

Nota Técnica 444

Data de conclusão: 11/10/2019 16:27:49

Paciente

Idade: 83 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/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 Porto Alegre

Tecnologia 444

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

Diagnóstico: melanoma metastático

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exame anatomopatológico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Pembrolizumabe

Via de administração: intravenosa

Posologia: Administrar 200mg, intravenoso, a cada três semanas.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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: Atualmente, para os pacientes com melanoma metastático atendidos no SUS, a opção terapêutica disponível é o agente citotóxico dacarbazina, que não apresenta evidência de aumento de sobrevida.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Pembrolizumabe

Laboratório: Merck Sharp & Dome

Marca Comercial: Keytruda

Apresentação: 100mg/4mL

Preço de Fábrica: 15.135,19

Preço Máximo de Venda ao Governo: 12.083,94

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Pembrolizumabe

Dose Diária Recomendada: 200mg 3/3sem

Preço Máximo de Venda ao Governo: 12.083,94

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Pembrolizumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a ligação entre PD-1 (*programmed cell death 1*) e seus ligantes, reativando linfócitos T citotóxicos e restaurando a imunidade antitumoral. A eficácia e segurança desse medicamento no melanoma metastático avançado irresssecável, caso da parte autora, foram avaliadas no estudo KEYNOTE-006(4–6). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, fase III, aberto, controlado com ipilimumabe, que randomizou 834 pacientes em três braços (1:1:1): pembrolizumabe a cada três semanas, pembrolizumabe a cada duas semanas e ipilimumabe. Os critérios de inclusão foram pacientes com mais de 18 anos com melanoma confirmado por exame histológico, irresssecável, em estágio III ou IV, que tivessem recebido não mais que uma terapia sistêmica prévia e estado funcional 0 ou 1 (ECOG). Foram excluídos pacientes com metástase cerebral ou doença autoimune com necessidade de receber corticosteroides. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Desfechos secundários foram taxa de resposta objetiva, duração da resposta e segurança. A eficácia foi analisada por intenção de tratar e a segurança apenas na população que recebeu pelo menos uma dose do medicamento do estudo. Como resultado, a sobrevida livre de progressão em 6 meses foi de 47,3% para o grupo pembrolizumabe a cada duas semanas, 46,4% para o grupo pembrolizumabe a cada três semanas e 26,5% para o grupo ipilimumabe ($P < 0,001$); a mediana de sobrevida foi de 5,5 meses, 4,1 e 2,8, respectivamente. A sobrevida global em um ano foi de 74,1%, 68,4% e 58,2% ($P < 0,005$), respectivamente, o que motivou o comitê independente que monitorizava o estudo recomendar a sua suspensão, tendo em vista o benefício apresentado. Esse efeito sobre a sobrevida global se manteve na análise de 24 meses e em uma análise *pos-hoc* de seguimento de 5 anos recentemente publicada(5,6). Outros dois estudos também demonstraram benefício do medicamento em pacientes com melanoma avançado, porém não serão descritos nessa nota por apresentarem critérios de inclusão que não contemplam a situação específica da parte autora (7,8). Em relação à segurança, ocorreram mais efeitos adversos relevantes no grupo ipilimumabe em relação aos grupos pembrolizumabe. Os efeitos adversos mais relevantes foram os imunomediados, a maioria reversíveis e controlados com a suspensão do medicamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento de sobrevida.

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

Conclusão

Tecnologia: Pembrolizumabe

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Em relação à eficácia, existe pelo menos um ensaio clínico que demonstra aumento da sobrevida livre de progressão e sobrevida global com o uso de pembrolizumabe em pacientes com melanoma metastático irresssecável(4). O estudo apresenta algumas limitações metodológicas, como o fato de ser aberto e patrocinado pela indústria. Não obstante, o desfecho pode ser considerado robusto o suficiente para suportar essas limitações e assim

concluirmos por sua eficácia. Recentemente, foi publicado o seguimento de cinco anos e, mesmo após esse tempo que excede a sobrevida esperada para pacientes com melanoma metastático, o benefício permaneceu(6). Por fim, o custo elevado deve ser sopesado em relação ao benefício de aumentar sobrevida, um desfecho crítico e relevante em uma condição clínica com alternativas de tratamento limitadas.

Há evidências científicas? Sim

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

Justificativa: Com risco potencial de vida

- Referências bibliográficas:**
1. INCA. Estimativas 2018 - Incidência de Câncer no Brasil. 2018;
 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* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2019 Oct 9];26(4):527–34. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.12.7837>
 3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Dec 20 [cited 2019 Oct 9];27(36):6199–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917835>
 4. Robert C, Schachter J, Long G V, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jun 25 [cited 2019 Oct 8];372(26):2521–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503093>
 5. Schachter J, Ribas A, Long G V, 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). *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 Oct 21 [cited 2019 Oct 8];390(10105):1853–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361731601X>
 6. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Sep [cited 2019 Oct 8];20(9):1239–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31345627>
 7. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 Nov [cited 2019 Oct 9];86:37–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28961465>
 8. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 May 10 [cited 2019 Oct 9];378(19):1789–801. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802357>
 9. NICE. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab [TA366]. National Institute for Health and Care Excellence. 2017.
 10. PCODR. Pembrolizumab (Keytruda) for Metastatic Melanoma - Final clinical guidance report. Pan-Canadian Oncology Drug Review. 2015.
 11. Miguel LS, Lopes FV, Pinheiro B, Wang J, Xu R, Pellissier J, et al. Cost Effectiveness of Pembrolizumab for Advanced Melanoma Treatment in Portugal. *Value Heal* [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Oct 8];20(8):1065–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28964438>

NatJus Responsável: TelessaudeRS/UFRGS

Instituição Responsável: TelessaudeRS/UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino

Unido publicou relatório em setembro de 2017(9), data na qual só estava disponível o primeiro artigo que relatava o benefício do medicamento em menos de dois anos de seguimento. Concluiu que havia evidência suficiente para considerar o medicamento eficaz em aumentar a sobrevida a curto prazo e no modelo econômico construído foi uma alternativa custo-efetiva. No site da *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (CADTH) do Canadá, está disponível um relatório de novembro de 2015 que conclui que há evidência disponível sobre a eficácia de pembrolizumabe em pacientes com melanoma metastático irresssecável(10). O tratamento excede o limite de custo-efetividade daquele país e a agência recomenda seu uso baseado em negociação de preço.

Uma análise econômica considerando a realidade de Portugal concluiu que o pembrolizumabe é custo-efetivo, com razão incremental de custo-efetividade de €47.221 por QALY(11). Estudo semelhante avaliando a realidade dos Estados Unidos também considerou ser a abordagem custo-efetiva, com razão de custo-efetividade de US\$81.091 por QALY. Importante ressaltar que essas simulações devem ser interpretadas com cautela, uma vez que levam em consideração realidades distintas da brasileira e só se aplicam ao caso em questão.