

Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático

Dezembro/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático

Brasília – DF

2019

2019 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde - CMATS

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 –Brasília/DF Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br>/E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma de seleção das evidências.....	21
Figura 2 Estados de transição do modelo econômico.....	33
Figura 3 Custo e efetividade de todas as terapias avaliadas.....	36
Figura 4 Diagrama de Tornado dacarbazina vs. ipilimumabe.....	38
Figura 5 Diagrama de Tornado ipilimumabe vs. nivolumabe.....	38
Figura 6 Diagrama de Tornado Nivolumabe vs. nivolumabe + ipilimumabe.....	39
Figura 7 Gráfico de dispersão das alternativas sem dominância absoluta na análise de sensibilidade probabilística.....	41
Figura 8 Curva de aceitabilidade de todas as alternativas comparadas.....	42
Figura 9 Modelo de três estados com uma abordagem de sobrevida particionada.....	51
Figura 10 Curva de Kaplan Meier de sobrevida livre de progressão.....	52
Figura 11 Curva de Kaplan Meier de sobrevida global.....	52
Figura 12 Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada do nivolumabe.....	56
Figura 13 Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.....	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Terapias-alvo e imunoterapias avaliadas para o tratamento do melanoma avançado não cirúrgico e metastático.....	11
Quadro 2 Pergunta estruturada para busca de evidências (PICOS).....	20
Quadro 3 Classificação da gravidade dos eventos adversos, conforme o National Cancer Institute/National Institutes of Health (17).....	23
Quadro 4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos pela ferramenta AMSTAR-2.....	24
Quadro 5 Estratégias terapêuticas avaliadas, considerando nas estratégias com terapia-alvo o uso de outra terapia sistêmica para os pacientes sem mutação B-raf.....	30
Quadro 6 Posologia dos medicamentos e duração dos tratamentos considerados no modelo econômico.....	34
Quadro 7 Recomendações da agência NICE para o tratamento do melanoma avançado.....	45
Quadro 8 Recomendações da agência CADTH para o tratamento do melanoma avançado.....	46
Quadro 9 Recomendações da agência Scottish Medicines Consortium para o tratamento do melanoma avançado.....	46
Quadro 10 Avaliação do estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Informações de registro na anvisa sobre as tecnologias avaliadas.....	18
Tabela 2 Informações do banco de preços em saúde do ministério da saúde sobre compras das tecnologias avaliadas.....	18
Tabela 3 Informações da CMED sobre os preços das tecnologias avaliadas.....	19
Tabela 4 Características dos estudos selecionados.....	22
Tabela 5 Resultados dos desfechos de eficácia das terapias-alvo e imunoterapias em comparação à dacarbazina (16).....	25
Tabela 6 Taxa de sobrevida global para as terapias avaliadas nos períodos de um a cinco anos de seguimento nos ensaios clínicos randomizados.....	26
Tabela 7 Resultados dos desfechos de segurança das terapias-alvo e imunoterapias por tecnologia comparados com dacarbazina.....	28
Tabela 8 Resultados dos desfechos de segurança das terapias-alvo e imunoterapias por classes comparados com dacarbazina.....	29
Tabela 9 Utilidade média dos pacientes com melanoma irresecável e metastático com uso de cada terapia nos estados de saúde do modelo econômico.(16).....	31
Tabela 10 Custos diretos médicos mensal das terapias para melanoma irresecável e metastático.....	34
Tabela 11 Custos e efetividades das alternativas não dominadas.....	36

Tabela 12 Custos e efetividades médios das estratégias sem dominância absoluta na análise de sensibilidade probabilística	40
Tabela 13 Impacto orçamentario das alternativas sem dominância absoluta	43
Tabela 14 Preço das apresentações de cada medicamento.....	53
Tabela 15 Custos mensais por estado de saúde	53
Tabela 16 Custo por evento	53
Tabela 17 Frequência de eventos adversos	54
Tabela 18 Custo do manejo dos eventos adversos	55
Tabela 20 Resultados da análise de custo-efetividade do nivolumabe.....	55
Tabela 21 Cálculo do número de pacientes para a análise de impacto orçamentário - Cenário Base.....	57
Tabela 22 Cálculo do número de pacientes para a análise de impacto orçamentário - Cenário conservador	58
Tabela 23 Cálculo do número de pacientes para a análise de impacto orçamentário - Cenário agressivo.....	59
Tabela 24 numero de doses considerados na análise de impacto orçamentário	59
Tabela 25 variáveis da análise de impacto orçamentário	60
Tabela 26 resultados da análise de impacto orçamentário em reais.	60

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	1
LISTA DE QUADROS	1
LISTA DE TABELAS.....	1
SUMÁRIO	3
1. CONTEXTO	5
2. APRESENTAÇÃO.....	7
3. RESUMO EXECUTIVO	7
4. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	10
4.2 Tratamento recomendado	11
5. AS TECNOLOGIAS.....	11
5.1 Descrição.....	11
5.2 Ficha técnica.....	12
5.3 Medicamentos disponíveis no Brasil	17
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	19
6.1 Busca e seleção das evidências.....	19
6.2 Avaliação crítica das evidências.....	23
6.3 Evidência clínica	24
6.3.1 Desfechos de eficácia.....	24
6.3.2 Desfechos de segurança	27
7. Avaliação Econômica.....	29
7.1 Metodologia.....	29
7.1.1 População-alvo.....	29
7.1.2 Horizonte de tempo	29
7.1.3 Perspectiva.....	30
7.1.4 Comparadores.....	30
7.1.5 Desconto	31
7.1.6 Desfecho de efetividade.....	31
7.1.7 Modelo Econômico.....	32
7.1.8 Custos	33
7.1.9 Análise de sensibilidade	35
7.1.10 Resultados.....	35
7.1.11 Análise de sensibilidade	37

7.1.12	Impacto Orçamentário:	42
7.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	44
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.	
9.	AVALIAÇÃO CRÍTICA DO RELATÓRIO SOBRE O OPDIVO®	47
9.1	Evidências clínicas apresentadas pelo demandante	47
9.2	Evidências econômicas apresentadas pelo demandante	49
9.4	Avaliação do estudo apresentado pelo demandante.....	61
10.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	63
11.	REFERÊNCIAS.....	67
12.	ANEXOS.....	75
	Anexo 1 . Termos e estratégias de busca utilizadas, segundo a base de dados consultada.	75
	Anexo 2 . Avaliação do risco de viés das RS selecionadas com a ferramenta AMSTAR-2.	77
	Anexo 3 . Principais tipos de eventos adversos relatados entre as classes terapêuticas.	80
	Anexo 4 . Ranking de custo-efetividade das estratégias na análise probabilística.....	82
	Anexo 5 . Análise de sensibilidade determinística da utilidade na progressão da associação Nivolumabe + Ipilimumabe em diferentes rankings de alternativas.	84
	Anexo 6 . Parâmetros das distribuições da análise de sensibilidade probabilística.	87

1. CONTEXTO

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

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

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

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

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

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Este relatório reporta a síntese das evidências científicas sobre eficácia e segurança, assim como a análise de custo-efetividade e impacto orçamentário de todas as terapias sistêmicas disponíveis para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático no Brasil. Este relatório foi solicitado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE), visando avaliar alternativas para incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Para a elaboração deste documento, as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde foram utilizadas como referência (1,2).

Neste documento, encontra-se também uma avaliação da solicitação de incorporação apresentada pela Bristol-Meyers Squibb Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do nivolumabe (OPDIVO®) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, processo NUP 25000.157908/2019-33.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe).

Indicação: tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático.

Demandantes: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) e Bristol-Meyers Squibb Farmacêutica Ltda (nivolumabe).

Introdução. Embora não esteja entre os tumores malignos com maior incidência, o melanoma é considerado o tipo mais agressivo de câncer de pele devido ao grande potencial de disseminação à distância e consequente elevada letalidade. Em 2018, um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele foram estimados no Brasil, com aproximadamente 26% dos casos em estágio metastático e 1.794 óbitos registrados em 2015. O presente estudo avaliou as opções terapêuticas sistêmicas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático.

Pergunta: O uso de terapia-alvo ou imunoterapia é mais eficaz, seguro e custo-efetivo do que a quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático?



Evidências científicas. Quando comparadas ao tratamento padrão com dacarbazina, todas as terapias demonstraram superioridade estatisticamente significativa, tanto no desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) quanto em sobrevida global (SG), exceto dabrafenibe isolado. Em relação à SG, as estimativas pontuais demonstram maior benefício na redução do risco de morte com a combinação de nivolumabe/ipilimumabe (67%; 23% no pior cenário) seguida das imunoterapias isoladas com nivolumabe ou pembrolizumabe (54%; 41% no pior cenário), terapias-alvo combinadas (44-46%; 23-27% no pior cenário), imunoterapia isolada com ipilimumabe (32%; 7% no pior cenário) e terapia-alvo isolada com vemurafenibe (20%; 3% no pior cenário). Os eventos adversos graus 3/4 foram avaliados entre as classes terapêuticas de terapia-alvo, imunoterapia e quimioterapia. Os estudos reportaram menor risco de eventos adversos para a imunoterapia isolada anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) em relação à dacarbazina. As classes terapêuticas que apresentaram maior risco de eventos adversos foram: terapia-alvo isolada, terapia-alvo combinada, imunoterapia isolada com anti-CTLA-4 e imunoterapia combinada, todas com estimativa pontual de risco relativo acima de 1,40.

Avaliação econômica: A avaliação de custo-efetividade demonstrou o ipilimumabe como a alternativa com menor razão de custo-efetividade incremental (ICER) em relação à dacarbazina. O nivolumabe e a sua associação com ipilimumabe tiveram melhores resultados em efetividade, porém com maior custo. Uma redução do preço do nivolumabe em 8 vezes tornaria seu ICER menor que 1 PIB per capita em relação à dacarbazina. A análise de sensibilidade probabilística revelou incertezas sobre a análise e o nivolumabe + ipilimumabe teve maior probabilidade que a dacarbazina de ser custo-efetivo em limiares próximos a R\$322.000/QALY.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental em 5 anos variou de R\$ 617.226.282,43 a R\$ 2.880.924.401,13 para o ipilimumabe e sua associação com nivolumabe, respectivamente. As associações com terapia-alvo resultaram em impacto orçamentário menor que o nivolumabe, pois nessas estratégias apenas metade da população que tem a mutação BRAF seria tratada. O modelo buscou considerar além dos custos com os medicamentos, os custos diretos relacionados aos tratamentos.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário da CONITEC presentes na 84ª reunião ordinária, no dia 05 de dezembro de 2019, definiram que o tema deve ser submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de terapia-alvo e da imunoterapia para o tratamento de primeira linha de pacientes com melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. Apesar destas terapias apresentarem maior eficácia em relação à



dacarbazina, o elevado custo do tratamento produziu uma relação de custo-efetividade e um impacto orçamentário incrementais que inviabilizam a sua incorporação.

Conflito de interesses: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a cada ano são diagnosticados 132.000 novos casos de melanoma no mundo (3). Em 2018, um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele foram estimados no Brasil com, aproximadamente, 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (4). Embora não esteja entre os tumores malignos com maior incidência, o melanoma é considerado o tipo mais agressivo de câncer de pele devido ao grande potencial de disseminação à distância e consequente elevada letalidade. O número de mortes pela doença no país tem aumentado progressivamente ao longo dos anos, com 1.794 óbitos em 2015, isto é, mais do que o dobro do número registrado duas décadas antes (5).

A maior frequência de melanoma maligno é encontrada na população de pele clara, principalmente na faixa de 30 a 60 anos em ambos os sexos, sendo que nos homens tem se mostrado mais comum no dorso e nas mulheres nos membros inferiores. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento se destacam a característica de pele, cabelos e olhos claros, presença de lesões pigmentadas, exposição solar intermitente, uso de bronzamento artificial e melanoma cutâneo prévio (6).

O estadiamento é o principal fator prognóstico do melanoma que dependerá da profundidade da invasão da lesão primária, do comprometimento de linfonodos e da presença de metástase à distância. As metástases sistêmicas produzem um prognóstico mais reservado e menor sobrevida para os pacientes, sendo o número e quais sítios acometidos pelas metástases os fatores prognósticos mais importantes (6).

O tratamento do melanoma irressecável e metastático tem como objetivo principal aumentar a sobrevida dos pacientes, considerando o balanço entre o controle de sintomas da doença e a ocorrência de eventos adversos da terapia e o consequente impacto na qualidade de vida. Nos últimos anos, considerando o limitado benefício clínico proporcionado pela quimioterapia com dacarbazina, medicamentos com diferentes mecanismos de ação têm sido pesquisados e utilizados, como as terapias-alvo (inibidores de BRAF e inibidores da MEK) e as imunoterapias anti-CTLA-4 e anti-PD-1 (7).

Aproximadamente, 50% dos pacientes com melanoma possuem tumores com mutações BRAF (7). As mutações no proto-oncogene B-Raf produzem uma ativação da proteína quinase serina-treonina BRAF, resultando em proliferação celular não dependente de fatores de crescimento. A terapia-alvo atua bloqueando essa via de sinalização e, consequentemente,



inibindo o crescimento tumoral, sendo indicada, portanto, naqueles pacientes que apresentam a mutação BRAF. Vemurafenibe e dabrafenibe são medicamentos de terapia-alvo utilizados de forma isolada. A combinação destes medicamentos com inibidores da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MEK1 e MEK2) tem como alvos celulares, simultaneamente, as proteínas BRAF mutadas e as proteínas MEK, resultando em uma inibição da sinalização intracelular e diminuição da proliferação tumoral mais intensas, com consequente melhor resposta terapêutica. Os esquemas incluem o vemurafenibe em associação ao inibidor MEK1 cobimetinibe e o dabrafenibe em combinação com o inibidor MEK2 trametinibe (8,9).

A imunoterapia atua no sistema imunológico bloqueando mecanismos que inibem a ativação das células T. A ativação das células T pode ser inibida pela molécula CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein*) e pela proteína programada para morte celular (PD-1) com os seus ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos em tecidos periféricos e nos tecidos tumorais malignos. O ipilimumabe atua bloqueando a CTLA-4, enquanto o nivolumabe e o pembrolizumabe bloqueiam a interação do receptor PD-1 com seus ligantes PD-L1 e PD-L2 (9).

4.2 Tratamento recomendado

Atualmente, a quimioterapia com dacarbazina (250 mg/m² de D1-D5 ou 1.000 mg/m² no D1 por via intravenosa, a cada 3 semanas por 4-6 ciclos) é recomendada como primeira linha de tratamento em pacientes com melanoma avançado não-cirúrgico e metastático no SUS, conforme os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados em 2014 (6).

5. AS TECNOLOGIAS

5.1 Descrição

O presente estudo avalia as terapias sistêmicas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, entre terapia-alvo e imunoterapia, conforme quadro abaixo.

Quadro 1 Terapias-alvo e imunoterapias avaliadas para o tratamento do melanoma avançado não cirúrgico e metastático.

Terapia-alvo	Imunoterapia
Isolada (anti-BRAF)	Isolada (anti-CTLA-4 ou anti-PD-1)
Vemurafenibe	Ipilimumabe (anti-CTLA-4)



Dabrafenibe	Nivolumabe (anti-PD-1)
	Pembrolizumabe (anti-PD-1)
Combinada (anti-BRAF + anti-MEK)	Combinada (anti-CTLA-4 + anti-PD-1)
Vemurafenibe + cobimetinibe	Nivolumabe + ipilimumabe
Dabrafenibe + trametinibe	Associada à dacarbazina
	Ipilimumabe + dacarbazina

5.2 Ficha técnica

As informações sobre as tecnologias avaliadas foram obtidas a partir da bula de cada medicamento, conforme descrição abaixo.

VEMURAFENIBE

Tipo: medicamento inibidor seletivo da quinase oncogênica serina-treonina BRAF.

Princípio Ativo: vemurafenibe na forma de dispersão sólida em hipromelose acetato succinato.

Nome comercial: Zelboraf®.

Apresentação: comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa que contém 56 comprimidos.

Detentor do registro: Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Fabricante: idem.

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de melanoma positivo para mutação BRAF V600E irressecável ou metastático, quando detectado por um teste aprovado pela ANVISA.

Indicação proposta pelo demandante: idem.

Posologia e Forma de Administração: a dose recomendada é de 960 mg (quatro comprimidos de 240 mg), duas vezes por dia, via oral. Recomenda-se que o tratamento continue até a progressão da doença ou o desenvolvimento de toxicidade inaceitável.

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade conhecida ao vemurafenibe ou qualquer dos excipientes contidos no comprimido revestido.

Precauções/eventos adversos: casos reportados de doenças malignas (carcinoma espinocelular cutâneo, carcinoma espinocelular não cutâneo, novo melanoma primário, progressão de cânceres associados com mutações RAS), reações de hipersensibilidade graves, reações dermatológicas graves, dermatite relacionada à radiação e sensibilização à radiação,



prolongamento de QT, lesão hepática, incluindo casos de lesão hepática grave, fotossensibilidade leve a grave, reações oftalmológicas graves, incluindo uveíte, aumentos de transaminases e bilirrubina grau 3 assintomáticos foram relatados com a administração concomitante de ipilimumabe (3 mg/kg), anormalidades laboratoriais hepáticas e de creatinina sérica.

DABRAFENIBE

Tipo: medicamento inibidor seletivo da quinase oncogênica serina-treonina BRAF.

Princípio Ativo: mesilato de dabrafenibe.

Nome comercial: Tafinlar™.

Apresentação: cápsulas duras de 50 ou 75 mg em cartuchos com 28 ou 120 cápsulas.

Detentor do registro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Fabricante: idem.

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irressecável com mutação de BRAF V600E, quando detectado por um teste aprovado pela ANVISA.

Indicação proposta pelo demandante: idem.

Posologia e Forma de Administração: a dose recomendada é 150 mg duas vezes ao dia (correspondendo a uma dose diária total de 300 mg), via oral.

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

Precauções/eventos adversos: casos reportados de pirexia possivelmente acompanhada por rigores graves, desidratação, hipotensão que em alguns casos pode levar à insuficiência renal aguda, carcinoma de células escamosas cutâneo, novo melanoma primário, malignidade não cutânea secundária ou recorrente, pancreatite, uveíte.

COBIMETINIBE

Tipo: medicamento inibidor seletivo das quinases tirosina-treonina MEK1 e MEK2.

Princípio Ativo: hemifumarato de cobimetinibe.

Nome comercial: Cotellic®.



Apresentação: comprimidos revestidos de 20 mg, em caixa que contém 63 comprimidos.

Detentor do registro: Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Fabricante: idem.

Indicação aprovada na Anvisa: em combinação com vemurafenibe, é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF V600 irressecável ou metastático.

Indicação proposta pelo demandante: idem.

Posologia e Forma de Administração: a dose recomendada é de 60 mg (três comprimidos de 20 mg), uma vez ao dia, via oral, em ciclos de 28 dias (administração durante 21 dias consecutivos, seguidos por uma pausa de 7 dias no tratamento). O tratamento deve continuar até que o paciente não obtenha mais benefícios ou até o desenvolvimento de toxicidade inaceitável.

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade conhecida a cobimetinibe ou a qualquer dos excipientes contidos no comprimido revestido.

Precauções/eventos adversos: não foi avaliada a eficácia e segurança de Cotellic® em combinação com vemurafenibe em pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF V600 que apresentem metástase cerebral. Casos relatados de hemorragia, retinopatia serosa, redução na fração de ejeção ventricular esquerda, anormalidades laboratoriais hepáticas, rabdomiólise e elevações de creatina fosfoquinase (CPK).

TRAMETINIBE

Tipo: medicamento inibidor seletivo das quinases tirosina-treonina MEK1 e MEK2.

Princípio Ativo: dimetilsulfóxido de trametinibe.

Nome comercial: Mekinist®.

Apresentação: comprimidos revestidos de 0,5 mg ou 2,0 mg, embalagens contendo 30 comprimidos.

Detentor do registro: Novartis.

Fabricante: idem.



Indicação aprovada na Anvisa: em combinação com dabrafenibe é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma não ressecável ou metastático com mutação BRAF V600.

Indicação proposta pelo demandante: idem.

Posologia e Forma de Administração: a dose recomendada em combinação com dabrafenibe é de 2 mg administrados por via oral umavez ao dia.

Contraindicações: hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente.

