

Nota Técnica 97880

Data de conclusão: 28/09/2022 19:13:12

Paciente

Idade: 77 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: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Erechim

Tecnologia 97880

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

Diagnóstico: Melanoma maligno de pele, não especificado

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: EV

Posologia: 400 mg, EV, a cada 6 semanas, por 1 ano

Uso contínuo? -

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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: segundo DDT, está disponível no SUS o uso de doses intermediárias de interferon como quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III (3,6).

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: -

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 (7). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.

O estudo pivotal desse cenário clínico é o ensaio clínico randomizado EORTC 1325-MG / KEYNOTE-054 (8). Nele, pacientes com melanoma estágio III completamente ressecado foram designados aleatoriamente para receber 200 mg de pembrolizumabe (514 pacientes) ou placebo (505 pacientes) por via intravenosa a cada 3 semanas, para um total de 18 doses (aproximadamente 1 ano) ou até que ocorresse recorrência da doença ou efeitos tóxicos inaceitáveis. Resultados preliminares foram publicados em 2018 (9): após um acompanhamento mediano de 15 meses, pembrolizumabe foi associado a uma sobrevida livre de recorrência significativamente mais longa do que o placebo na população geral: taxa de 1 ano de sobrevida livre de recorrência de 75,4% (intervalo de confiança (IC) de 95% 71,3 a 78,9) versus 61,0% (IC95% 56,5 a 65,1) com hazard ratio (HR) para recorrência ou morte de 0,57 (IC95% de 0,43 a 0,74).

Resultados finais para um dos desfechos secundários de eficácia (sobrevida livre de metástases à distância) e uma atualização dos resultados de sobrevida livre de recorrência foram recentemente publicados, em abril de 2021 (10): após seguimento de 3,5 anos, a sobrevida livre de recorrência permaneceu maior no grupo pembrolizumabe (59,8%; IC95% 55,3 a 64,1) do que no grupo placebo (41,4%; IC95% 37,0 a 45,8), HR de 0,59 (IC95% 0,49 a 0,70). Ainda, em um acompanhamento médio geral de 42,3 meses (intervalo interquartil 40,5 a 45,9), a sobrevida livre de metástases à distância foi maior no grupo de pembrolizumabe do que no grupo de placebo: 65,3% (IC95% 60,9 a 69,5) versus 49,4% (IC95% 44,8 a 53,8), HR 0,60 (IC95% 0,49 a 0,73). O seguimento do estudo será mantido para avaliar o desfecho de sobrevida global.

O imunobiológico pembrolizumabe é produzido pela empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Keytruda®, comercializado no Brasil pela Organon Farmacêutica LTDA na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frasco de 100 mg/4mL. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em junho de 2022 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para seis meses de uso.

O NICE, do sistema público de saúde britânico, avaliou a incorporação do pembrolizumabe para tratamento adjuvante de melanoma ressecado com alto risco de recorrência (estágio III) em 2018, após publicação inicial do ECR previamente descrito. Naquele momento a comissão responsável julgou que o fármaco não deveria ser recomendado como de uso rotineiro no sistema público, afirmando que os dados de eficácia eram muito imaturos para extrapolação sobre longo prazo; foi observado, na modelagem econômica, apenas 1% do total de QALYs ganho provinha de dados reais do ensaio clínico. Assim, considerando os dados muito limitados de sobrevida global e livre de metástases à distância, o comitê concordou que a RCEI para pembrolizumabe em comparação com a vigilância de rotina era muito incerta. Cabe considerar também que as razões de custo-efetividade incrementais estimadas, embora

estejam descritas como dentro de limiares aceitáveis de disposição a pagar, não foram publicadas devido a acordo comercial sigiloso (11).

O CADTH, do sistema canadense, avaliou em 2019 o uso de pembrolizumabe como tratamento adjuvante de pacientes com melanoma em estágio III após a ressecção linfonodal (12). O comitê entendeu que haveria benefício clínico do uso da terapêutica, com aumento de sobrevida livre de recidiva em comparação com tratamento usual (observação e seguimento). No entanto, considerando a incerteza de benefício em sobrevida global, o comitê considerou que pembrolizumabe não seria custo-efetivo no preço proposto, e ainda que haveria dificuldade de implementação do uso da tecnologia devido ao elevado impacto orçamentário (com alto custo por paciente). Dessa forma, a decisão final do comitê foi de incorporação de tecnologia apenas mediante redução de preço que melhorasse o perfil de custo-efetividade do fármaco. Não existem análises econômicas conduzidas para o cenário clínico em tela no contexto nacional. Existe parecer da CONITEC, divulgado em julho de 2020, sobre o uso de pembrolizumabe no tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático (5). Nesse relatório, estimou-se, o ICER do pembrolizumabe, comparado à dacarbazina, em R\$ 231.326,69 por QALY, o que representa um valor equivalente a 4,96 PIB per capita, e estimou-se o impacto orçamentário acumulado em cinco anos em R\$ 1.357.399.172,00. Os valores mensais da medicação deveriam ser reduzidos de R\$ 19.690,02 para R\$ 4.300 ou para R\$ 12.000 para alcançar os limiares de 1 ou de 3 PIB per capita, respectivamente.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida livre de recorrência e sobrevida livre de metástases.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora existam evidências iniciais de efetividade do pembrolizumabe no tratamento adjuvante de melanoma cutâneo (doença linfonodal sem presença de metástases à distância) em termos de sobrevida livre de progressão e livre de metástases, ainda se desconhece o impacto dessa terapêutica na sobrevida global no contexto clínico. Ainda, baseado em análises internacionais e análises nacionais para outro contexto clínico, é possível afirmar que a tecnologia provavelmente apresenta perfil desfavorável de custo-efetividade, além de apresentar alto impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, o que pode acarretar prejuízo indireto à 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](https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer)

2. Susan S. Melanoma: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. This topic last updated: Feb 22, 2021..
3. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. [Internet]. 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melanoma-Maligno-Cutaneo.pdf>
4. 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.
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://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_therapeuticas_oncologia.pdf
7. Flynn JP, Gerriets V. Pembrolizumab. [Updated 2021 Jul 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546616/>
8. ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT02362594, available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362594>
9. Eggermont, Alexander M M et al. “Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma.” *The New England journal of medicine* vol. 378,19 (2018): 1789-1801. doi:10.1056/NEJMoa1802357
10. Eggermont, Alexander M M et al. “Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial.” *The Lancet. Oncology* vol. 22,5 (2021): 643-654. doi:10.1016/S1470-2045(21)00065-6
11. NICE. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence. Technology appraisal guidance [TA553]Published: 19 December 2018
12. CADTH. Keytruda for Melanoma Adjuvant Treatment. Available at <https://cadth.ca/keytruda-melanoma-adjuvant-treatment-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 1 - PROCJUDIC2) descrevendo ser portadora de melanoma (CID10: C43.9) com diagnóstico após ressecção de lesão em couro cabeludo e esvaziamento linfonodal cervical esquerdo em dezembro de 2021. Nesse esvaziamento linfonodal apresentava 3 linfonodos comprometidos. Não apresenta lesões à distância conforme PET-CT de março de 2022. Nessa situação pleiteia tratamento adjuvante com pembrolizumabe.

Cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que tenham ocorrido 8.450 novos casos de melanoma no Brasil no ano de 2020 (1). Originam-se dos melanócitos, que são células produtoras de melanina. Aparecem em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta probabilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástase) (2).

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 (2). O número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para pacientes com metástases linfonodais (3). Para os com doença avançada, as principais variáveis de significado prognóstico são número de metástases locais e sítio de acometimento das metástases (2). 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 (3,4).