



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

IV – DOCUMENTO PRINCIPAL
Evidências científicas e Avaliação
Econômica de OPDIVO® (nivolumabe)
em monoterapia no tratamento em
primeira linha do melanoma
metastático (irressecável ou
metastático) no Sistema Único de
Saúde.

049

013

030




Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

IV – DOCUMENTO PRINCIPAL
Evidências científicas e Avaliação
Econômica de OPDIVO®
(nivolumabe) em monoterapia no
tratamento em primeira linha do
melanoma metastático (irressecável
ou metastático) no Sistema Único de
Saúde

050

1 051

2



SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	4
1. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA	6
1.1. Introdução – Visão geral da imuno-oncologia	6
1.2. Visão geral do melanoma	7
1.2.1. Epidemiologia	8
1.2.2. Ônus econômico da doença.....	11
1.2.3. Ônus humanístico da doença	12
1.2.4. Necessidade médica não atendida	13
1.2.5. Tratamentos disponíveis no SUS	14
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA.....	15
3. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA TECNOLOGIA.....	17
3.1. Estudo clínico CA209-067	17
3.2. Revisão Sistemática	21
3.2.1. Objetivo.....	21
3.2.2. Bases de dados e estratégia de busca	21
3.2.3. Seleção dos estudos	22
3.2.4. Resultados	23
3.2.5. Qualidade da evidência.....	45
3.2.6. Considerações finais	48
4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	49
4.1. Objetivo.....	49
4.2. População-alvo.....	49
4.3. Horizonte da análise.....	49
4.4. Perspectiva	50
4.5. Comparadores.....	50
4.6. Desfecho de saúde utilizado	50
4.7. Unidade monetária utilizada.....	50
4.8. Taxa de desconto	50
4.9. Duração do tratamento	51
4.10. Estrutura do modelo	51



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

4.10.1. Estados de saúde	51
4.10.2. Extrapolações.....	52
4.10.3. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio ...	54
4.10.4. Dados de Custos	55
4.11. Resultados	59
4.12. Resultados das análises de sensibilidade	59
4.13. Conclusão da análise	61
5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	62
5.1. Objetivo.....	62
5.2. Estimativa da população alvo	62
5.3. Custo da medicação.....	68
5.4. Tempo médio de tratamento	68
5.5. Resultados	69
6. CONCLUSÃO.....	71
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

3
053
3



RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: OPDIVO® solução injetável para infusão intravenosa

A finalidade deste documento é fornecer uma análise dos dados de eficácia e segurança em conjunto com uma avaliação econômica para a solicitação de inclusão do OPDIVO® (nivolumabe) no tratamento em primeira linha do melanoma metastático (irressecável ou metastático) no Sistema Único de Saúde.

Caracterização da tecnologia

OPDIVO® (nivolumabe) um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb) cujo o mecanismo de ação age como um inibidor altamente específico e eficaz do checkpoint imunológico de PD-1, estimulando a atividade das células T sobre o tumor.

Pergunta:

OPDIVO® é eficaz e seguro em relação a outras quimioterapias ou imunoterapias no tratamento de melanoma avançado/metastático?

Evidencias científicas

Uma revisão sistemática foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do OPDIVO® no tratamento de pacientes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) em todos os tipos de mutação e que não foram tratados previamente em 1ª linha. A busca foi realizada de forma estruturada no MEDLINE via Pubmed, EMBASE, LILACS e Cochrane Library.

Como resultado, foram obtidas 463 referências utilizando-se a estratégia de busca descrita, incluindo duplicidades. Após análise de títulos, resumos e textos completos, foram incluídos na análise 6 estudos.

Os achados dos estudos incluídos nesta revisão indicam que o nivolumabe é uma alternativa terapêutica eficaz e segura para pacientes com melanoma metastático comparado com outras formas de terapia - tanto quimioterapia (dacarbazina) quanto imunoterapias (ipilimumabe).

O nivolumabe apresentou melhores desfechos clínicos de eficácia (sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta objetiva) em relação à dacarbazina, e menos efeitos adversos (sobretudo efeitos tóxicos de alto grau) para os pacientes em tratamento. A razão de risco (RR) para óbito em relação à dacarbazina foi de 0,42; IC de 99,79%: 0,25 - 0,73; $p < 0,001$. A razão



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

de risco (RR) para óbito ou progressão da doença em relação à dacarbazina foi de 0,43; IC 95%: 0,34 - 0,56; $p < 0,001$.

Avaliação econômica

Foi realizada uma análise de custo-efetividade da terapia nivolumabe em relação à dacarbazina como tratamento de primeira linha em pacientes com melanoma avançado metastático, irresssecável e que não foi tratado previamente em 1ª linha independentemente do status de mutação BRAF sob perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro – SUS.

O braço de nivolumabe demonstrou sobrevida acumulada de 5,57 anos de vida salvos (LYGs) e R\$ 334.571,14 de custo total. Dacarbazina apresentou resultado de R\$ 8.902,24 custo total e 1,20 anos de vida salvos. Desta forma, a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) (R\$/LYG) de nivolumabe é de R\$ 74.578,04 por ano de vida salvo quando comparado à dacarbazina.

Sendo assim, quando avaliamos a RCEI apresentado pela nova tecnologia nivolumabe versus a tecnologia atual dacarbazina frente ao limiar de disposição (descrito pelo Ministério da Saúde) a pagar de 3 vezes o PIB *per capita*, podemos afirmar que nivolumabe é custo-efetivo.

A avaliação da análise de sensibilidade multivariada demonstra que 95,90% das simulações estão abaixo do limiar de 3 vezes o PIB *per capita* e, portanto, são consideradas custo-efetivas, demonstrando a robustez do resultado obtido.

Também foi realizada uma avaliação do impacto orçamentário, que demonstrou, no caso base, um custo anual médio próximo a 226 milhões de reais, com custo cumulativo em 5 anos em torno de 1,1 bilhão de reais. Nos cenários alternativos, observa-se significativa variação, com custo cumulativo próximo a 657 milhões no cenário conservador, e de mais de 1,7 bilhão de reais no cenário agressivo.

5
055



1. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA

1.1. Introdução – Visão geral da imuno-oncologia

Os últimos 30 anos de pesquisa em imuno-oncologia forneceram evidências sólidas que tumores são reconhecidos pelo sistema imunológico e seu desenvolvimento pode ser interrompido ou controlado em longo prazo, através de um processo conhecido como vigilância imunológica. (FINN, O.J. 2012).

Através do processo de vigilância imunológica, o sistema imunológico pode identificar e eliminar especificamente células tumorais com base na sua expressão de antígenos específicos, que são moléculas expressas unicamente ou em maior quantidade nestas células. No entanto, nos casos em que o sistema imunológico não é capaz de eliminar completamente as células tumorais, um estado de equilíbrio pode se desenvolver em que o tumor não progride e não se espalhe ou, eventualmente, as células tumorais podem resistir, evitar ou suprimir a resposta imunológica antitumoral levando ao crescimento do câncer. Um exemplo de mecanismo de resistência do tumor ao sistema imune é a expressão de receptores PD-L1, que resultam na redução da ação do sistema imunológico sobre o tumor, evitando assim a eliminação ou controle da progressão do mesmo. O objetivo da imunoterapia é modular a imunidade tumoral para alterar a resposta imunológica em andamento proporcionando um controle duradouro e adaptável do câncer. (FINN, O.J. 2012).

Com esse intuito, foi estudada uma nova estratégia terapêutica (imuno-oncologia) para suprir a falta de terapias que oferecem benefícios clínicos relevantes e duradouros como – altas taxas de resposta, respostas de longa



duração e benefício significativo de sobrevivência agregados a uma melhora na qualidade de vida destes pacientes.

Os resultados proporcionados por esta modalidade terapêutica - Imuno-Oncologia - vêm sendo reconhecidos pela comunidade científica mundial. Em novembro de 2015, OPDIVO® (nivolumabe) recebeu o prestigiado prêmio "Prix Galien USA Award" para o melhor produto de biotecnologia. O comitê de seleção Prix Galien reconheceu a Bristol-Myers Squibb pelo desenvolvimento e descoberta de produtos de biotecnologia que contribuem para o tratamento de doenças graves. A fundação Galien incentiva, reconhece e premia a excelência na inovação científica que melhora a saúde humana.

1.2. Visão geral do melanoma

O melanoma, em geral, tem a aparência de uma pinta ou de um sinal na pele, em tons acastanhados ou enegrecidos. Porém, podem mudar de cor, de formato ou de tamanho, e podem causar sangramento. Por isso, é importante observar a própria pele constantemente, e procurar imediatamente um médico caso detecte qualquer lesão suspeita. O diagnóstico do câncer melanoma é feito por meio de diversos exames, como biópsia, dermatoscopia e microscopia confocal. Nos casos de doença avançada, outros exames podem ser solicitados para análise de possíveis metástases.

Em estágios iniciais, o melanoma se desenvolve apenas na camada mais superficial da pele, o que facilita a remoção cirúrgica e a cura do tumor. Nos estágios mais avançados, a lesão é mais profunda e espessa, o que aumenta a chance de se espalhar para outros órgãos e diminui as possibilidades de cura. Por isso, o diagnóstico precoce do melanoma é fundamental quando há detecção precoce da doença as chances de cura são maiores.

O melanoma é o tipo menos frequente dentre todos os cânceres da pele, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), cerca de 6.260 novos casos da doença serão confirmados em 2018, esta doença possui alto grau de letalidade devido a facilidade em apresentar metástase (quando se espalha para outros órgãos). (INCA, 2017).

Atualmente, para os pacientes com melanoma metastático atendidos no SUS a opção terapêutica mais utilizada é o agente citotóxico dacarbazina.



Apesar de ser considerado o tratamento padrão para melanoma metastático até recentemente, nunca foi testado.

1.2.1. Epidemiologia

O câncer de pele atinge uma parcela significativa da população, porém apenas cerca de 3%, são classificados como melanoma. Segundo os dados do INCA de 2018 este tipo de câncer representou cerca de 1,0% de todas as neoplasias, tornando o melanoma uma doença de baixa incidência, representando uma estimativa de 6.260 novos casos de melanoma cutâneo no Brasil. (INCA, 2017).

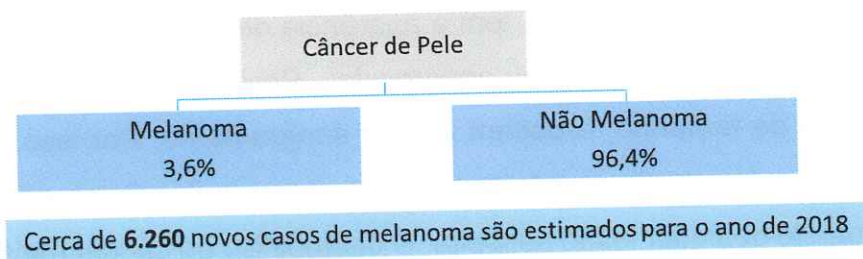


Figura 1: Estimativa de incidência de câncer de pele no Brasil (Adaptado de INCA, 2017).

No Brasil, segundo dados de 2018, o melanoma é a 16^a causa de câncer entre homens e mulheres, porém esta posição varia segundo as regiões geográficas. (INCA, 2017).

A exposição à radiação ultravioleta (UV) proveniente do sol é considerada a principal causa de câncer de pele. Além disso, um dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do melanoma é o tipo de pele, sendo que indivíduos de pele clara possuem maiores chances de desenvolver a doença. (BRASIL. Ministério da Saúde. 2006). No Brasil, é possível observar uma relação inversa entre a incidência de melanoma e as áreas com maior incidência de radiação UV. Ou seja, existem mais casos de melanoma em regiões com menos radiação UV (Figura 2). Isso se deve à ancestralidade Europeia que é mais concentrada em regiões mais distantes do Equador (BAKOS, L.; et al. 2009; INCA. 2017).

058

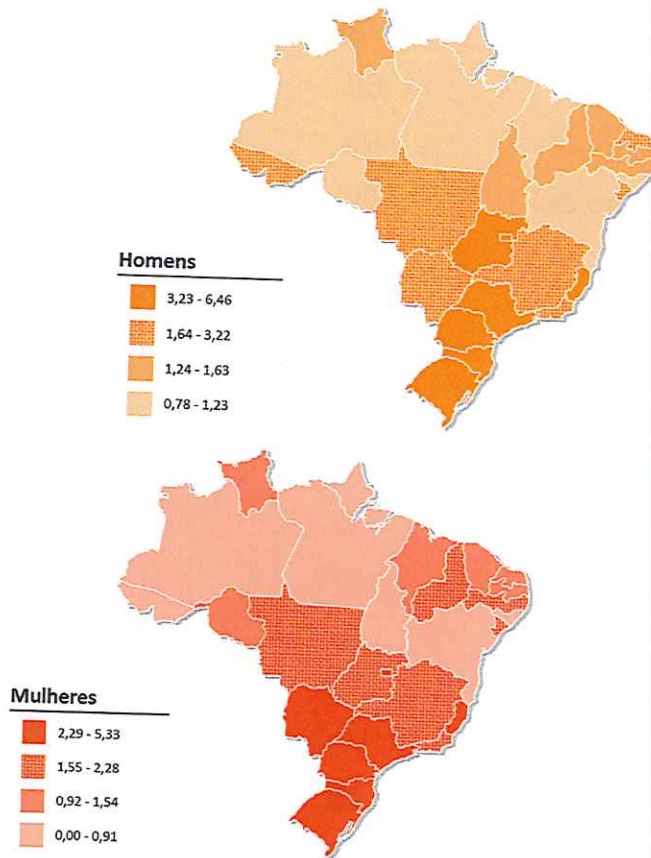


Figura 2: Representação espacial das taxas ajustadas de incidência de melanoma por 100 mil homens e mulheres, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação. (Adaptado de INCA. 2017).

Tabela 1: Estimativas para o ano de 2018 do número de novos casos de melanoma maligno de pele, por Estado. (Adaptado de INCA. 2017).

Estados	Novos casos
Acre	20
Alagoas	20
Amapá	10
Amazonas	30
Bahia	150
Ceará	140
Distrito Federal	120
Espírito Santo	170



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Goiás	190
Maranhão	60
Mato Grosso	60
Mato Grosso do Sul	80
Minas Gerais	510
Pará	50
Paraíba	60
Paraná	630
Pernambuco	150
Piauí	50
Rio de Janeiro	440
Rio Grande do Norte	50
Rio Grande do Sul	860
Rondônia	20
Roraima	20
Santa Catarina	510
São Paulo	1790
Sergipe	50
Tocantins	20
<hr/> Total	<hr/> 6260

Apesar de ser um tipo de câncer de baixa incidência, o melanoma é a forma mais agressiva de câncer de pele. As estimativas sugerem que, embora represente aproximadamente 4% de todos os casos de câncer de pele, o melanoma é responsável por 80% de todas as mortes por este tipo de câncer. (MILLER, A. J.; et al. 2006).

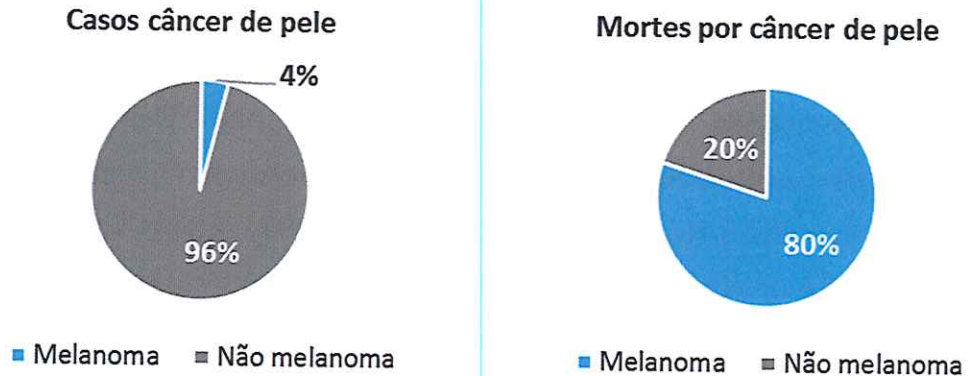


Figura 3: Proporção de casos e de mortes causadas por câncer de pele não melanoma e melanoma (Adaptado de MILLER, A. J.; et al. 2006).

1.2.2. Ônus econômico da doença

De acordo com um estudo de 2018 realizado na população brasileira, cerca de 74% dos pacientes com melanoma estão entre 20 e 69 anos, idade considerada como economicamente ativa (MELO, A.C.; et al. 2018). Outro estudo avaliou o número de anos de vida perdidos por morte prematura em pacientes com diversos tipos de câncer e concluiu que o melanoma apresentou grande impacto nesta métrica. (BURNET, N. G.; et al. 2005). Ainda avaliando os anos de vida perdidos por morte prematura, um estudo de 2016 avaliou essa métrica para melanoma em diferentes países. Para o Brasil esse estudo determinou que são perdidos em média 16,3 e 19,8 anos para homens e mulheres, respectivamente. (THIAM, A.; et al. 2016).

Existem dados que trazem valores ainda mais altos, um estudo americano estimou que em média um indivíduo que morre em decorrência de melanoma perde 20,4 anos de vida em potencial. (EKWUEME, D.U.; et al. 2011).



Considerando o sistema público de saúde, a busca por informações a respeito de tratamentos sistêmicos realizados é possível observar que o número de Autorizações para Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) apresentadas para os CID-10 relacionados a melanoma maligno (C43) nos anos de 2014 a 2018 foi de, respectivamente, 4.797, 4.979, 5.697, 5.161, 4.813. Sendo que a região sudeste foi a que demonstrou maior participação no tratamento, seguida pela região Sul. São Paulo foi o estado com maior participação, em todo o período avaliado. O número de pacientes entre os anos de 2014 e 2018 não apresenta grande variação, sendo 1098 e 917 respectivamente. (BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS, 2019). Vale ressaltar que a doença acomete muitos pacientes em idade economicamente ativa, trazendo impacto financeiro para sociedade por afastamentos e aposentadorias precoces.

