

Nota Técnica 99058

Data de conclusão: 05/10/2022 17:06:04

Paciente

Idade: 69 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Agudo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 99058

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: 200mg, a cada 21 dias, de modo que são necessárias 2 ampolas de 100mg a cada aplicação

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 ensaio clínico randomizado EORTC 1325-MG / KEYNOTE-054 avaliou o tratamento adjuvante para o tratamento de pacientes com melanoma com estadiamento clínico III (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% de 71,3 a 78,9) versus 61,0% (IC95% de 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% de 55,3 a 64,1) do que no grupo placebo (41,4%; IC95% de 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% de 60,9 a 69,5) versus 49,4% (IC95% de 44,8 a 53,8), HR 0,60 (IC95% de 0,49 a 0,73). O seguimento do estudo será mantido para avaliar o desfecho de sobrevida global.

Já o ensaio clínico randomizado Keynote 716 avaliou o tratamento adjuvante com pembrolizumabe por um ano versus placebo em 954 pacientes com melanoma estágio IIB e IIC (11). Após seguimento mediano de 20,9 meses 72 (15%) pacientes apresentaram recorrência ou morte no grupo pembrolizumabe contra 115 (24%) pacientes no grupo placebo (HR de 0,61; IC95% de 0,45 a 0,82).

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 27 de setembro de 2022 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento.

O NICE, do sistema público de saúde inglês, 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 (12). Não há avaliação do NICE para o tratamento adjuvante do melanoma com estadiamento clínico II.

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 (13). 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. Está em andamento uma avaliação do CADTH do uso de pembrolizumabe no tratamento adjuvante do paciente com melanoma com estadiamento clínico II.

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 de estadiamento II de alto risco e III na sobrevida livre de progressão e livre de metástases, ainda se desconhece o impacto dessa terapêutica na sobrevida global de pacientes nesse 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>

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://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_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. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind,

phase 3 trial. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35367007.

12. NICE. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence. Technology appraisal guidance [TA553]Published: 19 December 2018

13. CADTH. Keytruda for Melanoma Adjuvant Treatment. Availablre 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 - DECL11) descrevendo ser portadora de melanoma maligno de dorso escapular (CID10: C43) com diagnóstico em janeiro de 2022. Realizou ressecção da lesão no mesmo mês, com avaliação de linfonodo sentinela que demonstrou presença de micrometástase em um linfonodo e metástase descontínua de 2,1 mm em outro linfonodo. Nessa situação pleiteia tratamento adjuvante com pembrolizumabe por um ano.

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).