

Nota Técnica 24572

Data de criação: 05/01/2021 10:01:17

Data de conclusão: 05/01/2021 10:06:04

Paciente

Idade:

67 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Alegrete/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

Vara Federal da Subseção Judiciária de Uruguaiana/RS

Diagnóstico

Diagnóstico:

Neoplasia maligna da pele.

CID:

C43 - Melanoma maligno da pele

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

Biópsia de lesão de couro cabeludo (21/08/2018) mostrando melanoma maligno invadindo tecidos moles subjacentes; tomografia computadorizada de abdômen total (13/03/2020) evidenciando presença de lesões expansivas em rim direito e em glândula adrenal esquerda, sugerindo metástases; pesquisa de mutações V600E e V500K no gene BRAF (25/03/2020) verificou presença de mutação; e laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Pembrolizumabe

Via de administração:

ENDOVENOSA/INTRAVENOSA

Posologia:

Pembrolizumabe 200mg a cada 21 dias, por 01 ano.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

12 mês(es)

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:

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:

200mg/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.

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) (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 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 (HR=0,33, IC95%=0,24-0,47) (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 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 (HR=0,42, IC95%=0,37-0,48). 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 representaram ganho em sobrevida global (HR=0,46, IC95%=0,26-0,99 para pembrolizumabe). 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 como o caso em tela.

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, também condicionaram seu parecer favorável à redução de custo da medicação. 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 prejuízos indiretos 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_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
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
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://bvsmms.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 de pele desde 2018. Mais recentemente, houve progressão da doença com presença de metástases em rim e glândulas supra-renais. Em função disso, iniciou tratamento quimioterápico paliativo com o fármaco pembrolizumabe em março de 2020.

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), como ocorrido com o caso em tela. 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. Ou seja, nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações, fator determinante na tomada de decisão em um sistema público de saúde.