Nota Técnica 377956

Data de conclusão: 18/07/2025 17:13:58

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 377956

CID: C69.3 - Neoplasia maligna da coróide

Diagnóstico: (C69.3) Neoplasia maligna da coróide

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 200 mg, contínuo. Aplicar 200 mg IV a cada 21 dias.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: sim, há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento de melanoma, além dos tratamentos não medicamentosos. Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS (5).

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: Para tratamento do melanoma em estágio avançado, atualmente, tenta-se regular a imunidade anti-tumoral do paciente (6). Para isso, foram desenvolvidos medicamentos que agem bloqueando duas moléculas imunossupressoras: a proteína 4 citotóxica associada a linfócitos T (do inglês, cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 ou CTLA-4) e a proteína 1 programada para morte celular (do inglês, programmed cell death protein 1 ou PD-1). Nessa linha, o pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal, ou seja, 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 PD-L1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e ativando a imunidade antitumoral (7).
Ensaios clínicos randomizados sobre o uso de pembrolizumabe no melanoma uveal são limitados, fato esperado pela raridade da doença. A abordagem de tratamento ideal para pacientes com melanoma uveal metastático sem tratamento prévio, HLA-A*02:01 negativos, não foi estabelecida (8).
Um ensaio clínico de fase 2, de braço único, avaliou a eficácia do pembrolizumabe como tratamento do melanoma uveal. Foram inscritos 5 pacientes, 3 com metástases hepáticas. Observou-se que os pacientes que se beneficiaram não apresentavam metástases hepáticas ou apresentavam doença de pequeno volume (diâmetro máximo <1,2 cm). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 11,0 meses e a sobrevida global mediana não foi atingida (9).
Heppt e colaboradores (10) publicaram análise retrospectiva de pacientes com melanoma uveal metastático que receberam tratamento com inibidor de PD-1 ou ipilimumabe combinado com inibidor de PD-1 em 20 centros médicos alemães. Foram identificados 96 pacientes elegíveis para análise. No total, oitenta e seis pacientes foram tratados apenas com inibidores de PD-1, 54 haviam recebido pembrolizumabe e 32 nivolumabe. Uma mediana de 5 ciclos (intervalo 1-31) foi aplicada para pembrolizumabe e 7 ciclos (intervalo 1-27) para nivolumabe. A taxa de resposta geral foi de 4,7%. A sobrevida global mediana foi de 14 meses para pacientes tratados com pembrolizumabe e 10 meses para pacientes tratados com nivolumabe (P = 0,765).
Ensaio clínico aberto de fase 3, publicado por Paul Nathan e colaboradores, avaliou a sobrevida global de pacientes HLA-A*02:01 positivos, com melanoma uveal metastático, que receberam tebentafusp ou uma monoterapia (grupo controle)(11). Entre os pacientes no grupo controle, 103 (82%) receberam pembrolizumabe, 16 (13%) receberam ipilimumabe e 7 (6%) receberam dacarbazina. A sobrevida global em 1 ano foi de 73% no grupo tebentafusp e 59% no grupo controle (razão de risco para morte, 0,51; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,37 a 0,71; P < 0,001). A sobrevida livre de progressão estimada foi de 31% no grupo tebentafusp, em comparação com 19% no grupo controle (razão de risco estratificada para progressão da doença ou morte, 0,73; IC de 95%, 0,58 a 0,94; P = 0,01). A porcentagem de pacientes que apresentaram uma resposta objetiva foi de 9% (IC de 95%, 6 a 13) no grupo tebentafusp e 5% (IC de 95%, 2 a 10) no grupo controle. Observou-se que na população exclusivamente composta por pacientes portadores de melanoma uveal, o grupo controle (que em parte utilizou pembrolizumabe, medicação pleiteada), atingiu uma uma sobrevida livre de progressão

mediana de apenas 2,9 meses.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML36 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.804,47	R$ 568.960,92

* 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 medicamento 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 junho de 2025 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para todo o tratamento solicitado.

Não existem análises econômicas conduzidas para o cenário clínico em tela no contexto nacional.

Existe, no entanto, 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.

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 (12). 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 (13,14).

Não existem análises econômicas conduzidas para o cenário clínico em tela no contexto nacional. Existe, no entanto, 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: Incerto. Sem estudos comparativos para a condição em tela. Estudo não comparativo demonstrou mediana de sobrevida livre de progressão de 11 meses e estudo de fase 3 avaliando outro medicamento cujo grupo controle utilizou em parte pembrolizumabe apresentou sobrevida livre de progressão de menos de 3 meses.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem estudos de boa qualidade metodológica avaliando o tratamento do melanoma uveal metastático com pembrolizumabe. As evidências de eficácia são decorrentes de estudos de fase 2 ou estudos retrospectivos. Esses estudos demonstraram taxa de resposta de 4,7% e mediana de sobrevida global de 14 meses aproximadamente.
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. O relatório da Conitec que sugeriu a incorporação de pembrolizumabe para o tratamento de melanoma metastático foi baseado em estudos que incluíram pacientes portadores de melanoma cutâneo, doença distinta do caso em tela. 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. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44:4651.

2. Martin M, Maßhöfer L, Temming P, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. Nat Genet 2013; 45:933.

3. Richard D Carvajal, J William Harbour, Michael B Atkins, MDRussell S Berman, MD,Sonali Shah, MD. Management of metastatic uveal melanoma. upToDate Waltham, MA: UpToDate. 2021

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: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_541_terapiaalvo_melanoma_final_2020.pdf

5. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo. 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

6. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.

7. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6

8. Richard D Carvajal, MDJ; William Harbour, MD. Metastatic uveal melanoma. UpToDate Melinda Yushak, MD, MPH: UpToDate. 2025.

9. Johnson DB, Bao R, Ancell KK, Daniels AB, Wallace D, Sosman JA, Luke JJ. Response to Anti-PD-1 in Uveal Melanoma Without High-Volume Liver Metastasis. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Feb;17(2):114-117.

10. Heppt, M.V.; Heinzerling, L.; Kähler, K.C.; Forschner, A.; Kirchberger, M.C.; Loquai, C.; Meissner, M.; Meier, F.; Terheyden, P.; Schell, B.; et al. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. Eur. J. Cancer. 2017, 82, 56–65.

11. Nathan, P. et al. (2021) ‘Overall survival benefit with TEBENTAFUSP in metastatic uveal melanoma’, New England Journal of Medicine, 385(13), pp. 1196–1206.

12. 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;7(8):e014880.

13. 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

14. Canada’s Drug Agency. CADTH Reimbursement Recommendation Pembrolizumab. Published online 2023. Accessed April 19, 2025. https://www.cda-amc.ca/keytruda-metastatic-melanoma-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta documento médico (Evento 1, LAUDO7) informando possuir diagnóstico de melanoma uveal, tratada inicialmente com braquiterapia com intenção curativa em janeiro de 2022. Exames de imagens de dezembro de 2024 (Evento 1, EXMMED5) revelaram recidiva hepática. Atualmente com genotipagem de HLA sem alterações em HLA-A*02:01. Relata refratariedade ao tratamento sistêmico inicialmente proposto com quimioterapia (carboplatina + paclitaxel), conforme exame de imagem (Evento 1, LAUDO6). Nesse contexto, pleitea tratamento paliativo com pembrolizumabe.
O melanoma uveal é uma doença maligna rara que surge dos melanócitos no trato uveal do olho, que inclui a íris, o corpo ciliar e a coróide. A despeito de surgir de melanócitos, é uma entidade distinta do melanoma cutâneo, com diferentes mutações, padrão de metástases e micro ambiente tumoral. O melanoma uveal compreende aproximadamente 95% dos melanomas que surgem do olho, com o restante originando-se principalmente da conjuntiva (1). Apesar da terapia eficaz da lesão primária em mais de 95% dos casos, a recorrência à distância na forma de metástases ocorre em até metade dos casos (1). Os locais mais comuns de metástase incluem fígado (93%), pulmão (24%), ossos (16%) e pele/tecido subcutâneo (11%), enquanto nódulos linfáticos e metástases cerebrais são raros (2).
Avanços no tratamento do melanoma metastático usando terapia direcionada e imunoterapia levaram ao prolongamento da sobrevida global para pacientes com melanoma cutâneo metastático. Essas abordagens estão sendo exploradas, mas não têm um papel estabelecido no melanoma uveal , doença distinta do melanoma cutâneo.(3). Atualmente, não há terapias sistêmicas aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para melanoma uveal, HLA-A*02:01 negativos, tanto para o cenário adjuvante como para o cenário paliativo, e nenhuma terapia demonstrou melhorar a sobrevida global. Como resultado, não há terapia padrão e a participação em um ensaio clínico deve ser priorizada para pacientes com doença metastática (3).