Precauções/eventos adversos: redução da fração de ejeção ventricular esquerda, eventos hemorrágicos, incluindo eventos hemorrágicos intracranianos, disfunções visuais, incluindo coriorretinopatia ou descolamento do epitélio pigmentado da retina e oclusão da veia retiniana, Toxicidade na pele (erupção cutânea, Reações adversas cutâneas severas), tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar, pyrexia, colite e perfuração gastrointestinal, novas neoplasias, cutâneas e não-cutâneas, incluindo carcinoma de células escamosas e melanoma primário novo, rabdomiólise, hipertensão, doença pulmonar intersticial (dpi) / pneumonite, hiperglicemia, insuficiência renal, eventos hepáticos, pancreatite.

IPILIMUMABE

Tipo: anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico).

Princípio Ativo: ipilimumabe.

Nome comercial: YERVOY®.

Apresentação: solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 5 mg/mL em frascos para uso único de 10 mL (50 mg) e 40 mL (200 mg).

Detentor do registro: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Fabricante: idem.

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de melanoma metastático ou inoperável.

Indicação proposta pelo demandante: idem.

Posologia e Forma de Administração: o regime de indução recomendado é 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante um período de 90 minutos a cada 3 semanas em um total de 4 doses.

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



Precauções/eventos adversos: reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, que podem ser graves ou fatais e envolver os sistemas gastrointestinal, hepático, cutâneo, nervoso, endócrino ou outros órgãos e sistemas (colite ou perfuração gastrointestinal, hepatotoxicidade grave, reações adversas cutâneas graves, síndrome de Guillain-Barré, neuropatia motora, fraqueza muscular ou neuropatia sensorial, hipofisite, hipopituitarismo, insuficiência adrenal e hipotireoidismo, uveíte, eosinofilia, elevação da lipase e glomerulonefrite, irite, anemia hemolítica, elevações da amilase, insuficiência múltipla de órgãos e pneumonite.

NIVOLUMABE

Tipo: anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2.

Princípio Ativo: nivolumabe.

Nome comercial: OPDIVO®.

Apresentação: solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL em frascos de 4 mL (40 mg) e 10 mL (100 mg) de uso único.

Detentor do registro: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Fabricante: idem.

Indicação aprovada na Anvisa: em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático).

Indicação proposta pelo demandante: idem.

Posologia e Forma de Administração: a dose recomendada é 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.

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

Precauções/eventos adversos: reações adversas resultantes de atividade imunológica elevada (pneumonite grave ou doença pulmonar intersticial, colite ou diarreia grave, hepatite grave, nefrite grave e disfunção renal, endocrinopatias graves, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, diabetes mellitus e cetoacidose diabética, pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo



abducente e facial), síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome miastênica, encefalite, gastrite, miosite, miocardite e rabdomiólise.

PEMBROLIZUMABE

Tipo: anticorpo monoclonal humanizado seletivo (imunoglobulina kappa IgG4) desenhado para bloquear a interação entre a PD-1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2.

Princípio Ativo: pembrolizumabe.

Nome comercial: KEYTRUDA®.

Apresentação: solução injetável de 100 mg de pembrolizumabe em embalagem com 1 frasco-ampola com 4 mL de solução (25 mg/mL).

Detentor do registro: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Fabricante: idem.

Indicação aprovada na Anvisa: em monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irressecável.

Indicação proposta pelo demandante: idem.

Posologia e Forma de Administração: a dose recomendada é 2 mg/kg, administrada por infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas. Os pacientes devem ser tratados até que haja progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Contraindicações: hipersensibilidade grave ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes inativos.

Precauções/eventos adversos: reações adversas imunomediadas (pneumonite, colite, hepatite, nefrite, endocrinopatias imunomediadas – hipofisite, diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, distúrbios tireoideanos, reações graves de pele - síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite.

5.3 Medicamentos disponíveis no Brasil

As informações sobre o registro na ANVISA das novas terapias avaliadas encontram-se na tabela 1 (10).



Tabela 1 Informações de registro na anvisa sobre as tecnologias avaliadas.

Nome	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
ZELBORAF	vemurafenibe	101000656	25351.326969 /2011-35	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - 33.009.945/0001-23	Válido	12/2021
Tafinlar	mesilato de dabrafenibe	100681135	25351.594714 /2016-07	NOVARTIS BIOCIEÊNCIAS S.A - 56.994.502/0001-30	Válido	01/2021
Cotellic	hemifumarato de cobimetinibe	101000662	25351.186467 /2015-73	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - 33.009.945/0001-23	Válido	05/2021
Mekinist	dimetilsulfóxido de trametinibe	100681127	25351.957495 /2016-67	NOVARTIS BIOCIEÊNCIAS S.A - 56.994.502/0001-30	Válido	12/2021
YERVOY	ipilimumabe	101800402	25351.231323 /2011-57	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA - 56.998.982/0001-07	Válido	06/2022
OPDIVO	nivolumabe	101800408	25351.308360 /2015-10	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA - 56.998.982/0001-07	Válido	04/2021
KEYTRUDA	pembrolizumabe	100290196	25351.643945 /2015-74	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA - 45.987.013/0001-34	Válido	10/2021

O Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde foi consultado e os registros identificados para cada terapia encontram-se na tabela 2 (11).

Tabela 2 Informações do banco de preços em saúde do ministério da saúde sobre compras das tecnologias avaliadas.

Código BR	Descrição	Ano da compra	UF	Média Ponderada
BR0418793	VEMURAFENIBE, CONCENTRAÇÃO:240 MG	2018	SC/RS/MG	115,27 - 142,84
BR0439342	COBIMETINIBE HEMIFUMARATO, CONCENTRAÇÃO:20 MG	2018/2019	SP/RS/MG	213,39 - 222,34
BR0436771	TRAMETINIBE, CONCENTRAÇÃO:2 MG	2018/2019	PB/SP	506,48
BR0436778	NIVOLUMABE, CONCENTRAÇÃO:10 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL (4 ML)	2018/2019	SP	2.584,78 - 3.062,60
BR0436778	NIVOLUMABE, CONCENTRAÇÃO:10 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL (10ML)	2018/2019	SP/PB	6.496,52 - 7.656,49
BR0440269	PEMBROLIZUMABE, CONCENTRAÇÃO:25 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL	2018	SP/PR	11.699,81



Foi realizada consulta à lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da ANVISA (12). Na tabela 3, as tecnologias avaliadas são listadas com o seu respectivo Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) e alíquotas de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), que varia entre 12% a 20% entre os estados da federação.

Tabela 3 Informações da CMED sobre os preços das tecnologias avaliadas.

Princípio ativo	Apresentação	PMVG 12%	PMVG 17%	PMVG 17,5%	PMVG 18%	PMVG 20%
VEMURAFENIBE	240 MG COM REV CT BL AL AL X 56	6.144,67	6.570,81	6.616,70	6.663,24	6.856,16
MESILATO DE DABRAFENIBE	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28	3.791,78	4.054,74	4.083,06	4.111,78	4.230,82
MESILATO DE DABRAFENIBE	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	16.250,53	17.377,50	17.498,87	17.621,96	18.132,15
MESILATO DE DABRAFENIBE	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	24.375,80	26.066,26	26.248,30	26.432,94	27.198,23
MESILATO DE DABRAFENIBE	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28	5.687,67	6.082,12	6.124,59	6.167,67	6.346,24
HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63	12.793,66	13.680,90	13.776,45	13.873,35	14.275,01
DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE	0.5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30	3.502,98	3.745,91	3.772,07	3.798,60	3.908,58
DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE	2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30	14.011,94	14.983,68	15.088,32	15.194,45	15.634,36
IPILIMUMABE	50 MG SOL INJ INC CT 1 FA VD INC X 10 ML	13.211,51	14.007,39	14.092,28	14.178,21	14.532,67
IPILIMUMABE	200 MG SOL INJ INC CT 1 FA VD INC X 40 ML	52.846,10	56.029,62	56.369,16	56.712,90	58.130,72
NIVOLUMABE	100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	6.190,83	6.620,17	6.666,40	6.713,29	6.907,65
NIVOLUMABE	40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	2.476,33	2.648,07	2.666,57	2.685,32	2.763,07
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	11.143,50	11.916,30	11.999,53	12.083,94	12.433,79

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Para este relatório, as principais evidências científicas disponíveis na literatura sobre eficácia e segurança da utilização de terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (pembrolizumabe, nivolumabe, ipilimumabe) em comparação à quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático foram identificadas, avaliadas e sumarizadas.

6.1 Busca e seleção das evidências

A seguinte pergunta foi estabelecida: “O uso de terapia-alvo ou imunoterapia é mais eficaz e seguro do que a quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático?” A estrutura da pergunta, conforme os



componentes do acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, *Outcomes*/Desfechos, *Study*/ Desenho de estudo), encontra-se detalhada no quadro 2.

Quadro 2 Pergunta estruturada para busca de evidências (PICOS).

POPULAÇÃO	Pacientes com melanoma avançado não cirúrgico e metastático em primeira linha
INTERVENÇÃO	Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) isoladas ou em combinação
COMPARAÇÃO	Dacarbazina, placebo ou entre as intervenções
DESFECHOS	Eficácia: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) Segurança: eventos adversos
ESTUDO	Revisão sistemática com ou sem metanálise, ensaio clínico randomizado

As seguintes bases de referências bibliográficas informatizadas foram consultadas: MEDLINE (por meio do PubMed), The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CDR) e LILACS (por meio da BVS). As estratégias de busca para cada base de dados informatizada foram elaboradas por meio de termos padronizados indexados e termos pertinentes ao tema, interligados por conectores, conforme descrito no Anexo 1. A busca foi realizada em 02 de setembro de 2019, sem restrição quanto ao idioma. Um recorte para os estudos publicados a partir de 01 de janeiro de 2017 foi utilizado, considerando o ano da busca de uma ampla revisão sistemática com metanálise em rede que avaliou todas as opções terapêuticas de interesse em relação ao comparador comum dacarbazina, como parte de um relatório de Avaliação de Tecnologias em Saúde do *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services* (13).

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e eventuais discordâncias quanto à inclusão ou quanto ao motivo para exclusão dos estudos foram resolvidas por consenso. Inicialmente, título e resumo das publicações foram analisados com o auxílio do software Rayyan (14). Nos casos em que as informações metodológicas necessárias não estivessem disponíveis nessa seção, o texto completo do artigo foi analisado. Os estudos inelegíveis foram excluídos no momento da primeira resposta negativa à pergunta estruturada, segundo os componentes PICOS. Também foram excluídos artigos duplicados ou que relatavam dados duplicados e outros tipos de publicações (editorial, artigo de opinião, protocolo, informes regulatórios). Como não foram encontrados estudos originais comparando todas as opções terapêuticas disponíveis no Brasil com a terapia padrão no SUS



com dacarbazina, optou-se por selecionar apenas as revisões sistemáticas que apresentassem metanálise em rede entre essas opções ou suas classes terapêuticas. O fluxograma de seleção é apresentado na Figura 1.

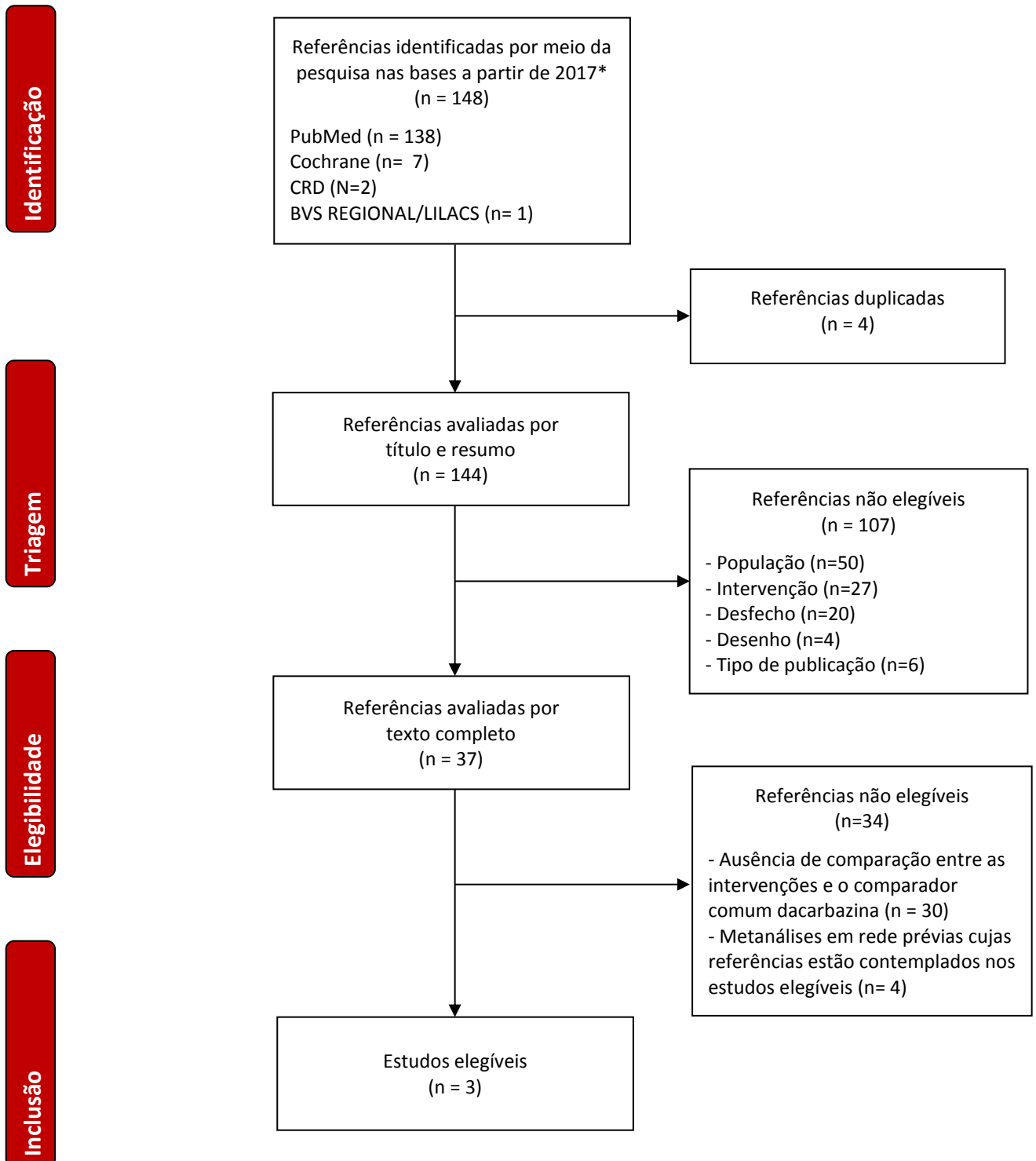


Figura 1 Fluxograma de seleção das evidências.



*Busca realizada a partir de 01 de janeiro de 2017, ano da busca de uma ampla revisão sistemática com metanálise em rede que avaliou todas as opções terapêuticas de interesse em relação ao comparador comum dacarbazina, como parte de um relatório de Avaliação de Tecnologias em Saúde do *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services* (13).

Os estudos selecionados correspondem a três revisões sistemáticas com metanálise em rede comparando as terapias-alvo e as imunoterapias com à terapia com dacarbazina conforme descritos na tabela 4 (13, 15, 16). Zoratti et al. 2019 (16) avaliaram apenas os desfechos de eficácia (sobrevida global – SG, sobrevivida livre de progressão - SLP), incluindo oito publicações a mais em relação ao estudo de Pike et al. 2017 com a atualização dos resultados de seguimento mais longo dos ensaios clínicos randomizados. Entretanto, a revisão sistemática de Pike et al. 2017 (13) também incluiu os desfechos de segurança e qualidade de vida relacionada à saúde com respectivo escore de utilidade. Pasquali et al. 2018 (15) avaliaram os desfechos de eficácia e segurança, considerando os eventos adversos graus 3 a 4 e casos de óbito, conforme a classificação da *National Cancer Institute/National Institutes of Health* (17) presente no quadro 3, entretanto a avaliação foi realizada para as classes terapêuticas e não para cada terapia isolada. Portanto, os resultados de eficácia considerados para este relatório foram obtidos a partir do estudo de Zoratti et al. 2019, enquanto os resultados de segurança a partir dos estudos de Pike et al. 2017 (cada terapia) e Pasquali et al. 2018 (classes terapêuticas) e os resultados de utilidade a partir de Pike et al. 2017.

Tabela 4 Características dos estudos selecionados.

Estudo	Desenho	Busca	ECR na NWM	Intervenções avaliadas	Comparador	Desfechos de interesse
Pike et. al 2017 (13)	RS com NWM	Maio 2017	17 (n=7.482)	<u>Terapias:</u> vemurafenibe, dabrafenibe, vemu/cobi, dabra/trame, trametinibe, ipilimumabe, ipi/dacarbazina, ipi/gp100, nivolumabe, nivo/ipi, pembrolizumabe	Dacarbazina	Segurança e HRQoL (utilidade)
Pasquali et. al 2018 (15)	RS com NWM	Outubro 2017	19 (n=7.632)	<u>Classes:</u> BRAF (vemurafenibe ou dabrafenibe), BRAF/MEK (vemurafenibe/cobimetinibe ou dabrafenibe /trametinibe), CTLA-4 (ipilimumabe), PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe)	Dacarbazina	Segurança



Zoratti et. al 2019 (16)	RS com NWM	Nov 2018	15 (n=6.662)	<u>Terapias:</u> vemurafenibe, dabrafenibe, vemu/cobi, dabra/trame, selumetinibe, ipilimumabe, ipi/dacarbazina, nivo/ipi, nivolumabe ou pembrolizumabe, tremelimumabe, ipi/sargramostim	Dacarbazina	Eficácia (SLP e SG)
--------------------------	------------	----------	--------------	---	-------------	---------------------

ECR: ensaio clínico randomizado; RS: revisão sistemática; NWM: metanálise em rede (*network metanalysis*); HRQoL: qualidade de vida relacionada à saúde (*health related quality of life*); SLP: sobrevida livre de progressão. SG: sobrevida global.

Quadro 3 Classificação da gravidade dos eventos adversos, conforme o National Cancer Institute/National Institutes of Health (17).

Classe	Descrição da gravidade
1	Leve: sintomas assintomáticos ou leves. Requer apenas observações clínicas ou diagnósticas. Intervenção não indicada.
2	Moderada: indicada intervenção mínima, local ou invasiva. Limita as atividades quotidianas.
3	Grave: clinicamente significativo, mas não apresenta risco de morte imediata.
4	Consequências com risco de morte. Indicada intervenção urgente.
5	Morte relacionada ao evento adverso.

6.2 Avaliação crítica das evidências

Os estudos selecionados foram avaliados quanto ao risco de viés para os desfechos de eficácia e segurança utilizando a ferramenta AMSTAR-2 (*A Measurement Toll to Assess systematic Reviews*) (18). Os resultados da avaliação estão apresentados de forma resumida no Quadro 4 e de forma detalhada no Anexo 2.

A avaliação da revisão de Zoratti et al. 2019 contemplou também a publicação anterior deste estudo (19), sendo classificada como moderada pelos seguintes critérios: não houve relato explícito se os métodos foram estabelecidos antes da realização da revisão; não foi realizada busca por literatura cinzenta; os autores não forneceram uma lista de estudos excluídos com as respectivas razões; não relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão e não foi investigado viés de publicação. Apesar da perda de pontuação nestes critérios, algumas justificativas citadas pelos autores podem ser consideradas a favor do estudo, como condução do estudo de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e



impossibilidade de avaliação de viés de publicação devido ao pequeno número disponível de ensaios clínicos com comparações diretas. A revisão de Pike et al. 2017 também foi classificada como moderada, uma vez que a extração dos dados não foi realizada em dupla, não houve uma avaliação explícita sobre o potencial impacto do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise e não foi investigado viés de publicação. Por outro lado, houve uma checagem dos dados extraídos por um segundo revisor e a maior parte dos ensaios clínicos incluídos na revisão foi classificada como baixo risco de viés.

A revisão de Pasquali et al. 2018 foi classificada como alta qualidade, por conter a maior parte dos critérios de qualidade de revisão sistemática, como: publicação prévia de protocolo; busca nas principais fontes de pesquisa e em diferentes fontes de pesquisa clínica; seleção e extração feita em dupla, os autores forneceram a lista de estudos excluídos com as respectivas razões e relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão.

Quadro 4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos pela ferramenta AMSTAR-2.

Desfechos	Qualidade		
	Pike <i>et al.</i> 2017	Pasquali <i>et al.</i> 2018	Zoratti <i>et al.</i> 2019*
Eficácia (SLP e SG)	Moderada	-	Moderada
Segurança (eventos adversos graus 3-5)	Moderada	Alta	-

* Avaliação complementada com a metodologia descrita na revisão anterior de Devji et al. 2017 (19).

