabe isolado, o custo do medicamento é elevado e o Ministério da Saúde recomenda a dacarbazina como primeira linha de tratamento sistêmico, a recomendação deste PTC é contra o uso do ipilimumabe isolado para tratamento do melanoma metastático.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os autores não encontraram evidências científicas sobre o medicamento ipilimumabe isolado para tratamento do melanoma metastático, o que indica a necessidade de realização de estudos de revisão sistemática, ECR e avaliação econômica sobre o assunto.

10. REFERÊNCIAS:

1. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA. Tipos de câncer: pele melanoma; c2017 [citado em 2017 dez 13]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma
2. Zhu Z, Liu W, Gotlieb V. The rapidly evolving therapies for advanced melanoma: towards immunotherapy, molecular targeted therapy and beyond. *Crit Rev Oncol Hematol* . 2016 Mar;99:91-9.
3. Oncoguia [Internet]. São Paulo: Instituto Oncoguia; c2003-2018. Como prevenir o câncer de pele melanoma; 2015 ago 15 [atualizado em 2016 dez 26; citado em 2018 maio 26]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/como-prevenir-o-cancer-de-pele-melanoma/8033/939/>
4. Henricks LM, Schellens JHM, Huitema ADR, Beijnen JH. The use of combinations of monoclonal antibodies in clinical oncology. *Cancer Treat Rev*. 2015 dez;41(10):859-67.
5. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA. Câncer: o que é; c2017 [citado em 2017 dez 13]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>
6. Almeida JRC. Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade. 3a ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018.
7. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013: aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do melanoma maligno cutâneo [Internet]. 2013 abr 8 [citado em 2018 maio 26]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html
8. Yervoy® (ipilimumabe) solução injetável [bula na Internet]. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA; 2018 jan 3 [citado em 2018 jun 26]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24942952016&pIdAnexo=4023397
9. Fauldacar® (dacarbazina) pó líofilo injetável [bula na Internet]. São Paulo: Libbs; 2016 out 10 [citado em 2017 dez 13].Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10663052015&pIdAnexo=2986262

10. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, *et al.* A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs*. 2011 jun;29(3):489-98.
11. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 jun 30;364(26):2517-26.
12. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, *et al.* Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015 abr 1;33(10):1191-6.
13. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38-44.