Nota Técnica 350263

Data de conclusão: 20/05/2025 12:31:28

Paciente

Idade: 44 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 350263

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: EV

Posologia: Pembrolizumabe 100mg/4ml - Infundir 200mg a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade. O tempo de uso é de 12 meses.

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. Para casos de melanoma cutâneo de alto risco (estádios IIB e IIC; espessura tumoral maior que 2,0 mm), terapias adjuvantes ainda não são estabelecidas como de rotina (2).

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: 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 (5).
O ensaio clínico randomizado EORTC 1325-MG / KEYNOTE-054 avaliou o tratamento adjuvante com pembrolizumabe em pacientes com melanoma com estadiamento clínico III (6). 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. 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 (7): 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 está sendo 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 (8). 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).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML36 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.799,15	R$ 568.769,40

* 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 setembro 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 (9). A mesma recomendação foi feita para pacientes com melanoma ressecado em estágio IIB ou IIC (10).
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 (11). 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 (12) sendo também favorável ao seu reembolso apenas mediante redução de preço, o que reduziria seu RCEI para abaixo de $50.000 tornando a tecnologia custo-efetiva.
Não existem análises econômicas conduzidas para o cenário clínico em tela no contexto nacional. Existe parecer da CONITEC, divulgado em julho de 2020, sobre o uso de pembrolizumabe no tratamento de primeira linha do melanoma avanc?ado na?o-ciru?rgico e metasta?tico (4). Nesse relatório, estimou-se, o RCEI do pembrolizumabe, comparado à dacarbazina, em R$ 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: aumento de sobrevida livre de recorrência e sobrevida livre de metástases.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem evidências da eficácia do pembrolizumabe no tratamento adjuvante de melanoma cutâneo de estadiamento II de alto risco e III quanto aos desfechos sobrevida livre de progressão e livre de metástases. No entanto, ainda se desconhece o impacto do pembrolizumbae na sobrevida global de pacientes nesse contexto clínico.
Não existe evidência de custo-efetividade deste medicamento para o tratamento adjuvante do melanoma em estágio II e III na realidade brasileira. No entanto, a CONITEC avaliou a custo-efetividade do pembrolizumabe no tratamento do melanoma metastático, condição para a qual há maior evidência de benefício do que para a condição em tela, e condicionou um parecer favorável apenas após considerável redução de preço. É razoável supor que o mesmo perfil de custo-efetividade desfavorável ocorra no caso dos melanomas não-metastáticos II e III, cuja evidência de resposta clínica é mais frágil quando comparada ao caso dos melanomas metastáticos. Em consonância com o parecer da CONITEC, instituições internacionais de países de alta renda, como a Inglaterra e o Canadá, também condicionaram seu parecer favorável à redução expressiva do custo da medicação.
Dessa forma, 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. 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 falta de evidência de eficácia do tratamento pleiteado para sobre a sobrevida global; estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na 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. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
2. 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
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2021: Melanoma Cutaneous. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.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]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf
5. Flynn JP, Gerriets V. Pembrolizumab. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 9 de março de 2023]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546616/
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Overview | Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2015 [citado 9 de março de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta366
10. 1 Recommendations | Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [citado 9 de março de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta837/chapter/1-Recommendations
11. Keytruda for Melanoma Adjuvant Treatment – Details | CADTH [Internet]. [citado 9 de março de 2023]. Disponível em: https://www.cadth.ca/keytruda-melanoma-adjuvant-treatment-details
12. 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: Parte autora, de 42 anos de idade, apresenta diagnóstico de melanoma maligno cutâneo em região da perna esquerda (CID10 C43.9) (Evento 1 - DECL7), com estadiamento clínico IIC. Foi submetida a ressecção de lesão primária em 06/2023 e ampliação de margem e linfonodo sentinela em 07/2024. Pleiteia jurisdicionalmente o medicamento pembrolizumabe.
O melanoma cutâneo é uma neoplasia que se forma a partir da transformação dos melanócitos, os quais são células produtoras de melanina originárias embriologicamente da crista neural. Além da pele, os melanócitos também estão presentes nos olhos (mucosas uveal e conjuntival), ouvidos, trato gastrointestinal (esôfago superior e mucosa anorretal), meninges e nas mucosas oral, nasofaríngea, anorretal e genital. O melanoma cutâneo é proveniente da pele, podendo ser maligno extensivo superficial, nodular, lentigo maligno e lentiginoso acral. Trata-se da forma mais agressiva e letal dos cânceres de pele e pode ser a causa de metástases de tumor primário desconhecido, quando há regressão espontânea (1,2).
Entre as neoplasias de pele, o melanoma apresenta o pior prognóstico. A estimativa mundial

de sobrevida em cinco anos é de 69%, sendo de 73% nos países de alta renda e de 56% nos demais países. O principal fator prognóstico do melanoma cutâneo é o estadiamento histopatológico, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura de Breslow) e da presença de ulceração. As lesões primárias localizadas nas extremidades do corpo são associadas com um melhor prognóstico em comparação àquelas centrais, em áreas como cabeça, pescoço ou tronco. Fatores prognósticos desfavoráveis são idade avançada, sexo masculino e padrão de crescimento nodular. Em pacientes com melanoma estádio IV, ter desidrogenase láctica sérica (DHL, também chamada lactatodesidrogenase LDH) elevada, doença visceral (com exceção do pulmão), maior idade no momento do diagnóstico, acometimento de mais de um órgão e mais de uma metástase foram fatores prognósticos associados com menor sobrevida (1,2).

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento do caso. As modalidades terapêuticas do melanoma cutâneo incluem tratamento cirúrgico (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), tratamento adjuvante, terapia sistêmica e radioterapia. Sabe-se que o melanoma tem característica imunogênica e que pode haver regressão tumoral, possivelmente por resposta imunológica do hospedeiro. O tratamento do paciente com doença metastática pode ser feito com cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica. Nesta última estão incluídas a imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor (2,3).