6.3 Evidência clínica

6.3.1 Desfechos de eficácia

Os resultados de *hazard ratio* (HR) das terapias-alvo e imunoterapias calculados por meio da metanálise em rede são descritos na Tabela 5 (16). Quando comparadas ao tratamento padrão com dacarbazina, todas as terapias demonstraram superioridade estatisticamente significativa, tanto no desfecho de sobrevida livre de progressão quanto em sobrevida global (exceto dabrafenibe isolado), com estimativas de efeito maiores para as terapias combinadas do que terapias isoladas.



Em relação à SLP, não houve diferença estatística entre as diferentes terapias dentro da mesma classe (vemurafenibe vs. dabrafenibe; vemurafenibe/cobimetinibe vs. dabrafenibe/trametinibe) ou entre as terapias-alvo combinadas e a imunoterapia combinada com nivolumabe/ipilimumabe (HR 0,83; IC95% 0,58-1,18).

Em relação à SG, maior benefício na redução do risco de morte foi demonstrado com a combinação de nivolumabe/ipilimumabe (67%; 23% no pior cenário) seguida das imunoterapias isoladas anti-PD-1 (54%; 41% no pior cenário), terapias-alvo combinadas (44-46%; 23-27% no pior cenário), imunoterapia isolada com ipilimumabe (32%; 7% no pior cenário) e terapia-alvo isolada com vemurafenibe (20%; 3% no pior cenário). Entretanto, houve sobreposição na maioria dos intervalos de confiança, exceto na comparação entre as imunoterapias isoladas (nivolumabe ou pembrolizumabe) e o vemurafenibe em que o resultado dos agentes anti-PD-1 foi significativamente superior.

Tabela 5 Resultados dos desfechos de eficácia das terapias-alvo e imunoterapias em comparação à dacarbazina (16).

Intervenções	SLP	SG
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
Terapia-alvo isolada		
Vemurafenibe	0,38 (0,32-0,46)	0,80 (0,67-0,97)
Dabrafenibe	0,30 (0,23-0,41)	0,75 (0,51-1,10)
Terapia-alvo combinada		
Vemurafenibe + cobimetinibe	0,22 (0,17-0,29)	0,56 (0,41-0,77)
Dabrafenibe + trametinibe	0,22 (0,17-0,28)	0,54 (0,40-0,73)
Imunoterapia isolada		
Ipilimumab	0,64 (0,48-0,84)	0,68 (0,50-0,93)
Nivolumabe	0,42 (0,33-0,53)	0,46 (0,36-0,59)
Pembrolizumabe	0,42 (0,33-0,53)	0,46 (0,36-0,59)
Imunoterapia combinada		
Nivolumabe + ipilimumabe	0,26 (0,20-0,34)	0,33 (0,24-0,77)
Imunoterapia com dacarbazina		
Ipilimumabe + dacarbazina	0,76 (0,63-0,93)	0,69 (0,57-0,84)

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.



A taxa de sobrevida global nos períodos de um a cinco anos foi avaliada nos ensaios clínicos randomizados referenciados no estudo de Zoratti et al. e reportados nas publicações relacionadas (20-32), conforme a tabela a seguir. No primeiro ano de seguimento, mais da metade dos pacientes em uso das terapias-alvo e imunoterapias encontravam-se vivos (exceto na terapia com ipilimumabe + dacarbazina). As taxas de sobrevida foram aproximadamente 60% para terapia-alvo isolada e imunoterapia isolada anti-CTLA-4 (ipilimumabe), 70% para imunoterapia isolada com anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) e 74% para terapia-alvo combinada e imunoterapia combinada, em contraste com a taxa aproximada de 40% produzida pela dacarbazina. Este benefício em relação à dacarbazina se manteve sustentado nos períodos subsequentes; enquanto a taxa de sobrevida aos quatro anos de seguimento foi menor do que 10% para dacarbazina, para o ipilimumabe foi 30%, para a terapia-alvo combinada 37%, para nivolumabe 46% e para imunoterapia combinada 53%, valores ligeiramente superiores àqueles reportados em 5 anos de seguimento.

Tabela 6 Taxa de sobrevida global para as terapias avaliadas nos períodos de um a cinco anos de seguimento nos ensaios clínicos randomizados.

Terapias sistêmicas	Sobrevida global					ECR (referências)
	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	
Terapia padrão						
Dacarbazina	36,4-42,1%	17,8%	12,1%	9,7%	8,8%	CA184-024 (20), CheckMate-066 (21,22)
Terapia-alvo isolada						
Vemurafenibe	56-65%	30- 38%	21%	17%	-	COBRIM (23), COMBI-v (24), BRIM-3 (25)
Dabrafenibe	68%	43%	32%	-	-	COMBI-d (26)
Terapia-alvo combinada						
Vemurafenibe + cobimetinibe	74,5%	48,3%	-	-	-	COBRIM (23)
Dabrafenibe + trametinibe	72-74%	52%	44%	37%	34%	COMBI-v (24), COMBI-d (26), COMBI-v/d (27)
Imunoterapia isolada (anti-CTLA-4)						
Ipilimumabe	58,2-64,8%	43-53,6%	34%	30%	26%	CheckMate-067 (28,29), CheckMate-069 (30), Keynote-006 (34)
Imunoterapia isolada (anti-PD-1)						



Nivolumabe	72,9%	59%	51,2-52%	46%	44%	CheckMate-066 (21,22), CheckMate-067(28,29)
Pembrolizumabe	68,4%	55%	43%	-	-	Keynote-006 (31,32)
Imunoterapia combinada						
Nivolumabe + ipilimumabe	73,4%	63,8 - 64%	58%	53%	52%	CheckMate-067 (28, 29), CheckMate-069 (30)
Imunoterapia associada à dacarbazina						
Ipilimumabe + dacarbazina	47,6%	28,9%	21,3%	19,1%	18,2%	CA184-024 (20)

ECR: ensaio clínico randomizado

Assim, enquanto a sobrevida mediana dos pacientes em uso de dacarbazina foi de aproximadamente 11 meses, naqueles em uso de terapia-alvo isolada foi de 17 meses, terapia-alvo combinada e imunoterapia isolada anti-CTLA-4 (ipilimumabe) de 24 meses, imunoterapia isolada anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) de 36 meses e imunoterapia combinada de 60 meses. Em relação à dacarbazina, as terapias-alvo e as imunoterapias foram capazes de aumentar a sobrevida mediana dos pacientes, em aproximadamente, 1,5 a 2 vezes (terapia-alvo isolada e combinada, respectivamente) e 2, 3 e 5 vezes (imunoterapia isolada anti-CTLA-4, anti PD-1 e imunoterapia combinada, respectivamente).

6.3.2 Desfechos de segurança

Os resultados de risco relativo para os eventos adversos graus 3 a 4 das terapias-alvo e imunoterapias comparados à dacarbazina, calculados por meio da metanálise em rede são descritos nas Tabelas 7 e 8. A Tabela 7 apresenta os resultados do estudo de Pike et al. 2017 (13) com os eventos adversos descritos por tecnologia e a Tabela 8 apresenta os resultados do estudo de Pasquali et al. 2018 (15) com as intervenções agrupadas em classes terapêuticas.

No estudo de Pike et al. 2017 foi observado um menor risco de eventos adversos graus 3 a 4 com a imunoterapia isolada, especialmente para os agentes anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe), ainda que sem significância estatística. Tanto a imunoterapia combinada entre si como a imunoterapia combinada com dacarbazina apresentaram risco aumentado de eventos adversos (RR= 1,28; IC95%: 0,46-3,88 e RR= 1,51; IC95%: 0,58-3,57, respectivamente), enquanto as terapias-alvo isoladas e combinadas apresentaram risco de eventos adversos semelhante à dacarbazina. Entretanto, vale ressaltar que todas as estimativas de efeito para



essas comparações não foram estatisticamente significativas, considerando a baixa frequência de ocorrência desses eventos.

Tabela 7 Resultados dos desfechos de segurança das terapias-alvo e imunoterapias por tecnologia comparados com dacarbazina.

Classe (Intervenções)	Eventos adversos (graus 3 a 4)
	RR (IC 95%)
Terapia-alvo isolada	
Vemurafenibe	1,02 (0,36-2,84)
Dabrafenibe	1,03 (0,38-2,95)
Terapia-alvo combinada	
Vemurafenibe + cobimetinibe	1,10 (0,23-5,08)
Dabrafenibe + trametinibe	1,03 (0,34-3,20)
Imunoterapia isolada	
Ipilimumabe	0,87 (0,36-2,08)
Nivolumabe	0,61 (0,29-1,26)
Pembrolizumabe	0,49 (0,19-1,27)
Imunoterapia combinada	
Nivolumabe + Ipilimumabe	1,28 (0,46-3,88)
Imunoterapia com dacarbazina	
Ipilimumabe + dacarbazina	1,51 (0,58-3,57)

A revisão Cochrane de Pasquali et al. 2018 corrobora de uma forma geral os resultados de Pike et al. 2017, no entanto apresenta significância estatística para algumas comparações, a partir de dados agregados dos medicamentos dentro de uma mesma classe terapêutica. Um aumento significativo do risco de eventos adversos graus 3 a 4 foi observado para a imunoterapia combinada com nivolumabe + ipilimumabe (RR= 3,49; IC95%: 2,12-5,77) e para a imunoterapia isolada com ipilimumabe (RR= 1,65; IC95% 1,09-2,49). As terapias-alvo também apresentaram maior risco de eventos adversos em relação à dacarbazina, enquanto imunoterapia isolada anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) apresentou menor risco destes eventos, ambas comparações sem significância estatística.



Tabela 8 Resultados dos desfechos de segurança das terapias-alvo e imunoterapias por classes comparados com dacarbazina.

Classe (Intervenções)	Eventos adversos (graus 3 a 5) RR (IC 95%)
Terapia-alvo isolada	
Inibidor BRAF (vemurafenibe ou dabrafenibe)	1,40 (0,82-2,40)
Terapia-alvo combinada	
Inibidores BRAF e MEK (vemurafenibe + cobimetinibe ou dabrafenibe + trametinibe)	1,49 (0,85-2,61)
Imunoterapia isolada	
Anti-CTLA4 (ipilimumabe)	1,65 (1,09-2,49)
Anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe)	0,91 (0,58-1,43)
Imunoterapia combinada	
Anti-CTLA4 + anti-PD1 (ipilimumabe + nivolumabe)	3,49 (2,12-5,77)

No Anexo 3, estão apresentados os principais tipos de eventos adversos graus 3 a 4 e casos de óbito observados entre as classes terapêuticas.

7. Avaliação Econômica

O objetivo dessa análise foi avaliar a relação de custo-efetividade da melhor alternativa para o tratamento de melanoma metastático no SUS comparando todas as alternativas possíveis.

7.1 Metodologia

7.1.1 População-alvo

Para esta análise, foram considerados pacientes com melanoma metastático ou melanoma maligno irresssecável. Os pacientes pesavam em média 70kg e esse valor foi usado para o cálculo das posologias. De acordo com a história natural da doença, foram analisados três estados de transição mutuamente exclusivos: sobrevida livre de progressão, progressão e morte.

7.1.2 Horizonte de tempo



Baseado na sobrevida dos pacientes com melanoma metastático, a coorte foi simulada por um horizonte temporal de 10 anos. Esse horizonte temporal é capaz de captar as perdas de qualidade de vida da população durante o tempo em que os indivíduos permanecerem vivos.

7.1.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados apenas custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

7.1.4 Comparadores

Todas as alternativas de imunoterapia e terapia-alvo isoladas e combinadas disponíveis no Brasil foram comparadas. Nas estratégias envolvendo as terapias-alvo, indicadas apenas para os pacientes com mutação B-raf, outra terapia sistêmica com imunoterapia ou dacarbazina foi considerada para a coorte estimada de pacientes sem tal mutação. Assim, todas as possíveis combinações de terapias para uma população de pacientes com melanoma irressecável e metastático correspondem a um total de 30 estratégias terapêuticas, conforme o quadro 5.

Quadro 5 Estratégias terapêuticas avaliadas, considerando nas estratégias com terapia-alvo o uso de outra terapia sistêmica para os pacientes sem mutação B-raf.

Estratégia padrão no SUS	
Dacarbazina	
Terapia-alvo isolada e Dacarbazina	Terapia-alvo combinada e Dacarbazina
Vemurafenibe/ Dacarbazina	Vemurafenibe + cobimetinibe/ Dacarbazina
Dabrafenibe/ Dacarbazina	Dabrafenibe + trametinibe/ Dacarbazina
Terapia-alvo isolada e Imunoterapia isolada	Terapia-alvo combinada e Imunoterapia isolada
Vemurafenibe/ Ipilimumabe	Vemurafenibe + cobimetinibe/ Ipilimumabe
Vemurafenibe/ Nivolumabe	Vemurafenibe + cobimetinibe/ Nivolumabe
Vemurafenibe/ Pembrolizumabe	Vemurafenibe + cobimetinibe/ Pembrolizumabe
Dabrafenibe/ Ipilimumabe	Dabrafenibe + trametinibe/ Ipilimumabe
Dabrafenibe/ Nivolumabe	Dabrafenibe + trametinibe/ Nivolumabe
Dabrafenibe/ Pembrolizumabe	Dabrafenibe + trametinibe/ Pembrolizumabe
Terapia-alvo isolada e Imunoterapia combinada	Terapia-alvo combinada e Imunoterapia combinada
Vemurafenibe/ Nivolumabe + ipilimumabe	Vemurafenibe + cobimetinibe/ Nivolumabe + ipilimumabe
Dabrafenibe/ Nivolumabe + ipilimumabe	Dabrafenibe + trametinibe/ Nivolumabe + ipilimumabe
Terapia-alvo isolada e Imuno com dacarbazina	Terapia-alvo combinada e Imuno com dacarbazina
Vemurafenibe/ Ipilimumabe + dacarbazina	Vemurafenibe + cobimetinibe/ Ipilimumabe + dacarbazina



Dabrafenibe/ Ipilimumabe + dacarbazina	Dabrafenibe + trametinibe/ Ipilimumabe + dacarbazina
Imunoterapia isolada	
Ipilimumabe	
Nivolumabe	
Pembrolizumabe	
Imunoterapia combinada	
Nivolumabe + ipilimumabe	
Imunoterapia associada à dacarbazina	
Ipilimumabe + dacarbazina	

7.1.5 Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e benefícios, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde (33).

7.1.6 Desfecho de efetividade

O desfecho de efetividade utilizado na análise foi anos de vida ajustados por qualidade (*quality adjusted life years - QALY*). As informações relativas à qualidade de vida/utilidade com o uso dos diferentes tratamentos relativa aos estados de sobrevida livre de progressão e progressão da doença foram extraídas da literatura internacional (13). Não foram encontradas informações sobre a qualidade de vida de pacientes brasileiros com melanoma metastático. As informações inseridas no modelo estão dispostas na tabela 9.

Tabela 9 Utilidade média dos pacientes com melanoma irresecável e metastático com uso de cada terapia nos estados de saúde do modelo econômico.(16)

Intervenções	Sobrevida livre de progressão	Progressão de doença
Terapia padrão		
Dacarbazina	0,75	0,677
Terapia-alvo isolada		
Vemurafenibe, Dabrafenibe	0,715	0,665
Terapia-alvo combinada		
Vemurafenibe + Cobimetinibe	0,751	0,751
Dabrafenibe + Trametinibe		



Imunoterapia isolada		
Ipilimumabe, Nivolumabe, Pembrolizumabe	0,8	0,7
Imunoterapia combinada/associada à dacarbazina		
Ipilimumabe + Nivolumabe	0,8	0,7
Ipilimumabe + Dacarbazina		

As informações relativas à sobrevida dos pacientes foram obtidas a partir dos dados de curvas de SLP e SG extraídos para os pacientes utilizando a Dacarbazina e dos resultados de HR de cada terapia em relação à dacarbazina estimados pela NWM de Zoratti et al e descritos anteriormente na tabela 5.

7.1.7 Modelo Econômico

Para análise de custo-efetividade, foi construído um modelo de Markov comparando as 30 estratégias de tratamento tendo como linha de base a dacarbazina que é o tratamento padrão no SUS. O modelo é constituído de três estados de transição mutuamente exclusivos: (a) Sobrevida livre de progressão, (b) Progressão e (c) Morte. A partir dos dados de SLP e SG da dacarbazina, foram extraídos os parâmetros (λ e γ) que construíram a curva de sobrevida no formato Weibull a fim de possibilitar a extrapolação dos dados para um maior horizonte temporal. Os dados de SG e a SLP das outras estratégias de tratamento estimadas a partir dos valores de HR de cada terapia em relação à dacarbazina foram inseridos no modelo no formato de distribuição LogNormal. Esses dados permitiram construir a curva de SLP e SG de todas as outras estratégias no formato de uma distribuição Weibull, multiplicando os HR pelo λ da curva SLP e SG da dacarbazina. As distribuições foram inseridas no modelo de Markov para calcular as probabilidades de transição nos ciclos mensais da simulação. Nas estratégias de tratamento com terapia-alvo, 50% dos pacientes foram considerados com mutação BRAF e em uso de terapia-alvo, enquanto para a outra metade de indivíduos imunoterapia ou dacarbazina foi considerada como tratamento. A figura 2 mostra o esquema dos estados de transição do modelo.

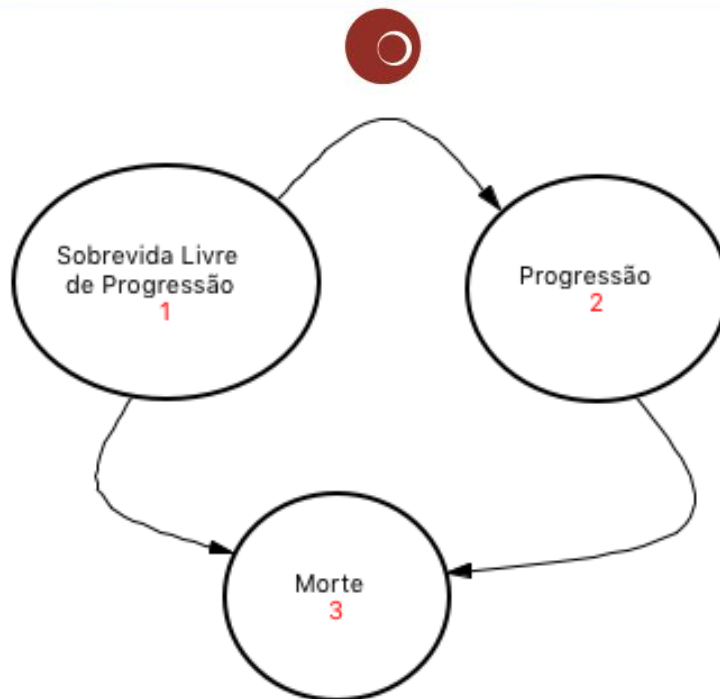


Figura 2 Estados de transição do modelo econômico.

7.1.8 Custos

Os custos diretos médicos relacionados ao cuidado de pacientes com melanoma avançado não cirúrgico e metastático foram estimados a partir da identificação, mensuração e valoração dos recursos em saúde utilizados nas diferentes terapias avaliadas. Os recursos relacionados a cada componente de cuidado incluem: teste cobas® 4800 BRAF V600, necessário para seleção dos pacientes candidatos à terapia-alvo anti-BRAF, esquemas terapêuticos e recursos para acompanhamento dos pacientes, como consultas, exames laboratoriais, exames de imagem e exames para monitoramento de eventos adversos droga-específicos. A identificação e a mensuração dos recursos em saúde foram realizadas a partir da revisão de estudos publicados na literatura científica; consulta às bulas dos medicamentos, aos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia do Ministério da Saúde, a especialistas em oncologia do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e às informações das bases de dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), como o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA). A valoração dos recursos em saúde foi realizada por macrocusteio a partir da base SAI (tratamento com dacarbazina), assim como através da consulta de preços no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP) e da tabela de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da ANVISA para as terapias-alvo e imunoterapia (Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG). O preço do teste cobas® 4800 BRAF V600 foi obtido por



meio de uma solicitação de orçamento a um laboratório privado, uma vez que não é disponibilizado no SUS. Para a estimativa dos custos dos esquemas terapêuticos das intervenções, a posologia dos medicamentos foi calculada com base em um peso médio do paciente de 70 kg e considerando que os tratamentos são realizados até a progressão da doença ou morte do paciente, exceto para o ipilimumabe e para a dacarbazina, conforme o quadro 6. Todos os custos foram estimados em reais (R\$) considerando o ano corrente de 2019. Estudos brasileiros que contemplassem os dados relacionados ao custeio de eventos adversos, internações hospitalares e cuidados paliativos relacionados ao tema não foram encontrados na literatura científica.

