# Nota Técnica 351850

Data de conclusão: 22/05/2025 13:31:13

## Paciente

**Idade:** 76 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Chuvisca/RS

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

## Tecnologia 351850

**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:** pembrolizumabe solução injetável 100 mg/4mL (25 mg/mL) 2 frascos/sessão. Administrar 2 frascos a cada 21 dias, continuamente, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

**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:** tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS.

**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 (7). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
Uma análise pós-hoc foi desenvolvida com base em três estudos (KEYNOTE-001, 002 e 006), que incluíram pacientes com melanoma irressecável nos estágio III ou IV tratados com pembrolizumabe, com ou sem tratamento prévio com ipilimumabe (8). O estudo KEYNOTE-001 é de fase 1b, KEYNOTE-002 de fase 2 e KEYNOTE-006 de fase 3. No total, 1.567 pacientes participaram desses estudos, dos quais apenas 84 tinham melanoma de mucosa. A taxa de resposta objetiva, que compreende resposta completa e parcial, foi de 19% (IC 95% 11-29%) entre os pacientes com melanoma de mucosa, sendo 22% (IC 95% 11-35%) para os que não receberam previamente ipilimumabe e 15% (IC 95% 5-32%) para os tratados com ipilimumabe. Para os 16 pacientes que responderam ao tratamento, a mediana do tempo entre o início da resposta e a progressão da doença foi de 27,6 meses (1,1?a 27,6 meses), com 75% das respostas ainda em andamento no momento do final da coleta de dados. A sobrevida livre de progressão foi de 2,8 meses (IC 95% 2,7–2,8) no geral em pacientes com melanoma mucoso, sendo 2,8 meses para ambos pacientes não tratados com ipilimumabe (IC 95% 2,8–3,0) e tratados com ipilimumabe (IC 95% 2,6–5,1). Quanto à sobrevida global, a mediana foi de 11,3 meses (IC 95% 7,7–16,6) para todos os pacientes com melanoma mucoso, e 14,0 meses (IC 95% 6,1–24,3) para pacientes não tratados com ipilimumabe, enquanto 10,2 meses (IC 95% 6,1–17,1) foi a mediana para os pacientes tratados com ipilimumabe.
Em relação a segurança do tratamento, 73% dos pacientes com melanoma mucoso apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento, sendo a maioria de grau leve. No entanto, 10% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau 3 ou 4.

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Anual |
|---|---|---|---|---|
| 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.

Após consulta à tabela CMED em março de 2025, e considerando os dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
Não foram encontradas avaliações de custo-efetividade do pembrolizumabe no tratamento do melanoma de mucosa nas principais agências, como NICE, do sistema público de saúde inglês, e CADTH, do sistema canadense. Também não existem análises econômicas conduzidas para o cenário clínico em tela no contexto nacional.
Estudo de custo-efetividade, realizado no contexto de saúde norueguês, estimou razão de custo-efetividade incremental (ICER) do pembrolizumabe, em comparação à dacarbazina, em € 129.162 por QALY (9). Concluiu-se que o valor do tratamento deveria ser reduzido em 64% para ser considerado custo-efetivo. Nessa linha, a Canada's Drug Agency, 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 (10,11).
Em relatório de recomendação da CONITEC, divulgado em julho de 2020, obteve-se proposta de reduc?a?o do custo mensal de R$ 28.954,80 para R$ 23.724 (ICMS 17%) ou R$ 19.690,02 (ICMS 0%) para o pembrolizumabe (6). Estimou-se, então, a razão de custo-efetividade incremental 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 alcanc?ar os limiares de 1 e 3 PIB per capita respectivamente.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** benefício incerto para a condição em tela. Sem estudos comparativos. Em estudos observacionais foram observadas medianas de sobrevida livre de progressão de menos de 3 meses.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Não existem estudos de boa qualidade metodológica avaliando o tratamento paliativo do melanoma de mucosa com pembrolizumabe. Foram observadas sobrevidas livre de progressão de menos de 3 meses para o tratamento do melanoma de mucosa. Já para o tratamento do melanoma cutâneo esse tempo foi de 27,6 meses, demonstrando tratarem-se de doenças com comportamento clínico e prognóstico muito diferentes.
Além desse benefício modesto, 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. Ivashko IN, Kolesar JM. Pembrolizumab and nivolumab: PD-1 inhibitors for advanced melanoma. Am J Health Syst Pharm. 2016;73(4):193–201.
8. Hamid O, Robert C, Ribas A, Hodi FS, Walpole E, Daud A, Arance AS, Brown E, Hoeller C, Mortier L, Schachter J, Long J, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Butler M. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. Br J Cancer. 2018 Sep;119(6):670-674. doi: 10.1038/s41416-018-0207-6. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30202085; PMCID: PMC6173747.
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 Aug 21;7(8):e014880. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014880. PMID: 28827234; PMCID: PMC5724191.
10. 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.
11. 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

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora, com idade de 74 anos, possui diagnóstico de melanoma maligno de pele da fossa nasal direita localmente avançado, com estadiamento inicial T4b (Evento 1, LAUDO6, EXMMED8). Foi realizada ressecção em dezembro de 2022, porém o exame anatomopatológico evidenciou margens comprometidas. Em maio de 2023 apresentou progressão local sem possibilidade de nova ressecção cirúrgica. Assim, foi iniciada quimioterapia de primeira linha com carboplatina e paclitaxel (5 ciclos de junho a setembro de 2023). No entanto, o paciente apresentou nova progressão local. Assim, foi submetido a radioterapia em outubro de 2023 na topografia do tumor primário em fossa nasal direita. Evoluiu com nova progressão local em setembro de 2024. Por isso, iniciou quimioterapia de segunda linha com dacarbazina (realizou 3 ciclos no período de setembro a novembro de 2024). Em dezembro de 2024, apresentou surgimento de nodulações em orofaringe relacionadas a disseminação neoplásica e necessitou de radioterapia nesta topografia. Tomografia de dezembro de 2024 evidenciou aumento das dimensões do tumor primário em fossa nasal direita, cursando com osteólise do osso nasal e da maxila à direita, contato com o globo ocular direito e surgimento de implante secundário em partes moles extracranianas anteriores à orelha esquerda (Evento 1, EXMMED8). Devido à progressão da doença, paciente apresenta dor intensa com necessidade de analgesia com opióides. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe.

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.