1.2.3. Ônus humanístico da doença

Qualidade de vida nos pacientes com melanoma maligno metastático

Quando o paciente recebe o diagnóstico de câncer, este pode ter sentimentos de medo, principalmente, da morte, do sofrimento, da recorrência, das limitações físicas e financeiras (OSOBA, D. 1999).

O melanoma é uma doença com importante taxa de letalidade, e além disso, pode conferir aos pacientes o estigma das manifestações das doenças dermatológicas, quando a lesão fica localizada em áreas expostas. Isso prejudica diretamente a autoestima e a qualidade de vida desses pacientes, já que esses fatores podem gerar muita ansiedade (SIGURDARDOTTIR, V; et al. 1993).



1.2.4. Necessidade médica não atendida

O melanoma geralmente tem bom prognóstico quando diagnosticado em estadio inicial, razão pela qual a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel. Entretanto quando o melanoma atinge um estadio avançado o prognóstico é muito ruim, com SG mediana de 6-9 meses. (BRASIL. Ministério da Saúde. 2013; CHAPMAN, P. B.; et al. 1999; MIDDLETON, M.R.; et al. 2000; BEDIKIAN, A.Y.; et al. 2006). A Figura 4 ilustra as curvas de sobrevida de acordo com o estadio do melanoma, ficando evidente o pior prognóstico da doença avançada (estadios III e IV). (BALCH, C. M.; et al. 2001).

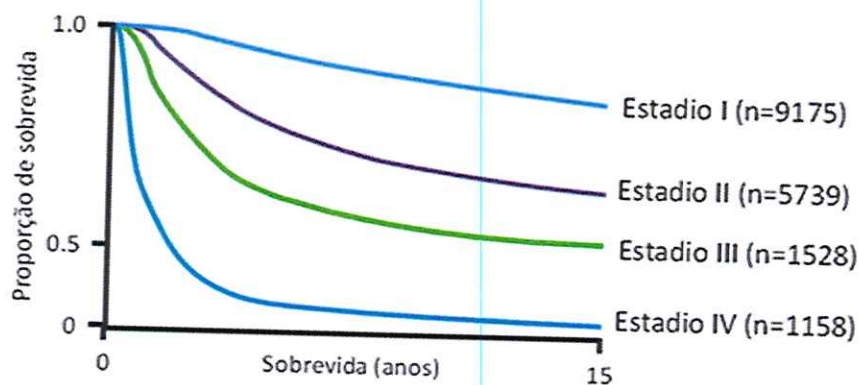


Figura 4: Sobrevida do melanoma de acordo com o estadio da doença (Adaptado de BALCH, C. M.; et al. 2001).

Uma robusta metanálise de dados históricos em melanoma metastático, considerado como doença avançada, analisou 42 estudos de Fase 2 totalizando 2.100 indivíduos com e sem tratamento prévio, avaliou que a SG mediana desses pacientes é de 6,2 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%: 5,9-6,5) e taxa de sobrevida em um ano é de 25,5% (IC de 95%: 23,6-27,4), ressaltando a alta necessidade médica não atendida por tratamentos eficazes para a doença avançada (KORN, E. L.; et al. 2008).

Além da mortalidade elevada associada ao melanoma avançado, muitos pacientes apresentam metástases em locais como pulmão, linfonodos, fígado e camada subcutânea da pele, trazendo um alto grau de morbidade para estes



pacientes (MANOLA, J.; et al. 2000), impactando a qualidade de vida destes indivíduos. (GROBB, J. J.; et al. 2014; ROBINSON, D.W.; et al. 2012).

1.2.5. Tratamentos disponíveis no SUS

Atualmente a DDT (diretriz de tratamento) para Melanoma Maligno Cutâneo não define uma sequência de tratamento para a doença metastática. Esse documento apenas cita diversos esquemas de tratamento, onde os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. (BRASIL. Ministério da Saúde. 2014 b).

O tratamento mais utilizado, ainda é a quimioterapia, porém tem-se demonstrado ineficiente no aumento da sobrevida global desses pacientes, porém a palição de sintomas, as respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência podem ser atingidos com diversos medicamentos e acabam por beneficiar alguns pacientes cuidadosamente selecionados (BRASIL. Ministério da Saúde. 2014 b).

Dos esquemas de tratamento citados, os mais utilizados nas liberações das APACs são: monoterapia de dacarbazina e monoterapia de interferon.

A dacarbazina (DTIC) é o quimioterápico mais utilizado no tratamento de melanoma metastático no sistema público brasileiro (BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS, 2019). A taxa de resposta dessa terapia é reportada em torno de 5-7% e a maioria dos pacientes não apresenta resposta duradoura, com mediana de duração de resposta de 6,9 meses (AVRIL, M. F.; et al. 2004; SCHADENDORF, D.; et al. 2006). Estudos mais recentes mostraram, para dacarbazina, taxa de resposta de 13,9%, sobrevida global em um ano de 42,1% e mediana de sobrevida livre de progressão de 2,2 meses. (ROBERT, C.; et al. 2015).



O interferon (INF) é uma citocina recombinante utilizada no tratamento do melanoma metastático. Geralmente é utilizada da forma PEG-IFN, que é a junção de uma molécula de polietilenoglicol à IFN. Essa alteração permite sua administração com menor frequência. As taxas de resposta observadas para essa terapia variam em torno de 6-12% (DUMMER, R.; et al. 2006). Uma revisão sistemática de 2015 avaliou que o uso de INF no cenário de melanoma metastático ainda é controverso, já que resultou em baixa taxa de resposta e demonstrou eficácia insatisfatória. Além disso essa revisão também observou que estudos que combinam IFN com dacarbazina ou outro agente de QT (cisplatina, vimblastina, temozolomida) não demonstraram real benefício de sobrevida global para esses pacientes (DI TRILIO, R.; et al. 2015).

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Indicação

OPDIVO® (nivolumabe) é indicado em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático).

Forma farmacêutica

OPDIVO® (nivolumabe) é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL. É apresentado em frascos de 4 mL (40 mg) e 10 mL (100 mg) de uso único – USO INTRAVENOSO

Mecanismo de ação

O receptor co-inibitório PD-1 é um importante regulador negativo da atividade das células T e demonstrou controlar a inibição tumoral específica sobre as respostas destas células aos tumores. (BRAHMER, J.R.; et al. 2010). A ligação do PD-1 das células T ativadas, aos ligantes PD-L1 e PD-L2, presentes nas células tumorais, resulta na inibição da proliferação e sobrevida de células T e na inibição da secreção de citocinas que atacariam as células tumorais.

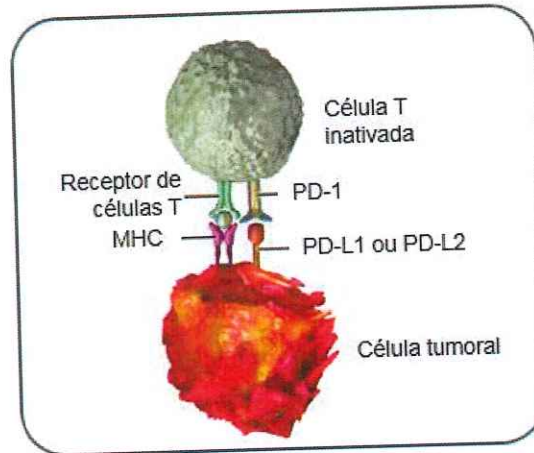


Figura 5: Inibição da proliferação e sobrevivência de células T pela ligação de PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2.

Neste contexto, a Bristol-Myers Squibb LTDA. apresenta uma nova opção terapêutica, um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb) cujo o mecanismo de ação é inovador e que age como um inibidor altamente específico e eficaz do checkpoint imunológico de PD-1, estimulando a atividade das células T sobre o tumor.

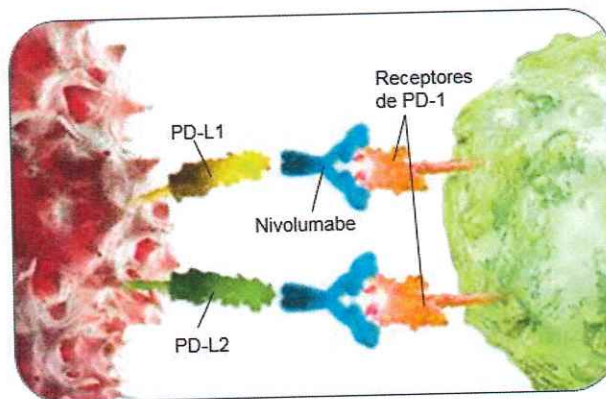


Figura 6: Estimulação do sistema imune pela inibição da ligação PD-L1/PD-1 por nivolumabe.

Posologia

A dose recomendada de OPDIVO® é de 3 mg/kg, administrada por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas. O tratamento deve continuar enquanto um benefício clínico for observado ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente.



3. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA TECNOLOGIA

3.1. Estudo clínico CA209-067

Nesse estudo duplo cego foram randomizados 945 pacientes com melanoma localmente avançado ou irressecável estádios III e IV que não haviam recebido tratamento anterior, na proporção 1:1:1. Os pacientes foram divididos em três grupos que receberam nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n=314), nivolumabe (n=316) e ipilimumabe (n=315) até progressão ou toxicidade inaceitável. (LARKIN L., et al. 2015).

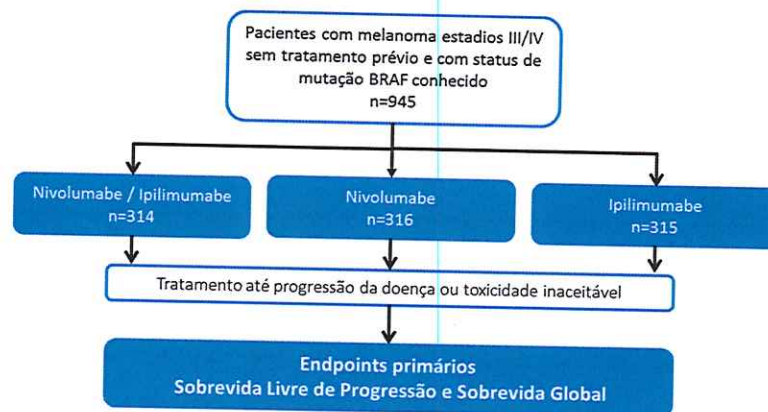


Figura 7: Desenho do estudo Checkmate 067. (Adaptado de LARKIN L., et al. 2015).

O grupo da combinação recebeu o seguinte regime de doses: 1mg/Kg de nivolumabe e 3mg/Kg de ipilimumabe a cada três semanas nas quatro primeiras doses. A partir disso, recebiam 3mg/Kg de nivolumabe a cada duas semanas.

O grupo de nivolumabe recebeu 3mg/kg a cada duas semanas até progressão ou toxicidade intolerável e o grupo de ipilimumabe recebeu 3mg/Kg a cada três semanas em um total de 4 doses.

A combinação nivolumabe/ipilimumabe demonstrou dados de sobrevida em 1, 2, 3 e 4 anos de acompanhamento (73%, 64%, 58% e 53% respectivamente) sem perda da qualidade de vida, conforme Figura 8. Até o momento do acompanhamento de 48 meses, a Sobrevida Global mediana (SGm) do grupo do regime não foi atingida (NA), enquanto a SGm do grupo do



nivolumabe foi de 36,9 meses (28,3 – NA; 95% IC) e de 19,9 meses (16,9 – 24,6; 95% IC) para o grupo de ipilimumabe. (HODI, F. S.; et al. 2018).

O estudo não foi desenhado para uma comparação estatísticas entre os braços nivolumabe e nivolumabe + ipilimumabe. O tamanho da amostra foi calculado para comparar a sobrevida global entre os tratamentos:

- Nivolumabe monoterapia versus ipilimumabe;
- Nivolumabe + ipilimumabe versus ipilimumabe.

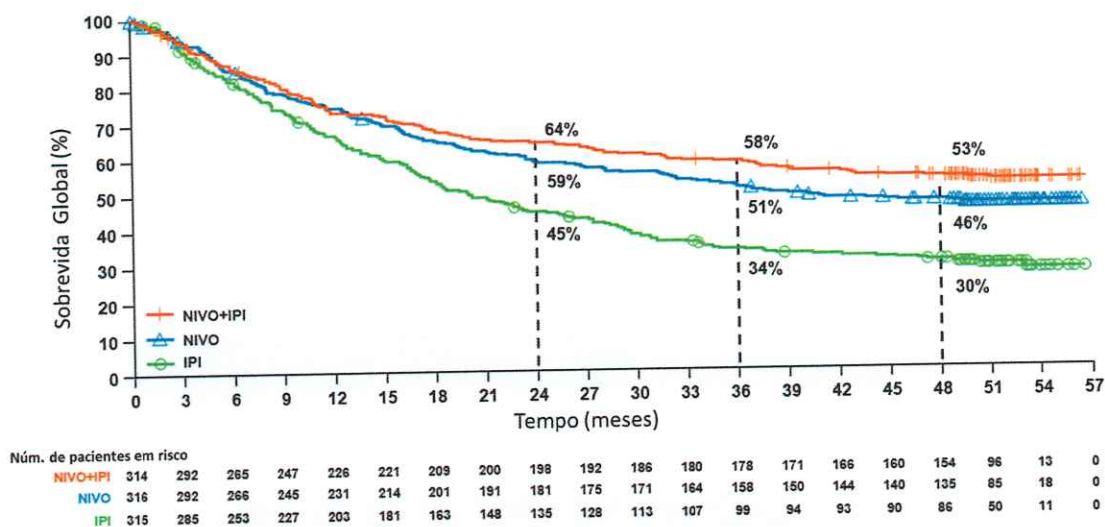


Figura 8. Gráfico de Sobrevida Global Checkmate 067 com acompanhamento de 48 meses. (Adaptado de HODI, F. S.; et al. 2018).

A combinação nivolumabe/ipilimumabe também demonstrou benefícios na SLP mediana (SLPm), que aumentou significativamente em relação à monoterapia com ipilimumabe 11,5 meses (8,7 – 19,3; 95% IC) para a combinação e 6,9 meses (5,1 – 10,2; 95% IC) para ipilimumabe. (HODI, F. S.; et al. 2018).

As taxas de SLP no acompanhamento de 48 meses para a combinação, monoterapia de nivolumabe e monoterapia de ipilimumabe foram de 37%, 31% e 9%, respectivamente (Figura 9). (HODI, F. S.; et al. 2018).

068

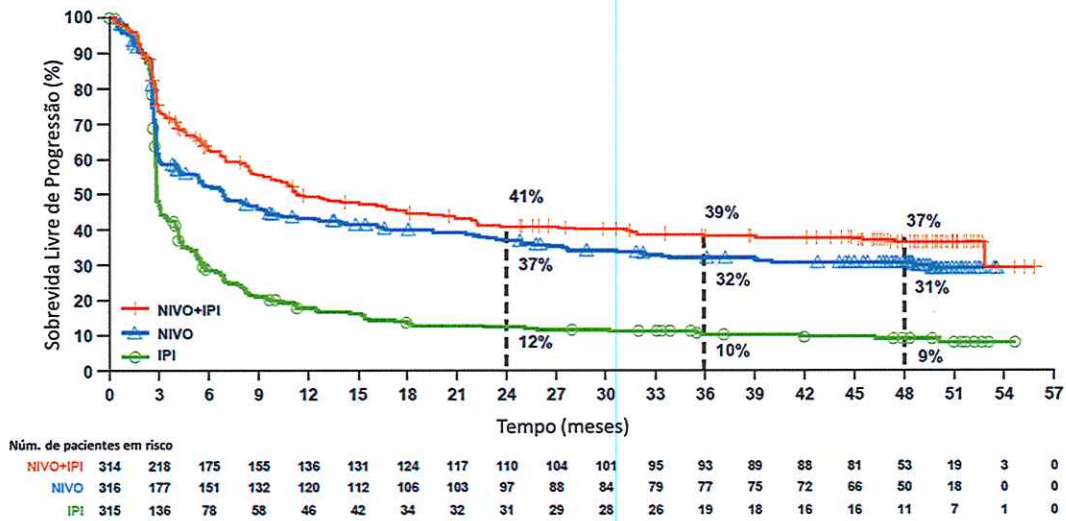


Figura 9: Gráfico de Sobrevida Livre de Progressão Checkmate 067 com acompanhamento de 36 meses. (Adaptado de HODI, F. S.; et al. 2018).

Nesse estudo também foram avaliadas as Taxas de Resposta Objetiva (TRO), Completa (TRC) e a Duração da Resposta (DR). Conforme a Tabela 2, o acompanhamento de 48 meses mostrou que os dois braços nivolumabe + ipilimumabe e nivolumabe monoterapia tiveram maior TRO em relação à monoterapia com ipilimumabe.

Tabela 2: Taxas de Resposta Checkmate 067. (Adaptado de HODI, et al. 2018).

	Nivolumabe + ipilimumabe (n=314)	Nivolumabe (n=316)	Ipilimumabe (n=315)
Resposta Completa (RC)	67 (21%)	56 (18%)	16 (5%)
Resposta Parcial (RP)	116 (37%)	85 (27%)	44 (14%)
Doença Estável (DE)	38 (12%)	30 (10%)	68 (22%)
Doença Progressiva (DP)	74 (24%)	121 (38%)	159 (51%)
Impossibilidade de determinação	19 (6%)	24 (8%)	28 (9%)

As terapias com a combinação nivolumabe/ipilimumabe e a monoterapia com nivolumabe foram associadas à diminuição substancial das taxas de



terapias subsequentes, quando comparadas à monoterapia com ipilimumabe, com 43%, 58% e 75%, respectivamente. (HODI, F. S.; et al. 2018).

