Nota Técnica 355382

Data de conclusão: 29/05/2025 10:46:19

Paciente

Idade: 63 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Sananduva/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: D do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 355382-A

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: NIVOLUMABE

Via de administração: endovenosa

Posologia: nivolumabe (Opdivo) 480 mg a cada 28 dias x 12 ciclos (4 frascos de 100 mg e 2 frascos de 40mg a cada ciclo)

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: NIVOLUMABE

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 (2).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: NIVOLUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: NIVOLUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: NIVOLUMABE

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). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
Evidências para o uso de pembrolizumabe no tratamento adjuvante do melanoma:
O ensaio clínico randomizado EORTC 1325-MG / KEYNOTE-054 avaliou o tratamento adjuvante para o tratamento de 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 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 (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).
Evidências para o uso de nivolumabe no tratamento adjuvante do melanoma:
O estudo Checkmate 238 (10-9) é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que incluiu 906 pacientes com melanoma em estágio IIIB, IIIC, e IV, previamente submetidos à ressecção tumoral. Foram recrutados e randomizados 906 pacientes, sendo que 453 deles receberam tratamento com nivolumabe, e os demais com ipilimumabe. Os pacientes deveriam ter sido submetidos ao seu tratamento cirúrgico dentro das últimas 12 semanas antes da randomização para entrada no estudo e foram acompanhados por um período mínimo de 4 anos. Na análise por intenção de tratar, a mediana de sobrevida livre de recorrência foi de 52,4 meses (IC95%

42,5 - não atingido) no grupo de nivolumabe e de 24,1 meses (IC95% 16,6 a 35,1) no grupo ipilimumabe (Razão de Riscos,RR, 0,71; IC95% 0,60 a 0,86; P=0,0003). A sobrevida livre de recorrência em 4 anos foi de 51,7% (IC95% 46,8 a 56,3) com nivolumabe e 41,2% (IC95% 36,4 a 45,9) com ipilimumabe, com uma diferença de risco absoluto de 10,5% (IC95% 6,5 a 15,5).
Especificamente em pacientes com doença em estágio IIIB-C, ocorreram 142 eventos de metástase à distância (incluindo recorrências iniciais à distância e subsequentes recorrências à distância após uma recorrência locorregional inicial) no grupo nivolumabe, e 160 no grupo ipilimumabe. A sobrevida livre de metástases à distância média não foi alcançada (IC95% 52,4 - não alcançado) no grupo de nivolumabe, e foi de 52,9 meses (42,4 - não alcançado) no grupo ipilimumabe. Contudo, a razão de riscos calculada (0,79) mostra-se limítrofe (IC95% 0,63 a 0,99), gerando incerteza quanto à superioridade do nivolumabe para este desfecho, nesta população. A sobrevida livre de metástases à distância em 4 anos foi de 59,2% (IC95% 53,7 a 64,2) com nivolumabe, e de 53,3% (IC95% 47,7 a 58,5) com ipilimumabe, resultando em uma diferença de risco absoluto bastante diminuta, aferida em 5,9% (IC95% 2,8 a 10,7).
Quanto à sobrevida global, em seguimento de quatro anos do estudo foram observadas 100 mortes no grupo que recebeu nivolumabe, e 111 naquele que recebeu ipilimumabe. A sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos. A sobrevida global em 4 anos foi de 77,9% (IC95% 73,7 a 81,5) com nivolumabe e 76,6% (IC95% 72,2 a 80,3) com ipilimumabe, resultando em uma razão de riscos de 0,87 (IC95% 0,66 a 1,14, P=0,31) que, pela não significância estatística, não demonstrou diferença, em termos de sobrevida global, entre os tratamentos (11-10).
Para comparação com outras opções de tratamento está disponível recente revisão sistemática com metanálise em rede (12-11), que avaliou a eficácia e segurança comparativas do nivolumabe adjuvante em relação a outros tratamentos em adultos com melanoma ressecado, em estágio III e IV. Foram incluídos 19 ensaios clínicos na metanálise, que incluíam tratamento com interferon (viável na rede pública), quimioterapia com diferentes fármacos, ipilimumabe e nivolumabe. Considerando o desfecho risco de recorrência, o mesmo não mostrou diferença quando comparado nivolumabe versus dabrafenibe mais trametinibe (RR 1,06; IC95% 0,77 a 1,45), e entre nivolumabe e pembrolizumabe (RR 0,92; IC95% 0,67 a 1,29). Contudo, o risco de recorrência foi menor com nivolumabe do que com ipilimumabe 3 mg/kg, ipilimumabe 10 mg/kg, ou interferon. Uma análise subsequente foi conduzida, em que a razão de riscos variou ao longo do tempo. Nesta análise, o risco de recorrência com nivolumabe foi semelhante àquele do dabrafenibe mais trametinibe em 12 meses (RR 1,02; IC95% 0,71 a 1,47), mas foi menor em momentos posteriores (24 meses: RR 0,46; IC95% 0,27 a 0,78; 36 meses: RR 0,28; IC95% 0,14 a 0,59). Quando considerado o risco de desenvolver metástases à distância, este foi menor com nivolumabe do que com ipilimumabe 10 mg/kg ou interferon, mas foi semelhante àquele do dabrafenibe mais trametinibe. Na análise com razão de risco variável no tempo, o risco de desenvolver metástases distantes foi menor para nivolumabe em comparação com placebo em 12 meses (HR 0,67; IC95% 0,48 a 0,93), mas não foi diferente em pontos de tempo posteriores ou em comparação com outros tratamentos, incluindo interferon.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Nivolumabe	100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	52	R$ 8.777,29	R$ 456.419,08
	40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	26	R$ 3.510,93	R$ 91.284,18
TOTAL	R$ 547.703,26			

