



NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

PARECER TÉCNICO

DEMANDA PEMBROLIZUMABE/ MELANOMA METASTÁTICO

PROCESSO 0709848-66.2021.8.07.0000

Vara/ Serventia: 2ª Câmara Cível

ABREVIATURAS:

PF: Preço Fábrica ou Preço Fabricante

PMC: Preço Máximo ao Consumidor

SG: sobrevida global

SLP: sobrevida livre de progressão

1. PACIENTE

1.1. Nome:

M. N. M. P. J.

1.2. Data de nascimento:

03/09/1973.

1.3. Sexo:

Feminino.

1.4. Diagnóstico:

Melanoma metastático.

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:

Foi anexado ao processo biópsia de linfonodo inguinal esquerdo, que foi compatível com melanoma metastático (ID 24624687 - Pág. 1)

1.6. Resumo da história clínica:

Segundo relatório médico anexado ao processo (ID 24624684 - Pág. 1) e emitido em 29/03/2021 pelo Dr. Augusto Portieri, médico de Clínica Privada de Brasília (Rede Previne – Cettro), a Sra. M. N. M. P. J. é portadora de melanoma com metástases para linfonodos, pulmão e estômago. Nele é também descrito que a paciente apresenta grande volume de doença e que o melanoma é um tumor resistente à quimioterapia e, nesse contexto, a imunoterapia é o tratamento indicado.

Diante das informações supracitadas, médico assistente indica o medicamento pembrolizumabe, fármaco ainda não disponível no SUS.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia:

Medicamento.

2.2. Princípio Ativo:

Pembrolizumabe.

2.3. Via de administração:

Endovenosa.

2.4. Posologia:

Segundo relatório médico anexado ao processo (ID 24624684 - Pág. 1), o medicamento pembrolizumabe deverá ser utilizado pela paciente na dose de 200mg a cada 21 dias por tempo indeterminado (“enquanto estiver tendo efeito”).

2.5. Registro na ANVISA?

Sim.

2.6. Situação do registro (ativo/inativo/desconhecido):

Ativo.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim.

2.8. Oncológico?

Sim.

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?

Apesar de a CONITEC ter recomendado a incorporação do pembrolizumabe no SUS como tratamento de primeira linha do melanoma avançado metastático, ele ainda não é disponibilizado pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Dacarbazina.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:

Não existe genérico.

2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS17%):

Denominação o genérica	Laboratório	Marca commercial	Apresentação	PF*
Pembrolizu mabe	Merck	Keytruda	1 frasco contendo 100mg	R\$ 15.407,32

*PF: preço fábrica ou preço fabricante.

Custo anual do tratamento (estimado pelo PF):

o Preço Fábrica ou Preço Fabricante (PF) é o preço a ser praticado pelas empresas fabricantes, importadoras ou distribuidoras. O PF é o preço máximo permitido para venda às farmácias, drogarias e para entes da Administração Pública. O Preço Máximo ao Consumidor (PMC) é o preço a ser praticado pelo comércio varejista de medicamentos, ou seja, farmácias e drogarias, tendo em vista que este contempla tanto a margem de lucro como os impostos inerentes a esses tipos de comércio. Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor¹.

Segundo relatório médico anexado ao processo (ID 24624684 - Pág. 1), o medicamento pembrolizumabe deverá ser utilizado pela paciente na dose de 200mg a cada 21 dias por tempo indeterminado (“enquanto estiver

tendo efeito”). Tendo por base que um ano tem 52 semanas, estima-se o custo anual do tratamento com o pembrolizumabe em R\$ 523.848,88 (total de 34 frasco de 100mg).

2.14. Fonte de custo da tecnologia:

Lista de preços atualizada em 01/02/2021 contendo o PF e/ou o PMC de medicamentos por princípio ativo encontra-se disponível no porta da Anvisa¹.

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA

3.1. Sobre os principais desfechos que devem ser avaliados nos estudos clínicos em oncologia para se definir a eficácia de um novo tratamento:

Os principais desfechos que devem ser avaliados nos estudos de novas drogas para o tratamento do câncer são a sobrevida global (SG), a sobrevida livre de progressão (SLP) e a taxa de resposta. A SG é o tempo que o paciente permanece vivo após o diagnóstico da doença ou após o início do seu tratamento. SLP é o tempo que o paciente permanece vivo e com seu câncer controlado (não progredindo) após início de uma terapia com finalidade não curativa. A taxa de resposta é a proporção de pacientes que tiveram uma resposta objetiva ao tratamento, ou seja, é a proporção de

pacientes que apresentaram algum grau de diminuição do tumor com a terapia estudada.

3.2. Sobre o melanoma:

O melanoma é um tumor maligno da pele oriundo das células responsáveis pela pigmentação (melanócitos). É o câncer cutâneo de pior prognóstico, pois pode evoluir com metástases à distância e assim levar o paciente ao óbito. Manifesta-se principalmente por meio de manchas e pintas escurecidas na pele, que podem ou não se ulcerar. Se não tratado, o melanoma acaba invadindo estruturas mais profundas da pele e posteriormente acaba se espalhando, inicialmente para os linfonodos, depois para os órgãos internos (metástases).