Segurança

Com base nos estudos CA209-066, CA209-067 o perfil de segurança se mostrou consistente com a utilização simultânea dos tratamentos anti-PD-L1 e anti-CTLA-4. A maioria dos EAs selecionados de graus 3 e 4 foram tratados em um período de 3 a 4 semanas, sem alterações significativas na qualidade de vida dos pacientes. No estudo CA209-067, dos pacientes que descontinuaram o tratamento devido a EA relacionado ao tratamento, 54% permaneceram vivos no acompanhamento de 4 anos, mostrando que esses pacientes continuaram a se beneficiar do tratamento. (HODI, F. S.; et al. 2018).

Com base nos dados de segurança do CA209-066, CA209-067, CA209-0372 e do MDX1106-03 e de outros estudos concluídos e em andamento, a monoterapia com nivolumabe tem um perfil de segurança que é consistente em todos os estudos e aceitável com base na frequência e gravidade de EAs relacionados ao tratamento, EAs sérios e EAs que levam à descontinuação. (ROBERT, C.; et al. 2015; LARKIN, L.; et al. 2015; WEBER, J.; et al. 2016; BRAHMER, J.R.; et al. 2010) O perfil de segurança também foi consistente nos indivíduos virgens de tratamento e nos indivíduos que receberam anteriormente QT, inibidores de BRAF, terapia anti-CTLA-4 e outras imunoterapias. Os tipos, a frequência e a gravidade dos EAs foram consistentes em todos os tipos de tumor e níveis de dose.

Os EAs relacionados ao medicamento relatados com mais frequência ($\geq 10\%$) no estudo CA209-067 no grupo de nivolumabe foram fadiga, rash, prurido, diarreia, náusea, diminuição de apetite.

Ao observarmos os eventos adversos de grau 3 e 4, nivolumabe apresentou um perfil de segurança mais favorável em relação ao comparador (ipilimumabe). No estudo realizado em pacientes virgens de tratamento (Checkmate 067) 21% dos pacientes tratados com nivolumabe apresentaram eventos adversos grau 3 e 4 versus 28 % dos pacientes tratados com ipilimumabe.



Os eventos adversos sérios relacionados ao medicamento relatados por >1% nos estudos relatados foram diarreia, aumento do nível de lipase, aumento do nível de amilase.

3.2. Revisão Sistemática

3.2.1. Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do OPDIVO® no tratamento de pacientes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) em todos os tipos de mutação e que não foram tratados previamente em 1ª linha.

Pergunta clínica: OPDIVO® é eficaz e seguro em relação a outras quimioterapias ou imunoterapias no tratamento de melanoma avançado/metastático?

P - Melanoma avançado (irressecável ou metastático) em todos os tipos de mutação e que não foram tratados previamente em 1ª linha.

I - OPDIVO®

C - Qualquer quimioterapia ou imunoterapia.

O - Eficácia e segurança.

S - Revisão sistemática com ou sem metanálise, estudos clínicos randomizados controlados.

3.2.2. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca estruturada no MEDLINE via Pubmed, EMBASE, LILACS e Cochrane Library em 20 de maio de 2019, utilizando as palavras-chave e os filtros apresentados na Tabela



Tabela 3: Estratégias de busca.

Base	Estratégia	Resultados
Pubmed	((("treatment outcome"[MeSH Terms] OR "safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR efficacy [All Fields]) AND ("nivolumab"[MeSH Terms] OR "nivolumab"[All Fields]) AND (("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields] OR advanced) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields]))) AND (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR meta-analysis OR metaanalysis OR systematic review)) OR ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	243
Embase	('treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome' OR 'safety'/exp OR safety OR 'efficacy'/exp OR efficacy) AND ('nivolumab'/exp OR nivolumab) AND ('metastatic melanoma'/exp OR 'metastatic melanoma') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	112
Cochrane Library	("treatment outcome" OR safety OR efficacy) AND nivolumab AND 'metastatic melanoma'	108
Lilacs	("treatment outcome" OR safety OR efficacy) AND nivolumab AND 'metastatic melanoma' AND (randomized controlled trial OR systematic review OR metanalysis)-	0
Total		463

3.2.3. Seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e de não-inclusão, conforme descrito abaixo.



Critérios de inclusão

- Pacientes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) em todos os tipos de mutação e que não foram tratados previamente em 1ª linha;
- Uso do OPDIVO® em monoterapia;
- Estudos que avaliaram a segurança e eficácia;
- Ensaios clínicos randomizados controlados fase III.

Critérios de exclusão

- Resumos de congresso;
- Avaliação econômica;
- Revisões sistemáticas e narrativas (no entanto, estes trabalhos foram analisados a fim de se evitar perda de estudos não encontrados nas buscas realizadas);
- Estudos que incluíram pacientes com outros tipos de tumor.

Desfechos selecionados

Os desfechos avaliados nesta revisão sistemática foram:

- Sobrevida livre de progressão;
- Sobrevida global;
- Eventos adversos de grau 3 ou 4.

3.2.4. Resultados

Foram obtidas 463 referências utilizando-se a estratégia de busca descrita. Após a retirada das duplicatas, analisou-se os títulos e resumos de 394 referências e, posteriormente, os textos completos de 26 referências (Figura 10). Destas, seis publicações foram incluídas na análise.

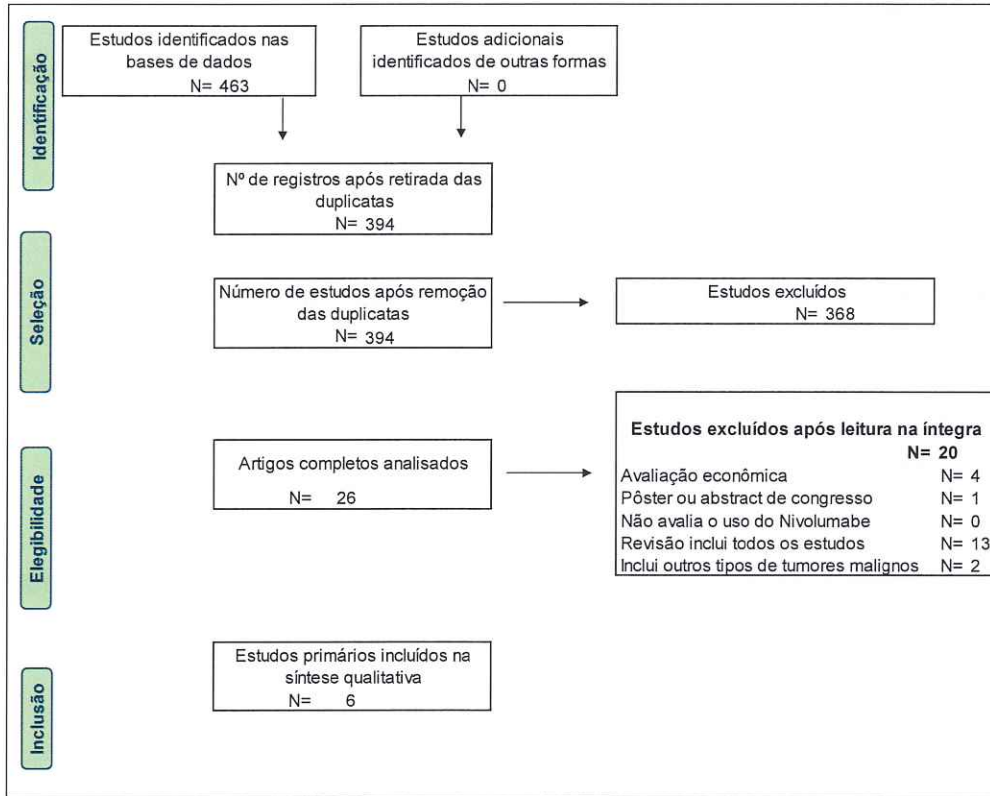


Figura 10. Fluxograma prisma com a seleção dos estudos.

Caracterização dos estudos selecionados

Os resultados dos estudos selecionados estão apresentados na Tabela 4 seguir.



Tabela 4: Caracterização dos estudos incluídos.

Estudo	Delineamento	População alvo	Resultados
ROBERT, C.; et al. 2015 CheckMate 066 NCT01721772 Europa, Israel, Austrália, Canadá e América do Sul	Ensaio clínico randomizado controlado Seguimento: 16,7 meses. Objetivo: avaliar se o nivolumabe, em comparação com a dacarbazina, melhora a sobrevida global entre pacientes previamente não tratados que apresentam melanoma avançado sem uma mutação BRAF. Intervenção: Infusão intravenosa de 3 mg de nivolumabe por kg de peso corporal a cada 2 semanas + placebo de dacarbazina a cada 3 semanas. Comparador: 1000 mg de dacarbazina por m ² de superfície corporal a cada 3 semanas + infusão placebo de nivolumabe a cada duas semanas. Desfechos clínicos: Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, expressão de PD-L1 e eventos adversos.	Pacientes com melanoma estágio III ou IV não confirmado, irressecável, previamente não tratado, sem mutação no gene BRAF (n= 418; 210 em nivolumabe e 208 em dacarbazina).	Sobrevida global (taxa) Nivolumabe: 72,9% (IC 95%: 65,5 - 78,9). Dacarbazina: 42,1% (IC 95%: 33,0 - 50,9). Hazard ratio para óbito: 0,42 (IC 99,79%: 0,25 - 0,73; p<0,001). Sobrevida livre de progressão (meses) Nivolumabe: 5,1 meses (IC 95%: 3,5 - 10,8). Dacarbazina: 2,2 meses (IC 95%: 2,1 - 2,4). Hazard ratio para óbito ou progressão da doença: 0,43 (IC 95%: 0,34 - 0,56; p<0,001). Taxa de resposta objetiva (%) Nivolumabe: 40,0% (IC 95%: 33,3 - 47,0). Dacarbazina: 13,9% (IC 95%: 9,5 - 19,4). Odds ratio: 4,06; p< 0,001. Expressão de PD-L1 Independentemente do estado de PD-L1, os pacientes tratados com nivolumabe melhoraram a sobrevida global, em comparação com a dacarbazina. Taxa de risco não ajustada para morte entre os pacientes com PD-L1 positivo: 0,30 (IC 95%: 0,15 - 0,60). Razão de risco para morte nos pacientes com PD-L1 negativo ou indeterminado: 0,48 (IC 95%: 0,32 - 0,71).

 075



<p>LONG, G. V.; et al. 2016</p> <p>CheckMate 066 NCT01721772</p> <p>Europa, Israel, Austrália,</p>	<p>Ensaio clínico randomizado controlado</p> <p>Seguimento: 114 dias.</p> <p>Objetivo: avaliar se o nivolumabe, em comparação com a dacarbazina, melhora a sobrevida global entre pacientes</p>	<p>Pacientes com melanoma estágio III ou IV não confirmado, irressecável, previamente não tratado, sem mutação no gene BRAF (n= 418; 210 em nivolumabe e 208 em dacarbazina).</p>	<p>Nos dois subgrupos PD-L1, os pacientes tratados com nivolumabe melhoraram as taxas de resposta objetiva em comparação com a dacarbazina.</p> <p>Taxa de resposta objetiva no subgrupo com status positivo de PD-L1</p> <p>Nivolumabe: 52,7% (IC 95%: 40,8 - 64,3) Dacarbazina: 10,8% (IC 95%: 4,8 - 20,2).</p> <p>Taxa de resposta objetiva no subgrupo com status negativo ou indeterminado de PD-L1</p> <p>Nivolumabe: 33,1% (IC 95%: 25,2 - 41,7). Dacarbazina: 15,7% (IC 95%: 10,0 - 23,0).</p> <p>Incidência de evento adverso de qualquer grau</p> <p>Nivolumabe: 74,3% Dacarbazina: 74,3%</p> <p>Incidência de evento adverso de grau maior que 3</p> <p>Nivolumabe: 11,7% Dacarbazina: 17,6%</p> <p>EORTC QLQ-C30</p> <p>Domínios Funcionais</p> <p><u>Status de Saúde Global</u></p> <p>Nivolumabe: 1,8 (1,8). Dacarbazina: 0,9 (3,4). Diferença na mudança média: 0,9 (IC 95%: -6,0 a 7,8).</p>
---	---	---	--



<p>Canadá e América do Sul</p>	<p>previamente não tratados que apresentam melanoma avançado sem uma mutação BRAF. Intervenção: Infusão intravenosa de 3 mg de nivolumabe por kg de peso corporal a cada 2 semanas + placebo de dacarbazina a cada 3 semanas. Comparador: 1000 mg de dacarbazina por m2 de superfície corporal a cada 3 semanas + infusão placebo de nivolumabe a cada duas semanas. Desfechos clínicos: Qualidade de vida (linha de base e após a cada seis semanas) pelas escalas European Organisation for Research and Treatment of Care (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30), EuroQoL Five Dimensions Questionnaire 3L (EQ-5D 3L) – composto pelos EQ-5D utility index score e EQ-5D VAS score.</p>	<p><u>Dimensão Física</u> Nivolumabe: -4,4 (1,6)* Dacarbazina: -2,7 (2,6). Diferença na mudança média: -1,7 (IC 95%: -7,1 a 3,8).</p> <p><u>Dimensão Funcional</u> Nivolumabe: -1,2 (2,3). Dacarbazina: 3,6 (3,9). Diferença na mudança média: -4,8 (IC 95%: -12,9 a 3,2).</p> <p><u>Dimensão Emocional</u> Nivolumabe: 6,3 (1,6)** Dacarbazina: 5,3 (2,7). Diferença na mudança média: 1,0 (IC 95%: -4,5 a 6,5).</p> <p><u>Dimensão Cognitiva</u> Nivolumabe: 0,4 (1,7). Dacarbazina: 1,0 (3,2). Diferença na mudança média: -0,7 (IC 95%: -7,2 a 5,9).</p> <p><u>Dimensão Social</u> Nivolumabe: -0,8 (2,0). Dacarbazina: 0,3 (3,7). Diferença na mudança média: -1,1 (IC 95%: -8,6 a 6,3).</p>
--------------------------------	---	---



	<p>EORTC QLQ-C30 Sintomas / escalas de item único</p> <p><u>Fadiga</u> Nivolumabe: 2,0 (1,9). Dacarbazina: 2,2 (3,3). Diferença na mudança média: - 0,2 (IC 95%: -6,9 a 6,4).</p> <p><u>Náuseas e vômitos</u> Nivolumabe: -2,6 (1,0).** Dacarbazina: 0,0 (1,7). Diferença na mudança média: -2,6 (IC 95%: -6,0 a 0,8)</p> <p><u>Dor</u> Nivolumabe: -1,1 (2,5). Dacarbazina: -1,6 (4,6). Diferença na mudança: 0,4 (IC 95%: -9,1 a 9,9).</p> <p><u>Dispneia</u> Nivolumabe: 0,5 (2,1). Dacarbazina: 7,4 (3,6).* Diferença na mudança média: -6,9 (IC 95%: -14,2 a 0,4).</p> <p><u>Insônia</u> Nivolumabe: -7,2 (2,2).** Dacarbazina: -4,6 (4,0). Diferença na mudança média: -2,6 (IC 95%: -10,7 a 5,5).</p>
--	--



		<p><u>Perda de apetite</u> Nivolumabe: -3,6 (2,0). Dacarbazina: 1,7 (3,5). Diferença na mudança média: -5,2 (IC 95%: -12,2 a 1,8).</p> <p><u>Constipação</u> Nivolumabe: 0,1 (2,1). Dacarbazina: 1,8 (3,9). Diferença na mudança média: -1,7 (IC 95%: -9,7 a 6,4).</p> <p><u>Diarréia</u> Nivolumabe: -0,5 (1,6). Dacarbazina: -0,2 (2,9). Diferença na mudança média: -0,3 (IC 95%: -6,4 a 5,7).</p>
		<p><u>Dificuldades financeiras</u> Nivolumabe: 0,3 (2,2). Dacarbazina: 0,8 (4,2). Diferença na mudança média: -0,5 (IC 95%: -9,2 a 8,2).</p> <p>EQ-5D utility index score Nivolumabe: 0,040 (0,021). Dacarbazina: 0,027 (0,038). Diferença na mudança média: 0,013 (IC 95%: -0,065 a 0,091).</p>

 079



<p>LARKIN, L.; et al. 2015</p> <p>CheckMate 067 NCT01844505</p> <p>Europa, Israel, Austrália, Nova Zelândia e América do Sul</p>	<p>Ensaio clínico randomizado controlado</p> <p>Seguimento: 12,5 meses.</p> <p>Objetivo: avaliar a sobrevida livre de progressão do nivolumabe sozinho ou nivolumabe combinado com ipilimumabe em comparação com o ipilimumabe isolado em pacientes com melanoma metastático previamente não tratado, e com estado de mutação conhecido do BRAF V60.</p> <p>Experimental A: Nivolumabe 3 mg/kg via intravenosa a cada 2 semanas com placebo do ipilimumabe até progressão.</p> <p>Experimental B: Nivolumabe 1 mg/kg combinada a cada 3 semanas com ipilimumabe 3 mg/kg solução por via intravenosa a cada 3 semanas para 4 doses, seguido de nivolumabe 3 mg/kg</p>	<p>Pacientes com confirmação histológica para estágio III (irressecável) ou melanoma em estágio IV que não haviam recebido tratamento sistêmico prévio para doença avançada (n=945, sendo 316 pacientes para o grupo nivolumabe, 314 para o grupo nivolumabe mais ipilimumabe e 315 para o grupo ipilimumabe).</p>	<p>EQ-5D VAS score Nivolumabe: 2,2 (1,8). Dacarbazina: 1,8 (3,4). Diferença na mudança média: 0,4 (IC 95%: -6,6 a 7,4).</p> <p>Sobrevida livre de progressão (meses) Nivolumabe + ipilimumabe: 11,5 meses (IC 95%: 8,9 - 16,7). Ipilimumabe: 2,9 meses (IC 95%: 2,8 - 3,4). Nivolumabe: 6,9 meses (IC 95%: 4,3 - 9,5).</p> <p>Razão de risco para morte ou progressão da doença Nivolumabe + ipilimumabe vs. ipilimumabe: 0,42 (IC 99,5%: 0,31 - 0,57; p<0,001). Nivolumabe vs. ipilimumabe: 0,57 (IC 99,5%: 0,43 - 0,76; p<0,001). Nivolumabe + ipilimumabe vs. nivolumabe: 0,74 (IC 95%: 0,60 - 0,92).</p> <p>Sobrevida livre de progressão entre os pacientes com mutações Pacientes com mutação BRAF: 11,7 meses (IC 95%: 8,0 - não alcançado). Pacientes BRAF selvagem: 11,2 meses (IC 95%: 8,3 - não alcançado).</p> <p>Resposta objetiva (%) Nivolumabe + ipilimumabe: 57,6% (IC 95%: 52,0 - 63,2).</p>
---	--	--	---