Quadro 6 Posologia dos medicamentos e duração dos tratamentos considerados no modelo econômico .

Medicamento	Posologia	Duração
Vemurafenibe	960 mg 2 vezes ao dia (1.920 mg/dia)	Até a progressão da doença ou morte
Dabrafenibe	150 mg 2 vezes ao dia (300 mg/dia)	Até a progressão da doença ou morte
Cobimetinibe	60 mg uma vez ao dia	Até a progressão da doença ou morte
Trametinibe	2 mg/kg uma vez ao dia (160 mg/dia)	Até a progressão da doença ou morte
Ipilimumabe	3 mg/kg (240 mg), 4 doses por 3 meses	Em caso de progressão da doença, o esquema é repetido
Nivolumabe	3 mg/kg (240 mg) a cada 2 semanas	Até a progressão da doença ou morte
Pembrolizumabe	2 mg/kg (160 mg) a cada 3 semanas	Até a progressão da doença ou morte
Nivolumabe em associação	1mg/kg a cada 3 semanas nos primeiros 3 meses e 3mg/kg a cada 2 semanas	Até progressão da doença ou morte

O custo médio total do tratamento e de acompanhamento dos pacientes em tratamento para melanoma avançado não cirúrgico e metastático é demonstrado na tabela 10. O modelo não considera custos com o manejo de efeitos colaterais, sendo esta a sua principal limitação.

Tabela 10 Custos diretos médicos mensal das terapias para melanoma irrecetável e metastático.

Medicamento	Custo de acompanhamento	Custo unitário do tratamento	Exame da mutação
-------------	-------------------------	------------------------------	------------------



Terapia padrão (mensal)			
Dacarbazina	R\$ 253,13	R\$1.101,05	-
Terapia-alvo isolada (mensal)			
Vemurafenibe	R\$268,30	R\$21.472,80	R\$1.053,00
Dabrafenibe	R\$264,60	R\$19.877,40	R\$1.053,00
Terapia-alvo combinada (mensal)			
Vemurafenibe + cobimetinibe	R\$298,69	R\$31.302,60	R\$1.053,00
Dabrafenibe + trametinibe	R\$294,99	R\$32.774,32	R\$1.053,00
Imunoterapia isolada			
Ipilimumabe	R\$264,60	R\$14.301,8	-
Nivolumabe	R\$264,60	R\$12.323,91	-
Pembrolizumabe	R\$264,60	R\$18.485,96	-
Imunoterapia combinada			
Nivolumabe + ipilimumabe	R\$264,60	R\$26.625,71	-
Imunoterapia associada à dacarbazina			
Ipilimumabe + dacarbazina	R\$264,60	R\$15.402,84	-

7.1.9 Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulação de Monte Carlo de segunda ordem. Um limiar de preço foi construído para averiguar em qual preço a estratégia mais custo-efetiva deveria ser negociada para ter a sua razão de custo-efetividade incremental (ICER – *incremental cost-effectiveness ratio*) abaixo de 1 e 0,5 PIB *per capita*. A análise de sensibilidade determinística (Diagrama de Tornado) averiguou quais variáveis mais impactavam o modelo e se a variação alterava as respostas finais da simulação. Uma curva de aceitabilidade foi construída para mostrar a probabilidade das diferentes estratégias serem custo-efetivas em diferentes valores de disposição a pagar. Os parâmetros foram variados em 20%.

7.1.10 Resultados

Os dados permitiram avaliar os custos ocorridos e os resultados em saúde para todas as intervenções e compará-los. Os resultados da avaliação determinística mostraram estratégias dominadas, não dominadas e com dominância estendida. As estratégias não dominadas corresponderam à terapia padrão com dacarbazina, o ipilimumabe em monoterapia, o nivolumabe em monoterapia e a associação entre ipilimumabe e nivolumabe, enquanto as



associações vemurafenibe + cobimetinibe e dabrafenibe + trametinibe sofreram dominância estendida em relação ao ipilimumabe. A figura 3 mostra o resultado de todas as comparações no plano de custo-efetividade.

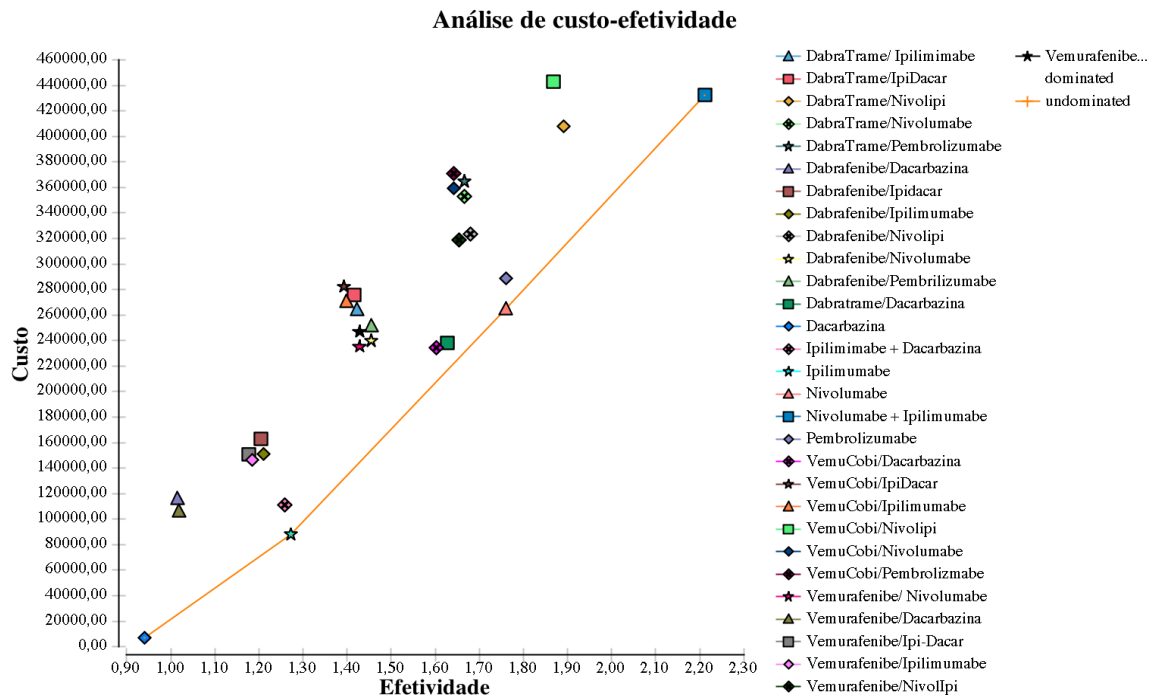


Figura 3 Custo e efetividade de todas as terapias avaliadas.

O ipilimumabe, o nivolumabe e a associação entre eles obtiveram ganhos incrementais em relação a Dacarbazina de 0,33; 0,82 e 1,27 QALY respectivamente. No ranking de custo-efetividade incremental, o ICER do ipilimumabe, nivolumabe e da associação foi de R\$ 244.673,26; R\$ 362.543,48 e R\$ 371.189,80/QALY, respectivamente. A combinação de Nivolumabe + Ipilimumabe foi a alternativa com maior efetividade (2,21 QALY).

Tabela 11 Custos e efetividades das alternativas não dominadas

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER
Dacarbazina	7.020,99		0,94		
Ipilimumabe	87.960,82	80.939,83	1,27	0,33	244.673,26



Nivolumabe	264.922,66	176.961,84	1,76	0,49	362.543,48
Nivolumabe + Ipilimumabe	432.377,01	167.454,35	2,21	0,45	371.189,80

ICER: *incremental cost-effectiveness ratio* (razão de custo-efetividade incremental).

7.1.11 Análise de sensibilidade

Os diagramas de Tornado avaliaram os parâmetros que ao variar, mais alteravam os valores dos ICER no modelo. Foram construídos diagramas para verificar impactos nos ICER Dacarbazina vs. Ipilimumabe; Ipilimumabe vs. Nivolumabe e Nivolumabe vs. Nivolumabe + Ipilimumabe. No primeiro, as variáveis que mais impactaram o resultado final foi a utilidade dos pacientes usando ipilimumabe com doença progredida e o custo unitário do tratamento do ipilimumabe. Nenhuma dessas variáveis foi capaz de reduzir o ICER para valores menores que R\$100.000/QALY. No segundo, o custo do Nivolumabe e a utilidade desses pacientes em estado de progressão da doença foram as variáveis que mais impactaram. O número de frascos do Nivolumabe e, conseqüentemente o seu custo mensal, caem quando este medicamento é administrado em pacientes com menos de 67kg. Porém, nem nesse cenário o ICER dessa alternativa atingiu valores menores que R\$100.000/QALY. No terceiro diagrama de Tornado, a utilidade do nivolumabe e da associação com ipilimumabe dos pacientes em progressão de doença foram as variáveis que mais impactaram o ICER. Apesar do modelo não levar em conta custos e efetividade relacionados aos efeitos colaterais, o perfil de efeitos adversos da associação Nivolumabe + Ipilimumabe tende a ser mais grave que a monoterapia com esses medicamentos. A diminuição da qualidade de vida da associação torna o seu ICER ainda mais desfavorável como mostra a figura. Quando a utilidade anual é variada até 0,42, essa alternativa passa a ser dominada pelo Nivolumabe.



Diagrama de Tornado - ICER Dacarbazina vs. Ipilimumabe

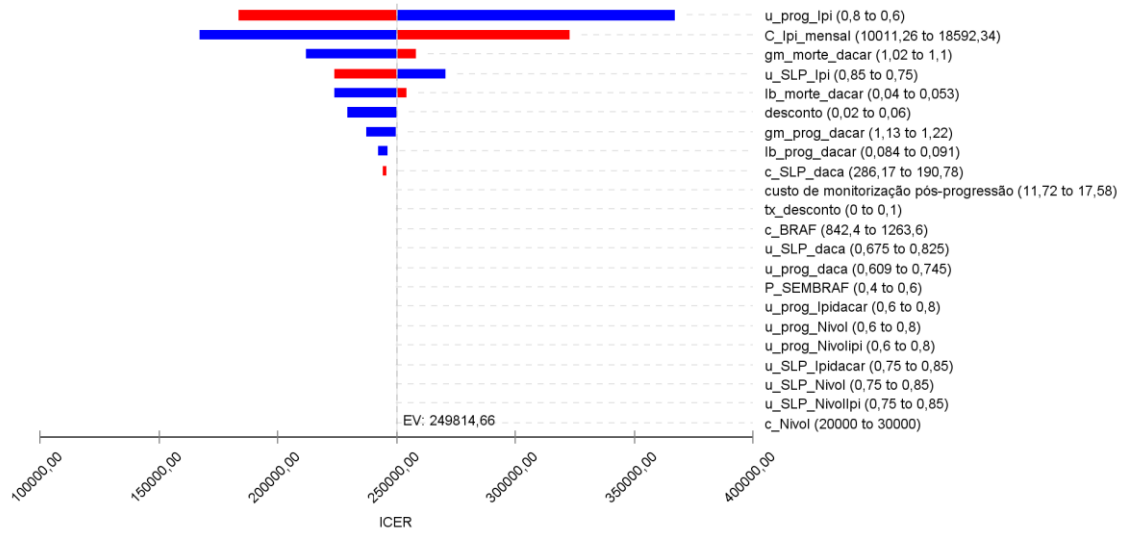


Figura 4 Diagrama de Tornado dacarbazina vs. ipilimumabe

Diagrama de Tornado - ICER Ipilimumabe vs. Nivolumabe

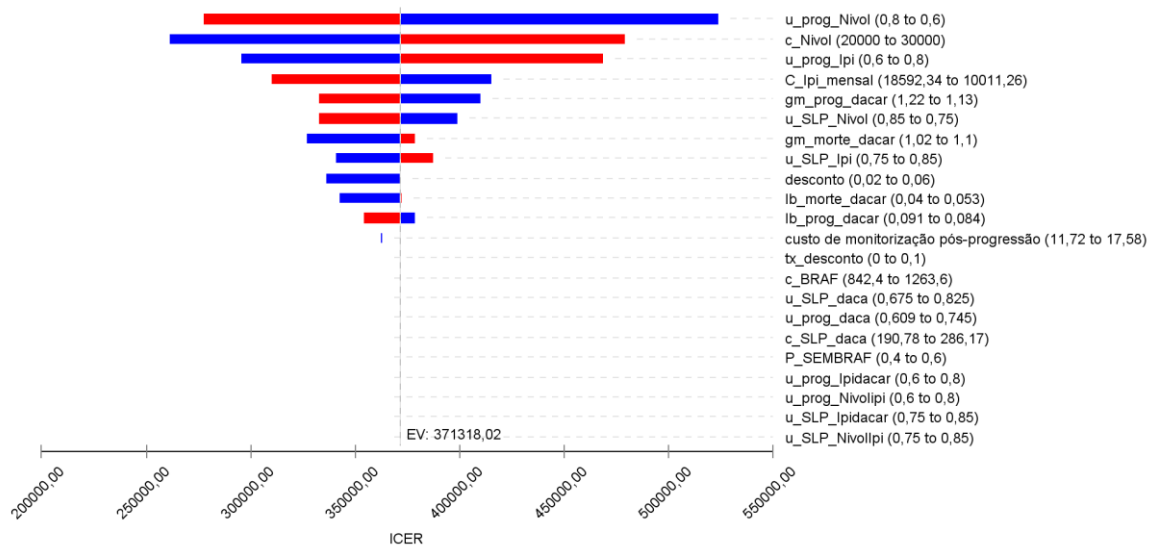


Figura 5 Diagrama de Tornado ipilimumabe vs. nivolumabe



Diagrama Tornado - ICER Nivolumabe vs. Nivolumabe + Ipilimumabe

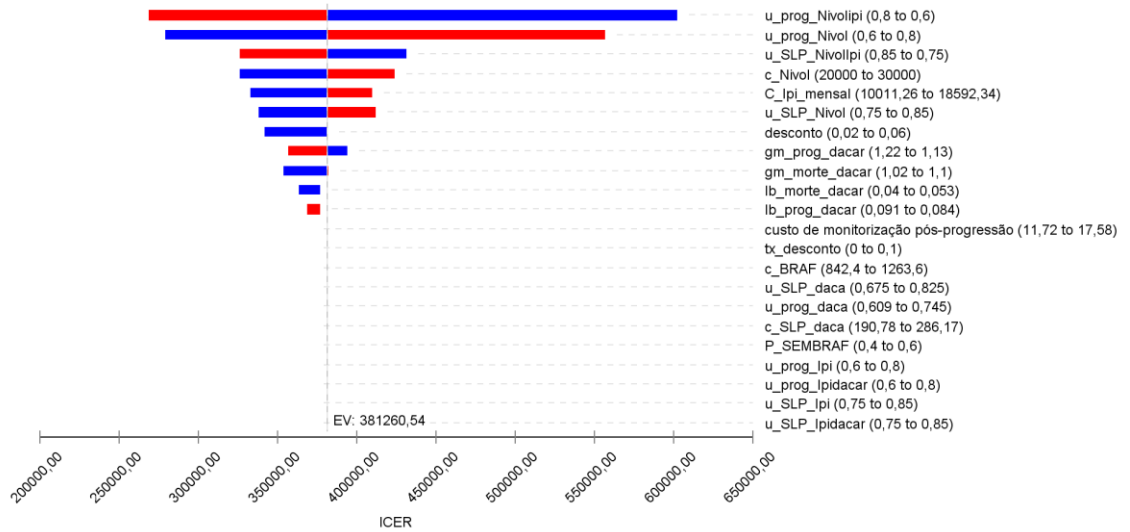


Figura 6 Diagrama de Tornado Nivolumabe vs. nivolumabe + ipilimumabe

Um estudo realizado pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária (IECS) propôs limiares de custo-efetividade para países de diferentes perfis de renda com base no gasto *per capita* em saúde e na expectativa de vida. Para o Brasil, o valor de limiar aceitável em situação de contingenciamento orçamentário, situa-se meio e um PIB *per capita* (32.747,00/QALY). Uma análise de limiar de preço mostrou que ao reduzir o custo do tratamento mensal do ipilimumabe e do nivolumabe para R\$ 2.613,62 e R\$ 2.895,73, respectivamente, diminuiu o ICER das duas alternativas em relação a dacarbazina para valores equivalentes a R\$32.747,00/QALY.

O melanoma metastático é uma doença rara, e acomete os pacientes no final da vida. Dada essas duas especificidades, foi feita uma análise comparando o valor também com um limiar equivalente a 3 PIB *per capita* (R\$98.241,00). Para ser custo-efetivo nesse limiar, o ipilimumabe e o Nivolumabe/Pembrolizumabe deveriam ter o custo mensal de tratamento reduzido para R\$6.200 e R\$8.000, respectivamente.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações de Monte Carlo trouxe alguma diferença no resultado, pois o Nivolumabe em monoterapia passa a sofrer dominância estendida. O ranking das alternativas que não sofreram dominância absoluta está disposto abaixo.



Tabela 12 Custos e efetividades médios das estratégias sem dominância absoluta na análise de sensibilidade probabilística

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER
Dacarbazina (1)	7.004,26	-	0,95	-	-
Ipilimumabe (2)	88.082,25	81.078,00	1,30	0,35	229.050,22
VemuCobi/Dacarbazina (3)	236.402,41	148.320,16	1,62	0,32	462.375,63
Dabratrame/Dacarbazina (4)	238.888,99	2.486,58	1,64	0,02	135.084,97
Nivolumabe (5)	267.273,03	28.384,04	1,77	0,13	212.550,21
Nivolumabe + Ipilimumabe (6)	438.242,57	170.969,54	2,30	0,53	322.828,83

ICER: *incremental cost-effectiveness ratio* (razão de custo-efetividade incremental).

O gráfico de dispersão das alternativas que não sofreram dominância absoluta mostra a nuvem de pontos das estratégias 3 e 4 sobrepostas e os pontos do nivolumabe também com alguma sobreposição porém deslocados para cima e para direita, indicando seu maior custo e efetividade médio. A nuvem da associação entre nivolumabe e ipilimumabe possui alguma sobreposição em termos de efetividade porém todas as simulações tiveram custo maior. Todas as simulações relativas ao ipilimumabe tiveram menos custo porém algumas tiveram efetividade similar as outras alternativas. A figura 7 mostra essas relações.



Grafico de dispersão

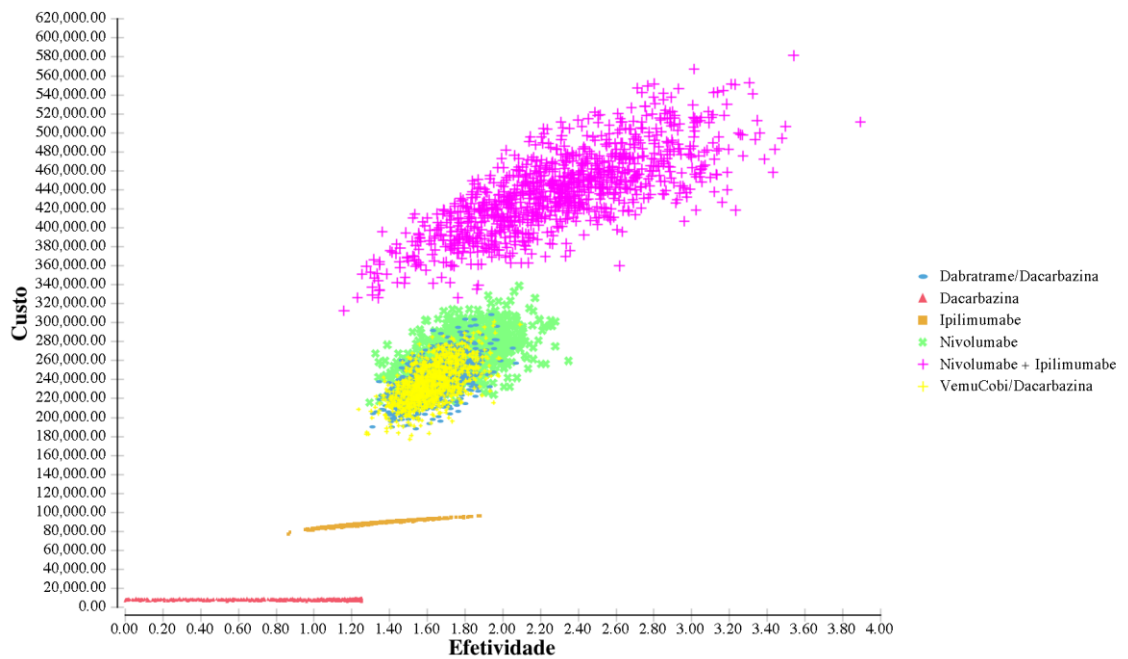


Figura 7 Gráfico de dispersão das alternativas sem dominância absoluta na análise de sensibilidade probabilística

A curva de aceitabilidade de todas as alternativas mostra a associação entre ipilimumabe e nivolumabe como a única estratégia capaz de ter mais de 50% das simulações custo-efetivas além da dacarbazina. Essa fronteira é ultrapassada em valores de limiar próximos a R\$440.000/QALY. A associação entre nivolumabe e ipilimumabe se torna mais custo-efetiva que a dacarbazina em limiares próximos a R\$ 322.000/QALY. Em valores de disposição a pagar inferiores, ainda há incerteza sobre qual seria a alternativa mais custo-efetiva. A figura 8 mostra essa relação.



