

Nota Técnica 26071

Data de conclusão: 02/02/2021 09:21:35

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 26071

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Biópsia de pele de ombro direito e esterno (30/10/2020) evidenciando melanoma metastático nodular.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PEMBROLIZUMABE

Via de administração: ENDOVENOSA/INTRAVENOSA

Posologia: Uso intravenoso/hospitalar. Pembrolizumabe 100mg contínuo. Administrar 2 ampolas por via endovenosa em ambiente hospitalar, a cada 3 semanas até que ocorra progressão ou toxicidade limitante.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há disponibilidade de quimioterapia com dacarbazina para o tratamento do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicados em 2014 (6). Há também possibilidade de cuidados paliativos exclusivos.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

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.

A maioria dos estudos disponíveis acerca do uso de anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) no manejo de melanoma metastático compreende pacientes sem tratamentos prévios [\(6–8\)](#). Situação que foi recentemente avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) que, em parecer preliminar, anterior à consulta pública, posicionou-se de forma 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 [\(9\)](#). Justificou-se que, apesar destas terapias apresentarem maior eficácia em relação à quimioterapia padrão, o elevado custo do tratamento produziu uma relação de custo-efetividade incremental e um impacto orçamentário importante que inviabilizavam a sua incorporação. Em consulta pública, observou-se que das 1.994 contribuições, apenas 4% concordaram com essa recomendação preliminar e, em agosto de 2020, o relatório técnico final foi favorável à incorporação da classe anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [\(10\)](#). Tal situação não corresponde ao quadro clínico atual da parte autora, previamente tratada com nivolumabe e dacarbazina. Ou seja, o pembrolizumabe foi prescrito como tratamento de terceira linha. Em acréscimo, no caso em tela, o melanoma metastático foi refratário a medicamento com mecanismo de ação similar (nivolumabe).

Foram encontrados dois estudos retrospectivos que avaliaram o benefício de manter o tratamento com fármacos anti-PD1 mesmo depois da progressão da doença na vigência do medicamento [\(11–13\)](#). Adiante, será descrito exclusivamente o estudo mais abrangente a fim de generalizar o resultado ao caso em tela. Em estudo multicêntrico, Beaver e colaboradores (2018) analisaram dados de 2.624 participantes em uso de medicamentos anti-PD1. Para tal, realizaram análise secundária de dados de ensaios clínicos. Mais da metade dos participantes (52%) apresentaram doença progressiva. Dentre eles, 692 (51%) mantiveram-se em uso de anticorpo anti-PD1 e 669 (49%), interromperam o tratamento. Diferentemente dos pacientes que interromperam tratamento, o grupo que seguiu em uso de anticorpo anti-PD1 era composto por participantes com excelente capacidade funcional (ECOG 0) (67% vs. 34%). Manter tratamento com fármacos anti-PD1 prolongou a mediana de sobrevida global (24,4 meses vs. 11,2 meses) de forma que, em cerca de 15 meses de seguimento, 235 (36%) de 652 pacientes que mantiveram o tratamento havia falecido em comparação com 361 (57%) de 636 participantes que não receberam tratamento após progressão da doença. Tal resultado deve ser interpretado com cautela dado que as taxas de resposta completa (1% vs. 2%) e de

resposta parcial (13% vs. 12%) foram semelhantes entre os grupos, sugerindo que o ganho em sobrevida global possa estar associado a capacidade funcional dos participantes que mantiveram tratamento com anti-PD1.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, não existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o pembrolizumabe é eficaz no tratamento de pacientes com diagnóstico de melanoma metastático previamente tratados com nivolumabe (ou outro fármaco anti-PD1). Mesmo que houvesse evidência de alta qualidade metodológica sugerindo importante ganho em sobrevida global, a presente conclusão técnica seguiria desfavorável em função da razão de custo-efetividade incremental do tratamento. Sabe-se que o pembrolizumabe, quando utilizado em primeira linha de tratamento, prolonga de forma significativa sobrevida global. Ainda assim, 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 ricos, como a Inglaterra e o Canadá, condicionaram seu parecer favorável à redução de custo da medicação. Estima-se, portanto, que a razão de custo-efetividade incremental do pembrolizumabe em pacientes previamente tratados também excederia os limiares de disposição de pagamento nacional e internacional.

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
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2021: Melanoma Cutaneous. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
5. 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](#)

6. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(2).
7. 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;
8. 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.
9. 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
10. 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]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf
11. Mooradian MJ, Sullivan RJ. What to Do When Anti-PD-1 Therapy Fails in Patients With Melanoma. *Oncol Williston Park*. 2019;33(4):141–8.
12. Long GV, Weber JS, Larkin J, Atkinson V, Grob J-J, Schadendorf D, et al. Nivolumab for patients with advanced melanoma treated beyond progression: analysis of 2 phase 3 clinical trials. *JAMA Oncol*. 2017;3(11):1511–9.
13. Beaver JA, Hazarika M, Mulkey F, Mushti S, Chen H, He K, et al. Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):229–39.
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. Disponível em: <https://www.cadth.ca/keytruda-metastatic-melanoma-details>

NatJus 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 desde 2013. Inicialmente, manejado cirurgicamente. Em 2014, houve recidiva local e, em decorrência, realizou-se exérese cirúrgica. Em 2016, apresentou nova recidiva local. Dessa vez, associada a metástases para linfonodos. Para tratamento, foi submetida a ressecção da lesão local e linfadenectomia axilar, seguida de radioterapia local. Em 2018, apresentou lesões de pele sugestivas de metástases satélites de melanoma, confirmadas após ressecção. Então, fez uso do medicamento quimioterápico nivolumabe de novembro de 2018 até abril de 2019. Com progressão da doença, seguiu-se para quimioterapia paliativa com dacarbazina de maio à outubro de 2019. Em agosto de 2020, reiniciou quimioterapia paliativa com dacarbazina. Neste contexto, solicita-se o medicamento pembrolizumabe para tratamento quimioterápico paliativo

de melanoma de pele metastático com uso prévio de nivolumabe e de dacarbazina.

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 assim caracterizado por se originar nos melanócitos (células produtoras de melanina). Aparecem em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e são ditos graves, dada à 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 e 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 que são praticamente incuráveis, com sobrevida estimada em 6 a 9 meses [\(2\)](#).

O tratamento do melanoma de estágio IV irresssecável 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 entre o evento e 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. Para melanoma metastático refratário a tratamento de primeira linha com nivolumabe, diretriz internacional recomenda uso da combinação de pembrolizumabe em doses reduzidas com ipilimumabe, entre outras alternativas [\(4\)](#). 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 custo-efetividade nas suas avaliações.