

# Nota Técnica 20263

Data de criação: 27/10/2020 10:17:39

Data de conclusão: 27/10/2020 10:35:06

## Paciente

---

**Idade:**

77 anos

**Sexo:**

Feminino

**Cidade:**

Lajeado/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

1ª Vara Federal de Lajeado

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Melanoma maligno de pele, não especificado.

**CID:**

C43.9 - Melanoma maligno de pele, não especificado

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Biópsia incisional em massa linfonodal axilar com exame anatomopatológico e imunohistoquímico e laudo médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

PEMBROLIZUMABE

**Via de administração:**

ENDOVENOSA/INTRAVENOSA

**Posologia:**

Pembrolizumabe 100mg/4mL. Aplicar 200 mg da medicação a cada 3 semanas. Dose

solicitada: 2 frascos de 100 mg a cada 21 dias. Por tempo indeterminado, tratamento mantido enquanto doença permanecer controlada.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

(Indeterminado)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**Oncológico?**

Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

PEMBROLIZUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Há disponibilidade de quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicados em 2014 (6).

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

---

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

PEMBROLIZUMABE

**Laboratório:**

MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA

**Marca Comercial:**

KEYTRUDA

**Apresentação:**

PEMBROLIZUMABE 100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

12.485,18

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

### Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:**

PEMBROLIZUMABE

**Dose Diária Recomendada:**

VER POSOLOGIA\*

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

---

### Evidências e resultados esperados

---

**Tecnologia:**

PEMBROLIZUMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal, que é um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (chamada antígeno), que se encontra em determinadas células do organismo. O pembrolizumabe bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral. Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.

Atualmente, estão disponíveis três revisões sistemáticas com metanálise em rede comparando as terapias-alvo e as imunoterapias com a terapia disponível pelo SUS (dacarbazina) [\(8-10\)](#). Nelas, foram predominantemente incluídos ensaios clínicos randomizados, nos quais os participantes exibiam boa reserva funcional (ECOG 0-1), bem como melanoma em estágio avançado e metastático [\(11,12\)](#). Ademais, foram excluídos participantes com comorbidades graves. Por fim, é digno de nota que o pembrolizumabe não foi comparado diretamente à quimioterapia padrão (dacarbazina) e sim pela análise em rede. Há, portanto, apenas evidência indireta de superioridade do pembrolizumabe à dacarbazina com base na eficácia similar entre

nivolumabe e pembrolizumabe.

Zoratti e colaboradores (2019) avaliaram a eficácia de múltiplas terapias para o tratamento de primeira linha do melanoma metastático (8). O desfecho principal foi sobrevida global. Nivolumabe/pembrolizumabe em monoterapia prolongou sobrevida livre da progressão da doença (OR=1,64, IC95% 1,04 a 2,58) e sobrevida global (OR=2,39, IC95% 1,89 a 3,03) quando comparado à dacarbazina. A taxa de sobrevida global em um ano foi de 70% para imunoterapia isolada com anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) em contraste com a taxa aproximada de 40% produzida pela dacarbazina (5). A sobrevida mediana dos pacientes em uso de anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) foi de 36 meses comparado a 11 meses com dacarbazina.

Pasquali e colaboradores (2018), em meta-análise do grupo Cochrane, avaliaram ensaios clínicos randomizados acerca de tratamentos quimioterápicos de primeira linha para melanoma avançado e metastático (10). Os desfechos principais foram de eficácia (sobrevida global) e segurança (eventos adversos moderados a graves). Ao encontro dos resultados apresentados por Zoratti e colaboradores, em comparação com a quimioterapia padrão (dacarbazina), os anticorpos monoclonais anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) prolongaram sobrevida global. Ademais, estudos de baixa qualidade metodológica, indicaram que os anticorpos monoclonais anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) representariam menor toxicidade do que a quimioterapia padrão com dacarbazina (RR=0,55, IC95% 0,31 a 0,97). A maioria dos participantes em uso de pembrolizumabe apresentou evento adverso (11). Dentre eles, cerca de 10% interrompeu o tratamento em decorrência dos eventos adversos. Os eventos adversos que ocorreram em mais de 10% dos participantes tratados com pembrolizumabe foram fadiga, prurido, diarreia, lesões de pele, dores articulares, náusea e hipotireoidismo.

Pike e colaboradores (2017) avaliaram a eficácia e custo-efetividade de sete novos medicamentos (cobimetinibe, dabrafenibe, ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, trametinibe e vemurafenibe) em comparação à dacarbazina para o tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático (9). Novamente, anticorpos monoclonais anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) representaram ganho em sobrevida global. Com relação à toxicidade, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre dacarbazina e anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) (RR=1,51, IC95% 0,58-3,57).