	<p>solução por via intravenosa a cada 2 semanas até progressão. Experimental C: Ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas para um total de 4 doses com placebo do nivolumabe até progressão esfechos clínicos: sobrevida livre de progressão, resposta objetiva, expressão de PD-L1 como marcador preditivo para eficácia e eventos adversos.</p>		<p>Nivolumabe: 43,7% (IC 95%: 38,1 - 49,3). Ipilimumabe: 19,0% (IC 95%: 14,9 - 23,8).</p> <p>Expressão de PD-L1 como marcador preditivo para eficácia Mediana de sobrevida livre de progressão em pacientes com PD-L1 positivo Nivolumabe + ipilimumabe: 14,0 meses (IC 95%: 9,7 a não alcançado). Nivolumabe: 14,0 meses (IC 95%: 9,1 a não alcançado). Ipilimumabe: 3,9 meses (IC 95%: 2,8 - 4,2).</p> <p>Mediana de sobrevida livre de progressão em pacientes com PD-L1 negativo Nivolumabe + ipilimumabe: 11,2 meses (IC 95%: 8,0 a não alcançado). Nivolumabe: 5,3 meses (IC 95%: 2,8 - 7,1). Ipilimumabe: 2,8 meses (IC 95%: 2,8 - 3,1).</p>
			<p>Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 Nivolumabe + ipilimumabe: 55,0% Nivolumabe: 16,3% Ipilimumabe: 27,3%</p>
<p>WOLCHOK, J. D.; et al. 2017 CheckMate 067 NCT01844505</p>	<p>Ensaio clínico randomizado controlado Seguimento: 38 meses.</p>	<p>Pacientes com confirmação histológica para estágio III (irressecável) ou melanoma em estágio IV</p>	<p>Sobrevida livre de progressão (meses) Nivolumabe + ipilimumabe: 11,5 meses (IC 95%: 8,7 - 19,3). Nivolumabe: 6,9 meses (IC 95%: 5,1 - 9,7). Ipilimumabe: 2,9 meses (IC 95%: 2,8 - 3,2).</p>



<p>Europa, Israel, Austrália, Nova Zelândia e América do Sul</p>	<p>Objetivo: avaliar a sobrevida livre de progressão do nivolumabe sozinho ou nivolumabe combinado com ipilimumabe em comparação com o ipilimumabe isolado em pacientes com melanoma previamente não tratado, e com estado de mutação conhecido do BRAF V600.</p> <p>Experimental A: Nivolumabe 3 mg/kg via intravenosa a cada 2 semanas com placebo do ipilimumabe até progressão.</p> <p>Experimental B: Nivolumabe 1 mg/kg combinada a cada 3 semanas com ipilimumabe 3 mg/kg solução por via intravenosa a cada 3 semanas para 4 doses, seguido de nivolumabe 3 mg/kg solução por via intravenosa a cada 2 semanas até progressão.</p> <p>Experimental C: Ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas para um total de 4 doses com placebo do nivolumabe até progressão.</p> <p>Desfechos clínicos: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, resposta objetiva, expressão de PD-L1 como</p>	<p>que não haviam recebido tratamento sistêmico prévio para doença avançada (n=945, sendo 316 pacientes para o grupo nivolumabe, 314 para o grupo nivolumabe mais ipilimumabe e 315 para o grupo ipilimumabe).</p>	<p>Razão de risco para morte ou progressão da doença Nivolumabe + ipilimumabe vs. ipilimumabe: 0,43 (IC 95%: 0,35 - 0,52); p<0,001. Nivolumabe+ ipilimumabe: 0,55 (IC 95%: 0,45 - 0,66); p< 0,001.</p> <p>Taxa de sobrevida livre de progressão aos 3 anos Nivolumabe + ipilimumabe vs. ipilimumabe: 39% Nivolumabe vs. ipilimumabe: 32%</p> <p>Sobrevida global (meses) Nivolumabe + ipilimumabe: não foi alcançada (IC 95%: 38,2 meses a não alcançado). Nivolumabe: 37,6 meses (IC 95%: 29,1% a não alcançado). Ipilimumabe: 19,9 meses (IC 95%: 16,9 - 24,6).</p> <p>Razão de risco para morte Nivolumabe + ipilimumabe vs. ipilimumabe: 0,55 (IC 95%: 0,45 - 0,69); p< 0,001. Nivolumabe vs. ipilimumabe: 0,65 (IC 95%: 0,53 - 0,80); p< 0,001.</p> <p>Resposta objetiva (%) Nivolumabe + ipilimumabe: 58% Nivolumabe: 44% Ipilimumabe: 19%</p>
--	---	--	--



	<p>marcador preditivo para sobrevida global, eventos adversos.</p>	<p>Expressão de PD-L1 como marcador preditivo para sobrevida global e para sobrevida livre de progressão.</p> <p>Sobrevida global (expressão PD-L1 \geq5%) Nivolumabe + ipilimumabe: não alcançado (IC 95%: 39,1 a não alcançado). Nivolumabe: não alcançado (IC 95%: 35,8 a não alcançado). Ipilimumabe: 28,9 meses (IC 95%: 18,1 a não alcançado).</p> <p>Sobrevida global (expressão PD-L1 <5%) Nivolumabe + ipilimumabe: não alcançado (IC 95%: 32,7 a não alcançado). Nivolumabe: 35,9 (IC 95%: 23,1 a não alcançado). Ipilimumabe: 18,4 meses (IC 95%: 13,7 – 22,5).</p> <p>Sobrevida global (expressão PD-L1 \geq1%) Nivolumabe + ipilimumabe: não alcançado (IC 95%: 39,1 a não alcançado). Nivolumabe: não alcançado (IC 95%: 40,2 a não alcançado). Ipilimumabe: 21,5 meses (IC 95%: 16,9 – 29,1).</p> <p>Sobrevida global (expressão PD-L1 <1%)</p>
--	--	---



<p>MCDERMOTT, D. F.; et a. 2019</p> <p>CheckMate 067 NCT01844505</p> <p>Europa, Israel, Austrália, Nova Zelândia e América do Sul</p>	<p>Ensaio clínico controlado randomizado</p> <p>Seguimento: 40 meses.</p> <p>Objetivo: avaliar a sobrevida livre de progressão do nivolumabe sozinho ou nivolumabe combinado com ipilimumabe em comparação com o ipilimumabe isolado em pacientes com melanoma metastático previamente não tratado, e com estado de mutação conhecido do BRAF V600.</p> <p>Experimental A: Nivolumabe 3 mg/kg via intravenosa a cada 2 semanas com placebo do ipilimumabe até progressão.</p> <p>Experimental B: Nivolumabe 1 mg/kg combinada a cada 3</p>	<p>Pacientes com confirmação histológica para estágio III (irressecável) ou estágio IV melanoma em estágio IV que não haviam recebido tratamento sistêmico prévio para doença avançada (n=945, sendo 316 pacientes para o grupo nivolumabe, 314 para o grupo nivolumabe mais ipilimumabe e 315 para o grupo ipilimumabe).</p>	<p>Nivolumabe + ipilimumabe: não alcançado (IC 95%: 26,5 a não alcançado). Nivolumabe: 23,5 (IC 95%: 13,0 - 36,5). Ipilimumabe: 18,6 meses (IC 95%: 13,7 - 23,2).</p> <p>Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 Nivolumabe + ipilimumabe: 59,0% Nivolumabe: 21% Ipilimumabe: 28%</p> <p>Tempo ajustado (meses) sem sintomas de progressão ou toxicidade (Q-TWiST) Nivolumabe + ipilimumabe: 23,5 meses (IC 95%: 21,9 - 25,2). Nivolumabe: 21,8 meses (IC 95%: 20,2 - 23,4). Ipilimumabe: 15,3 meses (IC 95%: 13,9 - 16,6).</p> <p>Ganhos de Q-TWiST (meses) na média de sobrevida global ajustada à qualidade Nivolumabe + ipilimumabe vs. ipilimumabe: 8,2 meses (IC 95%: 6,1 - 10,2) Nivolumabe vs. ipilimumabe: 6,5 meses (IC 95%: 4,4 - 8,7).</p> <p>Melhorias relativas de Q-TWiST (%) aos 40 meses de acompanhamento Nivolumabe + ipilimumabe vs. ipilimumabe: 36,81% (IC 95%: 26,16% - 47,77%).</p>
---	--	---	--

034



	<p>semanas com ipilimumabe 3 mg/kg solução por via intravenosa a cada 3 semanas para 4 doses, seguido de nivolumabe 3 mg/kg solução por via intravenosa a cada 2 semanas até progressão.</p> <p>Experimental C: Ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas para um total de 4 doses com placebo do nivolumabe até progressão.</p> <p>Desfechos clínicos: tempo (ajustado) sem sintomas de progressão ou toxicidade (Q-TWiST), ganhos de Q-TWiST na média de sobrevida global ajustada à qualidade, melhorias relativas de Q-TWiST aos 40 meses de acompanhamento, ganho de Q-TWiST mediante aplicação das utilidades (EQ-5D 3L), ganho relativo médio de Q-TWiST com aplicação das utilidades (EQ-5D 3L).</p>		<p>Nivolumabe vs. ipilimumabe: 29,18% (IC 95%: 18,98% - 41,39%).</p> <p>Nivolumabe + ipilimumabe vs. nivolumabe: 6,5% (IC 95%: 2,01% - 15,97%).</p> <p>Ganho relativo médio de Q-TWiST (%) com aplicação das utilidades (EQ-5D 3L)</p> <p>Nivolumabe + ipilimumabe vs. ipilimumabe: 21,55% (IC 95%: 11,78 - 31,50).</p> <p>Nivolumabe vs. ipilimumabe: 17,51% (IC 95%: 8,61 - 28,37).</p> <p>Nivolumabe + ipilimumabe vs. nivolumabe: 3,74% (IC 95%: -3,68 a 11,43).</p>
<p>HODI, F. S.; et al. 2018</p> <p>CheckMate 067 NCT01844505</p> <p>Europa, Israel, Austrália, Nova</p>		<p>Pacientes com confirmação histológica para estágio III (irressecável) ou melanoma em estágio IV que não haviam recebido tratamento sistêmico prévio para doença avançada</p>	<p>Sobrevida livre de progressão (mediana, em meses)</p> <p>Nivolumabe + ipilimumabe: 11,5 meses (IC 95%: 8,7 - 19,3).</p> <p>Ipilimumabe: 2,9 meses (IC 95%: 2,8-3,2).</p> <p>Nivolumabe: 6,9 meses (IC 95%: 5,1 - 10,2).</p>



<p>Zelândia e América do Sul</p>	<p>comparação com o ipilimumabe isolado em pacientes com melanoma metastático previamente não tratado, e com estado de mutação conhecido do BRAF V600.</p> <p>Experimental A: Nivolumabe 3 mg/kg via intravenosa a cada 2 semanas com placebo do ipilimumabe até progressão.</p> <p>Experimental B: Nivolumabe 1 mg/kg combinada a cada 3 semanas com ipilimumabe 3 mg/kg solução por via intravenosa a cada 3 semanas para 4 doses, seguido de nivolumabe 3 mg/kg solução por via intravenosa a cada 2 semanas até progressão.</p> <p>Experimental C: Ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas para um total de 4 doses com placebo do nivolumabe até progressão.</p> <p>Desfechos clínicos: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, sobrevida global em 4 anos pelo status da mutação BRAF, sobrevida global em 4 anos (corte de 5% para tumores com expressão PD-L1), resposta objetiva.</p>	<p>(n=945, sendo 316 pacientes para o grupo nivolumabe, 314 para o grupo nivolumabe mais ipilimumabe e 315 para o grupo ipilimumabe).</p>	<p>Razão de risco para sobrevida livre de progressão Nivolumabe + ipilimumabe vs. ipilimumabe: 0,42 (IC 95%: 0,35 - 0,51; p<0,0001). Nivolumabe vs. ipilimumabe: 0,53 (IC 95%: 0,44 - 0,64; p<0,0001).</p> <p>Sobrevida global (mediana, em meses) Nivolumabe + ipilimumabe: não alcançado (IC 95%: 38,2 - não alcançado). Ipilimumabe: 19,9 meses (IC 95%: 16,9 - 24,6). Nivolumabe: 36,9 meses (IC 95%: 28,3 - alcançado).</p> <p>Razão de risco para sobrevida global Nivolumabe + ipilimumabe vs. ipilimumabe: 0,54 (IC 95%: 0,44 - 0,67; p<0,0001). Nivolumabe vs. ipilimumabe: 0,65 (IC 95%: 0,53 - 0,79; p<0,0001).</p> <p>Sobrevida global em 4 anos pelo status da mutação BRAF Pacientes com mutação BRAF Nivolumabe + ipilimumabe: 62% (IC 95%: 52 - 71). Nivolumabe: 50% (IC 95%: 39 - 59). Ipilimumabe: 33% (IC 95%: 24 - 42).</p> <p>Pacientes com BRAF selvagem Nivolumabe + ipilimumabe: 49% (IC 95%: 42 - 55).</p>
----------------------------------	--	---	---

088



			<p>Nivolumabe: 45% (IC 95%: 38 - 52). Ipilimumabe: 28% (IC 95%: 22 - 35).</p> <p>Sobrevida global em 4 anos (corte de 5% para tumores com expressão PD-L1) Pacientes com menos de 5% de expressão de PD-L1 Nivolumabe + ipilimumabe: 52% (IC 95%: 45 - 58). Nivolumabe: 45% (IC 95%: 45 - 58). Ipilimumabe: 28% (IC 95%: 22 - 35).</p> <p>Pacientes com mais de 5% de expressão de PD-L1 Nivolumabe + ipilimumabe: 61% (IC 95%: 48 - 71). Nivolumabe: 54% (IC 95%: 42 - 64). Ipilimumabe: 36% (IC 95%: 25 - 47).</p> <p>Resposta objetiva (em 3 anos) Nivolumabe + ipilimumabe: 58%. Nivolumabe: 45%. Ipilimumabe: 19%.</p> <p>Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 Nivolumabe + ipilimumabe: 59%. Nivolumabe: 22%. Ipilimumabe: 28%.</p>
--	--	--	--

Legenda: *deterioração significativa dentro do braço (p<0,05); **melhoria significativa dentro do braço (p<0,05).

087
20



Avaliação crítica dos estudos selecionados

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por meio da Cochrane Collaboration Tool. Este instrumento é composto por sete domínios, denominados: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses.

Tabela 5: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática.

	CheckMate 066	CheckMate 067
Geração da sequência aleatória	Baixo Risco	Baixo risco
Ocultação de alocação	Baixo Risco	Baixo risco
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo Risco	Baixo risco
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo Risco	Baixo risco
Desfechos incompletos	Baixo Risco	Baixo risco
Relato de desfecho seletivo	Baixo Risco	Baixo risco
Outras fontes de viés	Alto Risco	Alto risco

Comparação com quimioterapia

CheckMate 066

O estudo CheckMate 066 avaliou a segurança e a eficácia do nivolumabe em comparação à dacarbazina para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático). Esse estudo foi randomizado, controlado e duplo-cego. O estudo incluiu pacientes adultos de 18 anos ou mais, sem tratamento prévio e com melanoma estágio III ou IV com mutação BRAF tipo selvagem confirmado e status de capacidade funcional avaliada pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. (ROBERT, C.; et al. 2015; ECOG-ACRIN. 2019). Os pacientes que receberam terapia adjuvante anterior não foram excluídos. Os pacientes com doença autoimune ativa, melanoma ocular, metástases ativas no cérebro ou leptomeníngeas foram excluídos do estudo.



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber nivolumabe 3 mg/kg a cada duas semanas administrado por via lenta endovenosa durante 60 minutos ou 1000 mg/m² de dacarbazina a cada três semanas. O tratamento foi mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. O tratamento após a progressão da doença era permitido para pacientes que apresentavam benefício clínico e que não apresentavam efeitos adversos substanciais com o medicamento em estudo, conforme determinado pelo investigador. A avaliação da resposta tumoral, de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1, foi conduzida nove semanas após a randomização e continuou a cada seis semanas durante o primeiro ano, e, a partir de então, a cada 12 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a taxa de sobrevida global. Os desfechos secundários incluíram sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e expressão de PD-L1 no tumor como um biomarcador preditivo de sobrevida global. (ROBERT, C.; et al. 2015).

No total, 418 pacientes foram randomizados em 80 centros distribuídos pela Europa, Israel, Austrália, Canadá e América do Sul. 210 pacientes foram designados para o grupo nivolumabe e 208 para o grupo dacarbazina. (ROBERT, C.; et al. 2015).