Curva de aceitabilidade

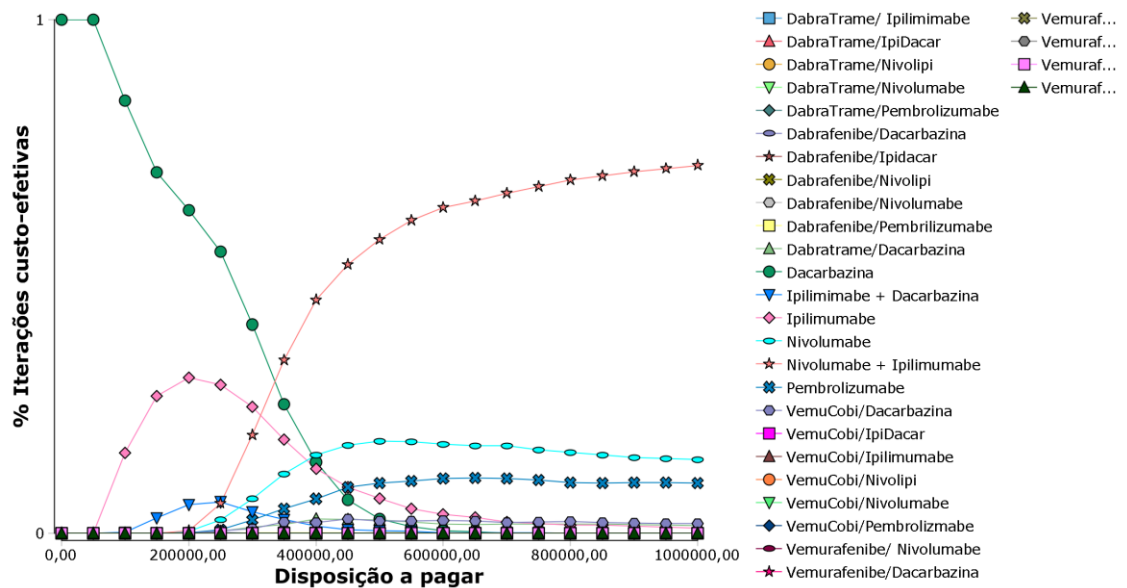


Figura 8 Curva de aceitabilidade de todas as alternativas comparadas

7.1.12 Impacto Orçamentário

A estimativa da população-alvo para uso das tecnologias foi calculada a partir de dados epidemiológicos nacionais e informações de projeção da população brasileira. Em 2013, a incidência mediana de melanoma no país foi de 4,84 por 100 mil em homens e de 3,22 por 100 mil em mulheres, com 26,1% dos casos diagnosticados no estágio IV e, aproximadamente, 75% dos pacientes atendidos pelo SUS (33). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população estimada para o ano de 2020 corresponde a 103.527.689 homens e 108.228.003 mulheres (34). Assim, o número total de casos incidentes candidatos ao uso de terapia sistêmica de primeira linha para melanoma metastático no SUS é estimado em 1.657 por ano (977 homens e 680 mulheres).

O modelo de custo-efetividade foi transformado em dinâmico, onde o número de casos incidentes, ajustado a cada ciclo mensal do modelo, entravam no estado sem progressão. Essa coorte dinâmica se comportou da mesma maneira do modelo de custo-efetividade em relação a SLP e SG. Os custos diretos médicos estimados foram computados em um horizonte temporal de 5 anos. A taxa de difusão da nova tecnologia no SUS e a taxa de *market-share* em relação à terapia-padrão não foram contabilizadas, considerando que uma rápida difusão no mercado é esperada para inovações com maior eficácia.



No caso do nivolumabe e da dacarbazina, os medicamentos são utilizados apenas no estado “sem progressão”, sendo interrompido o tratamento com a progressão da doença onde o paciente faz cuidados paliativos. No caso do ipilimumabe, o tratamento é feito em 4 doses em pacientes sem progressão e mais 4 doses após a progressão da doença.

Ao final de 5 anos a incorporação do Ipilimumabe resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 617.226.282,43. Nas associações Dabratrame + Trametinibe e Vemurafenibe + Cobimetinibe os impacto orçamentário resultante foi de R\$ 1.290.661.064,92 e R\$ 1.320.346.495,76. O Nivolumabe e a associação deste com o Ipilumabe ao final de 5 anos a incorporação resultaria em um impacto orçamentário incremental de R\$ 1.779.254.111,34 e R\$ 2.880.924.401,13 respectivamente. A tabela 14 mostra o resultado desse impacto orçamentário ao longo de todo horizonte temporal.

Tabela 13 Impacto orçamentario das alternativas sem dominância absoluta

Medicamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total acumulad
Dacarbazina	7.735.185,44	12.164.199,12	12.221.066,16	12.048.009,24	12.161.193,02	103.923.480,60
Ipilimumabe	100.037.511,75	161.670.364,83	170.260.593,45	171.064.087,25	174.446.858,83	777.479.416,10
Incremental	92.302.326,31	149.506.165,71	158.039.527,29	159.016.078,01	162.285.665,81	673.555.935,40
Dabrafenibe+ Trametinibe	130.960.291,95	281.822.215,30	331.899.834,70	349.012.995,36	357.218.861,27	1.450.914.198,58
Incremental	123.225.106,51	269.658.016,18	319.678.768,54	336.964.986,12	345.057.668,25	1.346.990.717,80
Vemurafenibe + Cobimetinibe	136.067.543,68	292.528.078,47	339.517.933,39	352.426.469,03	360.059.604,85	1.480.599.629,42
Incremental	128.332.358,24	280.363.879,35	327.296.867,23	340.378.459,79	347.898.411,83	1.376.676.148,70



Nivolumabe	190.675.685,10	388.938.110,10	439.689.232,80	452.837.759,00	467.366.458,00	1.939.507.245,00
Incremental	182.940.499,66	376.773.910,98	427.468.166,64	440.789.749,76	455.205.264,98	1.835.583.764,30
Nivolumabe + Ipilimumabe	300.203.713,14	600.234.465,40	693.598.377,32	720.646.497,91	726.494.481,02	3.041.177.534,70
Incremental	292.468.527,70	588.070.266,28	681.377.311,16	708.598.488,67	714.333.288,00	2.937.254.054,10

*Nivolumabe + Ipilimumabe

É importante ressaltar que o limiar de preço indicou uma redução de 8,5 vezes o preço do Nivolumabe e 5,5 vezes o do Ipilimumabe para que esses medicamentos se tornem custo-efetivos diante de um limiar de 1 PIB *per capita*. Essa redução de preço produziria uma redução no impacto orçamentário equivalente.

7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Entre as tecnologias utilizadas para o tratamento do melanoma avançado irresssecável ou metastático, a agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) estabeleceu algumas recomendações entre as terapias combinadas e isoladas, conforme apresentado no Quadro 7 (35-42).

A única combinação não recomendada foi do vemurafenibe com cobimetinibe para o tratamento de melanoma irresssecável ou metastático em adultos com uma mutação BRAF V600. O comitê avaliador observou por meio dos dados de pesquisa clínica que os pacientes com melanoma avançado com mutação positiva para BRAF V600 tiveram mais vantagens com o benefício a longo prazo da imunoterapia ao invés da terapia alvo (37). Não foram encontrados guidelines na agência NICE sobre a recomendação do ipilimumabe em combinação a dacarbazina.



Quadro 7 Recomendações da agência NICE para o tratamento do melanoma avançado.

Intervenções	Recomendação NICE (ano)	Observação	Referências (35-42)
Terapia-alvo isolada			
Vemurafenibe	Sim (2015)	Empresa deve fornecer a vemurafenibe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente	NICE Guidance, 2015a
Dabrafenibe	Sim (2014)	Empresa deve fornecer a dabrafenibe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente	NICE Guidance, 2014a
Terapia-alvo combinada			
Vemurafenibe/cobimetinibe	Não (2016)	-	NICE Guidance, 2016a
Dabrafenibe/trametinibe	Sim (2016)	Empresa deve fornecer ambos com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente	NICE Guidance, 2016b
Imunoterapia isolada			
Ipilimumabe	Sim (2014)	Empresa deve fornecer o ipilimumabe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente	NICE Guidance, 2014b
Nivolumabe	Sim (2016)	-	NICE Guidance, 2016c
Pembrolizumabe	Sim (2015)	-	NICE Guidance, 2015b
Imunoterapia combinada			
Nivolumabe/ipilimumabe	Sim (2016)	Empresa deve fornecer o ipilimumabe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente	NICE Guidance, 2016d

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* avalia as tecnologias sob quatro aspectos: benefício clínico, valor para o paciente, avaliação econômica e viabilidade da adoção, a partir de dados de RS, ECR e guidelines. As recomendações dos medicamentos para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado (não ressecável e metastático) são apresentadas no Quadro 8. Todas as recomendações foram condicionadas à viabilidade de adoção conforme o impacto orçamentário e a melhoria da relação custo-efetividade para um nível aceitável em cada jurisdição do Canadá, de acordo com um combinação do preço ou uma estruturação do custo (43-49).

Não foram encontrados guidelines na agência CADTH sobre a recomendação do pembrolizumabe como tratamento de primeira linha, somente recomendação para a população virgem de tratamento com ipilimumabe, com falha no tratamento de ipilimumabe e com falha na terapia alvo com inibidores BRAF (50).



Quadro 8 Recomendações da agência CADTH para o tratamento do melanoma avançado.

Intervenções	Recomendação CADTH (ano)	Referências (43-49)
Terapia-alvo isolada		
Vemurafenibe	Sim (2012)	CADTH, 2012
Dabrafenibe	Sim (2013)	CADTH, 2013
Terapia-alvo combinada		
Vemurafenibe/cobimetinibe	Sim (2016)	CADTH, 2016a
Dabrafenibe/trametinibe	Sim (2015)	CADTH, 2015a
Imunoterapia isolada		
Ipilimumabe	Sim (2014)	CADTH, 2014
Nivolumabe	Sim (2016)	CADTH, 2016b
Imunoterapia combinada		
Nivolumabe/ipilimumabe	Sim (2017)	CADTH, 2017

A agência *Scottish Medicines Consortium* avaliou os medicamentos para o tratamento do melanoma avançado e a recomendação sobre a incorporação no sistema de saúde escocês está apresentado no Quadro 9 (51-58).

Quadro 9 Recomendações da agência *Scottish Medicines Consortium* para o tratamento do melanoma avançado.

Intervenções	Recomendação <i>Scottish Medicines Consortium</i> (ano)	Observação	Referências (51-58)
Terapia-alvo isolada			
Vemurafenibe	Sim (2013)	Restrito para uso em tratamento de primeira linha	<i>Scottish Medicines Consortium</i> , 2013
Dabrafenibe	Sim (2015)		<i>Scottish Medicines Consortium</i> , 2015a
Terapia-alvo combinada			
Dabrafenibe/trametinibe	Sim (2016)	Restrito para uso em tratamento de primeira linha	<i>Scottish Medicines Consortium</i> , 2016b
Vemurafenibe/cobimetinibe	Não (2016)	O fabricante não solicitou incorporação	<i>Scottish Medicines Consortium</i> , 2016a
Imunoterapia isolada			
Ipilimumabe	Sim (2014)	Restrito para uso em tratamento de primeira linha	<i>Scottish Medicines Consortium</i> , 2014
Nivolumabe	Sim (2016)	Restrito para uso em pacientes que não foram tratados com ipilimumabe	<i>Scottish Medicines Consortium</i> , 2016c
Pembrolizumabe	Sim (2015)		<i>Scottish Medicines Consortium</i> , 2015b
Imunoterapia combinada			



Nivolumabe/ipilimumabe

Sim (2016)

Restrito para uso em
tratamento de primeira linha

Scottish Medicines
Consortium, 2016c

8. AVALIAÇÃO CRÍTICA DO RELATÓRIO SOBRE O OPDIVO®

O documento submetido pela Bristol-Meyers Squibb Farmacêutica Ltda intitulado “Evidências científicas e Avaliação Econômica de OPDIVO® (nivolumabe) em monoterapia no tratamento de primeira linha do melanoma metastático (irressecável ou metastático) no Sistema Único de Saúde” foi analisado e comparado aos resultados reportados anteriormente no presente relatório.

8.1 Evidências clínicas apresentadas pelo demandante

Para busca e seleção das evidências de eficácia e segurança, o demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa com estruturação correspondente do acrônimo PICO:

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

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

I – OPDIVO®.

C – Qualquer quimioterapia ou imunoterapia.

O – Eficácia e segurança.

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

Com base na pergunta PICO estruturada, o demandante conduziu uma busca em 20/05/2019 nas bases MEDLINE viaPubmed, EMBASE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e The Cochrane Library. Os estudos foram selecionados conforme os seguintes critérios:

Inclusão

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



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.

Um total de 463 referências foram recuperadas pelas buscas e, após exclusão das duplicatas, foi realizada a avaliação de 394 títulos e resumos, seguidos de 26 textos completos para a seleção final de seis publicações, sendo duas referentes ao ECR Checkmate 066 (21, 59) e quatro referentes ao ECR Checkmate 067 (28, 60-62).

O risco de viés dos estudos foi avaliado pelo demandante por meio da Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane para Estudos Randomizados, porém sem especificação sobre a versão utilizada. Ambos os estudos foram avaliados com baixo risco de viés nos domínios de geração da sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho e relato de desfecho seletivo, enquanto alto risco para outros vieses. Na avaliação GRADE, a qualidade do corpo da evidência foi classificada como moderada, considerando que os ECR foram patrocinados pela empresa fabricante do medicamento.

O estudo Checkmate 066 foi um ECR duplo-cego que avaliou a eficácia e a segurança do nivolumabe em comparação à dacarbazina para tratamento do melanoma irressecável e metastático em 418 pacientes de centros da Europa, Israel, Austrália, Canadá e América do Sul (21). O nivolumabe apresentou HR para SLP de 0,43 (IC95% 0,34-0,56) em relação à dacarbazina com mediana de 5,1 meses (IC95% 3,5-10,8) *versus* 2,2 meses (IC 95% 2,1-2,4), respectivamente. O HR para SG do nivolumabe em comparação à dacarbazina foi de 0,42 (IC99% 0,25-0,73) com taxa de sobrevivência em um ano de 72,9% (IC95% 65,5-78,9%) e 42,1% (IC95% 33-50,9%), respectivamente. Na análise de subgrupo, o maior benefício do nivolumabe para SG foi observado independentemente da presença de marcador tumoral PD-L1. A incidência de eventos adversos em qualquer grau foi semelhante (74,3% para nivolumabe e 75,6% para dacarbazina), porém menor para eventos adversos graus 3 ou 4 no grupo do nivolumabe do que no grupo da dacarbazina (11,7% vs. 17,6%, respectivamente). Nenhuma morte foi atribuída aos medicamentos estudados e os eventos adversos mais comuns relacionados ao nivolumabe foram fadiga (19,9%), prurido (17%) e náuseas (16,5%).



O estudo Checkmate 067 foi um ECR duplo-cego que comparou eficácia e segurança de três braços de tratamento para melanoma irresssecável e metastático: nivolumabe isolado, nivolumabe associado ao ipilimumabe e ipilimumabe isolado. O estudo incluiu 945 pacientes de centros da Europa, Israel, Austrália, Nova Zelândia e América do Sul (60). A SLP foi de 11,5 meses (IC95% 8,9-16,7) com nivolumabe associado ao ipilimumabe, 6,9 meses (IC95% 4,3-9,5) com nivolumabe e 2,9 meses (IC95% 2,8-3,4) com ipilimumabe. Em pacientes com expressão positiva de PD-L1, esse valor foi 14 meses nos dois grupos de nivolumabe, enquanto 11,2 meses (IC95% 8-não atingido) com nivolumabe associado ao ipilimumabe e 5,3 meses (IC95% 2,8-7,1) em pacientes com expressão negativa de PD-L1 (61). No seguimento de 36 meses, a taxa de sobrevivida foi 58% (mediana não atingida) com nivolumabe associado ao ipilimumabe, 52% (mediana de 37,6 meses) com nivolumabe e 34% (mediana 19,9 meses) com ipilimumabe (28). No seguimento de 48 meses, o HR para SG foi de 0,54 (IC95% 0,44-0,67) para nivolumabe associado ao ipilimumabe (mediana não alcançada; IC95% 38,2-não atingida) e de 0,65 (IC95% 0,53-0,79) para nivolumabe isolado (mediana 36,9 meses; IC95%28,3-não atingida), ambos em comparação ao ipilimumabe isolado (mediana 19,9 meses; IC95% 16,9-24,6). Eventos adversos graus 3-4 foram relatados em 59% dos pacientes em uso de nivolumabe associado ao ipilimumabe, 22% naqueles que receberam nivolumabe e 28% naqueles em uso de ipilimumabe. Eventos adversos grau 3 mais comuns foram diarreia para nivolumabe associado ao ipilimumabe (9%) e para nivolumabe (3%) e colite para ipilimumabe (7%), enquanto aumento da lipase sérica foi o evento grau 4 mais comum nos três braços (4,8%, 3,2% e 1,3%, respectivamente). Quatro mortes foram relacionadas aos tratamentos: duas no grupo do nivolumabe associado ao ipilimumabe (cardiomiopatia e necrose hepática), uma no grupo do nivolumabe (neutropenia) e uma no grupo do ipilimumabe (perfuração intestinal) (61,62).

8.2 Evidências econômicas apresentadas pelo demandante

O relatório incluiu uma avaliação econômica de custo-efetividade e um modelo de impacto orçamentário. A tabela asseguir apresenta uma avaliação breve e sistemática da qualidade do estudo realizado.

Quadro 10 Avaliação do estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado. Consistente com o caráter da doença



2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Nivolumabe vs Dacarbazina	Adequado. Comparador disponível no SUS.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com melanoma irresssecável ou metastático independente da mutação BRAF	Adequado. Consistente com a proposta apresentada.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida	Adequado. Principal desfecho avaliado pelos estudos.
5. Horizonte temporal	A vida toda (30 anos)	Adequado. Consistente com a progressão da doença.
6. Taxa de desconto	5%	Adequado. Consistente com as Diretrizes para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
7. Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado. Consistente com as Diretrizes para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
8. Medidas da efetividade	Anos de vida	Adequado.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não houve desfechos baseados em preferências	Adequado.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo diretos médicos, incluindo medicamentos, monitoramento e eventos adversos.	Inadequado. Não especificou motivos para inserir custo na morte, e no evento progressão. Não há fontes apresentadas para esses dados.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
12. Método de modelagem	Modelo de sobrevida particionado.	Adequado. Consistente com o caráter da doença.
13. Pressupostos do modelo	O modelo tem três estados: (a) Livre de Progressão, (b) Progressão e Morte (c)	Adequado. Consistente com os estudos apresentados
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística (Diagrama de Tornado) e Probabilística (Gráfico de dispersão)	Indadequado. Diagrama de Tornado não incluiu variáveis importantes como custo do medicamento. O Brasil não tem limiar de



		disposição a pagar, faltando a construção de uma curva de aceitabilidade.
--	--	---

8.2.1 Metodologia

Na avaliação econômica de custo-efetividade, o demandante apresentou um modelo que considerou 3 estados de saúde (1- pré-progressão, 2- pós-progressão e morte). Os pacientes são atribuídos a cada um dos três estados de saúde mutuamente exclusivos baseados nas probabilidades de sobrevida livre de progressão, sobrevida global através de uma abordagem de sobrevida particionada como mostra o gráfico a seguir.