* 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. Já o nivolumabe é produzido e comercializado pela farmacêutica Bristol-Myers Squibb, sob nome comercial Opdivo®, na forma de solução injetável disponível nas concentrações de 40 mg e 100 mg. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em fevereiro de 2025 foram elaboradas as tabelas acima com o custo de ambos os medicamentos para todo o tratamento solicitado.
Avaliação econômica do tratamento adjuvante do melanoma com pembrolizumabe:
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 (9-12). A mesma recomendação foi feita para pacientes com melanoma ressecado em estágio IIB ou IIC (10-13).
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 (11-14). 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 (12-15) sendo também favorável ao seu reembolso apenas mediante redução de preço, o que reduziria seu RCEI para abaixo de $50.000 tornando a tecnologia custo-efetiva.
Não existem análises econômicas conduzidas para o cenário clínico em tela no contexto nacional. Existe parecer da CONITEC, divulgado em julho de 2020, sobre o uso de pembrolizumabe no tratamento de primeira linha do melanoma avanc?ado na?o-ciru?rgico e metasta?tico (4). Nesse relatório, estimou-se, o RCEI do pembrolizumabe, comparado à dacarbazina, em R$ 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.

Avaliação econômica do tratamento adjuvante do melanoma com nivolumabe:
O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review - pCODR - Expert Review Committee - pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), publicou avaliação sobre uso de nivolumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos após ressecção completa de melanoma com envolvimento linfonodal regional, metástases em trânsito/satélites sem linfonodos metastáticos ou metástases à distância (estágios IIIB/C/D e IV), recomendando incorporação do medicamento sob as condições de: 1- melhora do perfil de custo efetividade e 2- acordo de preço para reduzir o impacto orçamentário (13+16).
Segundo o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, nivolumabe é recomendado como uma opção para o tratamento adjuvante de melanoma completamente ressecado em adultos com envolvimento de linfonodos ou doença metastática somente se a empresa fornecer nivolumabe respeitando acordo comercial (14-17).
No Brasil, o uso de imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe) e terapias-alvo foi avaliado pela CONITEC somente no contexto de tratamento de melanoma metastático. Relatório publicado em versão preliminar pela CONITEC em dezembro de 2019 reconhece a superioridade do tratamento com nivolumabe, mas sustenta a recomendação de não incorporação das terapias no fato de que nenhuma delas se mostrou custo-efetiva (6-18). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da tecnologia pleiteada comparada à dacarbazina foi de R$ 212.550,21, valor que representa o dobro do limiar máximo usualmente considerado de três vezes o valor do PIB per capita brasileiro (aproximadamente R$ 100.000,00). Ainda, o impacto orçamentário da sua incorporação foi estimado em, aproximadamente, R$ 1,8 bilhão em um horizonte temporal de cinco anos. Essa decisão foi modificada após consulta pública (4), porém permaneceram presentes questões de custo-efetividade. Mesmo considerando um valor reduzido para o fármaco ($ 20.939,69, com ICMS de 0%), a RCEI do nivolumabe foi de R$266.824,8/QALY o que representa um valor equivalente a 5,72 PIB per capita. O parecer final da CONITEC descreve que o custo mensal deste tratamento deveria ainda ser reduzido conforme valor de referência de 3 PIB per capita para uma razão de custo-efetividade incremental favorável. A análise estimou que para o uso de nivolumabe resultar em uma RCEI de 1 e 3 PIB per capita, o seu custo mensal de tratamento deve ser reduzido para aproximadamente R$4.000 e R$11.000, respectivamente.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Para o tratamento adjuvante com nivolumabe: menor risco de recorrência de doença. Incerteza sobre impacto em sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Para tratamento adjuvante do melanoma com pembrolizumabe:
Embora existam evidências de efetividade do pembrolizumabe e do nivolumabe no tratamento adjuvante de melanoma cutâneo na sobrevida livre de progressão e livre de metástases, ainda se desconhece o impacto dessas terapêuticas na sobrevida global de pacientes nesse contexto clínico.
Além disso, é razoável estimar que ambos os esquemas terapêuticos pleiteados apresentem 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 destes tratamentos em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário das terapias pleiteadas, 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 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. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1824–35.
10. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Nov;21(11):1465–77.
11. Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshyk A, Kotapati S. Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. BMC Cancer. 2021 Jan 5;21(1):3.
12. 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
13. 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
14. 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
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
16. Opdivo for Melanoma Adjuvant Therapy – Details | CADTH [Internet]. [cited 2023 Mar 8]. Available from: https://www.cadth.ca/opdivo-melanoma-adjuvant-therapy-details
17. Overview | Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 [cited 2023 Mar 8]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta684
18. 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 [cited 2020 Mar 27]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta documentos médicos (Evento 1 - EXMMED 6)