Nivolumabe apresentou um benefício adicional significativo em relação à taxa de sobrevida global em comparação com o grupo dacarbazina (razão de risco (RR) para óbito: 0,42; IC de 99,79%: 0,25 - 0,73; $p < 0,001$). A taxa de sobrevida global em um ano foi de 72,9% (IC 95%: 65,5 - 78,9) no grupo nivolumabe e de 42,1% (IC 95%: 33,0 - 50,9) no grupo dacarbazina. (ROBERT, C.; et al. 2015).

Análise de subgrupo observou que independentemente do estado do PD-L1, os pacientes tratados com nivolumabe melhoraram a taxa de sobrevida global em comparação com os pacientes tratados com dacarbazina. A mediana da sobrevida global não foi alcançada em nenhum dos subgrupos PD-L1 no grupo nivolumabe. Entretanto, no grupo dacarbazina, a mediana da sobrevida global foi ligeiramente maior no subgrupo com status PD-L1 positivo do que no subgrupo com status de PD-L1 negativo ou indeterminado (12,4 vs. 10,2 meses). (ROBERT, C.; et al. 2015).

O grupo nivolumabe apresentou benefício adicional significativo com relação à sobrevida livre de progressão em comparação com o grupo dacarbazina (razão de risco



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

(RR) para óbito ou progressão da doença: 0,43; IC 95%: 0,34 - 0,56; $p < 0,001$). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 5,1 meses (IC 95%: 3,5 - 10,8) no grupo nivolumabe e de 2,2 meses (IC 95%: 2,1 - 2,4) no grupo dacarbazina. (ROBERT, C.; et al. 2015).

A taxa de resposta objetiva, avaliada pelo investigador com o uso dos critérios RECIST (v1.1) foi significativamente maior no grupo nivolumabe do que a do grupo dacarbazina [40,0% (IC 95%: 33,3 - 47,0) vs. 13,9% (IC 95%: 9,5 - 19,4); razão de chances (OR): 4,06; $p < 0,001$]. A porcentagem de pacientes com resposta completa foi maior com o nivolumabe do que com a dacarbazina (7,6% vs. 1,0%). (ROBERT, C.; et al. 2015).

Análise de subgrupo do status do PD-L1 mostrou que nos dois subgrupos do PD-L1, os pacientes tratados com nivolumabe apresentaram melhores taxas de resposta objetiva, em comparação com os pacientes tratados com dacarbazina. No subgrupo com status positivo de PD-L1, a taxa de resposta objetiva foi de 52,7% (IC 95%: 40,8 - 64,3) no grupo nivolumabe versus 10,8% (IC 95%: 4,8 - 20,2) no grupo dacarbazina. No subgrupo com estado de PD-L1 negativo ou indeterminado, a taxa de resposta objetiva foi de 33,1% (IC 95%: 25,2 - 41,7) no grupo nivolumabe versus 15,7% (IC 95%: 10,0 - 23,0) no grupo dacarbazina. (ROBERT, C.; et al. 2015).

Uma redução de 30% ou mais na carga tumoral na lesão-alvo representando um padrão de resposta não convencional, às vezes observado com imunoterapias, foi alcançada ou mantida em 17 dos 54 pacientes (8,1%) no grupo nivolumabe que foram tratados além da progressão. No grupo dacarbazina, essa resposta não convencional foi alcançada ou mantida em apenas oito dos 49 pacientes (3,8%) que foram tratados além da progressão. (ROBERT, C.; et al. 2015).

A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau foi semelhante entre os grupos (74,3% para nivolumabe e 75,6% para dacarbazina). No entanto, os eventos adversos de grau 3 ou 4 relacionados ao tratamento foram relatados com menor frequência no grupo nivolumabe em comparação ao grupo dacarbazina (11,7% vs. 17,6%, respectivamente). Os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento com nivolumabe foram fadiga em 19,9% dos pacientes, prurido em 17,0%



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

e náusea em 16,5% desses. Nenhuma morte foi atribuída à toxicidade do medicamento em estudo em nenhum dos grupos. (ROBERT, C.; et al. 2015).

Em uma publicação com resultados de qualidade de vida, a média do escore HRQoL (qualidade de vida relacionada à saúde) da linha de base foi mantida constante ao longo do tempo no braço nivolumabe. (LONG, G. V.; et al. 2016). Além disso, foi observada uma melhora significativa dentro dos pacientes tratados com nivolumabe na função emocional e deterioração significativa do paciente em relação função física, além de deterioração significativa do paciente em relação a função física, medida pelo EORTC QLQ-C30 functional domains. O EORTC QLQ-C30 symptom/single-item scales mostrou uma melhora significativa para os pacientes que receberam o nivolumabe em relação a náusea/vômito e insônia, e para os pacientes tratados com dacarbazina foi observada uma deterioração significativa do paciente em relação à dispneia. (LONG, G. V.; et al. 2016; EORTC. 2019).

Os autores concluíram que o nivolumabe foi associado a uma melhora significativa na sobrevida global e sobrevida livre de progressão em comparação com a dacarbazina em pacientes com melanoma metastático sem mutação BRAF. (ROBERT, C.; et al. 2015).

Além disto, o nivolumabe parece ter um baixo risco de efeitos tóxicos de alto grau, e manteve os níveis basais de HRQoL para fornecer benefícios de sobrevida a longo prazo comparado com a dacarbazina na população citada. (LONG, G. V.; et al. 2016).

Comparação com imunoterapia

CheckMate 067

Estudo randomizado controlado e duplo cego, que avaliou a eficácia e segurança do uso do nivolumabe sozinho ou nivolumabe combinado com ipilimumabe em comparação com o ipilimumabe isolado em pacientes com melanoma metastático não tratado anteriormente. Para isso os pacientes incluídos tinham confirmação histológica de estágio III (irressecável) ou estágio IV de melanoma, e não haviam recebido tratamento sistêmico prévio para a doença, e com estado de mutação conhecido do BRAF V600. (LARKIN, L.; et al. 2015).



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente na proporção de 1:1:1 para receber um dos seguintes regimes:

- 3 mg/kg de nivolumabe a cada duas semanas (mais placebo pareado com ipilimumabe);
- 1 mg/kg de nivolumabe a cada três semanas + 3 mg/kg de ipilimumabe a cada três semanas por quatro doses, seguidas por 3 mg/kg de nivolumabe a cada duas semanas para o ciclo três e seguintes;
- 3 mg/kg de ipilimumabe a cada três semanas para quatro doses (mais placebo nivolumabe).

Tanto o nivolumabe quanto o ipilimumabe foram administrados por meio de infusão intravenosa. Foram randomizados 945 pacientes, sendo 316 pacientes foram designados para o grupo nivolumabe, 314 para o grupo nivolumabe mais ipilimumabe e 315 para o grupo ipilimumabe. (LARKIN, L.; et al. 2015).

A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 11,5 meses (IC 95%: 8,9 - 16,7) com nivolumabe mais ipilimumabe em comparação aos 2,9 meses (IC 95%: 2,8 - 3,4) com ipilimumabe (razão de risco para a morte ou progressão da doença=0,42; IC 95%: 0,31 – 0,57; $p<0,0001$) e 6,9 meses (IC 95%: 4,3 - 9,5) com nivolumabe. Em pacientes com positivo para o PD-L1, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 14,0 meses no grupo nivolumabe mais ipilimumabe e no grupo nivolumabe, mas em pacientes com negativa para PD-L1 a sobrevida livre de progressão foi maior com a terapia combinada do que com nivolumabe isolado - 11,2 meses (IC 95%: 8,0 para não atingido) vs. 5,3 meses (IC 95%: 2,8 - 7,1). Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 ocorreram em 16,3% dos pacientes no grupo nivolumabe, 55,0% daqueles no grupo nivolumabe mais ipilimumabe, e 27,3% daqueles no grupo do ipilimumabe. (LARKIN, L.; et al. 2015).

No seguimento mínimo de 36 meses, a sobrevida global mediana não foi atingida no grupo do nivolumabe mais ipilimumabe, e foi de 37,6 meses no grupo do nivolumabe em comparação com 19,9 meses no grupo do ipilimumabe (razão de risco para o óbito com nivolumabe mais ipilimumabe vs. ipilimumabe: 0,55 ($p<0,001$), razão de risco para morte com nivolumabe vs. ipilimumabe, 0,65 ($p<0,001$). (WOLCHOK, J. D.; et al. 2017).



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

A taxa de sobrevida global em 3 anos foi de 58% no grupo nivolumabe mais ipilimumabe e 52% no grupo nivolumabe, em comparação com 34% no grupo do ipilimumabe. O perfil de segurança permaneceu inalterado em relação aos dados iniciais. Os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 ocorreram em 59% dos pacientes no grupo nivolumabe mais ipilimumabe, em 21% daqueles no grupo nivolumabe e em 28% desses no grupo ipilimumabe. (WOLCHOK, J. D.; et al. 2017).

Uma análise post-hoc do estudo CheckMate 067 foi realizada por McDermott e colaboradores. Os autores avaliaram os benefícios de sobrevida ajustada à qualidade particionando a sobrevida global em três estados de saúde mutuamente excludentes: tempo sem progressão da doença ou sintomas de toxicidade (TWiST), tempo sem eventos adversos ≥ 3 após a randomização mas antes da progressão (TOX), e tempo da progressão da doença até o final do seguimento ou morte (REL). (LARKIN, L.; et al. 2015; MCDERMOTT, D. F.; et al. 2019).

Em comparação com os pacientes tratados com ipilimumabe, os que receberam a combinação nivolumabe + ipilimumabe tiveram TWiST e TOX significativamente mais longos, mas uma REL mais curta. Os pacientes tratados com nivolumabe apresentaram TWiST significativamente mais longo, REL mais curto e TOX mais curto, mas estatisticamente não significativo. A média do Q-TWiST foi mais alta para nivolumabe + ipilimumabe (23,5 meses; IC 95%: 21,9 - 25,2), seguido por nivolumabe (21,8 meses; IC 95%: 20,2 - 23,4) e ipilimumabe (15,3 meses; IC 95%: 13,9 - 16,6). Os ganhos relativos de Q-TWiST foram favoráveis e clinicamente importantes para a associação de nivolumabe + ipilimumabe (+36,81%) e nivolumabe isolado (+29,18%) versus ipilimumabe isolado. Os ganhos relativos aumentaram com o acompanhamento de 3 a 40 meses para todas as comparações. Esses ganhos permaneceram consistentes em magnitude e direção nas diferentes análises de sensibilidade. (MCDERMOTT, D. F.; et al. 2019).

Hodi e colaboradores realizaram uma atualização de eficácia e segurança após quatro anos de acompanhamento do estudo CheckMate 067. (LARKIN, L.; et al. 2015). No seguimento mínimo de 48 meses, a sobrevida global mediana não foi alcançada (IC 95%: 38,2 - não atingido) no grupo nivolumabe mais ipilimumabe. Porém, alcançou 36,9



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

meses (IC 95%: 28,3 - não alcançado) no grupo nivolumabe e 19,9 meses (IC 95: 16,9 - 24,6) no grupo do ipilimumabe. (HODI, F. S.; et al. 2018).

A taxa de risco de morte para a combinação versus ipilimumabe foi de 0,54 (IC 95%: 0,44 – 0,67; $p < 0,0001$) e para nivolumabe versus ipilimumabe foi de 0,65 (IC 95%: 0,53 – 0,79; $p < 0,0001$). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 11,5 meses (IC 95%: 8,7 - 19,3) no grupo nivolumabe mais ipilimumabe; 6,9 meses (IC 95%: 5,1 - 10,2) no grupo nivolumabe e 2,9 meses (IC 95%: 2,8 – 3,2) no grupo do ipilimumabe. A razão de risco para sobrevida livre de progressão para a combinação versus ipilimumabe foi de 0,42 (IC 95%: 0,35 - 0,51; $p < 0,0001$) e para nivolumabe versus ipilimumabe foi de 0,53 (IC 95%: 0,44 – 0,64; $p < 0,0001$). (HODI, F. S.; et al. 2018).

Eventos adversos de grau 3-4 relacionados ao tratamento foram relatados em 185 (59%) de 313 pacientes que receberam nivolumabe mais ipilimumabe, 70 (22%) de 313 que receberam nivolumabe e 86 (28%) de 311 que receberam ipilimumabe. Os eventos adversos de grau 3 mais comuns relacionados ao tratamento foram diarreia no grupo nivolumabe mais ipilimumabe (29 [9%] de 313) e no grupo nivolumabe (nove [3%] de 313, e colite no grupo do ipilimumabe (23 [7%] de 311). (HODI, F. S.; et al. 2018).

O evento adverso de grau 4 mais comum em todos os três grupos foi lipase aumentada (15 de 313 no grupo nivolumabe mais ipilimumabe, dez de 313 no grupo de nivolumabe e quatro de 311 no grupo do ipilimumabe). Eventos adversos sérios não foram analisados para o seguimento de quatro anos. No total, ocorreram quatro mortes relacionadas com o tratamento: duas no grupo do nivolumabe mais ipilimumabe (uma cardiomiopatia e uma necrose hepática), uma no grupo nivolumabe (neutropenia) e uma no grupo ipilimumabe (perfuração do cólon). Nenhuma morte adicional relacionada ao tratamento ocorreu desde a análise anterior de três de anos. (MCDERMOTT, D. F.; et al. 2019; HODI, F. S.; et al. 2018).

Entre os pacientes previamente não tratados com melanoma metastático, o nivolumabe isolado ou associado ao ipilimumabe resultou em sobrevida livre de progressão significativamente mais longa do que o ipilimumabe isolado⁽³⁾⁽⁴⁾. Em pacientes com tumores negativos para PD-L1, a combinação nivolumabe com ipilimumabe foi mais eficaz do que qualquer agente isolado. (LARKIN, L.; et al. 2015).



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Ademais, a associação de nivolumabe com ipilimumabe e o nivolumabe isolado resultaram numa melhoria estatisticamente significativa e clinicamente importante na sobrevivência ajustada pela qualidade em comparação com o ipilimumabe em monoterapia. (MCDERMOTT, D. F.; et al. 2019;).

Por fim, os resultados da análise de quatro anos de acompanhamento também mostraram que um benefício duradouro e sustentado de sobrevida pode ser obtido com nivolumabe de primeira linha mais ipilimumabe ou nivolumabe isolado em pacientes com melanoma avançado. (HODI, F. S.; et al. 2018).

3.2.5. Qualidade da evidência

Ponderou-se a qualidade da evidência para cada desfecho priorizado na análise de acordo com a metodologia GRADE, conforme mencionado anteriormente. As Tabelas 6 e 7 apresentam estes resultados.



Tabela 6: GRADE na comparação do Nivolumabe com quimioterapia.

AVALIAÇÃO DA CERTEZA										
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes			CERTEZA
							Nivolumabe	Dacarbazina		
SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (seguimento: 16,7 meses)										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	210	208		⊕⊕⊕ MODERADA
SOBREVIDA GLOBAL (seguimento: 16,7 meses)										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	210	208		⊕⊕⊕ MODERADA
EVENTOS ADVERSOS DE GRAU 3 OU 4 (seguimento: 16,7 meses)										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	24/210 (11.4%)	36/208 (17.3%)		⊕⊕⊕ MODERADA

Viés de publicação altamente suspeito: estudos patrocinados pela empresa fabricante do medicamento.



Tabela 7: GRADE na comparação do Nivolumabe com outras imunoterapias.

AVALIAÇÃO DA CERTEZA										
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes			CERTEZA
							Nivolumabe	Nivolumabe + ipilimumabe	Ipilimumabe	
SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (seguimento: 48 meses)										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	316	314	315	⊕⊕⊕ MODERADA
SOBREVIDA GLOBAL (seguimento: 48 meses)										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	316	314	315	⊕⊕⊕ MODERADA
EVENTOS ADVERSOS DE GRAU 3 OU 4 (seguimento: 48 meses)										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	174/316 (55.1%)	51/314 (16.2%)	86/315 (27.3%)	⊕⊕⊕ MODERADA

Viés de publicação altamente suspeito: estudos patrocinados pela empresa fabricante do medicamento.

097
25



3.2.6. Considerações finais

Os achados dos estudos clínicos incluídos nesta revisão sistemática indicam que o nivolumabe é eficaz e seguro para pacientes com melanoma metastático comparado com outras formas de terapia - tanto quimioterapia (dacarbazina) quanto outras imunoterapias (ipilimumabe isolado ou combinado).

O estudo CheckMate 066, que comparou os efeitos do nivolumabe com a dacarbazina para a população de pacientes citada acima, apresentou baixo risco de viés e é um estudo de alta qualidade por ser randomizado controlado duplo-cego. (ROBERT, C.; et al. 2015).

O nivolumabe apresentou melhores desfechos clínicos de eficácia (sobrevida livre de progressão, sobrevivida global e taxa de resposta objetiva) em relação à dacarbazina, e menos efeitos adversos (sobretudo efeitos tóxicos de alto grau) para os pacientes em tratamento. (ROBERT, C.; et al. 2015). O nivolumabe também manteve os níveis basais de qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) para fornecer benefícios de sobrevivida a longo prazo comparado à dacarbazina em pacientes com melanoma avançado. (LONG, G. V.; et al. 2016).

A comparação com dacarbazina é a mais adequada, já que o tratamento com dacarbazina é o tratamento padrão de primeira linha em muitos países para pacientes com melanoma sem mutação no gene BRAF, como demonstram os pareceres das agências internacionais.

