

Nota Técnica 93784

Data de conclusão: 05/09/2022 15:56:02

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Bom Princípio/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 93784

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PEMBROLIZUMABE

Via de administração: IV

Posologia: 100 mg, 1 ampola a cada 3 semanas, por 6 meses

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: 6 mês(es)

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: medicamentos quimioterápicos (análogos da platina, alcalóides da vinca e taxanos) (6).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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), descritas abaixo (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.

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 prolongaram 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).

É digno de nota que o pembrolizumabe não foi comparado diretamente à quimioterapia padrão (dacarbazina) mas indiretamente pela análise em rede. Há, portanto, apenas evidência indireta de superioridade do pembrolizumabe à dacarbazina com base na eficácia similar entre

nivolumabe e pembrolizumabe.

Após consulta à tabela CMED no momento de criação desta nota e considerando os dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo do tratamento para um ano.

Estudo de custo-efetividade, realizado no contexto de saúde norueguês, estimou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do pembrolizumabe, em comparação à dacarbazina, em € 129.162 por QALY. Concluiu-se que o valor do tratamento deveria ser reduzido em 64% para ser considerado custo-efetivo. Nessa linha, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, recomendaram o pembrolizumabe como uma opção para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) apenas mediante redução de preço (13,14).

Em relatório de recomendação da CONITEC, divulgado em julho de 2020, obteve-se proposta de redução do custo mensal de R\$ 28.954,80 para R\$ 23.724 (ICMS 17%) ou R\$ 19.690,02 (ICMS 0%) para o pembrolizumabe (5). Estimou-se, então, o RCEI do pembrolizumabe, comparado à dacarbazina, em R\$ 231.326,69 por QALY, o que representa um valor equivalente a 4,96 PIB per capita com um impacto orçamentário acumulado de R\$ 1.357.399.172,00 em cinco anos. Logo, os valores mensais deveriam ser reduzidos de R\$ 19.690,02 para R\$ 4.300 e R\$ 12.000 para alcançar os limiares de 1 e 3 PIB per capita, respectivamente.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho em sobrevida livre de progressão de doença e sobrevida global em pacientes com doença metastática e não cirúrgica.

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 utilizado como primeira linha de tratamento em pacientes com diagnóstico de melanoma metastático. Porém, cabe considerar as questões de custo-efetividade e de impacto orçamentário.

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 para uso do fármaco à redução de custo da medicação. No momento da elaboração da presente nota técnica, o custo do fármaco no cenário nacional e consequentemente sua relação de custo-efetividade seguem muito elevadas, extrapolando portanto os critérios propostos pela Conitec para uso do tratamento e, mesmo em decisão isolada, acarretará importante impacto orçamentário, com prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS.

Contudo, especificamente para o caso em tela, tem-se situação deveras complexa: o tratamento foi iniciado por meio de tutela antecipada e há repetidos relatos de boa resposta e tolerabilidade ao fármaco. Mesmo que a interrupção do tratamento possa representar solução

de continuidade em eventuais benefícios adquiridos, a observação do caso, isoladamente, está sujeita a múltiplos vieses e não permite asseverar relação de causa e efeito em relação a sobrevida no caso específico. Além disso, para a avaliação técnica, foram considerados o conjunto de evidências científicas disponíveis e os aspectos de custo-efetividade relacionados, sendo estes últimos determinantes para o parecer desfavorável.

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](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. 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. Disponível em: [http://bvs ms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf](http://bvs.ms.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>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 2 - INIC1, página 21) descrevendo ser portadora de melanoma com metástases ósseas. Em laudo de julho de 2021 (Evento 29 - LAUDO6) está descrito que paciente apresenta importante benefício clínico com o uso desta medicação (recebendo por antecipação de tutela) e que apresenta melhora do controle de dor. Em outro laudo (Evento 68 - LAUDO12) está descrito que apresenta manutenção do controle da dor e que em tomografias de junho de 2022 apresenta evidências de resposta radiológica. Nessa situação pleiteia tratamento com pembrolizumabe em primeira linha.

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 (metástases). Embora menos frequente, o melanoma maligno é a forma mais grave de câncer de pele (1). Em 2018, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele ocorreram no Brasil com, aproximadamente, 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (2). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (3). Em função do seu potencial de disseminação à distância (metástases), o melanoma é considerado o tipo mais agressivo de tumor de pele, com alta letalidade: entre homens, em 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em uma média de 16,01 anos de vida perdidos (4).

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.