informando que 2019 teve diagnóstico de melanoma cutâneo (CID C43) acral em pé esquerdo, comprovado por exame anatomopatológico (Evento 1 - EXMMED 7, Página 1), submetido a ressecção local, com pesquisa de linfonodo sentinela negativa. Em janeiro de 2025 apresentou recidiva linfonodal regional, comprovada por exame anatomopatológico (Evento 1 - EXMMED 7, Página 6) e foi submetido a linfadenectomia inguinal esquerda, com retirada de um total de 9 linfonodos, três comprometidos por melanoma metastático. Relata ter quadro compatível com melanoma cutâneo estádio IIIB com alto risco de recidiva e que exames de estadiamento não evidenciaram metástases de melanoma em nenhuma outra localização. Nesse contexto, pleiteia tratamento adjuvante com pembrolizumabe ou nivolumabe.
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 desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. 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).

Tecnologia 355382-B

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: endovenosa

Posologia: pembrolizumabe (Keytruda) 200 mg EV a cada 21 dias x 17 ciclos (2 frascos de 100mg a cada ciclo).

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 (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). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
Evidências para o uso de pembrolizumabe no tratamento adjuvante do melanoma:
O ensaio clínico randomizado EORTC 1325-MG / KEYNOTE-054 avaliou o tratamento adjuvante para o tratamento de 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 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 (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).

Evidências para o uso de nivolumabe no tratamento adjuvante do melanoma:
O estudo Checkmate 238 (10-9) é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que incluiu 906 pacientes com melanoma em estágio IIIB, IIIC, e IV, previamente submetidos à ressecção tumoral. Foram recrutados e randomizados 906 pacientes, sendo que 453 deles receberam tratamento com nivolumabe, e os demais com ipilimumabe. Os pacientes deveriam ter sido submetidos ao seu tratamento cirúrgico dentro das últimas 12 semanas antes da randomização para entrada no estudo e foram acompanhados por um período mínimo de 4 anos. Na análise por intenção de tratar, a mediana de sobrevida livre de recorrência foi de 52,4 meses (IC95% 42,5 - não atingido) no grupo de nivolumabe e de 24,1 meses (IC95% 16,6 a 35,1) no grupo ipilimumabe (Razão de Riscos,RR, 0,71; IC95% 0,60 a 0,86; P=0,0003). A sobrevida livre de recorrência em 4 anos foi de 51,7% (IC95% 46,8 a 56,3) com nivolumabe e 41,2% (IC95% 36,4 a 45,9) com ipilimumabe, com uma diferença de risco absoluto de 10,5% (IC95% 6,5 a 15,5).
Especificamente em pacientes com doença em estágio IIIB-C, ocorreram 142 eventos de metástase à distância (incluindo recorrências iniciais à distância e subsequentes recorrências à distância após uma recorrência locorregional inicial) no grupo nivolumabe, e 160 no grupo ipilimumabe. A sobrevida livre de metástases à distância média não foi alcançada (IC95% 52,4 - não alcançado) no grupo de nivolumabe, e foi de 52,9 meses (42,4 - não alcançado) no grupo ipilimumabe. Contudo, a razão de riscos calculada (0,79) mostra-se limítrofe (IC95% 0,63 a 0,99), gerando incerteza quanto à superioridade do nivolumabe para este desfecho, nesta população. A sobrevida livre de metástases à distância em 4 anos foi de 59,2% (IC95% 53,7 a 64,2) com nivolumabe, e de 53,3% (IC95% 47,7 a 58,5) com ipilimumabe, resultando em uma diferença de risco absoluto bastante diminuta, aferida em 5,9% (IC95% 2,8 a 10,7).
Quanto à sobrevida global, em seguimento de quatro anos do estudo foram observadas 100 mortes no grupo que recebeu nivolumabe, e 111 naquele que recebeu ipilimumabe. A sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos. A sobrevida global em 4 anos foi de 77,9% (IC95% 73,7 a 81,5) com nivolumabe e 76,6% (IC95% 72,2 a 80,3) com ipilimumabe, resultando em uma razão de riscos de 0,87 (IC95% 0,66 a 1,14, P=0,31) que, pela não significância estatística, não demonstrou diferença, em termos de sobrevida global, entre os tratamentos (11-10).
Para comparação com outras opções de tratamento está disponível recente revisão sistemática com metanálise em rede (12-11), que avaliou a eficácia e segurança comparativas do nivolumabe adjuvante em relação a outros tratamentos em adultos com melanoma ressecado, em estágio III e IV. Foram incluídos 19 ensaios clínicos na metanálise, que incluíam tratamento com interferon (viável na rede pública), quimioterapia com diferentes fármacos, ipilimumabe e nivolumabe. Considerando o desfecho risco de recorrência, o mesmo não mostrou diferença quando comparado nivolumabe versus dabrafenibe mais trametinibe (RR 1,06; IC95% 0,77 a 1,45), e entre nivolumabe e pembrolizumabe (RR 0,92; IC95% 0,67 a 1,29). Contudo, o risco de recorrência foi menor com nivolumabe do que com ipilimumabe 3 mg/kg, ipilimumabe 10 mg/kg, ou interferon. Uma análise subsequente foi conduzida, em que a razão de riscos variou ao longo do tempo. Nesta análise, o risco de recorrência com nivolumabe foi semelhante àquele do dabrafenibe mais trametinibe em 12 meses (RR 1,02; IC95% 0,71 a 1,47), mas foi menor em momentos posteriores (24 meses: RR 0,46; IC95% 0,27 a 0,78; 36 meses: RR 0,28; IC95% 0,14 a 0,59). Quando considerado o risco de desenvolver metástases à distância, este foi menor com nivolumabe do que com ipilimumabe 10 mg/kg ou interferon, mas foi semelhante àquele do dabrafenibe mais trametinibe. Na análise com razão de risco variável no tempo, o risco de desenvolver metástases distantes foi menor para nivolumabe em comparação com placebo em 12 meses (HR 0,67; IC95% 0,48 a 0,93), mas não foi diferente em pontos de tempo posteriores ou em comparação com outros tratamentos, incluindo interferon.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total

Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	36	R$ 15.799,15	R$ 568.769,40

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Nivolumabe	100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	52	R$ 8.777,29	R$ 456.419,08
	40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	26	R$ 3.510,93	R$ 91.284,18
TOTAL	R$ 547.703,26			

* 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. Já o nivolumabe é produzido e comercializado pela farmacêutica Bristol-Myers Squibb, sob nome comercial Opdivo®, na forma de solução injetável disponível nas concentrações de 40 mg e 100 mg. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em fevereiro de 2025 foram elaboradas as tabelas acima com o custo de ambos os medicamentos para todo o tratamento solicitado.
Avaliação econômica do tratamento adjuvante do melanoma com pembrolizumabe:
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 (9-12). A mesma recomendação foi feita para pacientes com melanoma ressecado em estágio IIB ou IIC (10-13).
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 (11-14). 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 (12-15) sendo também favorável ao seu reembolso apenas mediante redução de preço, o que reduziria seu RCEI para abaixo de $50.000 tornando a tecnologia custo-efetiva.
Não existem análises econômicas conduzidas para o cenário clínico em tela no contexto nacional. Existe parecer da CONITEC, divulgado em julho de 2020, sobre o uso de pembrolizumabe no tratamento de primeira linha do melanoma avanc?ado na?o-ciru?rgico e metasta?tico (4). Nesse relatório, estimou-se, o RCEI do pembrolizumabe, comparado à dacarbazina, em R$ 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.

Avaliação econômica do tratamento adjuvante do melanoma com nivolumabe:
O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review - pCODR - Expert Review Committee - pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), publicou avaliação sobre uso de nivolumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos após ressecção completa de melanoma com envolvimento linfonodal regional, metástases em trânsito/satélites sem linfonodos metastáticos ou metástases à distância (estágios IIIB/C/D e IV), recomendando incorporação do medicamento sob as condições de: 1- melhora do perfil de custo efetividade e 2- acordo de preço para reduzir o impacto orçamentário (13+16).
Segundo o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, nivolumabe é recomendado como uma opção para o tratamento adjuvante de melanoma completamente ressecado em adultos com envolvimento de linfonodos ou doença metastática somente se a empresa fornecer nivolumabe respeitando acordo comercial (14-17).
No Brasil, o uso de imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe) e terapias-alvo foi avaliado pela CONITEC somente no contexto de tratamento de melanoma metastático. Relatório publicado em versão preliminar pela CONITEC em dezembro de 2019 reconhece a superioridade do tratamento com nivolumabe, mas sustenta a recomendação de não incorporação das terapias no fato de que nenhuma delas se mostrou custo-efetiva (6-18). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da tecnologia pleiteada comparada à dacarbazina foi de R$ 212.550,21, valor que representa o dobro do limiar máximo usualmente considerado de três vezes o valor do PIB per capita brasileiro (aproximadamente R$ 100.000,00). Ainda, o impacto orçamentário da sua incorporação foi estimado em, aproximadamente, R$ 1,8 bilhão em um horizonte temporal de cinco anos. Essa decisão foi modificada após consulta pública (4), porém permaneceram presentes questões de custo-efetividade. Mesmo considerando um valor reduzido para o fármaco ($ 20.939,69, com ICMS de 0%), a RCEI do nivolumabe foi de R$266.824,8/QALY o que representa um valor equivalente a 5,72 PIB per capita. O parecer final da CONITEC descreve que o custo mensal deste tratamento deveria ainda ser reduzido conforme valor de referência de 3 PIB per capita para uma razão de custo-efetividade incremental favorável. A análise estimou que para o uso de nivolumabe resultar em uma RCEI de 1 e 3 PIB per capita, o seu custo mensal de tratamento deve ser reduzido para aproximadamente R$4.000 e R$11.000, respectivamente.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Para o tratamento adjuvante com pembrolizumabe: 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: Para tratamento adjuvante do melanoma com pembrolizumabe:
Embora existam evidências de efetividade do pembrolizumabe e do nivolumabe no tratamento adjuvante de melanoma cutâneo na sobrevida livre de progressão e livre de metástases, ainda se desconhece o impacto dessas terapêuticas na sobrevida global de pacientes nesse contexto clínico.
Além disso, é razoável estimar que ambos os esquemas terapêuticos pleiteados apresentem 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 destes tratamentos em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário das terapias pleiteadas, 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 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/2

020/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. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1824–35.
10. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Nov;21(11):1465–77.
11. Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshyk A, Kotapati S. Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. BMC Cancer. 2021 Jan 5;21(1):3.
12. 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
13. 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
14. 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
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
16. Opdivo for Melanoma Adjuvant Therapy – Details | CADTH [Internet]. [cited 2023 Mar 8]. Available from: https://www.cadth.ca/opdivo-melanoma-adjuvant-therapy-details
17. Overview | Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 [cited 2023 Mar 8]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta684
18. 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 [cited 2020 Mar 27]. Availablefrom:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta documentos médicos (Evento 1 - EXMMED 6) informando que 2019 teve diagnóstico de melanoma cutâneo (CID C43) acral em pé esquerdo, comprovado por exame anatomopatológico (Evento 1 - EXMMED 7, Página 1), submetido a ressecção local, com pesquisa de linfonodo sentinela negativa. Em janeiro de 2025 apresentou recidiva linfonodal regional, comprovada por exame anatomopatológico (Evento 1 - EXMMED 7, Página 6) e foi submetido a linfadenectomia inguinal esquerda, com retirada de um total de 9 linfonodos, três comprometidos por melanoma metastático. Relata ter quadro compatível com melanoma cutâneo estádio IIIB com alto risco de recidiva e que exames de estadiamento não evidenciaram metástases de melanoma em nenhuma outra localização. Nesse contexto, pleiteia tratamento adjuvante com pembrolizumabe ou nivolumabe.
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 desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. 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).