Nota Técnica 349514

Data de conclusão: 19/05/2025 11:45:00

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Parobé/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 349514

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: C43 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: pembrolizumabe 100mg/4ml 2 ampolas EV a cada 3 semanas por 1

ano

Posologia: pembrolizumabe 100mg/4ml 2 ampolas EV a cada 3 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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: doses intermediárias de interferon

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: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
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 (8). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
Não existem ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia do tratamento adjuvante do melanoma de mucosa com pembrolizumabe visto tratar-se de doença mais rara que o melanoma cutâneo. as evidências avaliadas a seguir avaliaram, predominantemente, o tratamento do melanoma cutâneo.
A indicação do benefício do tratamento adjuvante com pembrolizumabe do melanoma cutâneo advém do ensaio clínico randomizado EORTC 1325-MG / KEYNOTE-054, que avaliou o tratamento adjuvante de pacientes com melanoma com estadiamento clínico III (9). 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. Cabe destacar que nenhum paciente da população estudada estava acometido de melanoma de mucosa. 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 um 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 publicados posteriormente (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).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML36		R$ 15.779,15	R$ 568.049,40

SOL INJ CT FA
VD INC X 4 ML

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

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 realizada em julho de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para todo o tratamento solicitado.
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 2022. O comitê indica que houve incerteza nas razões de custo-efetividade incremental (RCEI) fornecidas pelo fabricante, que estimava um custo de £9.357 a £26.493 por QALY. O comitê recomendou o uso do medicamento para pacientes com melanoma completamente ressecado em estágio III após desconto confidencial (12). A mesma recomendação foi feita para pacientes com melanoma ressecado em estágio IIB ou IIC (13).
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 (14). 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. O CADTH também avaliou o tratamento adjuvante com pembrolizumabe para pacientes com melanoma em estágio II de doença (15) sendo também favorável ao seu reembolso apenas mediante redução de preço, o que reduziria seu RCEI para abaixo de $50.000 tornando a tecnologia custo-efetiva.
Não existem análises econômicas conduzidas para o cenário clínico em tela no contexto nacional. Existe parecer da CONITEC, divulgado em julho de 2020, sobre o uso de pembrolizumabe no tratamento de primeira linha do melanoma avanc?ado na?o-ciru?rgico e metasta?tico (6). Nesse relatório, estimou-se, o RCEI do pembrolizumabe, comparado à dacarbazina, em R$ 231.326,69 por QALY, o que representa um valor equivalente a 4,96 PIB per capita, e estimou-se o impacto orçamentário acumulado em cinco anos em R$ 1.357.399.172,00. O custo mensal do medicamento deveria ser reduzido de R$ 19.690,02 para R$ 4.300 ou para R$ 12.000 para alcanc?ar os limiares de 1 ou de 3 PIB per capita, respectivamente.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto para a condição em tela. Aumento de sobrevida livre de recorrência e sobrevida livre de metástases para pacientes acometidos de melanoma cutâneo.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem estudos de boa qualidade metodológica avaliando o tratamento adjuvante do melanoma de mucosa com pembrolizumabe. Existe, no entanto, evidências de efetividade do uso desse medicamento para essa condição no cenário clínico de doença cutânea. Esses estudos demonstraram aumento na sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de metástases, porém ainda se desconhece o impacto dessa terapêutica na sobrevida global de pacientes nesse contexto clínico. Caso a doença que acomete a parte autora seja melanoma de mucosa não é possível extrapolar os resultados de eficácia advindos dos estudos que incluíram pacientes acometidos da doença cutânea.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação deste tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave, no entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer. 15 de outubro de 1998;83(8):1664–78.
2. Bishop KD, Olszewski AJ. Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosal melanomas: a population-based analysis. Int J Cancer. 15 de junho de 2014;134(12):2961–71.
3. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. J Am Acad Dermatol. maio de 2007;56(5):828–34.

4. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. Cancer. 1o de março de 2005;103(5):1000–7.
5. Meleti M, Leemans CR, de Bree R, Vescovi P, Sesenna E, van der Waal I. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. Head Neck. dezembro de 2008;30(12):1543–51.
6. 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]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf
7. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2.pdf
8. Ivashko IN, Kolesar JM. Pembrolizumab and nivolumab: PD-1 inhibitors for advanced melanoma. Am J Health Syst Pharm. 2016;73(4):193–201.
9. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 10 de maio de 2018;378(19):1789–801.
10. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, 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. Lancet Oncol. maio de 2021;22(5):643–54.
11. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, 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 Lond Engl. 30 de abril de 2022;399(10336):1718–29.
12. 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
13. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta837
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda for Melanoma Adjuvant Treatment - Stage III [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.cadth.ca/keytruda-melanoma-adjuvant-treatment-details
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda for Melanoma Adjuvant Treatment - Stage II [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.cadth.ca/pembrolizumab-5

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta documentos médicos informando que em 1998 foi diagnosticada com câncer de mama, e posteriormente, em 2009, recebeu diagnóstico de melanoma de vulva, apresentando múltiplas recidivas tratadas com múltiplas ressecções cirúrgicas. Atualmente exibe nova recidiva em linfonodos pélvicos, comprovada por tomografía computarizada de abdomen total realizada em 03/04/2024. Em documentos anexados ao

processo consta o plano de ressecção cirúrgica das linfonodomegalias. Nesse contexto, pleiteia tratamento adjuvante com pembrolizumabe.
Cabe esclarecer que nos documentos anexados ao processo não está claro se o melanoma que acomete a parte autora é do tipo cutâneo ou mucoso. Essa nota versará sobre o tratamento paliativo do melanoma mucoso.
O melanoma de mucosa apresenta diferenças importantes em relação ao melanoma cutâneo. A doença de acometimento mucoso geralmente surge do epitélio mucoso que reveste os tratos respiratório, alimentar e geniturinário, todos contendo melanócitos. O melanoma cutâneo, por sua vez, surge de melanócitos na pele. Os melanomas mucosos têm, em geral, um prognóstico pior do que a doença de acometimento cutâneo. Nossa compreensão sobre as condutas ideias no tratamento do melanoma mucoso é limitada devido à raridade dessa doença, sua biologia única e os desafios clínicos apresentados em cada localização anatômica.
O melanoma mucoso possui características epidemiológicas e clínicas distintas que o diferenciam do melanoma cutâneo e têm importantes implicações para o manejo do paciente. Representa aproximadamente 1,3% dos melanomas nos Estados Unidos, com uma incidência estimada de 1400 casos (1,2). Enquanto a incidência de melanoma cutâneo tem aumentado rapidamente nos EUA, a incidência de melanoma mucoso tem se mantido estável ao longo do tempo (3,4). Melanomas mucosos surgem principalmente nas regiões de cabeça e pescoço, mucosa anorretal e mucosa vulvovaginal, com locais mais raros incluindo o trato urinário, vesícula biliar e intestino delgado.
Pacientes diagnosticados com melanomas mucosos geralmente são mais velhos, com idade mediana de 70 anos, embora o melanoma mucoso da cavidade oral se apresente em pacientes mais jovens, com idade média de 55 anos (5). É mais comum em mulheres do que em homens, principalmente devido ao desenvolvimento da doença no trato genital. Diferente do melanoma cutâneo, associado à exposição à luz ultravioleta, o melanoma mucoso não tem fatores de risco ambientais claros identificados, exceto o melanoma conjuntival.
O melanoma mucoso tem uma biologia subjacente mais agressiva comparado a outros subtipos de melanoma, o que pode influenciar o estágio da doença no momento da apresentação. Pacientes com melanoma mucoso têm uma taxa de sobrevida global de cinco anos de apenas 25%, e uma sobrevida inferior quando comparada a outros subtipos de melanoma no momento do diagnóstico e no desenvolvimento da doença metastática (1). Melanomas mucosos representam uma proporção maior de todos os melanomas diagnosticados em indivíduos negros, asiáticos e hispânicos em comparação com melanomas em indivíduos brancos, refletindo a menor incidência de melanoma cutâneo nessas populações.
Independentemente do local primário, o manejo inicial do melanoma mucoso confinado locoregionalmente é a ressecção cirúrgica ampla completa. Esta abordagem oferece a melhor chance de sobrevivência livre de doença, mas a ressecção completa com margens ótimas é frequentemente difícil devido ao padrão de crescimento lentiginoso, multifocalidade da doença e restrições anatômicas. As preferências do paciente e considerações sobre a qualidade de vida são cruciais para determinar a extensão da cirurgia. A morbidade de uma ressecção agressiva deve ser equilibrada com o risco de doença metastática, já que a maioria dos pacientes desenvolverá metástases distantes, apesar do controle local adequado da doença primária através da cirurgia.