O estudo CheckMate 067, que comparou o nivolumabe associado ao ipilimumabe com nivolumabe e ipilimumabe isolados, mostrou que, entre os pacientes previamente não tratados com melanoma metastático, o nivolumabe isolado ou associado ao ipilimumabe resultou em sobrevivida livre de progressão significativamente mais longa do que o ipilimumabe isolado. (LARKIN, L.; et al. 2015; WOLCHOK, J. D.; et al. 2017). Estes resultados foram sustentados para todos os pacientes incluídos neste estudo, independente do status do tumor PD-L1, status de mutação BRAF ou estágio da metástase, com a ressalva de que em pacientes com tumores negativos para PD-L1 (sem mutação BRAF), a combinação nivolumabe com ipilimumabe foi mais eficaz do que qualquer agente isolado. (LARKIN, L.; et al. 2015).



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Conseqüentemente, nivolumabe com ipilimumabe e nivolumabe isolado resultaram numa melhoria estatisticamente significativa e clinicamente importante na sobrevida ajustada pela qualidade em comparação com o ipilimumabe em monoterapia. (MCDERMOTT, D. F.; et al. 2019; HODI, F. S.; et al. 2018).

Desta forma, os resultados apresentados neste documento são importantes para indicar uma alternativa terapêutica eficaz e segura que seja comparável ao tratamento quimioterápico padrão disponível no mercado para pacientes com melanoma avançado não previamente tratados. Além de ser uma imunoterapia eficaz e segura, comparada a outras imunoterapias, quando avaliado o seu uso em pacientes e com estado de mutação conhecido do BRAF V600, a curto e longo prazo.

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

4.1. Objetivo

Avaliar a relação de custo-efetividade das terapias nivolumabe em relação à dacarbazina como tratamento de primeira linha em melanoma avançado metastático, irresssecável e que não foi tratado previamente em 1ª linha independentemente do status de mutação BRAF sob perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro – SUS.

4.2. População-alvo

Pacientes diagnosticados com melanoma irresssecável ou metastático elegíveis à 1ª linha de tratamento independente do status de mutação BRAF.

4.3. Horizonte da análise

Em linha com a recomendação do NICE DSU Technical Support Document 14 que recomenda a utilização de “lifetime time horizon” sempre que as intervenções em avaliação afetam a sobrevida do paciente com taxas diferentes, nesta análise foi utilizado um horizonte temporal de 30 anos (Lifetime - de acordo com a expectativa de vida no país). (NICE, 2013).



4.4. Perspectiva

O modelo foi produzido sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro – SUS, perspectiva adequada a uma submissão de solicitação de incorporação na CONITEC.

4.5. Comparadores

As análises apresentadas neste relatório consideram o produto nivolumabe comparado ao tratamento atualmente mais utilizado pelo SUS para o tratamento do melanoma avançado: dacarbazina. (BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS, 2019 a).

4.6. Desfecho de saúde utilizado

Frente ao desafio de mensurar a qualidade de vida e como não há dados de literatura que apresentem valores de *utilities* para a população brasileira e, pelo fato de que preferências podem diferir de uma cultura para outra, a transposição de dados de utilidade de outros países para a população brasileira deve ser realizada de forma cautelosa. Como esse fator pode afetar o resultado final de um estudo, utilizou-se nesta análise “anos de vida ganho” como desfecho clínico de interesse, sem realizar o ajuste pela utilidade.

4.7. Unidade monetária utilizada

Real, moeda corrente brasileira.

4.8. Taxa de desconto

Foi aplicada a taxa de desconto anual de 5% conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. (BRASIL. Ministério da Saúde. 2014 a).



4.9. Duração do tratamento

É importante destacar que o tempo de duração do tratamento é ponto chave para a determinação da razão de custo incremental calculado na análise de custo efetividade. Quanto maior a duração do tratamento, maior serão os custos dispendidos com a medicação, sem qualquer alteração no benefício clínico que foi determinado através dos estudos clínicos.

O tempo máximo de duração do tratamento com nivolumabe monoterapia em melanoma ainda não foi estabelecido pela comunidade médica. A publicação Mantia (2019) cita 13,9 meses como tempo médio para o tratamento do melanoma com a nivolumabe em monoterapia. O estudo CheckMate 003 Phase 1b study utilizou 24 meses como tempo máximo da duração do tratamento (TOPALIAN S. L.; et al. 2014).

A duração máxima de 24 meses foi utilizada nas submissões de incorporação de nivolumabe monoterapia no National Institute for Health and Care Excellence (NICE) no Scottish Medicines Consortium (SMC). Ambas submissões resultaram em pareceres positivos para a incorporação. (NICE. 2016; SMC. 2016).

Com base neste conjunto de informações, decidiu-se adotar nesta análise de custo efetividade o tempo máximo de tratamento para nivolumabe monoterapia de 24 meses.

4.10. Estrutura do modelo

4.10.1. Estados de saúde

O modelo desenvolvido considera 3 diferentes estados de saúde possíveis para o paciente (1 – pré progressão, 2 – pós progressão e 3 – morte) conforme Figura 11. Os pacientes são atribuídos a cada um dos três estados de saúde mutuamente exclusivos baseado nas probabilidades cumulativas de SLP (Sobrevida Livre de Progressão) e SG (Sobrevida Global) em avaliações mensais conforme as seguintes equações:

- Livre de progressão = $P(\text{SLP})$
- Morte = $P(\text{SG})$
- Progressão = $P(\text{OS}) - P(\text{SLP})$

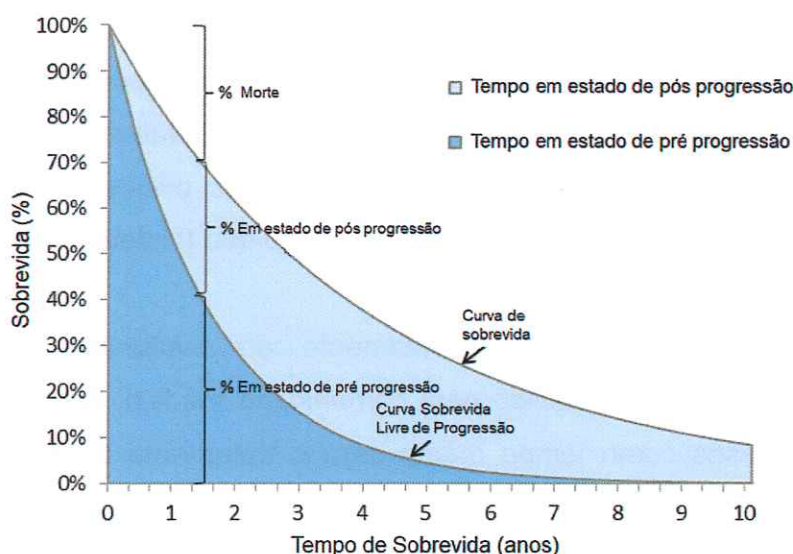


Figure 11: Modelo de três estados com uma abordagem de sobrevivida particionada adotado para a análise de custo-efetividade.

Todos os parâmetros relativos ao tratamento necessários para as estimativas do modelo foram identificados através dos estudos clínicos pivotais CheckMate 066 e CheckMate 067 descritos anteriormente. (ROBERT, C.; et al. 2015; LARKIN, L.; et al. 2015).

4.10.2. Extrapolações

Certificar-se de que as extrapolações dos dados dos estudos clínicos foram realizadas de forma apropriada demonstra a robustez do modelo de custo efetividade utilizado e aumenta a confiabilidade nos resultados obtidos. (NICE, 2013).

As projeções de Sobrevivida Global e Sobrevivida Livre de Progressão para o tratamento nivolumabe foram extrapoladas através de uma função paramétrica de Gompertz, uma vez que esta função apresentou os menores valores de AIC (Critério de Informação de Akaike) e BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) além de um melhor ajuste visual conforme as melhores práticas para validação interna das curvas de extrapolação descritas no NICE DSU Technical Support Document 14. (NICE, 2013).



Tabela 8: Seleção da extrapolação para as curvas de Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Progressão.

Extrapolação matemática	AIC	BIC
Gompertz	3.919	3.931
Gamma	3.986	3.998
LogNormal	4.102	4.114
LogLogistic	4.109	4.120
Weibull	4.133	4.145

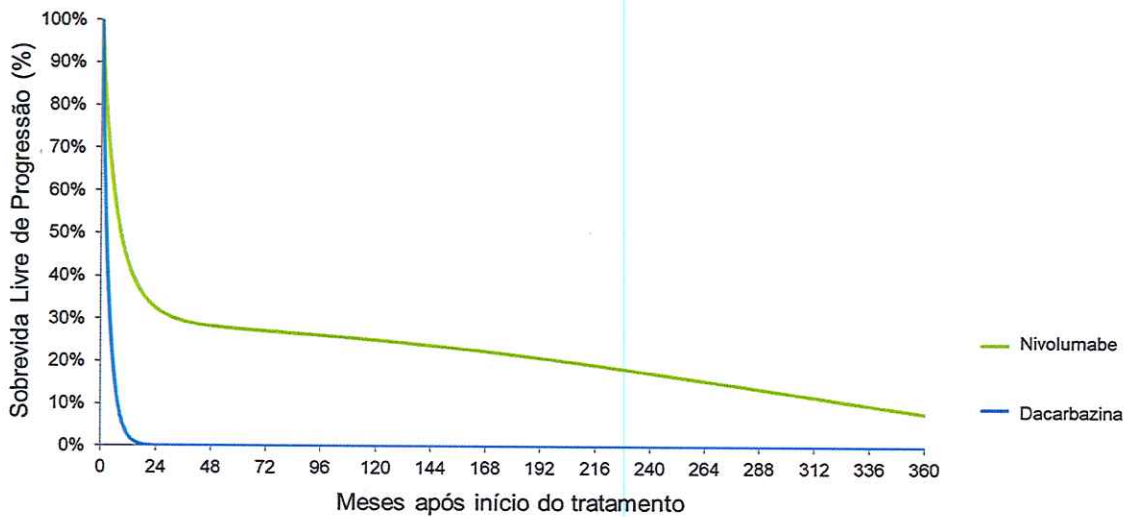


Figura 12: Curva Kaplan Meier de Sobrevida Livre de Progressão, a partir da extrapolação de Gompertz.

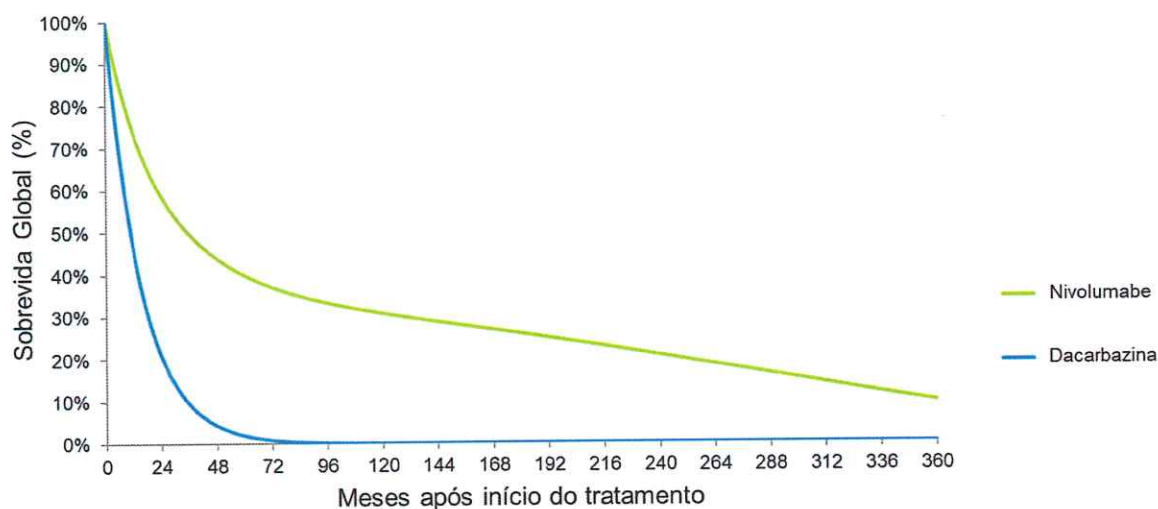


Figura 13: Curva Kaplan Meier de Sobrevida Global, a partir da extrapolação de Gompertz.

As projeções de Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Progressão para o tratamento dacarbazina foram calculadas através da função paramétrica exponencial com base nos dados do estudo clínico CheckMate 066 (Clinical Study Report). A função exponencial demonstrou o melhor ajuste às curvas de Kaplan Mayer do estudo clínico descritas anteriormente.

4.10.3. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio

Devido às incertezas nos parâmetros de entrada do modelo foram realizadas análises de sensibilidade univariada e multivariada para avaliar a robustez global dos resultados conforme recomenda Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (BRASIL. Ministério da Saúde. 2014 a).

A análise univariada foi realizada de forma determinística delimitando os valores máximos e mínimos para cada parâmetro analisado com o objetivo de avaliar o impacto de cada variável na razão de custo efetividade incremental do modelo. Os resultados serão demonstrados através do diagrama de tornado.

A análise multivariada foi realizada de forma probabilística através da simulação de 1.000 cenários em que o valor de cada parâmetro foi sorteado de acordo com as



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

distribuições de probabilidade definidas. Os resultados desta análise serão demonstrados através do diagrama de dispersão.

4.10.4. Dados de Custos

Quanto aos desfechos econômicos, apenas os custos médicos diretos, incluindo custos com aquisição de medicamentos, monitoramento do paciente e manejo dos eventos adversos foram considerados. Os custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise.

Para custear os gastos relacionados com medicamentos, acompanhamento e manejo de eventos adversos de cada esquema de tratamento terapêutico incluído na análise, foi utilizado o método de micro-custeio, que envolve a coleta de informações sobre o uso de recursos para cada intervenção.

Dessa forma, para o cálculo dos custos relacionados aos materiais e procedimentos médicos/hospitalares, foram utilizados os preços publicados respectivamente na lista de preços Simpro Hospitalar, no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP) em maio de 2019, no Tabnet de 2018 e no Banco de Preços em Saúde (BPS). (SIMPRO. 2018; BRASIL. Ministério da Saúde. 2019b; BRASIL. Ministério da Saúde. 2019 c; BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS, 2019b).

Os custos associados aos tratamentos medicamentosos foram calculados a partir do preço unitário de cada produto e posologia descrita em bula. No caso da dacarbazina, produto desonerado de ICMS, foi encontrado o preço médio de compra da esfera federal no ano de 2019 de R\$ 59,80, conforme Painel de Preços do Ministério da Economia (BRASIL. Ministério da Economia 2019). Como é de conhecimento público, a aquisição de dacarbazina pelos hospitais se dá a um preço menor, assim a BMS escolheu por aplicar um desconto de 90% sobre o Preço Fábrica do medicamento Referência (Eurofarma) para esta análise. No caso do nivolumabe, utilizou-se o Preço Fábrica com o desconto proposto para a incorporação considerando o ICMS do estado de destino da mercadoria (18% para o estado de São Paulo – novo armazém do Ministério da Saúde). As doses de infusão das terapias foram estimadas utilizando o peso médio do brasileiro de 67,0 kg e altura média de 1,73m, de acordo com os últimos dados oficiais publicados



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, e o custo de infusão referente ao medicamento foi calculado arredondando a quantidade de frascos que melhor se ajuste à dose necessária para esse paciente. (IBGE. 2008).

Tabela 9: Preços das apresentações de cada medicamento.

Medicamento	Preço Fábrica (R\$)	Preço proposto (R\$)	Posologia
Nivolumabe 40mg	3.363,38 (PF 18%)	2.018,03	3mg/kg a cada 14 dias
Nivolumabe 100mg	8.408,43 (PF 18%)	5.045,06	3mg/kg a cada 14 dias
Dacarbazina 200mg (Eurofarma - 1 frasco)	121,37 (PF 0%)	12,14	1.000mg/m ² a cada 3 semanas

Tabela 10: Custos mensais por estado de saúde.

Estado de saúde	Custo mensal (R\$)
Resposta	751,95
Doença estável	751,95
Progressão	464,73

Tabela 11: Custos por evento.

Evento	Custo (R\$)
Progressão da doença	5.721,47
Morte	1.053,19



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Para o custo de administração, o custeio foi realizado a partir do custo de infusão (procedimentos e materiais), tendo em conta o número de ciclos por mês. A frequência de eventos adversos de graus 3 e 4 (Tabela 12) foi considerada a fim de capturar os custos associados ao manejo de efeitos adversos (EAs) relacionados à terapia. Além disso, também foram considerados os custos de acompanhamento (hospitalizações, honorários, exames e procedimentos) a fim de capturar todo o custo associado a doença durante o tratamento do paciente com melanoma avançado. Os custos com tratamentos subsequentes foram desconsiderados uma vez que não há dados publicados sobre o correto sequenciamento dos tratamentos disponíveis.

Tabela 12: Frequência de eventos adversos (como porcentagem dos pacientes recebendo tratamento).

Evento	Nivolumabe	Dacarbazina
Febre	0,0%	0,5%
Infecção	0,0%	0,0%
Mialgia / Dor	0,0%	0,0%
Sepse	0,0%	0,0%
Síndrome gripal	0,0%	0,0%
Perda de cabelo	0,0%	0,0%
Reação cutânea	1,6%	0,0%
Fadiga	1,3%	1,0%
Hipotensão	0,0%	0,0%
Diarreia	2,2%	0,5%
Náusea / Vômito	0,3%	0,5%
Estomatite	0,0%	0,0%
Colite	0,6%	0,0%
Dispneia	0,3%	0,0%
Estresse respiratório / Edema pulmonar	0,0%	0,0%
Anemia	0,0%	1,0%
Trombocitopenia	0,3%	4,9%



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Neutropenia	0,6%	4,4%
Oligúria	0,0%	0,0%
Anúria	0,0%	0,0%
Hipopituitarismo	0,0%	0,0%
Diminuição de corticotrofina sérica	0,0%	0,0%
Glomerulonefrite	0,0%	0,0%
Fontes:	CA209-067	CA209-066 CSR, DBL 5 Aug 14

Tabela 13: Custo do manejo dos eventos adversos.

Evento	Custo por evento adverso	
Febre	R\$	172,66
Mialgia/Dor	R\$	535,44
Reação cutânea	R\$	50,39
Fadiga	R\$	35,99
Diarreia	R\$	406,03
Náusea / Vômito	R\$	383,67
Colite	R\$	533,30
Dispneia	R\$	109,50
Anemia	R\$	606,78
Trombocitopenia	R\$	67,95
Neutropenia	R\$	304,85

A custo-efetividade da terapia imuno-oncológica anti-PD-1 versus dacarbazina foi expressa em razão de custo-efetividade incremental, em termos de Reais por ano de vida salvo.



4.11. Resultados

Foi realizada uma análise que relaciona custo e efetividade do uso de nivolumabe, contra a dacarbazina em pacientes com melanoma metastático independente do status de mutação BRAF.

Considerando a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, tecnologias com RCEI de até três vezes o PIB per capita são consideradas custo-efetivas. (BRASIL. Ministério da Saúde. 2014 a).

O braço de nivolumabe teve sobrevida acumulada de 5,57 anos de vida salvos (LYGs) e R\$ 334.571,14 de custo total. Dacarbazina apresentou resultado de R\$ 8.902,24 custo total e 1,20 anos de vida ganho.

Quanto à razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (R\$/LYG), nivolumabe apresentou um custo incremental de R\$ 74.578,04 **por ano de vida ganho** quando comparado à dacarbazina;

Tabela 14: Resultados da análise de custo-efetividade de nivolumabe comparado a dacarbazina.

	Nivolumabe	Dacarbazina	Diferença	ICER
LYG	5,57	1,20	4,37	
Custo total	R\$ 334.571,14	8.902,24	R\$325.668,90	R\$ 74.578,04

Desta forma, quando avaliamos o RCEI apresentado pela nova tecnologia nivolumabe versus a tecnologia atual dacarbazina, frente ao limiar de disposição a pagar recomendado pela Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, podemos afirmar que nivolumabe é custo-efetivo.

4.12. Resultados das análises de sensibilidade

A avaliação da análise de sensibilidade univariada demonstra que o parâmetro que mais alterou o resultado da custo-efetividade por LYG foi a taxa de desconto (Figura 14).



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

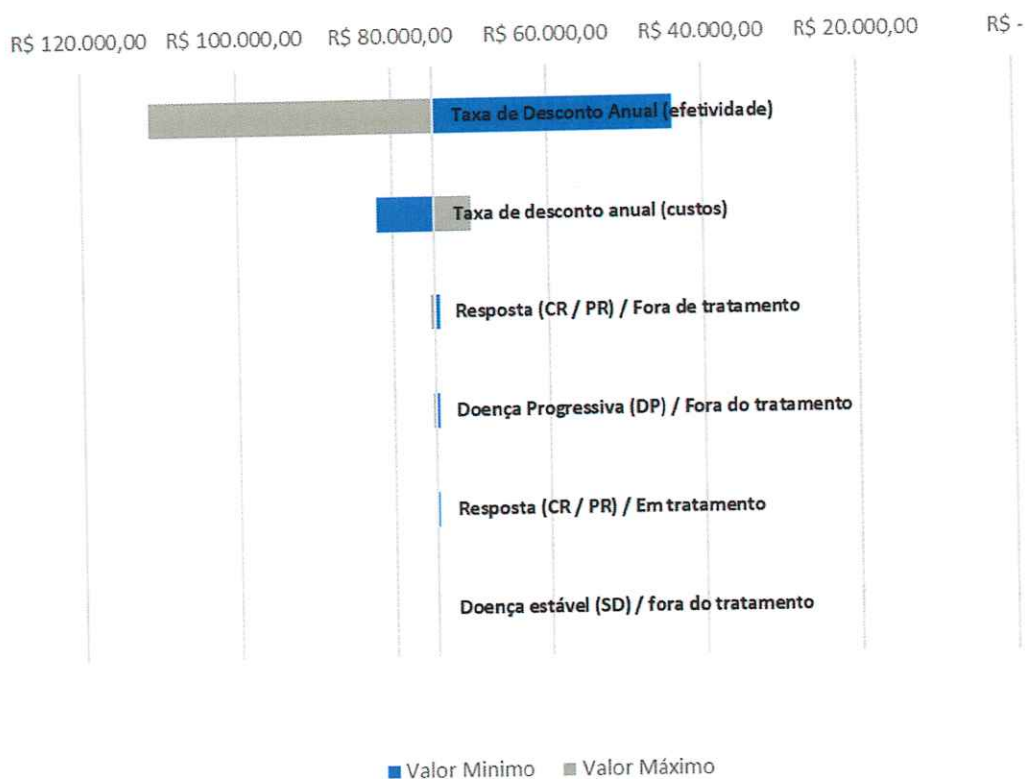


Figura 14: Diagrama de Tornado - Análise de Sensibilidade Univariada.

A avaliação da análise multivariada demonstra que 95,90% das simulações estão abaixo do limiar de 3 PIBs/capita e, portanto, são consideradas custo-efetivas, demonstrando a robustez do resultado obtido conforme diagrama de dispersão abaixo:

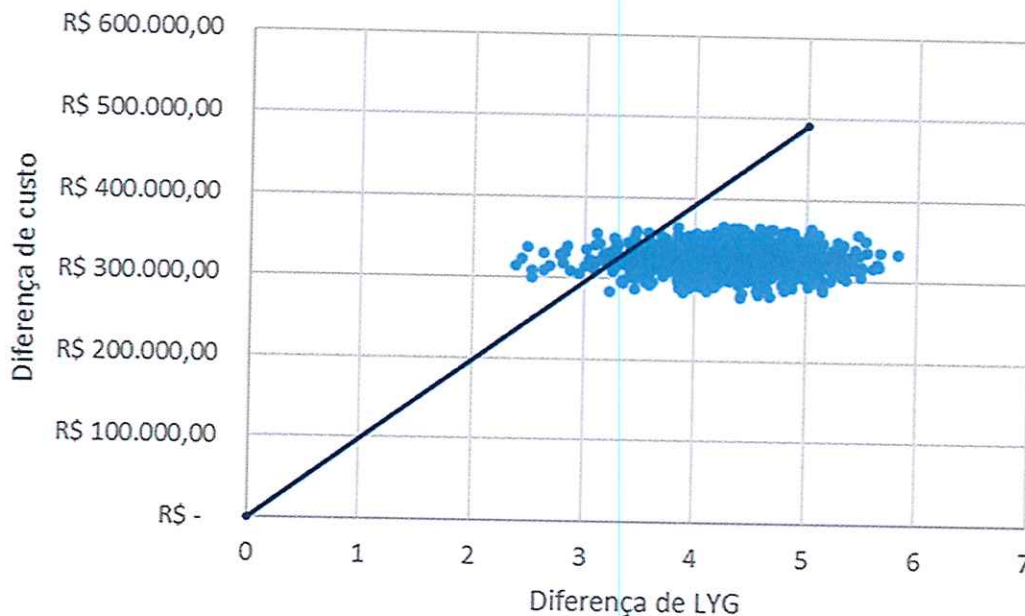


Figura 15: Diagrama de dispersão – Análise de Sensibilidade Probabilística.

4.13. Conclusão da análise

O Brasil ainda não apresenta pesquisa consolidada na área de preço baseado em valor em saúde e não adotou oficialmente um limiar de disposição a pagar. Entretanto, de acordo com as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde (MS), há a recomendação de que as análises econômicas incluam nas curvas de aceitabilidade faixas amplas de análise, incluindo o valor de uma a três vezes o produto interno bruto (PIB) per capita do país.

De acordo com os últimos dados oficiais disponíveis pelo IBGE, o PIB per capita do Brasil em 2018 foi de R\$ 32.747,00 e, seguindo as recomendações anteriormente citadas, o limiar máximo de disposição a pagar por benefício clínico adicional no Brasil é de R\$ 98.241,00 (R\$ 32.747 x 3). (IBGE. 2019).

Nesse contexto, os resultados demonstram que nivolumabe é uma intervenção custo-efetiva, uma vez que a RCEI está dentro do limite de disposição a pagar.

Os novos agentes imuno-oncológicos anti-PD-1, por meio do seu mecanismo de ação de potencializar as respostas das células T, incluindo as respostas antitumorais, pelo bloqueio da interação do receptor PD-1 (presente nas células T) com PD-L1 (presente nas células tumorais), são clinicamente eficazes no tratamento em primeira



linha terapêutica dos pacientes com melanoma metastático, contribuindo para uma significativa melhora no desfecho clínico de sobrevida global. A baixa toxicidade e perfil favorável de eventos adversos comparado à terapia atual no SUS trazem para a população uma promissora opção terapêutica a ser incorporada.

Desta forma, nivolumabe é uma tecnologia custo efetiva quando comparada à Dacarbazina para o tratamento de pacientes sem tratamento prévio (1ª linha) com melanoma avançado, independentemente da mutação BRAF, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro – SUS.

As análises de sensibilidade demonstram a robustez e confiabilidade destes resultados que podem ser considerados para a tomada de decisão do gestor de saúde.

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5.1. Objetivo

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar o impacto financeiro para o SUS em um cenário de incorporação de nivolumabe para tratamento do melanoma avançado no Brasil. O horizonte temporal adotado foi de cinco anos a partir da data de incorporação e não foi aplicada taxa de desconto.

Os principais parâmetros utilizados para esta análise foram o custo da medicação, tempo médio de tratamento e o tamanho da população alvo.

5.2. Estimativa da população alvo

Para estimar a população a ser tratada com nivolumabe utilizamos dados de prevalência do melanoma extraídos do DATASUS por meio dos códigos CID-10 C43 e o procedimento “quimioterapia do melanoma maligno avançado” entre os anos 2014 a 2018. Nessa análise foram identificados 917 pacientes tratados para o melanoma maligno avançado em 2018 (variável F das Tabelas 15-17). (BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS, 2019 a).

Avaliando-se o número de pacientes únicos tratados segundo o DATASUS ano a ano, observamos uma tendência de queda (Figura 16). Porém, acredita-se que com a incorporação de nivolumabe esta tendência será alterada e será observado crescimento



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

da população tratada a partir do 3º ano da incorporação. Portanto, para esta análise de impacto orçamentário, assumiu-se que nos dois primeiros anos da incorporação (2020 e 2021) este número de 917 pacientes permaneceria estável, passando a aumentar a partir de do 3º ano (2022) aplicando-se a taxa de crescimento populacional (IBGE. 2018), incidência da doença (INCA. 2017) e taxa de diagnóstico (premissa).

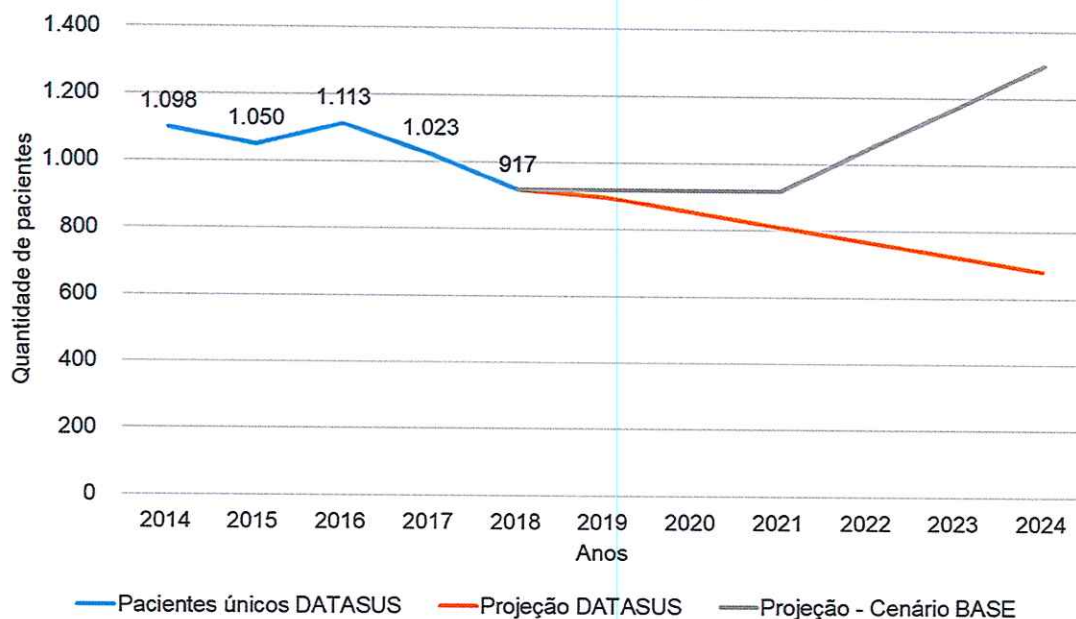


Figura 16: População estimada de pacientes únicos com melanoma avançado.

O dado de incidência do melanoma na população brasileira foi extraído da Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil, publicada pelo INCA e a partir da quantidade de pacientes em 2018 foi feita uma projeção para os anos seguintes mantendo-se constante a proporção entre pacientes com melanoma e a população total brasileira (0,003%) (variável B das Tabelas 15-17). (INCA. 2017)

Considerou-se que 46,7% dos pacientes com melanoma estão em estadios avançados, conforme artigo de epidemiologia da população brasileira publicado em 2018 (MELO, A.C.; et al. 2018) (variável C das Tabelas 15-17).

Segundo dados da ANS, 77,30% da população brasileira tem cobertura à saúde exclusivamente pelo sistema público brasileiro (SUS – Sistema Único de Saúde) (variável D das Tabelas 15-17). (ANS. 2018).



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

A taxa de diagnóstico e tratamento dos pacientes com melanoma avançado foi estimada através da razão do potencial de pacientes do mercado público e pacientes únicos tratados no SUS (variável E das Tabelas 15-17). Para o cenário base, supôs-se que esta taxa de diagnóstico e tratamento permaneceria estável nos dois primeiros anos da incorporação e passaria a crescer 5% ao ano a partir do 3º ano da incorporação.

Diante o benefício clínico proporcionado para os pacientes de melanoma com o nivolumabe conforme os dados dos estudos clínicos apresentados anteriormente, assumimos no cenário base que 95% dos pacientes elegíveis ao tratamento serão tratados de fato com o nivolumabe após sua incorporação (variável G das Tabelas 15-17). Os 5% dos pacientes restantes seriam tratados com a Dacarbazina por motivos de contra-indicação/intolerância ao nivolumabe (variável H das Tabelas 15-17).



Tabela 15: Cálculo de número de paciente para Impacto Orçamentário – Cenário Base.

Variável	%	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
População total brasileira (IBGE. 2018)		208.494.900	210.147.125	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462
População com melanoma (INCA. 2017; Projeção BMS)	0,0030%	6.260	6.310	6.358	6.405	6.450	6.494	6.536
Melanoma Avançado (MELO, A.C.; et al. 2018)	46,70%	2.923	2.947	2.969	2.991	3.012	3.033	3.052
Mercado Público (ANS. 2018)	77,30%	2.259	2.278	2.295	2.312	2.328	2.345	2.359
Taxa de Diagnóstico e Tratamento (Premissa BMS)	-	-	-	40%	40%	45%	50%	55%
População total a ser tratada (BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS, 2019 a; Projeção BMS)	-	917	917	917	917	1.048	1.172	1.298
Market share de nivolumabe	95%	-	-	871	871	995	1.114	1.233
Market share de dacarbazina	5%	-	-	46	46	52	59	65



Tabela 16: Cálculo de número de paciente para Impacto Orçamentário – Cenário Conservador.

Variável	%	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
População total A brasileira (IBGE. 2018)		208.494.900	210.147.125	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462
População com B melanoma (INCA. 2017; Projeção BMS)	0,0030%	6.260	6.310	6.358	6.405	6.450	6.494	6.536
C Melanoma Avançado (MELO, A.C.; et al. 2018)	46,70%	2.923	2.947	2.969	2.991	3.012	3.033	3.052
D Mercado Público (ANS. 2018)	77,30%	2.259	2.278	2.295	2.312	2.328	2.345	2.359
E Taxa de Diagnóstico e Tratamento (Premissa BMS)	-	-	-	40%	40%	45%	50%	55%
População total a ser tratada F (BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS, 2019 a; Projeção BMS)	-	917	917	917	917	1.048	1.172	1.298
G Market share de nivolumabe	93%	-	-	853	853	974	1.090	1.207
H Market share de dacarbazina	7%	-	-	64	64	73	82	91

116



Tabela 17: Cálculo de número de paciente para Impacto Orçamentário – Cenário Agressivo.

Variável	%	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
População total brasileira (IBGE. 2018)		208.494.900	210.147.125	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462
População com melanoma (INCA. 2017; Projeção BMS)	0,0030%	6.260	6.310	6.358	6.405	6.450	6.494	6.536
Melanoma Avançado (MELO, A.C.; et al. 2018)	46,70%	2.923	2.947	2.969	2.991	3.012	3.033	3.052
Mercado Público (ANS. 2018)	77,30%	2.259	2.278	2.295	2.312	2.328	2.345	2.359
Taxa de Diagnóstico e Tratamento (Premissa BMS)	-	-	-	40%	40%	47%	55%	62%
População total a ser tratada								
F (BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS, 2019 a; Projeção BMS)	-	917	917	917	917	1.098	1.282	1.467
Market share de nivolumabe	97%	-	-	889	889	1.065	1.243	1.423
Market share de dacarbazina	3%	-	-	28	28	33	38	44

117

35





5.3. Custo da medicação

Os custos unitários das medicações foram os mesmos utilizados na análise de custo-efetividade, resultando em um custo de R\$ 109,26 por dose para dacarbazina e R\$ 12.108,17 por dose para o nivolumabe. Para nivolumabe, este preço representa um desconto de 40% sobre o Preço Fábrica 18% de ICMS conforme preço proposto pelo fabricante para a incorporação do nivolumabe. No caso da dacarbazina, este preço representa um desconto de 90% sobre o Preço Fábrica 0% de ICMS (Eurofarma - produto referência) assumido como premissa do preço de aquisição do medicamento para o SUS.

Tabela 18: Custos das doses de cada medicamento.

Custo da dose a partir do preço proposto (R\$)	
Dacarbazina	109,26
Nivolumabe	12.108,18

5.4. Tempo médio de tratamento

Como não há dado publicado com a dose média recebida pelos pacientes no estudo CheckMate 066, estimamos a quantidade de doses médias recebidas/tempo médio de tratamento através das informações de sobrevida livre de progressão do estudo CheckMate 066 e quantidade máxima de doses por ano conforme posologia de bula. (ROBERT, C.; et al. 2015).

Desta forma, no cenário base, calculou-se a média aritmética entre o tempo de sobrevida livre de progressão transformado em doses e a quantidade máxima de doses permitidas em um ano de tratamento conforme posologia de bula. Assim, cada paciente de nivolumabe receberá em média 18,5 doses e cada paciente de dacarbazina 10,26 doses, conforme apresentado na Tabela 19.



Tabela 19: Números de doses considerados na Análise de Impacto Orçamentário.

	Dacarbazina	Nivolumabe
SLP (meses) (ROBERT, C.; et al. 2015)	2,2	5,1
Frequência de doses, conforme bula	a cada 3 semanas	a cada 2 semanas
Número de doses no período de SLP	3,14	10,93
Número máximo de doses em 1 ano de tratamento	17,38	26,07
Média Aritmética do núm. de doses=	$\frac{(\text{Núm. de doses SLP} + \text{Núm. máx. doses})}{2}$	
Média Aritmética	10,26	18,5

Já no cenário conservador, considerou-se que o paciente ficou em tratamento pelo período em que permaneceu livre de progressão de doença conforme estudo clínico CheckMate 066: PFS 5,1 meses (10,9 doses) para nivolumabe e PFS 2,2 meses (3,14 doses) para dacarbazina. (ROBERT, C.; et al. 2015).

No cenário agressivo considerou-se que o paciente permaneceu em tratamento ao longo de todo o ano, representando um total de 26 doses (12 meses) para nivolumabe e 17 doses (12 meses) para dacarbazina.

5.5. Resultados

Os resultados da análise de impacto orçamentário podem ser vistos na Tabela 21 e na Figura 17. No caso base, observa-se custo anual médio próximo a 226 milhões de reais, com custo cumulativo em 5 anos acima de 1,1 bilhão de reais. Nos cenários alternativos, observa-se significativa variação, com custo cumulativo próximo a 656 milhões no cenário conservador, e de mais de 1,7 bilhão de reais no cenário agressivo.



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Tabela 20: Variáveis da análise de impacto orçamentário.

Variável	Cenário Conservador	Cenário Base	Cenário Agressivo
Crescimento da taxa de diagnóstico e tratamento	2,5% (a partir do 3º ano)	5% (a partir do 3º ano)	7,5% (a partir do 3º ano)
Market share nivolumabe	93%	95%	97%
Doses por ano	Dacarbazina: 3,1 doses Nivolumabe: 10,9 doses	Dacarbazina: 10,3 doses Nivolumabe: 18,5 doses	Dacarbazina: 17,4 doses Nivolumabe: 26 doses

Obs: O custo do tratamento permaneceu inalterado nos diferentes cenários conforme preço proposto pelo fabricante para a incorporação do medicamento.

Tabela 21: Resultados da análise de impacto orçamentário, em reais.

	Cenário conservador	Cenário Base	Cenário Agressivo
ANO 1	112.555.332	194.162.012	279.102.844
ANO 2	112.555.332	194.162.012	279.102.844
ANO 3	128.600.812	221.841.045	334.210.899
ANO 4	143.886.035	248.208.606	390.060.067
ANO 5	159.266.138	274.739.839	446.357.848
Total	656.863.650	1.133.113.513	1.728.834.503

70
121

37

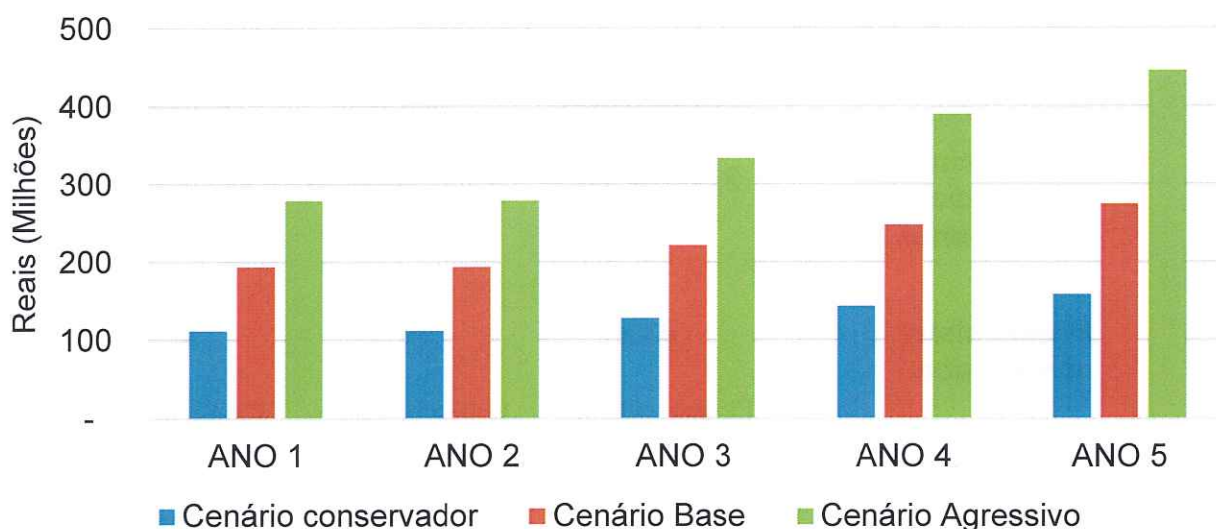


Figura 17: Gráfico de resultados da análise de impacto orçamentário.

6. CONCLUSÃO

O melanoma é o tipo menos frequente dentre todos os cânceres da pele, porém esta doença possui alto grau de letalidade devido a facilidade em apresentar metástase. No Brasil, o melanoma é a 16^a causa de câncer entre homens e mulheres (INCA. 2017).

Observa-se um significativo ônus econômico acarretado por esta doença, uma vez que cerca de 74% dos pacientes com melanoma estão entre 20 e 69 anos, idade considerada como economicamente ativa (MELO, A.C.; et al. 2018). Estimou-se que, para o Brasil, são perdidos de forma prematura, em média, 16,3 e 19,8 anos de vida para homens e mulheres, respectivamente. (THIAM, A.; et al. 2016).

O tratamento mais utilizado atualmente para tratamento do paciente com melanoma avançado no SUS (Sistema Único de Saúde) é a quimioterapia, dentre elas, a mais utilizada na liberação das APACs é a monoterapia com a dacarbazina. Estudos mostraram, para dacarbazina, taxa de resposta de 13,9%, sobrevida global em um ano de 42,1% e mediana de sobrevida livre de progressão de 2,2 meses. (ROBERT, C.; et al. 2015).

A Bristol-Myers Squibb LTDA. apresenta uma nova opção terapêutica, um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb) cujo o mecanismo de ação é inovador e que age como um inibidor altamente específico e



eficaz do checkpoint imunológico de PD-1, estimulando a atividade das células T sobre o tumor.

OPDIVO® (nivolumabe) é uma terapia aprovada em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) que não foi tratado previamente em 1ª linha independentemente do status de mutação BRAF. (Bula do Produto

As evidências científicas demonstram um benefício adicional significativo de Nivolumabe em relação à taxa sobrevida global em comparação com o grupo dacarbazina (razão de risco (RR) para óbito: 0,42; IC de 99,79%: 0,25 - 0,73; $p < 0,001$). A taxa de sobrevida global em um ano foi de 72,9% (IC 95%: 65,5 - 78,9) no grupo nivolumabe e de 42,1% (IC 95%: 33,0 - 50,9) no grupo dacarbazina. (ROBERT, C.; et al. 2015).

A Avaliação econômica desenvolvida com base em um modelo de custo efetividade apontam para uma relação favorável ao nivolumabe com razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (R\$/LYG) de R\$ 74.578,04 por ano de vida ganho quando comparado à dacarbazina. Frente a um limiar de disposição a pagar de 3 x PIB per capita, nivolumabe representa uma terapia custo efetiva para os pacientes com melanoma avançado.

O resultado da avaliação do impacto orçamentário demonstra que, no caso base, observa-se custo anual médio próximo a 226 milhões de reais, com custo cumulativo em 5 anos em torno de 1,1 bilhão de reais.

Diante dos fatos descritos, podemos concluir que nivolumabe pode representar uma alternativa terapêutica que irá agregar valor no tratamento dos pacientes com o câncer melanoma avançado (irressecável ou metastático) independentemente do status de mutação BRAF que se tratam no SUS.



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Os textos completos dos estudos científicos referenciados neste documento estão sendo enviados em meio digital conforme instruções apresentadas no site da CONITEC.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados Gerais. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial. Publicado em dezembro de 2018. Disponível em: <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>. Acesso em agosto de 2019.

AVRIL, M. F.; AAMDAL, S.; GROB, J. J.; et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. **J Clin Oncol**. v. 22, n. 6, p. 1118-1125, 2004.

BAKOS, L.; MASIERO, N.C.; BAKOS, R.M.; et al. European ancestry and cutaneous melanoma in Southern Brazil. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. v. 23, n. 3, p. 304-307, 2009.

BALCH, C. M.; BUZAID, A. C.; SOONG, S. J.; et al. Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. **J Clin Oncol**. v. 19, n. 16, p. 3635-3648, 2001.

BEDIKIAN, A. Y.; MILLWARD, M.; PEHAMBERGER, H.; et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. **J Clin Oncol**. v. 24, n. 29, p. 4738-4745, 2006.

BRAHMER, J. R.; DRAKE, C. G.; WOLLNER, I.; et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. **J Clin Oncol**. v. 28, n. 19, p. 3167-3175, 2010.



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

BRASIL. Ministério da Economia. Painel de Preços. Disponível em:

<http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>. Acesso em agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de Preços Máximos de Venda ao Governo de Maio de 2019a. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-05-22.pdf/791930bc-9030-46a1-93b1-4f679f192616. Acesso em agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. 2019b. Disponível em:

<http://www.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude/banco-de-precos-em-saude>. Acesso em agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. TABNET - Informações de Saúde. Disponível em:

<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>. Acesso em agosto de 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>. Acesso em agosto de 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. A Situação do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, 2006

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. Diário Oficial da União. Brasília, n. 67, 09 de abril de 2013. Seção 1, p. 41.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia. 2014b. Disponível em:



http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_therapeuticas_oncologia.pdf. Acesso em agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014a. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Acesso em agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamento e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em maio de 2019c.

Bula do produto Dacarb (dacarbazina). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22739412016&pIdAnexo=3879263. Acesso em setembro de 2019.

BURNET, N. G.; JEFFERIES, S. J.; BENSON, R. J.; et al. Years of life lost (YLL) from cancer is an important measure of population burden--and should be considered when allocating research funds. **Br J Cancer**. v. 92, n. 2, p. 241-245, 2005.

CHAPMAN, P. B.; EINHORN, L. H.; MEYERS, M. L.; et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. **J Clin Oncol**. v. 17, n. 9, p. 2745-2751, 1999.

DI TROLIO, R.; SIMEONE, E.; DI LORENZO, G.; et al. The use of interferon in melanoma patients: a systematic review. **Cytokine Growth Factor Rev**. v. 26, n. 2, p. 203 - 212, 2015.

DUMMER, R.; GARBE, C.; THOMPSON, J. A.; et al. Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma. **J. Clin. Oncol**. v. 24, n. 7, p. 1188- 1194, 2006.



ECOG-ACRIN. Cancer Research Group. ECOG Performance Status Disponível em: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. Acesso em agosto de 2019.

EKWUEME, D. U.; GUY, G. P.; LI, C.; et al. The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by race/ethnicity-United States, 2000 to 2006. **J Am Acad Dermatol**. v. 65, n. 5, supl. 1, p. S133-143, 2011.

EORTC. Quality of Life. QLQ-C30: Quality of Life of Cancer Patients. Disponível em: <https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>. Acesso em agosto de 2019.

FERNANDES, R. A.; TAKEMOTO, M. L. S.; BINE, J.; et al. PCN31 Sequential Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Targeted Therapies: Adverse Events Associated Costs, from the Public and Private Perspectives in Brazil. **Value in Health**. v. 14, n. 7, p. A439, 2011.

FINN, O.J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. **Ann Oncol**. v. 23, supl.8, p.viii6-9, 2012.

GROB, J. J.; AMONKAR, M. M.; MARTIN-ALGARRA, S.; et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. **Ann Oncol**. v. 25, n. 7, p. 1428-1436, 2014.

HODI, F. S.; CHIARION-SILENI, V.; GONZALEZ, R.; et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. **Lancet Oncol**. v. 19, n. 11, p. 1480-1492, 2018.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Agência de Notícias do IBGE. PIB cresce 1,1% em 2018 e fecha ano em R\$ 6,8 trilhões. Publicada em 28 Dde fevereiro de 2019. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala->



de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/23886-pib-cresce-1-1-em-2018-e-
fecha-ano-em-r-6-8-trilhoes. Acesso em agosto de 2019.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativa da população publicada no DOU para 2018. Disponível em:

ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2018/estimativa_dou_2018_20181019.pdf. Acesso em agosto de 2019.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2008. Medianas de altura e peso. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>. Acesso em agosto de 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

KORN, E. L.; LIU, P.Y.; LEE, S. J.; et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. **J Clin Oncol**. v. 26, n. 4, p. 527-534, 2008.

LARKIN, J; CHIARION-SILENI, V; GONZALES, R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. **N Engl J Med**. v. 373, p. 23-34, 2015.

LONG, G. V.; ATKINSON, V.; ASCIERTO, P. A.; et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: Results from the phase III CheckMate 066 study. **Ann Oncol**. v. 27, n. 10, p. 1940-1946, 2016.

MANOLA, J.; ATKINS, M.; IBRAHIM, J.; KIRKWOOD, J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. **J Clin Oncol**. v. 18, n. 22, p. 3782-3793, 2000

77
128



MANTIA, C.; WERNER, L.; RAO, S.; et al. Sensitivity of Treatment-Free Survival, a Novel Outcome, to Subgroup Analyses of Patients

With Advanced Melanoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 31–June 4, 2019; Chicago, IL.

MCDERMOTT, D. F.; SHAH, R.; GUPTA-SINGH, K.; et al. Quality-adjusted survival of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone among treatment-naïve patients with advanced melanoma: a quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis. **Qual Life Res.** v. 28, n. 1, p. 109-119, 2019.

MELO, A.C.; WAINSTEIN, A.J.A.; BUZUID, A.C.; THULERA, L.C.S. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. **Melanoma Research.** v.28, n. 6, p. 629 - 636, 2018.

MIDDLETON, M. R.; GROB, J. J.; AARONSON, N.; et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. **J Clin Oncol.** v. 18, n. 1, p. 158-166, 2000.

MILLER, A. J.; MIHM, M. C., JR. Melanoma. **N Engl J Med.** v. 355, n. 1, p. 51-65, 2006.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluation alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. March 2013. Disponível em: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>. Acesso em agosto de 2019.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Published February 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for->



treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602849706693.

Acesso em agosto de 2019.

OSOBA D. Interpreting the meaningfulness of changes in health-related quality of life scores: Lessons from studies in adults. **Int. J. Cancer. Supl.** 12, p. 132-137, 1999.

ROBERT, C.; LONG, G. V.; BRADY, B.; et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. **N Engl J Med.** v. 372, n. 4, p. 320-330, 2015.

ROBINSON, D. W., JR.; CORMIER, J. N.; ZHAO, N.; et al. Health-related quality of life among patients with metastatic melanoma: results from an international phase 2 multicenter study. **Melanoma Res.** v. 22, n. 1, p. 54-62, 2012.

SCHADENDORF, D.; UGUREL, S.; SCHULER-THURNER, B.; et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. **Ann Oncol.** v. 17, n. 4, p. 563-570, 2006.

SIGURDARBTTIR, V.; BOLUND, C.; BRANDBERG, Y.; SULLIVAN, M. The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. **Qual Life Res.** v. 3, n. 2, p. 193-203, 1993.

SIMPRO. Sistema VideoFarma Tabela Simpro. Acesso em agosto de 2018.

SMC - SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. Re-Submission - nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo®). SMC No. (1120/16). Published July 2016. Disponível em:

https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2046/nivolumab_opdivo_melanoma_resub_final_july_2016_amended_040816_for_website.pdf. Acesso em agosto de 2019.

THIAM, A.; ZHAO, Z.; QUINN, C.; BARBER, B. Years of life lost due to metastatic melanoma in 12 countries. **J Med Econ.** v. 19, n. 3, p. 259-264, 2016.



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

TOPALIAN S. L.; SZNOL, M.; MCDERMOTT, D.F.; et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. **J Clin Oncol.** v. 32, n. 10, p. 1020-1030. 2014.

WEBER, J.; GIBNEY, G.; KUDCHADKAR, R.; et al. Phase I/II Study of Metastatic Melanoma Patients Treated with Nivolumab Who Had Progressed after Ipilimumab. **Cancer Immunol Res.** V. 4, n. 4, p. 345-353, 2016.

WOLCHOK, J. D.; CHIARION-SILENI, V.; GONZALEZ, R.; et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. **N Engl J Med.** v. 377, n. 14, p. 1345-1356, 2017.