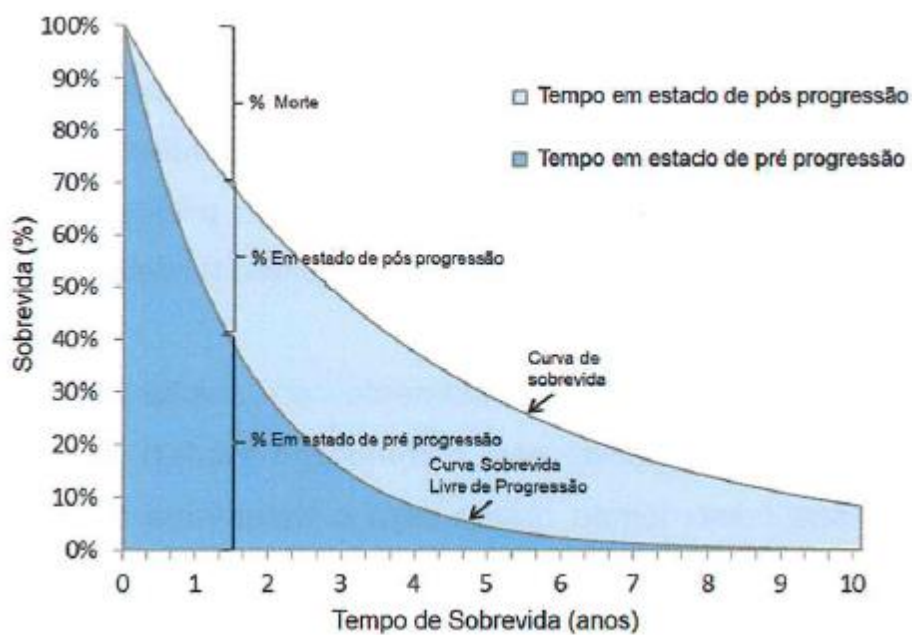


Figura 9 Modelo de três estados com uma abordagem de sobrevida particionada

As curvas foram extrapoladas utilizando uma função paramétrica de Gompertz, uma vez que esse função apresentou menores valores segundo critérios de informação de Akaike e bayesiano de Schwarz . As extrapolações das curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global respectivamente podem ser observadas a seguir.

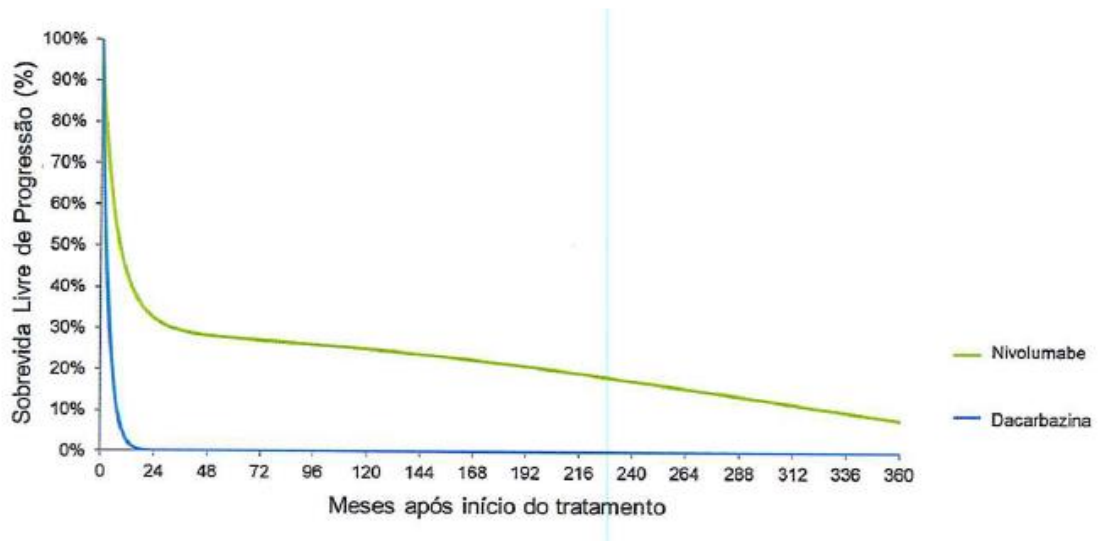


Figura 10 Curva de Kaplan Meier de sobrevida livre de progressão

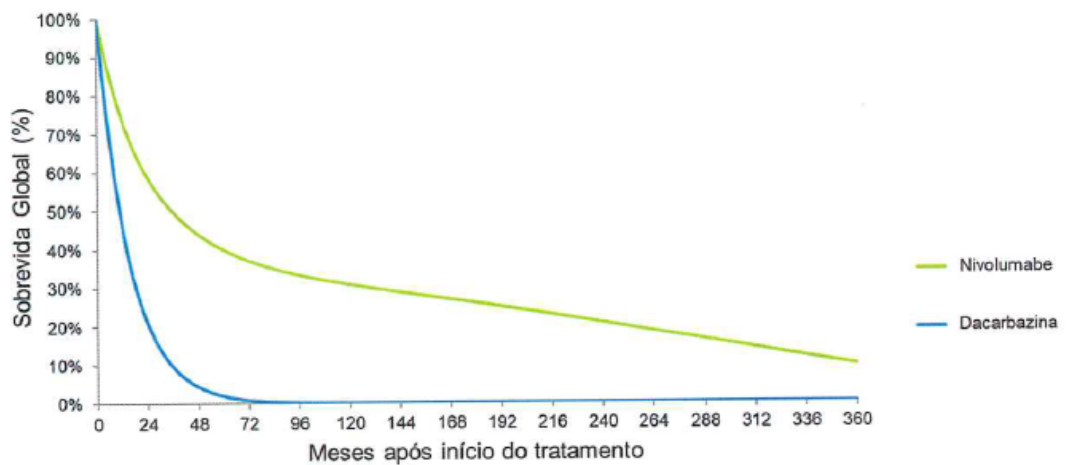


Figura 11 Curva de Kaplan Meier de sobrevida global

O demandante realizou análise de sensibilidade determinística delimitando valores máximos e mínimos para cada parâmetro, com o objetivo de avaliar o impacto de cada variável na razão de custo-efetividade incremental. A análise probabilística foi constituída de 1.000 simulações onde os valores dos parâmetros eram sorteados segundo distribuições inseridas no modelo.

Foram incluídos custos médicos diretos na análise, respectivos a aquisição de medicamentos, monitoramento do paciente e manejo de eventos adversos através de uma abordagem de micro-custeio. Não foi informado o método para a coleta nem fonte de informações sobre o uso de recursos para cada intervenção. Para custear os recursos foram



utilizados a tabela Simpro Hospitalar, SIGTAP, Tabnet, e BPS. Para os medicamentos foram utilizados o preço unitário de cada produto e a posologia descrita na bula, considerando um paciente com peso médio de 67kg e altura de 1,73m.

Tabela 14 Preço 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 15 Custos mensais por estado de saúde

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

Tabela 16 Custo por evento

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

Os eventos adversos no estudo foram de graus 3 e 4 e foram considerados custos relacionados como hospitalizações, honorários, exames e procedimentos. Os custos com tratamentos subsequentes foram desconsiderados pois não há dados publicados sobre o correto sequenciamento dos tratamentos disponíveis.



Tabela 17 Frequência de eventos adversos

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



Glomerulonefrite	0%	0%
Fontes:	CA209-067	CA209-066 CSR, DBL 4 Aug 14

Tabela 18 Custo do manejo dos eventos adversos

Evento	Custo (R\$) por evento adverso
Febre	172,66
Mialgia/Dor	535,44
Reação cutânea	50,39
Fadiga	35,99
Diarréia	406,03
Náusea/Vômito	383,67
Colite	533,30
Dispneia	109,5
Anemia	606,78
Trombocitopenia	67,95
Neutropenia	304,85

8.2.2 Resultados

Apesar do Brasil não recomendar um limiar formal de custo-efetividade na sua Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, o demandante fez sua análise considerando o valor de três vezes o PIB per capita como o possível limiar, porém para o desfecho de anos de vida ganhos.

O braço do nivolumabe na análise acumulou uma sobrevida de 5,57 anos com um custo total de R\$334.571,14. A dacarbazina acumulou 1,2 anos com um custo total de R\$8.902,24.

Tabela 19 Resultados da análise de custo-efetividade do nivolumabe

	Nivolumabe	Dacarbazina	Incremental	ICER
Anos de vida	5,57	1,20	4,37	74.578,04/ano de vida ganho
Custo(R\$)	334.571,14	8.902,24	325.668,9	



O demandante afirma que diante do limiar que ele propôs o medicamento seria custo-efetivo. O diagrama de tornado apresentado mostra a taxa de desconto como a variável que mais impactou o modelo. A análise probabilística mostra que 95,9% das simulações se situaram abaixo do limiar proposto de três vezes o PIB per capita/ano de vida salvo. O PIB per capita do Brasil em 2018 é de R\$ 32.747,00. O limiar proposto foi de R\$ 98.241,00.

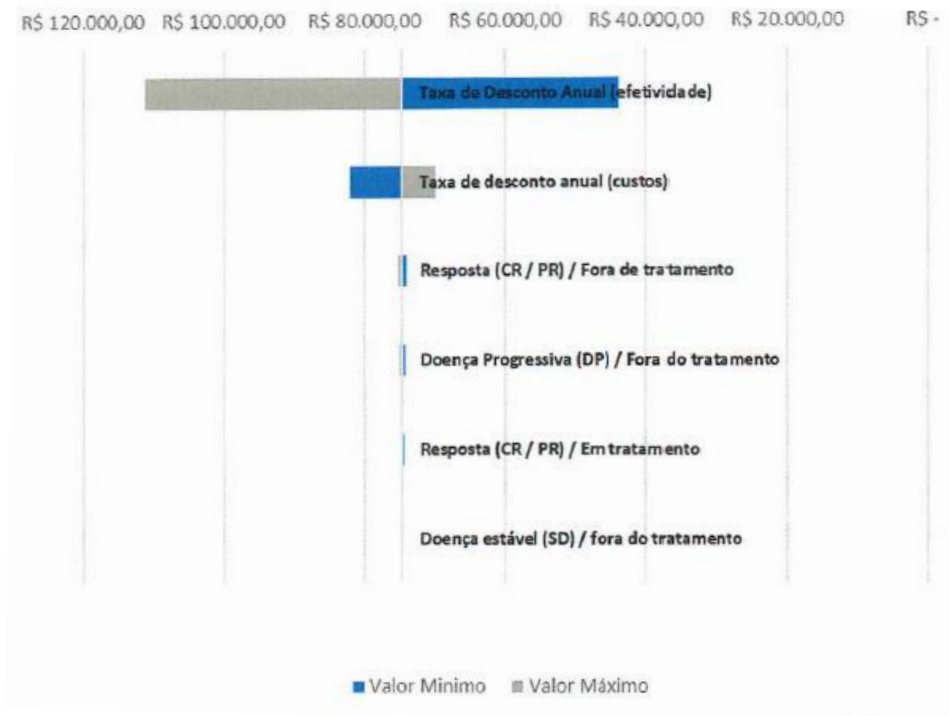


Figura 12 Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada do nivolumabe

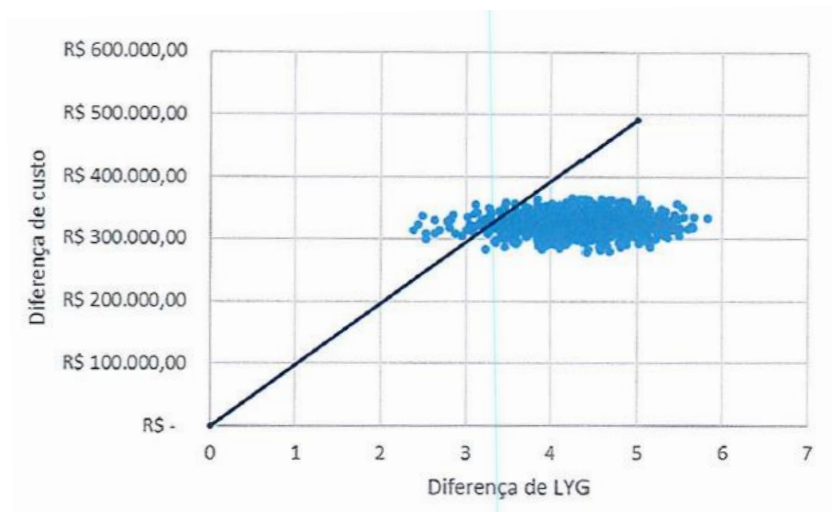


Figura 13 Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística



O demandante afirma que a análise de sensibilidade demonstra a robustez e confiabilidade e a confiabilidade dos resultados, porém variáveis de custo como custo do tratamento com nivolumabe parecem ter ficado de fora da avaliação no Diagrama de Tornado. A Diretriz de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde recomenda idealmente realizar a análise univariada em todos os parâmetros do modelo. O Brasil não possui um limiar de disposição a pagar formal, nesse caso uma curva de aceitabilidade comparando o ICER com diferentes limiares é uma análise de sensibilidade recomendável, mas não foi apresentada pelo demandante.

8.3 Impacto orçamentário

8.3.1 Metodologia

O demandante realizou uma estimativa de impacto orçamentário com horizonte temporal de 5 anos e não foi aplicada taxa de desconto. Os parâmetros utilizados foram tempo médio de tratamento, custo da medicação e o tamanho da população alvo.

Para estimar a população alvo o demandante utilizou dados do data SUS entre 2014 e 2018 referente a CID-10 C43 e o procedimento quimioterapia do melanoma maligno avançado. Foram identificados 917 pacientes tratados com melanoma maligno avançado em 2018. Uma tendência de queda de procedimentos entre 2014 e 2018 foi observada, que acreditou-se ser revertida após a incorporação da tecnologia. Para confirmar esse dado pela via epidemiológica, o demandante considerou as estimativas de incidência do melanoma no Brasil, levando em conta aqueles que estariam em estado avançado (46,7%) e aqueles que seriam atendidos exclusivamente pelo SUS (77,3%). Uma taxa de diagnóstico então foi estimada em 40% para aproximar a estimativa epidemiológica de 2.295 pacientes da aferida que era 917. Essa taxa foi crescente anualmente em 5% após o terceiro ano de incorporação. O demandante não apresentou evidências para essa taxa.

Foi estimado que 95% dos pacientes seriam tratados com nivolumabe imediatamente a sua incorporação dado o seu benefício em relação a dacarbazina e apenas 5% dos pacientes se manteriam no tratamento padrão devido a efeitos colaterais e intolerância ao nivolumabe.

Tabela 20 Cálculo do número de pacientes para a análise de impacto orçamentário - Cenário Base



Variável	%	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
A 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
B População com 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%
F População total a ser tratada (BRASIL, Ministério da Saúde, DATASUS, 2019 a; Projeção BMS)	-	917	917	917	917	1.048	1.172	1.298
G Market share de nivolumabe	95%	-	-	871	871	995	1.114	1.233
H Market share de dacarbazina	5%	-	-	46	46	52	59	65

Tabela 21 Cálculo do número de pacientes para a análise de impacto orçamentário - Cenário conservador

Variável	%	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
A 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
B População com 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%
F População total a ser tratada (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



Tabela 22 Cálculo do número de pacientes para a análise de impacto orçamentário - Cenário agressivo

Variável	%	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
A População total brasileira (IBGE. 2018)		208.494.900	210.147.125	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.289	217.684.462
B População com 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%	47%	55%	62%
F População total a ser tratada (BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS, 2019 a; Projeção BMS)	-	917	917	917	917	1.098	1.282	1.467
G Market share de nivolumabe	97%	-	-	889	889	1.065	1.243	1.423
H Market share de dacarbazina	3%	-	-	28	28	33	38	44

Os custos unitários dos medicamentos são os mesmos utilizados na análise de custo-efetividade, sendo R\$109,26 para a dacarbazina e R\$12.108,17 para o nivolumabe. A quantidade de doses médias recebidas com o tempo médio de tratamento foram estimados através da sobrevida livre de progressão do estudo CheckMate 066 e a quantidade máxima de doses por ano, segundo posologia descrita na bula.

Para o cenário base, foi calculada a média entre o tempo de sobrevida livre de progressão transformado em doses e a quantidade máxima de doses permitidas em um ano de tratamento conforme a posologia. Cada paciente do nivolumabe irá receber 18,5 doses e cada paciente da dacarbazina irá receber 10,26 doses (Tabela 24).

Tabela 23 numero 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=	(Núm. de doses SLP + Núm. máx. doses)	
	2	
Média Aritmética	10,26	18,5



O cenário conservador considerou que o paciente ficou em tratamento pelo período em que permaneceu livre de progressão. Segundo o estudo CheckMate 066 esse período foi de 5,1 meses (10,9 doses) para o nivolumabe e 2,2 meses (3,14 doses) para a dacarbazina. O cenário agressivo considerou que o paciente permaneceu em tratamento ao longo de todo ano, representando um total de 26 doses (12 meses) para o nivolumabe e 17 doses (12 meses) para a dacarbazina.

O resultado do estudo estimou um impacto orçamentário anual médio de 226 milhões de reais, com um acumulado de 1,1 bilhão de reais em 5 anos. Para o cenário alternativo e agressivo, o custo acumulado foi estimado em 656 milhões e 1,7 bilhões respectivamente.

Tabela 24 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

Tabela 25 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



8.4 Avaliação do estudo apresentado pelo demandante

Para avaliação das evidências clínicas, o demandante descreve a realização de uma revisão sistemática, entretanto vale ressaltar que não foram mencionados aspectos metodológicos de uma revisão sistemática como, por exemplo, processo de seleção das publicações e extração dos dados em dupla, caracterizando o estudo como uma revisão rápida. De qualquer forma, os ensaios clínicos pivotais do nivolumabe foram incluídos na avaliação.

Apesar da pergunta de pesquisa e estruturação PICO contemplarem qualquer quimioterapia ou imunoterapia como comparadores à intervenção (nivolumabe) e a busca ter sido realizada para recuperar também revisões sistemáticas, os critérios de seleção foram definidos de forma a restringir a inclusão de publicações relacionadas somente a ensaios clínicos randomizados com comparação direta com o nivolumabe em monoterapia. Assim, apenas os dados de dois ensaios clínicos foram reportados no relatório, Checkmate 066 e Checkmate 067 que compararam, respectivamente, nivolumabe com a dacarbazina e nivolumabe isolado com ipilimumabe isolado e também com nivolumabe associado ao ipilimumabe. Assim, na ausência de ensaio clínico randomizado comparando o nivolumabe diretamente com outra imunoterapia anti-PD-1 atualmente comercializada no Brasil (pembrolizumabe), tal comparação não foi abordada pelo demandante.

Entretanto, ao se considerar a perspectiva do Ministério da Saúde como fonte financiadora do SUS, uma avaliação contemplando todas as possibilidades terapêuticas sistêmicas disponíveis no Brasil para o tratamento do melanoma irressecável e metastático é capaz de fornecer maior valor para uma tomada de decisão. Desta forma, o presente relatório foi elaborado buscando essa perspectiva mais ampla ao avaliar as terapias-alvo isoladas e combinadas e as imunoterapias isoladas e combinadas em comparação à terapia padrão atual com dacarbazina.

Para a avaliação econômica o demandante constrói um modelo com abordagem de sobrevida sobrevida particionada. Para o levantamento de custos diretos médicos ele descreve utilizar o método de micro-custeio. No entanto apesar de descrever as bases usadas como fontes de preços dos procedimentos, não há relatos das fontes de informação para a utilização de recursos para os custos relacionados aos estados de saúde e os eventos adversos. Valores de custos relacionados a morte e ao evento da progressão da doença também não são justificados.

Na análise de sensibilidade determinística, apesar da construção de um Diagrama de Tornado, poucas variáveis do modelo foram avaliadas e parâmetros como o custo do



medicamento ficaram de fora da análise. Na análise multivariada, uma curva de aceitabilidade seria recomendável já que o Brasil não possui um limiar formal de disposição a pagar, apesar de o demandante sugerir um valor de três vezes o PIB per capita por ano de vida salvo.

A análise de impacto orçamentário foi realizada com um horizonte temporal de 5 anos. Uma taxa de diagnóstico de 40% foi utilizada mas sua fonte de informação não foi apresentada. Apesar da investigação com a estimativa epidemiológica o valor utilizado para a estimativa de pacientes é similar ao encontrado nas bases de dados do DATASUS para os procedimentos relacionados ao melanoma avançado em 2018. Esses valores podem estar subestimados, principalmente porque bases administrativas tendem a ter uma consolidação defasada dos dados por conta do envio dos arquivos relativos aos procedimentos executados. Isso pode explicar a queda de procedimentos nos últimos dois anos (2017 e 2018) avaliados pelo demandante. Utilizar a estimativa epidemiológica sem a taxa de diagnóstico seria o mais recomendável.

8.5 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) em todos os tipos de mutação e que apresentaram resposta inadequada ao tratamento prévio. Utilizou-se o termo “melanoma”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foi considerado o medicamento nivolumabe, avaliado neste relatório.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) e U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectou-se uma tecnologia potencial para o tratamento de pacientes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) em todos os tipos de mutação e que apresentaram resposta inadequada ao tratamento prévio (Quadro xxx).



Quadro 11 – Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) em todos os tipos de mutação e que apresentaram resposta inadequada ao tratamento prévio.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação clínica
Talimogene laherparepvec	Estimulador do gene CSF2	Subcutânea	Fase 3 ^a	ANVISA Sem registro EMA Registrado (2015) FDA Registrado (2015) Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2011)

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em:** 25/11/2019.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

^a Concluído;

Vale ressaltar que no ClinicalTrials.gov foi detectado um estudo de fase 2/3, recrutando pacientes para testar a combinação farmacêutica do nivolumabe com o relatinibe, um inibidor do gene de ativação dos linfócitos (LAG-3). A previsão de conclusão do estudo está para março de 2022.

9. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este relatório reporta a avaliação das terapias-alvo e imunoterapias, atualmente disponíveis no Brasil para tratamento do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático, em relação à quimioterapia com dacarbazina, terapia sistêmica padrão utilizada no SUS. O estudo incluiu o levantamento das evidências clínicas de eficácia e segurança das terapias e as avaliações econômicas de custo-efetividade e impacto orçamentário.

Todas as terapias-alvo e imunoterapias demonstraram superioridade, estatisticamente significativa, em relação à dacarbazina nos desfechos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, exceto dabrafenibe isolado. Para o desfecho de sobrevida livre de progressão,



as terapias combinadas produziram maior benefício em relação às terapias isoladas dentro das respectivas classes, terapia-alvo e imunoterapia. Considerando as imunoterapias, a redução do risco de progressão da doença foi de 74% (66% no pior cenário) com a combinação de nivolumabe e ipilimumabe, enquanto de 58% (47% no pior cenário) com o uso de anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) e 36% (16% no pior cenário) com o uso de anti-CTLA-4 (ipilimumabe). A associação de dacarbazina ao ipilimumabe não produziu melhores estimativas na sobrevida livre de progressão. Considerando as terapias-alvo, a redução do risco de progressão da doença foi de 78% (aproximadamente 70% no pior cenário) com o uso dos esquemas combinados, enquanto entre 60-70% (entre 54-59% no pior cenário) com o uso dos esquemas isolados.

Para o desfecho de sobrevida global, as imunoterapias apresentaram os melhores resultados em relação à dacarbazina, dentre todas alternativas, ainda que sem significância estatística: a redução do risco de morte foi de 54% (41% no pior cenário) com o uso de nivolumabe ou pembrolizumabe isolados e de 32% (7% no pior cenário) com o uso de ipilimumabe isolado. A associação de anti-PD-1 com anti-CTLA-4 (nivolumabe/ipilimumabe) demonstrou maior benefício, com uma redução do risco de morte de 67%, porém com um intervalo de confiança mais amplo e benefício no pior cenário de 23%, menor do que com o nivolumabe isolado. A associação de dacarbazina ao ipilimumabe também não produziu melhores estimativas na sobrevida global. Considerando as terapias-alvo, a redução o risco de morte foi de 20% (3% no pior cenário) com o uso de vemurafenibe e a associação de um inibidor MEK ao anti-BRAF produziu maior benefício em sobrevida, com redução do risco de morte em 44% (23% no pior cenário) com o uso de vemurafenibe/cobimetinibe e em 46% (27% no pior cenário) com dabrafenibe/trametinibe.

Com relação à evidência clínica de segurança, as revisões com metanálise em rede compararam os grupos de pacientes submetidos às terapias-alvo e imunoterapias com aqueles submetidos à quimioterapia com dacarbazina. A segurança foi avaliada quanto à ocorrência de eventos adversos classificados como grau III, grau IV e casos de óbitos nos ensaios clínicos randomizados. As classes terapêuticas que apresentaram maior risco de eventos adversos sérios graus III a IV foram: terapia-alvo isolada, terapia-alvo combinada, imunoterapia isolada com anti-CTLA4 e imunoterapia combinada, todos com risco relativo acima de 1,40. O menor risco de eventos adversos sérios foi observado para a classe de imunoterapia isolada (nivolumabe ou pembrolizumabe). Os principais eventos adversos graus III a IV foram: diarreia, fadiga, prurido, náusea, rash cutâneo, vômito, aumento de enzimas hepáticas, dor de cabeça e dispnéia. Uma morte ocorreu no grupo com ipilimumabe relacionada ao tratamento. O paciente tinha histórico



de diabetes mellitus tipo 2 e a causa da morte foi devido a parada cardíaca decorrente do desequilíbrio metabólico associado a diarreia induzida pelo ipilimumabe.

Na avaliação econômica de custo-efetividade, o ipilimumabe apresentou a menor relação de custo-efetividade incremental porém teve o menor ganho em efetividade entre as alternativas não dominadas. O nivolumabe e a sua associação com ipilimumabe aparecem em ordem crescente de valor de ICER, custo total e efetividade. As variáveis na análise de sensibilidade determinística não apresentaram alteração significativas nas resposta finais do modelo, onde o ICER não ficou abaixo de R\$ 100.000/QALY em nenhuma das simulações. Nem as incertezas avaliadas como o número de frascos do Nivolumabe e a utilidade dos pacientes usando associação Nivolumabe + Ipilimumabe com perfil desfavorável de efeitos colaterais foi capaz de reduzir o ICER a valores inferiores a R\$100.000/QALY. A análise probabilística trouxe incertezas ao colocar o Nivolumabe em dominância estendida dado os valores de custo similares ao das associações de terapia-alvo (vemurafenibe + cobimetinibe e dabrafenibe + trametinibe). No entanto é preciso ressaltar que na escolha das terapias alvo como estratégia terapêutica, apenas metade da população que possui a mutação B-RAF seria tratada com uma intervenção diferente da dacarbazina. Na curva de aceitabilidade apenas a associação nivolumabe + ipilimumabe teve a maioria das simulações custo-efetivas ao variar o limiar de custo-efetividade. Essa estratégia passa a ter maior probabilidade que a dacarbazina de ser custo-efetiva em limiares em torno de R\$322.000/QALY

Na análise de impacto orçamentário o ipilimumabe e a associação nivolumabe + ipilimumabe apresentaram o menor e o maior impacto em 5 anos, respectivamente. O modelo dinâmico buscou além de avaliar o custo dos medicamento, as consequências dos tratamentos, considerando a progressão e morte dos pacientes ao longo do horizonte temporal. A população brasileira tem média de peso de 67kg, resultando em 201 mg por dose de Nivolumabe, que tem apresentações de 200mg e 40mg o frasco. Considerar que uma parte dos pacientes ir usar apenas 2 frascos do medicamento tem potencial de reduzir as estimativas de impacto orçamentário.

A evidência clínica de eficácia e segurança mostra uma tendência de superioridade das imunoterapias e, mais especificamente, dos medicamentos anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) em relação ao medicamento anti-CTLA-4 (ipilimumabe), apesar de não se atingir uma significância estatística nas metanálises. Em relação às terapias-alvo, a imunoterapia ainda apresenta a vantagem de ser indicada a todos os pacientes com melanoma sem restrição quanto ao status de mutação genética ou expressão de biomarcador do tumor. Entretanto, o



custo do tratamento com as imunoterapias é substancialmente elevado, produzindo uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente 7,5 a 11,3 vezes o PIB per capita brasileiro. Por outro lado, uma redução de 5,5 e 8,5 vezes no custo do tratamento com ipilimumabe e nivolumabe, respectivamente, seria capaz de produzir uma razão de custo-efetividade incremental de 1 PIB per capita.

10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC presentes na 84ª reunião ordinária, no dia 05 de dezembro de 2019, avaliaram as evidências apresentadas e concluíram que todas as opções não dominadas tem eficácia superior a Dacarbazina que é o tratamento padrão realizado no SUS. Mesmo considerando o melanoma metastático uma doença rara e de final de vida e assim propondo análises a limiares de disposição a pagar superiores (3 PIB percapita), no preço atual das tecnologias, nenhuma delas foi custo-efetiva. Os membros do plenário definiram que o tema deve ser submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de qualquer terapia-alvo e imunoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma avançado não cirúrgico e metastático. O elevado custo dos tratamentos produziu uma relação de custo-efetividade e um impacto orçamentário incrementais que inviabilizam a sua incorporação.



11. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 80 p. : il.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. : il.
3. WHO. World Health Organization. Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme. Skin cancers. Disponível em: <<http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>>. Acesso em: 08 out. 2019.
4. Instituto Nacional de Câncer/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>>. Acesso em: 08 out. 2019.
5. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>. Acesso em: 08 out. 2019.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
7. Davey RJ, van der Westhuizen A, Bowden NA. Metastatic melanoma treatment: Combining old and new therapies. Crit Rev Oncol Hematol 2016; 98: 242e253.
8. Carlino MS, Haydu LE, Kakavand H, et al. Correlation of BRAF and NRAS mutation status with outcome, site of distant metastasis and response to chemotherapy in metastatic melanoma. Br J Cancer 2014; 111(2): 292e299.
9. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, Candido S, Libra M. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). Int J Oncol 2018; 52(4): 1071-1080.
10. ANVISA. Consulta de produtos [Internet]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 30 Set. 2019.



11. BRASIL. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>. Acesso em: 30 Set. 2019.
12. BRASIL. Camara de Regulação do mercado de medicamentos [Internet]. Tabela de preços da CMED. Disponível em: <portal.anvisa.gov.br/cmed>. Acesso em: 30 Set. 2019.
13. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open* 2017; 7:e014880.
14. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* 2016; 5: 210.
15. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; Issue 2. Art. No.: CD011123.
16. Zoratti M J, Devjia T, Levinea O, Thabanea L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treatment Reviews* 2019; 74: 43–48.
17. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Disponível em: <https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf>. Acesso em: 16 Out. 2019.
18. Shea B J, Reeves B C, Wells G, et al.. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.
19. Devji T, Levine O, Neupane B, Beyene J, Xie F. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced *BRAF*-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2017;3(3):366–373.
20. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received Ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1191–6.
21. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *New Engl J Med* 2015; 372: 320–30.
22. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol* 2018.



23. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1248–60.
24. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *New Engl J Med* 2015; 372: 30–9.
25. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New Engl J Med* 2011; 364: 2507–16.
26. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 444–51.
27. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381(7): 626-636.
28. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med* 2017; 377: 1345–56.
29. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381(16): 1535-1546.
30. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *New Engl J Med* 2015; 372: 2006–17.
31. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med* 2015; 372: 2521–32.
32. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(9): 1239-1251.
33. de Melo AC, Wainstein AJA, Buzaid AC, Thuler LCS. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. *Melanoma Res* 2018; 28(6): 629-636.



34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm. Acesso em: 25 Out. 2019.
35. NICE Guidance, 2015a. London: National Institute for Health and Care Excellence. Evidence-based recommendations on vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269/resources/vemurafenib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-malignant-melanoma-pdf-82600560390085>>. Acesso em: 30 out. 2019.
36. NICE Guidance, 2014a. London: National Institute for Health and Care Excellence. Evidence-based recommendations on dabrafenib (Tafinlar) for treating unresectable or metastatic melanoma in adults with a BRAF V600 mutation. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta321/resources/dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-melanoma-pdf-82602481870789>>. Acesso em: 30 out. 2019.
37. NICE Guidance, 2016a. London: National Institute for Health and Care Excellence. Evidence-based recommendations on cobimetinib (Cotellic) with vemurafenib (Zelboraf) for treating unresectable or metastatic melanoma in adults with a BRAF V600 mutation. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta414/resources/cobimetinib-in-combination-with-vemurafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-braf-v600-mutationpositive-melanoma-pdf-82604603225797>>. Acesso em: 30 out. 2019.
38. NICE Guidance, 2016b. London: National Institute for Health and Care Excellence. Evidence-based recommendations on trametinib (Mekinist) with dabrafenib (Tafinlar) for adults with unresectable or metastatic melanoma that has a BRAF V600 mutation. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/resources/trametinib-in-combination-with-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602913532101>>. Acesso em: 30 out. 2019.
39. NICE Guidance, 2014b. London: National Institute for Health and Care Excellence. Evidence-based recommendations on Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic). Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta319>>. Acesso em 30 out. 2019.



40. NICE Guidance, 2016c. London: National Institute for Health and Care Excellence. Evidence-based recommendations on nivolumab (Opdivo) for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602849706693>>. Acesso em: 30 out. 2019.
41. NICE Guidance, 2015b. London: National Institute for Health and Care Excellence. Evidence-based recommendations on pembrolizumab (Keytruda) for treating advanced melanoma in adults who have not had ipilimumab. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/resources/pembrolizumab-for-advanced-melanoma-not-previously-treated-with-ipilimumab-pdf-82602732133573>>. Acesso em: 30 out. 2019.
42. NICE Guidance, 2016d. London: National Institute for Health and Care Excellence. Evidence-based recommendations on nivolumab (Opdivo) with ipilimumab (Yervoy) for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/resources/nivolumab-in-combination-with-ipilimumab-for-treating-advanced-melanoma-pdf-82604536041157>>. Acesso em: 30 out. 2019.
43. CADTH, 2012. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: Vemurafenib (Zelboraf). Disponível em: <<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-zelboraf-adv-mel-fn-rec.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2019.
44. CADTH, 2013. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: Dabrafenibe (Tafinlar). Disponível em: <<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-tafinlar-metmla-fn-rec.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2019.
45. CADTH, 2016a. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: vemurafenib/cobimetinib. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_cobimetinib_cotellic_metmela_fn_rec.pdf>. Acesso em: 30 out. 2019.
46. CADTH, 2015a. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: dabrafenib/trametinib. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_tafinlar_mekinst_metmelanoma_fn_rec.pdf>. Acesso em: 30 out. 2019.



47. CADTH, 2014. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: ipilimumabe. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-yervoy1st-fn-rec.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2019.
48. CADTH, 2016b. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: nivolumab. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_rec.pdf>. Acesso em: 30 out. 2019.
49. CADTH, 2017. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: nivolumabe/ipilimumabe. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_rec.pdf>. Acesso em: 30 out. 2019.
50. CADTH, 2015b. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: pembrolizumab. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_mm_fn_rec.pdf>. Acesso em: 30 out. 2019.
51. Scottish Medicines Consortium, 2016a. Statement of Advice: vemurafenib + cobimetinib <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1493/cobimetinib_cotellic_non_sub_final_august_2016_for_website.pdf>. Acesso em: 31 out. 2019.
52. Scottish Medicines Consortium, 2013. Statement of Advice: vemurafenib <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2474/vemurafenib__zelboraf__resubmission_final_nov_2013_for_website.pdf>. Acesso em: 31 out. 2019.
53. Scottish Medicines Consortium, 2016b. Statement of Advice: Dabrafenibe/trametinibe. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2428/trametinib_0_5mg_and_2mg_mekinist_final_august_2016_amended_020916_for_website.pdf>. Acesso em: 31 out. 2019.
54. Scottish Medicines Consortium, 2015a. Statement of Advice: Dabrafenibe. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1509/dabrafenib_tafinlar_final_february_2015_amended_040315_for_website.pdf>. Acesso em: 31 out. 2019.
55. Scottish Medicines Consortium, 2014. Statement of Advice: Ipilimumabe Disponível em:



<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1870/ipilimumab_yervoy_final_oct_2014_ amended_241014_for_website.pdf>. Acesso em: 31 out. 2019.

56. Scottish Medicines Consortium, 2016c. Statement of Advice: Nivolumabe. Disponível em:

<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2046/nivolumab_opdivo_melanoma_resub_final_july_2016_amended_040816_for_website.pdf>. Acesso em: 31 out. 2019.

57. Scottish Medicines Consortium, 2015b. Statement of Advice: Pembrolizumabe. Disponível em:

<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2139/pembrolizumab_keytruda_final_october_2015_smc1086_for_website.pdf>. Acesso em: 31 out. 2019.

58. Scottish Medicines Consortium, 2016c. Statement of Advice: nivolumabe/ipilimumabe. Disponível em:

<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2048/nivolumab_opdivo_final_oct_2016_ amended_011116_for_website.pdf>. Disponível em: 31 out. 2019.

59. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, 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* 2016; 27(10): 1940-6.

60. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34.

61. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, 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* 2018; 19(11): 1480-1492.

62. McDermott DF, Shah R, Gupte-Singh K, Sabater J, Luo L, 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* 2019; 28(1): 109-119.

63. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358–65.

64. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014 March ; 15(3): 323–332.



65. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2012a;367:107-14.
66. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2012b November; 367(18): 1694–1703.
67. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867-76.
68. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 908–18.
69. Weber JS, D’Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375–84
70. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 July 02; 373(1): 23–34.
71. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.



12. ANEXOS

Anexo 1 . Termos e estratégias de busca utilizadas, segundo a base de dados consultada.

BASE ELETRÔNICA	ESTRATÉGIA DE BUSCA
MEDLINE (via Pubmed)	<p>((((Melanoma[mh] OR Melanoma*[tiab]) AND (Vemurafenib[tiab] OR dabrafenib[tiab] OR cobimetinib[tiab] OR trametinib[tiab] OR pembrolizumab[tiab] OR nivolumab[tiab] OR ipilimumab[tiab] OR Multiple treatment[tiab] OR immunotherapy[mh] OR immunotherapy[tiab] OR Antibodies, Monoclonal[mh] OR monoclonal antibod*[tiab] OR Molecular Targeted Therapy[mh] OR Molecular Targeted Therapy[tiab] OR Programmed Cell Death 1 Receptor[mh] OR Programmed Cell Death 1 Receptor[tiab] OR PD-1[tiab] OR Proto-Oncogene Proteins B-raf[mh] OR B-raf[tiab] OR CTLA-4 Antigen[mh] OR CTLA-4[tiab] OR Mitogen-Activated Protein Kinases[mh] OR "Mitogen-Activated Protein Kinases"[tiab] OR MAP Kinase Kinase Kinases[mh] OR MAP Kinase[tiab] OR Antineoplastic Agents[mh] OR Antineoplas*[tiab] OR anti cancer drug*[tiab] OR new drug*[tiab] OR new treatment*[tiab] OR new therap*[tiab] OR multiple treatment*[tiab] OR multiple therap*[tiab] OR combined therap*[tiab] OR Dacarbazina[tiab] OR placebo[mh] OR placebo[tiab])) AND (Survival[mh] OR Survival Analysis[mh] OR Survival Rate[mh] OR Disease-Free Survival[mh] OR Progression-Free Survival[mh] OR Surviv*[tiab] OR Long Term Adverse Effects[mh] OR Adverse Effects[sh] OR Adverse effect*[tiab] OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions[mh] OR Adverse reaction*[tiab] OR Side effect*[tiab] OR Side reaction*[tiab])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT])))</p>
Cochrane Library	<p>(melanoma):ti,ab,kw AND (Vemurafenib OR dabrafenib OR cobimetinib OR trametinib OR pembrolizumab OR nivolumab OR ipilimumab OR "Multiple treatment" OR immunotherapy OR monoclonal antibod* OR "Molecular Targeted Therapy" OR "Programmed Cell Death 1 Receptor" OR PD-1 OR "Proto-Oncogene Proteins B-raf" OR B-raf OR "CTLA-4 Antigen" OR CTLA-4 OR "Mitogen-Activated Protein Kinases" OR "MAP Kinase Kinase Kinases" OR "MAP Kinase" OR "Antineoplastic Agents" OR Antineoplas* OR anti cancer drug* OR new drug* OR new treatment* OR new therap* OR multiple treatment* OR multiple therap* OR combined therap* OR Dacarbazina OR placebo):ti,ab,kw AND (Survival OR "Survival Analysis" OR "Survival Rate" OR "Disease-Free Survival" OR "Progression-Free Survival" OR Surviv* OR "Long Term Adverse Effects" OR Adverse effect* OR Adverse reaction* OR Side effect* OR Side reaction*):ti,ab,kw</p>
CRD	<p>Melanoma AND Molecular Targeted Therapy OR Immunotherapy</p>
Lilacs	<p>(tw:(melanoma OR melanoma*)) AND (tw:(Vemurafenib OR dabrafenib OR cobimetinib OR trametinib OR pembrolizumab OR nivolumab OR ipilimumab OR Multiple treatment* OR immunotherapy OR "Antibodies, Monoclonal" OR monoclonal antibod* OR "Molecular Targeted Therapy" OR "Programmed Cell Death 1 Receptor" OR "PD-1" OR "Proto-Oncogene</p>



Proteins B-raf" OR "B-raf" OR "CTLA-4 Antigen" OR "CTLA-4" OR "Mitogen-Activated Protein Kinases" OR "MAP Kinase Kinase Kinases" OR "MAP Kinase" OR "Antineoplastic Agents" OR Antineoplas* OR anti cancer drug* OR new drug* OR new treatment* OR new therap* OR imunoterapia OR "anticorpos monoclonais" OR "terapia molecular direcionada" OR "receptor de morte celular programada 1" OR "Proteinas Proto-Oncogenicas B-raf" OR "Proteínas Quinases Ativadas por Mitógeno" OR "agentes antineoplasicos" OR antineoplasicos OR "drogas anticancer" OR "novas drogas" OR "novos tratamentos" OR "novas terapias" OR imunoterapia OR "anticuerpos monoclonales" OR "terapia molecular dirigida" OR "receptor de muerte celular programada 1" OR "Proteinas protooncogenicas B-raf" OR "Proteinas quinases activadas por mitogenos" OR "agentes antineoplasicos" OR "nuevos medicamentos" OR "nuevos tratamientos" OR "nuevas terapias" OR "multiple treatment" OR "tratamiento multiplo" OR "tratamiento multiplo" OR "multiple therapy" OR "terapia multipla" OR "combined therapy" OR "terapia combinada" OR Dacarbazina OR placebo)) AND (tw:(Survival OR "Survival Analysis" OR "Survival Rate" OR "Disease-Free Survival" OR "Progression-Free Survival" OR Surviv* OR "Long Term Adverse Effects" OR "Adverse Effects" OR Adverse effect* OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR Adverse reaction* OR Side effect* OR Side reaction* OR Sobrevivencia OR sobrevida OR "Efeitos Adversos" OR "Efeito Adverso" OR "Efeitos Colaterais" OR "Reacao adversa" OR "Efeito colateral" OR Reacao colateral* OR Supervivencia OR "Efectos adversos" OR "Efectos secundarios" OR "Reaccion adversa" OR "Efecto secundario" OR Reaccion lateral*)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS")) AND (instance:"regional")



Anexo 2 . Avaliação do risco de viés das RS selecionadas com a ferramenta AMSTAR-2.

