

# Nota Técnica 24491

Data de criação: 30/12/2020 12:02:57

Data de conclusão: 30/12/2020 12:06:32

## Paciente

---

**Idade:**

53 anos

**Sexo:**

Masculino

**Cidade:**

Lajeado/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

1ª Vara Federal de Lajeado

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Melanoma maligno de pele.

**CID:**

C43 - Melanoma maligno da pele

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

Exames anatomopatológico, de imagem, bem como laudo médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

Pembrolizumabe

**Via de administração:**

ENDOVENOSA

**Posologia:**

Pembrolizumabe 100mg/4mL solução injetável, sendo necessário uma dose de 400mg, via endovenosa, a cada 21 dias, contínuo, até progressão de doença.

**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 sabe

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

Pembrolizumabe

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

Análogos da platina, alcalóides da vinca e taxanos (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:**

400mg/dia

**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.

O estudo KEYNOTE-151, de fase Ib, aberto, não randomizado e multicêntrico, avaliou a segurança e a eficácia do pembrolizumabe para tratamento de segunda linha em pacientes (N=103) com melanoma metastático ou irrecorrível (7). De acordo com os resultados, em um acompanhamento médio do estudo foi de 7,9 meses, a taxa de controle da doença foi de 38,2% e a média da duração de resposta foi de 8,4 meses e 65,6% dos pacientes tiveram duração da resposta  $\geq 6$  meses. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 2,8 meses (IC de 95% 2,7 a 3,5 meses) e a mediana da sobrevida global foi de 12,1 meses (IC de 95%, 9,6 meses - não alcançado). Os eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento ocorreram em 87 (84,5%) pacientes; 9 (8,7%) experimentaram EA grau 3/4 e 2 (1,9%) descontinuaram devido ao EA.

Atualmente, estão disponíveis três revisões sistemáticas com metanálise em rede comparando as terapias-alvo e as imunoterapias em relação à terapia disponível pelo SUS (dacarbazina) [\(9-11\)](#). 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 (12,13). Ademais, 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. Por fim, cabe ressaltar que os estudos abaixo avaliam o medicamento pleiteado para tratamento de 1ª linha, diferentemente do caso em tela.

Zoratti e colaboradores (2019) avaliaram a eficácia de múltiplas terapias para o tratamento de primeira linha do melanoma metastático (9). O desfecho principal foi sobrevida global. Nivolumabe/pembrolizumabe em monoterapia prolongou a 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 (11). Os desfechos principais foram 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 (12). 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 (10). 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, porém quando utilizada como primeira linha de tratamento em pacientes com diagnóstico de melanoma metastático, diferentemente do caso em tela. Ademais, o medicamento apresenta um custo excessivo e, mesmo em decisão isolada, acarretará importante impacto orçamentário, com prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS. Por fim, vale mencionar que no seu relatório, a CONITEC destaca que o parecer favorável à incorporação de pembrolizumabe no tratamento de primeira linha de melanoma avançado depende da disponibilização do fármaco exclusivamente mediante ao ajuste de preço em negociação.

### **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](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. \[citado 06 de novembro de 2020\]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melanoma-Maligno-Cutaneo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melanoma-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 \[citado 06 de novembro de 2020\]. 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. \[citado 06 de novembro de 2020\]. 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 \[citado 06 de novembro de 2020\]. 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. [Si L, Zhang X, Shu Y, et al. A Phase Ib Study of Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Chinese Patients With Advanced or Metastatic Melanoma \(KEYNOTE-151\). Transl Oncol. 2019;12\(6\):828-835.](#)
8. [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.](#)
9. [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;](#)
10. [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.](#)
11. [Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;\(2\).](#)
12. [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.](#)
13. [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.](#)
14. [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>](#)
15. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Keytruda for Metastatic Melanoma \[Internet\]. 2015. \[citado 06 de novembro de 2020\]. 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 e abdome, estágio IV, desde abril de 2020. Em maio de 2020 foi submetido a quatro ciclos de quimioterapia paliativa com dacarbazina, apresentando progressão da doença.

Cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil e são caracterizados por se originarem 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 um 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 entre 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.