Linfonodos, popularmente conhecidos como “ínguas”, são órgãos do sistema imunológico que drenam a linfa. Cada região da pele tem sua linfa drenada por um grupo específico de linfonodos. Por exemplo, a pele da face tem sua linfa drenada para os linfonodos cervicais, enquanto a pele dos membros superiores tem sua linfa drenada para os linfonodos axilares. Um melanoma não tratado tende a emitir inicialmente metástases para os linfonodos que drenam a região da pele em que ele surgiu e posteriormente as metástases se espalham para os órgãos internos.

Melanomas com metástases para linfonodos regionais e para órgãos internos são estadiados como III e IV, respectivamente.

A base do tratamento do melanoma é a retirada cirúrgica das lesões cutâneas. Quando esta é realizada em tumores pequenos e localizados, a taxa de cura é alta. Assim, se diagnosticados e tratados precocemente, os melanomas têm um bom prognóstico. No entanto, se ele já estiver muito profundo na pele ou metastatizado para linfonodos regionais ao diagnóstico, as chances de cura com o tratamento cirúrgico são menores, pois há uma chance significativa de recidiva tumoral após a cirurgia inicial. Melanomas com metástases para órgãos internos são incuráveis na maioria dos casos.

3.3. Sobre o tratamento de melanomas com metástases à distância (metástases para órgãos internos):

O melanoma com metástases para órgãos internos é uma doença incurável e fatal na maioria dos casos, tendo um prognóstico reservado. Em geral, é tratado de maneira paliativa com quimioterapia ou imunoterapia. Estudos mais antigos conduzidos em pacientes com melanoma em épocas nas quais não havia disponível imunoterapia para o seu tratamento mostraram uma sobrevida mediana de 8 meses entre os pacientes com doença metastática².

Embora drogas quimioterápicas possam ser utilizadas no tratamento paliativo de pacientes com melanomas metastáticos, elas não se mostraram capazes de aumentar a sobrevida nesse grupo de doentes. O quimioterápico mais utilizado no tratamento do melanoma metastático é a dacarbazina, sendo ela indicada como medicação de primeira linha nessa situação pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicados em 2013 pelo Ministério da Saúde². No entanto, essa mesma diretriz reconhece que as taxas de resposta com a dacarbazina são pequenas e, quando ela tem algum efeito, este é somente transitório.

Outro grupo de medicamentos que pode ser utilizado no tratamento paliativo de melanomas metastáticos são os imunoterápicos, fármacos capazes de aumentar a vigilância e a atuação do sistema imunológico do próprio paciente contra as células tumorais remanescentes. Os imunoterápicos mais antigos são o interferon alfa e a interleucina 2. Ambos têm o potencial de causar sérios efeitos colaterais e, até o momento, nenhum estudo mostrou de maneira inequívoca que eles possam aumentar a sobrevida global dos pacientes com melanomas metastáticos. As diretrizes do Ministério da Saúde não recomendam o interferon como terapia paliativa para os casos de melanoma metastático².

Nos últimos anos, novos fármacos imunoterápicos foram desenvolvidos para o tratamento do melanoma metastático. Destacam-se os inibidores do CTLA4, cujo principal representante é o ipilimumabe, e os medicamentos anti-PD1, cujos principais representantes são o nivolumabe e o pembrolizumabe. Tanto os inibidores do CTLA4 quanto os medicamentos anti-PD1 mostraram-se eficazes em melhorar a evolução de pacientes com melanoma metastático, aumentando significativamente a sobrevida global desses doentes.

3.4. Sobre a eficácia da imunoterapia com pembrolizumabe ou nivolumabe no tratamento do melanoma metastático:

Robert *et al*, em estudo clínico fase 3, compararam o uso do ipilimumabe + dacarbazina *versus* dacarbazina isolada no tratamento de pacientes com melanoma metastático, tendo evidenciado aumento da sobrevida global no grupo tratado com a associação ipilimumabe + dacarbazina em relação ao grupo tratado somente com dacarbazina (sobrevida em 3 anos de 20,8% *versus* 12,2%), mostrando assim benefícios em termos de sobrevida global com o uso do ipilimumabe³.

O estudo clínico fase 3 KEYNOTE-006 comparou dois regimes de pembrolizumabe *versus* o ipilimumabe no tratamento de pacientes com melanomas irresssecáveis em estágio III ou IV. No total, 834 pacientes foram

randomizados para receber pembrolizumabe ou ipilimumabe. Nos grupos pembrolizumabe a cada 2 semanas, pembrolizumabe a cada 3 semanas e ipilimumabe, as taxas de sobrevida em doze meses foram de 74,1%, 68,4% e de 58,2%, respectivamente. As taxas de resposta entre os pacientes tratados com pembrolizumabe nos dois regimes terapêuticos (pembrolizumabe a cada 2 e 3 semanas) também foram superiores às alcançadas pelo ipilimumabe (33,7%, 32,9% e 11,9%, respectivamente). Efeitos colaterais graves foram menos frequentes nos pacientes tratados com pembrolizumabe em relação àqueles tratados com ipilimumabe. Assim, esse estudo mostrou que o pembrolizumabe aumentou as taxas de resposta e de sobrevida nos pacientes com melanoma avançado⁴.