Dimensões / perguntas	Estudos		
	Zoratti 2019 (Devji 2017)	Pike 2017	Pasquali 2018
Classificação da qualidade	MODERADA	MODERADA	ALTA
1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
População	Sim	Sim	Sim
Intervenção	Sim	Sim	Sim
Grupo comparador	Sim	Sim	Sim
Desfecho	Sim	Sim	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	Não	Sim	Sim
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim
Explicação para incluir apenas ECRs	Sim	Sim	Sim
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	Parcialmente sim	Parcialmente Sim	Parcialmente sim
Pesquisou pelo menos 2 bases de dados (relevantes para a questão de pesquisa)	Sim	Sim	Sim
Palavra-chave fornecida e/ou estratégia de busca	Sim	Sim	Sim
Restrições de publicação justificadas (por exemplo, idioma)	Sim	Sim	Sim
Procurou nas listas de referência/bibliografias dos estudos incluídos	Sim	Sim	Sim
Buscou registros de pesquisa/estudo	Sim	Sim	Sim
Especialistas em conteúdo na área incluídos/consultados	Sim	Não	Não informado
Quando relevante, pesquisou literatura cinza	Não	Sim	Sim



Busca realizada dentro de 24 meses da conclusão da revisão	Sim	Sim	Sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em dupla?	Sim	Sim	Sim
Pelo menos dois revisores concordaram independentemente na seleção de estudos elegíveis e alcançaram consenso sobre quais estudos incluir	Sim	Sim	Sim
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em dupla?	Sim	Não	Sim
Pelo menos dois revisores alcançaram consenso sobre quais dados extrair dos estudos incluídos	Sim	Sim	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não	Sim	Sim
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Parcialmente sim	Sim	Sim
Populações descritas	Sim	Sim	Sim
Intervenções descritas	Sim	Sim	Sim
Comparadores descritos	Sim	Sim	Sim
Desfechos descritos	Sim	Sim	Sim
Desenhos de estudo descritos	Sim	Sim	Sim
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Sim	Sim
RCT	Sim	Sim	Sim
Alocação não sigilosa e	Sim	Sim	Sim
Falta de cegamento dos pacientes e avaliadores na avaliação dos resultados (desnecessário para resultados objetivos, como mortalidade por todas as causas)	Sim	Sim	Sim
Sequência de alocação que não era verdadeiramente aleatória e	Sim	Sim	Sim
Seleção do resultado relatado dentre várias medidas ou análises de um desfecho específico	Sim	Sim	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não	Sim	Sim
11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	Sim	Sim	Sim
RCT	Sim	Sim	Sim



Os autores justificaram combinar os dados em uma metanálise	Sim	Sim	Sim
E eles usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados do estudo e ajustada para heterogeneidade, se presente.	Sim	Sim	Sim
E investigou as causas de qualquer heterogeneidade	Sim	Sim	Sim
12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Não	Sim
Incluiu apenas ensaios clínicos randomizados com baixo risco de viés	Sim	Não	Não
13. Os autores da revisão foram responsáveis pelo RoB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
Incluiu apenas ensaios clínicos randomizados com baixo risco de viés	Sim	Sim	Não
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
Não houve heterogeneidade significativa nos resultados	Sim	Sim	Sim
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não	Não	Sim
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	Sim	Sim	Sim
Os autores relataram não haver interesses concorrentes	Sim	Sim	Sim

Ferramenta AMSTAR-2 traduzida pelos metodologistas a partir da referência de Shea et al., 2017.



Anexo 3 . Principais tipos de eventos adversos relatados entre as classes terapêuticas.

Classe (Intervenções)	Eventos adversos sérios (grau 3 a 5)	Referência
Terapia-alvo isolada		
Inibidor BRAF (dabrafenibe)	frequência ≤ 1,0 %: hiperqueratose, neutropenia, trombocitopenia, artralgia, fadiga e pirexia, com exceção da pirexia que apresentou frequência de 3,0 %.	63
Inibidor BRAF (vemurafenibe)	frequências ≤ 10,0 %: artralgia, rash cutâneo, fadiga, fotosensibilidade, anormalidades em testes de função hepática, náusea e novos carcinomas já descritos na ficha técnica, , exceto para o carcinoma cutâneo de células escamosas que apresentou frequência de 19%.	64
Inibidor MEK (trametinibe)	frequência ≤ 8,0 %: rash cutâneo, fadiga, edema periférico, dermatite, náusea e alopecia, vômito, com exceção da hipertensão que apresentou frequência de 12%.	65
Terapia-alvo combinada		
Inibidores BRAF e MEK (dabrafenibe/trametinibe)	frequência ≤ 6,0 %: náusea, diarreia, calafrio, vômito, artralgia, rash cutâneo, fadiga, dor de cabeça, constipação e elevação da fosfatase alcalina, com exceção da pirexia que apresentou 9% de frequência na combinação com menor dose de trametinibe. Uma morte ocorreu no grupo com dabrafenibe (comparador) causada por adenocarcinoma no ducto biliar.	24, 26, 66
Inibidores BRAF e MEK (vemurafenibe/cobimetinibe)	frequência ≤ 6,0 %: diarreia, náusea, vômito, rash cutâneo, fotosensibilidade, fadiga, pirexia, artralgia, alopecia, carcinoma cutâneo de células escamosas, deslocamento de retina, diminuição da fração de ejeção e prolongamento do intervalo QT. Os eventos que se destacam com maiores frequências foram; aumento da alanina aminotransferase (11%), aumento da aspartato aminotransferase (8%) e aumento da creatina quinase (7%).	67
Imunoterapia isolada		
anti-PD1 (pembrolizumabe)	frequência ≤ 5,0 %: fadiga, edema generalizado, mialgia, colite, diarreia, diminuição de apetite, hipopituitarismo e hiponatremia, para as duas doses testadas de pembrolizumabe (2 mg/Kg e 10 mg/Kg)	68
anti-PD1 (nivolumabe)	frequência ≤ 1,0 %: fadiga, diarreia, rash cutâneo, vômito e anemia.	21, 69
anti-CTLA4 (ipilimumabe)	frequência ≤ 9,0 %: diarreia, fadiga, prurido, rash cutâneo, náusea, pirexia, diminuição do apetite, aumento da alanina aminotransferase, hipotídeoísmo, colite, artralgia, dor de cabeça, dispneia. Uma morte ocorreu no grupo com ipilimumabe devido a parada cardíaca decorrente do desequilíbrio metabólico associado a diarreia induzida pelo ipilimumabe.	31, 70



Imunoterapia combinada		
anti-CTLA4 / anti-PD1 (Ipilimumabe /Nivolumabe)	frequência ≤ 11 %: diarreia, fadiga, prurido, rash cutâneo, náusea, pirexia, diminuição do apetite, aumento da alanina aminotransferase, hipotideoidismo, colite, artralgia, dor de cabeça, dispneia.	30, 31
Imunoterapia com dacarbazina		
Ipilimumabe /dacarbazina	frequências ≤ 4,0 %: diarreia, prurido, rash cutâneo, colite e hepatite. A exceção foi para o aumento da alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase que apresentaram frequência de 16,2 % e 14,6%, respectivamente.	71



Anexo 4 . Ranking de custo-efetividade das estratégias na análise probabilística.

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efet.Incr.	ICER
Dacarbazina	7.004,26	-	0,95	-	-
Ipilimumabe	88.082,25	81.078,00	1,30	0,35	229.050,22
Vemurafenibe/Dacarbazina	106.610,83	18.528,57	1,02	- 0,28	- 67.012,82
Ipilimumabe + Dacarbazina	110.982,99	22.900,73	1,27	- 0,03	- 706.864,68
Dabrafenibe/Dacarbazina	117.513,11	29.430,85	1,03	- 0,27	- 108.626,47
Vemurafenibe/Ipilimumabe	147.023,10	58.940,85	1,20	- 0,10	- 592.337,07
Vemurafenibe/Ipi-Dacar	150.811,29	62.729,04	1,19	- 0,12	- 542.149,14
Dabrafenibe/Ipidacar	163.981,02	75.898,77	1,22	- 0,08	- 985.988,09
VemuCobi/Dacarbazina	236.402,41	148.320,16	1,62	0,32	462.375,63
Vemurafenibe/ Nivolumabe	236.618,49	216,08	1,44	- 0,18	- 1.174,85
Dabratrame/Dacarbazina	238.888,99	2.486,58	1,64	0,02	135.084,97
Dabrafenibe/Nivolumabe	242.126,05	3.237,06	1,48	- 0,16	- 19.786,24
Vemurafenibe/Pembrolizumabe	248.114,80	9.225,81	1,44	- 0,20	- 45.285,82
Dabrafenibe/Pembrilizumabe	253.622,36	14.733,37	1,48	- 0,16	- 89.294,75
DabraTrame/ Ipilimumabe	265.265,62	26.376,63	1,44	- 0,20	- 135.045,02
Nivolumabe	267.273,03	28.384,04	1,77	0,13	212.550,21



VemuCobi/Ipilimumabe	273.030,05	5.757,02	1,43	- 0,35	- 16.578,16
DabraTrame/IpiDacar	276.715,99	9.442,95	1,43	- 0,35	- 27.366,39
VemuCobi/IpiDacar	284.480,42	17.207,38	1,41	- 0,36	- 47.342,75
Pembrolizumabe	290.265,66	22.992,62	1,77	- 0,00	- 8.237.216,26
Vemurafenibe/Nivolipi	322.103,26	54.830,23	1,70	- 0,07	- 771.498,88
Dabrafenibe/Nivolipi	327.610,82	60.337,78	1,74	- 0,03	- 1.865.575,59
DabraTrame/Nivolumabe	354.861,01	87.587,98	1,68	- 0,09	- 946.953,62
VemuCobi/Nivolumabe	362.625,44	95.352,41	1,66	- 0,11	- 859.789,78
DabraTrame/Pembrolizumabe	366.357,32	99.084,29	1,68	- 0,09	- 1.055.321,68
VemuCobi/Pembrolizumabe	374.121,75	106.848,72	1,66	- 0,11	- 951.477,73
DabraTrame/Nivolipi	411.494,96	144.221,93	1,95	0,17	837.017,35
Nivolumabe + Ipilimumabe	438.242,57	26.747,61	2,30	0,36	74.861,73
VemuCobi/Nivolipi	448.110,21	9.867,64	1,93	- 0,38	- 26.264,60



Anexo 5 . Análise de sensibilidade determinística da utilidade na progressão da associação Nivolumabe + Ipilimumabe em diferentes rankings de alternativas.

utilidade progressão Nivolipi	Estratégia	Custo	Cust Incr	Efet	Efet Incr	ICER	Dominância
0,40	Dacarbazina	7.020,99	-	0,94	-	-	
0,40	Ipilimumabe	87.960,82	80.939,83	1,27	0,33	244.673,26	
0,40	VemuCobi/Dacarbazina	234.203,02	146.242,20	1,60	0,33	441.523,68	
0,40	Dabratrame/Dacarbazina	237.902,88	3.699,86	1,63	0,02	155.767,49	
0,40	Nivolumabe	264.922,66	27.019,78	1,76	0,13	202.945,75	
0,40	Nivolumabe + Ipilimumabe	432.377,01	167.454,35	1,69	0,07	- 2.492.134,74	(Dominado)
0,42	Dacarbazina	7.020,99	-	0,94	-	-	
0,42	Ipilimumabe	87.960,82	80.939,83	1,27	0,33	244.673,26	
0,42	VemuCobi/Dacarbazina	234.203,02	146.242,20	1,60	0,33	441.523,68	
0,42	Dabratrame/Dacarbazina	237.902,88	3.699,86	1,63	0,02	155.767,49	
0,42	Nivolumabe	264.922,66	27.019,78	1,76	0,13	202.945,75	
0,42	Nivolumabe + Ipilimumabe	432.377,01	167.454,35	1,73	0,03	- 5.130.600,74	(Dominado)



0,44	Dacarbazina	7.020,99	-	0,94	-	-	
0,44	Ipilimumabe	87.960,82	80.939,83	1,27	0,33	244.673,26	
0,44	VemuCobi/Dacarbazina	234.203,02	146.242,20	1,60	0,33	441.523,68	
0,44	Dabratrame/Dacarbazina	237.902,88	3.699,86	1,63	0,02	155.767,49	
0,44	Nivolumabe	264.922,66	27.019,78	1,76	0,13	202.945,75	
0,44	Nivolumabe + Ipilimumabe	432.377,01	167.454,35	1,76	0,00	87.378.108,22	(Dominado)
0,46	Dacarbazina	7.020,99	-	0,94	-	-	
0,46	Ipilimumabe	87.960,82	80.939,83	1,27	0,33	244.673,26	
0,46	VemuCobi/Dacarbazina	234.203,02	146.242,20	1,60	0,33	441.523,68	
0,46	Dabratrame/Dacarbazina	237.902,88	3.699,86	1,63	0,02	155.767,49	
0,46	Nivolumabe	264.922,66	27.019,78	1,76	0,13	202.945,75	
0,46	Nivolumabe + Ipilimumabe	432.377,01	167.454,35	1,80	0,04	4.591.410,86	
0,48	Dacarbazina	7.020,99	-	0,94	-	-	
0,48	Ipilimumabe	87.960,82	80.939,83	1,27	0,33	244.673,26	
0,48	VemuCobi/Dacarbazina	234.203,02	146.242,20	1,60	0,33	441.523,68	



0,48	Dabratrame/Dacarbazina	237.902,88	3.699,86	1,63	0,02	155.767,49	
0,48	Nivolumabe	264.922,66	27.019,78	1,76	0,13	202.945,75	
0,48	Nivolumabe + Ipilimumabe	432.377,01	167.454,35	1,83	0,07	2.357.648,48	
0,50	Dacarbazina	7.020,99	-	0,94	-	-	
0,50	Ipilimumabe	87.960,82	80.939,83	1,27	0,33	244.673,26	
0,50	VemuCobi/Dacarbazina	234.203,02	146.242,20	1,60	0,33	441.523,68	
0,50	Dabratrame/Dacarbazina	237.902,88	3.699,86	1,63	0,02	155.767,49	
0,50	Nivolumabe	264.922,66	27.019,78	1,76	0,13	202.945,75	
0,50	Nivolumabe + Ipilimumabe	432.377,01	167.454,35	1,87	0,11	1.586.030,48	



Anexo 6 . Parâmetros das distribuições da análise de sensibilidade probabilística.

Distribuição	Nome da Variável	Descrição	média	sigma
LogNormal	dist_HR_morte_dabra	HR morte em relação a dacarbazina	ln(0,75)	$(\ln(1,1) - \ln(0,51)) / (2 * 1,96)$
LogNormal	dist_HR_morte_dabratrame	HR morte em relação a dacarbazina	ln(0,54)	$(\ln(0,73) - \ln(0,4)) / (2 * 1,96)$
LogNormal	dist_HR_morte_lpi	HR morte em relação a dacarbazina	ln(0,68)	$(\ln(0,93) - \ln(0,5)) / (2 * 1,96)$
LogNormal	dist_HR_morte_lpidacarb	HR morte em relação a dacarbazina	ln(0,69)	$(\ln(0,84) - \ln(0,57)) / (2 * 1,96)$
LogNormal	dist_HR_morte_Nivol	HR morte em relação a dacarbazina	ln(0,46)	$(\ln(0,59) - \ln(0,36)) / (2 * 1,96)$
LogNormal	dist_HR_morte_Nivolipi	HR morte em relação a dacarbazina	ln(0,33)	$(\ln(0,77) - \ln(0,24)) / (2 * 1,96)$
LogNormal	dist_HR_morte_Pembro	HR morte em relação a dacarbazina	ln(0,46)	$(\ln(0,59) - \ln(0,36)) / (2 * 1,96)$
LogNormal	dist_HR_morte_vemu	HR morte em relação a dacarbazina	ln(0,8)	$(\ln(0,97) - \ln(0,67)) / (2 * 1,96)$
LogNormal	dist_HR_morte_vemucobi	HR morte em relação a dacarbazina	ln(0,56)	$(\ln(0,77) - \ln(0,41)) / (2 * 1,96)$
LogNormal	dist_HR_prog_dabra	HR progressão em relação a dacarbazina	ln(0,3)	$(\ln(0,41) - \ln(0,23)) / (2 * 1,96)$
LogNormal	dist_HR_prog_dabratrame	HR progressão em relação a dacarbazina	ln(0,22)	$(\ln(0,28) - \ln(0,17)) / (2 * 1,96)$
LogNormal	dist_HR_prog_lpi	HR progressão em relação a dacarbazina	ln(0,64)	$(\ln(0,84) - \ln(0,48)) / (2 * 1,96)$



LogNormal	dist_HR_prog_Ipidacarb	HR progressão em relação a dacarbazina	$\ln(0,76)$	$(\ln(0,93)-\ln(0,63))/(2*1,96)$
LogNormal	dist_HR_prog_Nivolpi	HR progressão em relação a dacarbazina	$\ln(0,26)$	$(\ln(0,34)-\ln(0,2))/(2*1,96)$
LogNormal	dist_HR_prog_Nivol	HR progressão em relação a dacarbazina	$\ln(0,42)$	$(\ln(0,53)-\ln(0,33))/(2*1,96)$
LogNormal	dist_HR_prog_Pembro	HR progressão em relação a dacarbazina	$\ln(0,42)$	$(\ln(0,53)-\ln(0,33))/(2*1,96)$
LogNormal	dist_HR_prog_vemu	HR progressão em relação a dacarbazina	$\ln(0,38)$	$(\ln(0,46)-\ln(0,32))/(2*1,96)$
LogNormal	dist_HR_prog_vemucobi	HR progressão em relação a dacarbazina	$\ln(0,22)$	$(\ln(0,29)-\ln(0,17))/(2*1,96)$