

# Nota Técnica 26288

Data de conclusão: 04/02/2021 10:20:09

## Paciente

---

**Idade:** 38 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Itatiba do Sul/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Erechim

## Tecnologia 26288

---

**CID:** C43.9 - Melanoma maligno de pele, não especificado

**Diagnóstico:** Melanoma maligno da pele não especificado.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico, exame anatomopatológico e exames de imagem.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** Pembrolizumabe

**Via de administração:** ENDOVENOSA

**Posologia:** Pembrolizumabe 100mg/4mL solução injetável, sendo necessário uma dose de 200mg, via endovenosa, a cada 21 dias, contínuo, até progressão de doença.

**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 sabe

**Oncológico?** Sim

### Outras Tecnologias Disponíveis

---

**Tecnologia:** Pembrolizumabe

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Análogos da platina, alcalóides da vinca e taxanos (6).

**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:** 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 a 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 a 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 a 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 a 3,57).

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

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** Pembrolizumabe

**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 \[Internet\] \[citado 02 de dezembro de 2020\]. 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 \[citado 02 de dezembro de 2020\]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melano ma-Maligno-Cutaneo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melano%20ma-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 \[citado 02 de dezembro de 2020\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\\_TerapiaAlvoImunoterapia\\\_CP\\\_85\\\_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\_TerapiaAlvoImunoterapia\_CP\_85\_2019.pdf\)](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 02 de dezembro 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 \[citado 02 de dezembro de 2020\]. Disponível em: \[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\\_clinicos\\\_diretrizes\\\_terapeuticas\\\_oncologia.pdf\]\(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\_clinicos\_diretrizes\_terapeuticas\_oncologia.pdf\)](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.](https://doi.org/10.1186/s12916-011-0079-9)
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.](https://doi.org/10.1007/s00520-019-04888-8)
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.](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0880-8)
10. [Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;\(2\).](https://doi.org/10.1002/14651858.cd012511)
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.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30967-3)
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.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)11420-2)
13. [National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab \[Internet\]. 2017. Disponível em:](https://doi.org/10.1136/nph.2017.027000)

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta366>

14. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Keytruda for Metastatic Melanoma \[Internet\]. 2015 \[citado 02 de dezembro de 2020\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/keytruda-metastatic-melanoma-details>](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, atualmente com 35 anos de idade, possui diagnóstico de melanoma maligno da pele, estágio IV, metastático para pulmão, rim e testículos. Em setembro de 2019 foi submetido a ressecção de tumor retroperitoneal, nefrectomia direita, adrenalectomia direita e linfadenectomia retroperitoneal. Realizou exérese de lesão no dorso em 2016, sem tratamento. Conforme informações anexadas nos autos, o demandante não possui outras comorbidades e atualmente faz uso contínuo do medicamento duloxetine.

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.