A continuação do estudo KEYNOTE-006 mostrou que, após um período mediano de seguimento de 57,7 meses, a sobrevida global mediana foi significativamente maior no grupo que recebeu pembrolizumabe quando comparada a daqueles pacientes que receberam somente ipilimumabe (32,7 meses versus 15,9 meses). A sobrevida livre de progressão também foi significativamente maior no grupo que recebeu pembrolizumabe (8,4 meses versus 3,4 meses). Tais resultados confirmaram assim a superioridade do pembrolizumabe sobre o ipilimumabe no tratamento de

pacientes com melanoma metastático, com ganhos significativos de sobrevida global⁵.

O estudo CheckMate 066 comparou a associação nivolumabe + dacarbazina *versus* a dacarbazina em monoterapia no tratamento do melanoma metastático. A taxa de resposta no grupo que recebeu a associação foi de 40% *versus* 13,9% no grupo que recebeu a dacarbazina em monoterapia. O grupo que recebeu o nivolumabe também apresentou aumento significativo na sobrevida em um ano em relação ao grupo que só recebeu dacarbazina (72,9% *versus* 42,1%)⁶. A continuação dessa pesquisa mostrou que a taxa de sobrevida em 3 anos foi de 51,2% no grupo de pacientes tratados com nivolumabe + dacarbazina *versus* 21,6% no grupo que recebeu somente a dacarbazina. Foi mostrado também que o grupo tratado com nivolumabe + dacarbazina apresentou aumento significativo da sobrevida global mediana em relação ao tratado somente com dacarbazina (37,5 meses *versus* 11,2 meses, $p < 0,001$)⁷. Desta forma, os resultados do estudo CheckMate 066 comprovaram benefícios significativos como o uso do nivolumabe no tratamento paliativo de melanomas avançados.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA

Aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão.

5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE

Em relatório de recomendação Nº 541 publicado em julho de 2020, a CONITEC recomendou a incorporação no Sistema Único de Saúde da classe de medicamentos anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, conforme modelo da assistência oncológica no SUS⁸.

6. CONCLUSÕES

6.1. Conclusão justificada:

Analisando as evidências científicas disponíveis, este NATJUS conclui que a paciente autora do processo analisado por esta nota técnica poderá se beneficiar com o uso do pembrolizumabe, em especial diante da ausência no SUS de terapias com eficácia similar (não há evidências de que as terapias disponíveis no SUS aumentem a sobrevida de pacientes com melanoma metastático). Espera-se que o medicamento demandado aumente de maneira significativa a sua sobrevida global, embora não tenha finalidade curativa (vide itens 3.3 e 3.4).

Salientamos que a CONITEC recomendou a incorporação no Sistema Único de Saúde da classe de medicamentos anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, conforme modelo da assistência oncológica no SUS (vide item 5).

Diante do que acima foi descrito, este NATJUS manifesta-se como **FAVORÁVEL** à demanda.

Fazemos a observação de que todos os orçamentos anexados ao processo (documentos de ID 24624671, 24624672, 24624673, 24624674, 24624676, 24624678, 24624679, 24624681, 24624682) foram feitos por clínicas particulares de oncologia. Estes orçamentos englobam não somente o valor do medicamento, sobre o qual há margem de lucro da própria clínica, mas também os valores de diversos materiais hospitalares. O custo do tratamento seria significativamente menor (vide item 2.13) caso o fármaco demandado fosse diretamente comprado – sem a intermediação de clínicas privadas de oncologia – e infundido na paciente em serviço público de oncologia.

6.2. Há evidências científicas?

Sim.

6.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do Conselho Federal de Medicina (CFM):

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.4511 traz a definição de urgência e emergência⁹:

“Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato”.

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência ou emergência médica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANVISA. Preço Máximo de Medicamentos por Princípio Ativo. http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA_COFORMIDADE_2020_10_v1.pdf/7b88a38f-1b2f-4768-b589-f62b4beb1762. Acessado em 02/02/2021.

2. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Melanoma Maligno Cutâneo. Portaria SAS/MS nº 357, de 8 de abril de 2013.
3. Robert et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2011; 364:2517-2526.
4. Robert et al. Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
5. Robert et al. Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006): Post-Hoc 5-year Results From an Open-Label, Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3 Study. Lancet Oncol. 2019 Sep;20(9):1239-1251.
6. Robert et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015; 372:320-330.
7. Ascierto et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):187-194.
8. 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. Relatório de Recomendação
Nº 541. Julho/2020.

9. Mena et al. Urgência e Emergência: os conceitos frente às normas administrativas e legais e suas implicações na clínica médica. Saúde, Ética & Justiça. 2017;22(2):81-94.

NATJUS RESPONSÁVEL: NATJUS/TJDFT

BSB, 29/04/2021