#### **Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

#### **Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Favorável

## **Conclusão**

---

#### **Conclusão Justificada:**

Não favorável

#### **Conclusão:**

Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que pembrolizumabe é eficaz em vários desfechos, incluindo sobrevida global, quando utilizada como primeira linha de tratamento em pacientes com diagnóstico de melanoma metastático.

No seu relatório, a CONITEC destaca que o parecer favorável à incorporação de terapias-alvo no tratamento de primeira linha de melanoma avançado depende do atendimento da seguinte condição: "o custo mensal do tratamento de ambos os medicamentos deveriam ainda ser

reduzidos conforme valor de referência de 3 PIB per capita para uma razão de custo-efetividade incremental favorável". Nessa linha, instituições internacionais, de países de alta renda, como a Inglaterra e o Canadá, condicionaram seu parecer favorável à redução de custo da medicação. Em concordância com o parecer da CONITEC, recomenda-se disponibilização do fármaco exclusivamente mediante ao ajuste de preço em negociação. No momento da elaboração da presente nota técnica, a relação de custo-efetividade do fármaco segue muito superior ao limiar sugerido pela OMS e, mesmo em decisão isolada, acarretará importante impacto orçamentário, com prejuízo indireto à saúde da população assistida pelo SUS.

### **Há evidências científicas?**

Sim

### **Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?**

Não

### **Referências bibliográficas:**

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):527–34.
3. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. [Internet]. 2013. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melano ma-Maligno-Cutaneo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melano_ma-Maligno-Cutaneo.pdf)
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. [Internet]. 2019 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio TerapiaAlvoImunoterapia CP 85 2019 .pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf)
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Internet] Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. Relatório número 541, 06/2020. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio 541 TerapiaAlvo Melanoma Final 2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf)
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_terapeuticas\\_oncologia.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf)
7. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med*. 2011;9(1):79.
8. Zoratti MJ, Devji T, Levine O, Thabane L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treat Rev*. 2019;
9. 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\(8\):e014880.](#)
10. [Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;\(2\).](#)
11. [Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study \(KEYNOTE-006\). The Lancet. 2017;390\(10105\):1853–62.](#)
12. [Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2015;372\(26\):2521–32.](#)
13. [National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab \[Internet\]. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366>](#)
14. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Keytruda for Metastatic Melanoma \[Internet\]. 2015. Disponível em: <https://www.cadth.ca/keytruda-metastatic-melanoma-details>](#)

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

A parte autora possui diagnóstico de melanoma maligno da pele metastático para pulmão (sem mutação em gene BRAF). Médico assistente afirma que não realizou tratamento quimioterápico fornecido pelo SUS por baixa taxa de resposta e alta toxicidade (em especial neutropenia). Além disso, conforme consta no laudo médico juntado ao processo a paciente vem apresentando dor importante em função da doença. Como comorbidade apresenta hipertensão arterial sistêmica.

Cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil e é caracterizado por se originar nos melanócitos (células produtoras de melanina). Aparecem em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta possibilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástase). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que 8.450 novos casos de melanoma serão diagnosticados no Brasil, no ano de 2020 (1). O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica, o que oferece o melhor prognóstico, muitas vezes curativo. Entretanto, a detecção tardia, quando já são observadas metástases (estágio IV), leva a um pior prognóstico, uma vez em que são praticamente incuráveis, com sobrevida estimada em 6 a 9 meses (2).

O tratamento do melanoma de estágio IV irressuscável é paliativo e tem o objetivo de atrasar a evolução da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente. A opção de tratamento disponível no sistema público de saúde, para estes casos, conforme descrito pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Melanoma Maligno Cutâneo, publicadas em 2013, é a quimioterapia com dacarbazina que, apesar de não conferir aumento de sobrevida, promove abrandamento dos sintomas e pode retardar o tempo para uma possível recidiva (3). Atualmente, tanto o Grupo Brasileiro de Melanoma, quanto outros órgãos internacionais especializados no tema, não recomendam a quimioterapia com dacarbazina como tratamento de primeira linha, uma vez que existem novas alternativas terapêuticas mais eficazes, a

exemplo da imunoterapia e da terapia-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor. Cabe ressaltar que as recomendações terapêuticas de sociedades e outros órgãos costumam avaliar as tecnologias de acordo com sua eficácia e segurança e nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações.