



## NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 245

Medicamento	X
Material	

**Solicitante:** Juiz Dr. Francisco Eduardo Fontenele Batista  
da 15<sup>a</sup>. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

**Número do processo:** 0114165-54.2019.8.06.0001

**Data:** domingo, 7 de abril de 2019.

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	2
2) Considerações relevantes sobre a doença -----	2
3) Considerações sobre o caso específico -----	4
4) Eficácia do tratamento e evidências científicas-----	4
5) Sobre o registro pela a ANVISA -----	5
6) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC -----	5
7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	5
8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	6
9) Custo do tratamento -----	7
10) Conclusões -----	8
11) Referências -----	11

## NOTA TÉCNICA 245

1) **Tema: O uso do pembrolizumabe no tratamento de um paciente com melanoma cutâneo em estágio IIIC.**

2) **Considerações relevantes sobre a doença.**

O melanoma é, entre as neoplasias de pele, a de pior prognóstico. Forma-se a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo a pele seu principal sítio primário. A maioria desses tumores (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes. Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas<sup>1</sup>.

O tumor apresenta uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática. Quando não diagnosticado e, portanto, não tratado no início, o tumor tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, com progressiva alteração de suas cores e formas originais. Mais tarde, há ulceração, sangramento ou sintomas como prurido, dor ou inflamação.

O melanoma representa 4% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide. Entretanto, apesar de ter uma incidência relativamente baixa, assume grande importância devido ao seu elevado potencial de gerar metástases e a sua letalidade. Muito mais frequente em pessoas de pele clara, afeta principalmente a faixa etária dos 30 aos 60 anos e acomete ambos os sexos em igual proporção, sendo no homem mais comum no dorso e, na mulher, nos membros inferiores.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, para 2012 foram estimados 6.230 novos casos de melanoma cutâneo no Brasil, sendo 3.170 em homens e 3.060 em mulheres. O número de mortes registrado em 2008 foi de 1.311,

sendo 754 homens e 557 mulheres ([http:// tabnet. Datasus. gov. br/ cgi/ tabcgi. exe?sim/cnv/obt10uf.df](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.df)).

Nos últimos anos, principalmente devido à detecção precoce, houve melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma. A sobrevida média mundial estimada em 5 anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. O melanoma geralmente tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, quando diagnosticado em estágio inicial, razão por que a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.

***Para pacientes que se apresentam com doença ainda localizada (não metastática) o número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para a chance de cura.*** Para aqueles com doença avançada, as principais variáveis de significado prognóstico são número de metástases locais e o sítio de acometimento das metástases. Estes casos, infelizmente, em sua quase totalidade, são incuráveis. As metástases sistêmicas implicam um prognóstico reservado, com sobrevida média de 6-9 meses após o reconhecimento da disseminação metastática.

A quimioterapia sistêmica, embora paliativa em alguns casos, não parece aumentar de forma expressiva a sobrevida dos pacientes. Uma outra abordagem terapêutica mais recente, baseada na inibição da proteinoquinase ativada por indutores da mitose (MAP), tem revelado (em alguns casos) resultados menos desanimadores, com aumento significativo do tempo de sobrevida média e do tempo de doença em regressão em determinados pacientes. Apesar disso, o prognóstico da doença metastática ainda persiste reservado.<sup>1</sup>

### **3) Considerações sobre o caso específico**

Trata-se do caso de um paciente do sexo masculino, de 66 anos, com doença (melanoma) não metastática e, portanto, ainda com chances de cura. O tumor foi removido cirurgicamente por completo e nos achados de biópsia constatou-se sua disseminação local para de 9 de 33 linfonodos estudados. Ou seja, o paciente do caso em questão, embora potencialmente curável, apresenta alta chance de recidiva da doença, em virtude do elevado número de linfonodos acometidos.

Para pacientes com melanoma maligno em estágio IIIc, como o do caso em questão, a opção terapêutica disponibilizada no âmbito do SUS é a do interferon. Uma opção cara, de impacto bastante limitado e com múltiplos efeitos adversos - a tal ponto em que oncologistas experimentados optam, por vezes, em não o prescrever.

### **4) Eficácia do medicamento e evidências científicas.**

Desde 2015 sabe-se que o pembrolizumabe, um inibidor da morte programada 1 (PD-1), prolonga a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em pacientes com melanoma metastático (estádio IV).<sup>2,3</sup> Contudo, até o ano de 2018 não se sabia ao certo o seu papel no tratamento do melanoma avançado, com comprometimento linfonodal, mas sem metástases para órgãos à distância (estádio III).

Naquele ano, foi publicado um estudo duplo-cego de fase 3 no respeitado jornal *The New England Journal of Medicine* que avaliou a utilização do pembrolizumabe como terapia adjuvante (auxiliar) à cirurgia em pacientes com melanoma em estágio III.<sup>1</sup>

Neste estudo, os pacientes foram aleatoriamente designados 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 a recorrência da doença ou efeitos tóxicos inaceitáveis ocorressem. Este é justamente o esquema terapêutico proposto pelo médico assistente do paciente. O estudo também avaliou a segurança do medicamento.

Em um acompanhamento médio de 15 meses, a terapia com o pembrolizumabe foi associada com uma maior sobrevida livre de recidiva da doença que o placebo (taxa de sobrevida livre de recaída de 1 ano, 75,4% versus 61,0%) e uma menor razão de risco

para recorrência ou morte (redução de 43%, RR = 0,57, IC 98,4%, 0,43 a 0,74, P <0,001). Os eventos adversos graves relacionados ao regime do estudo foram relatados em 14,7% dos pacientes no grupo do pembrolizumabe e em 3,4% dos pacientes no grupo do placebo. Houve um único óbito relacionado ao tratamento devido à miosite no grupo tratado com o pembrolizumabe.<sup>1</sup>

Este estudo levou à aprovação pelo FDA do pembrolizumabe para o tratamento de pacientes com doença ressecada em estágio III (envolvimento linfonodal).<sup>4</sup>

#### **5) Sobre o registro pela ANVISA.**

Sim. Este fármaco possui registro na ANVISA (número do registro 100290196) no tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irressecável e no tratamento adjuvante em adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos, que tenham sido submetidos a ressecção cirúrgica completa.

#### **6) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.**

Não há protocolo para a incorporação deste medicamento pelo SUS em análise na CONITEC.

#### **7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.**

Conforme PORTARIA Nº 357, DE 8 DE ABRIL DE 2013, estão regulamentadas as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. Este fármaco (pembrolizumabe), entretanto, não é citado nesta diretriz. Apenas o medicamento interferon em doses intermediárias de IFN para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III.

## **8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.**

Conforme já explicitado, para pacientes com melanoma maligno em estágio IIIc, como o do caso em questão, a opção terapêutica disponibilizada no âmbito do SUS é a do interferon. Uma opção cara, de impacto bastante limitado e com múltiplos efeitos adversos – a tal ponto em que oncologistas experientados optam, por vezes, em não o prescrever.

## 9) Custo do tratamento

Tabela de preços da medicação KEYTRUDA® pembrolizumabe	
Preço máximo ao governo	Custo médio estimado do tratamento mensal
Caixa com 1 frasco 100mg/4ml R\$ 11.582,42	R\$ 34.747,26

Medicamento	Tabela de preços da medicação KEYTRUDA® pembrolizumabe (preço por)			
	PMC ICMS 18%	PMVG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
	KEYTRUDA® pembrolizumabe	R\$ 14.507,04	R\$ 11.582,42	R\$ 34.747,26
<p><b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor.</p> <p><b>PMVG:</b> preço máximo de venda ao governo.</p> <p>Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG.</p>				

Medicamento	Tabela de preços da medicação alfainterferona (preço por)			
	PMC ICMS 18%	PMVG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
	Alfa interferon 2b	R\$ 2.177,84	R\$ 1.257,77	R\$ 5.602,79
<p><b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor.</p> <p><b>PMVG:</b> preço máximo de venda ao governo.</p> <p>Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG.</p>				

*Para o cálculo de custo do tratamento com alfainterferona, foram utilizadas informações de dose constante nas Diretrizes Clínicas e Terapêuticas para Melanoma Maligno Cutâneo. Trata-se de uma média, uma vez que não temos o valor da superfície corpórea do paciente.*

## 10) Conclusões (respostas aos quesitos judiciais)

“Considerando as peculiaridades do caso em comento, sobre o pedido lançado nos autos indago”:

- A) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

Resposta: Sim, um estudo bem desenhado, de fase III, publicado no prestigioso jornal *The New England Journal of Medicine* demonstrou que as chances de recidiva ou morte caem cerca de 43% (em relação ao placebo) num período de 1,5 anos de seguimento para pacientes em situações semelhantes à do paciente do caso em questão. Ainda não existem dados de seguimento de mais longo prazo deste tipo de intervenção.

- B) Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: Conforme explicitado no item 3, a alternativa disponibilizada pelo SUS (interferon) é cara, de eficácia duvidosa, necessitaria ser prescrita em doses muito elevadas e teria múltiplos efeitos adversos.

- C) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: Sim, embora o paciente seja potencialmente curável (doença em estágio IIIC), por ter disseminação local para 9 linfonodos, apresenta chances de recaída nada desprezíveis. Caso a doença venha a se disseminar – com a presença de metástases para órgãos sólidos – o tratamento preconizado para a doença metastática (em estágio IV) é justamente à base de imunoterápicos, o qual seria ainda mais dispendioso, uma



vez que poderia ser estender por um período de tempo indefinido, e sem chances de cura.

D) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Resposta: O fármaco em questão tem registro na ANVISA. Contudo, não é disponibilizado no âmbito do SUS uma vez que seu valor supera em muito os das APACs que servem como base de remuneração para os procedimentos realizados em Oncologia pelas UNACONs e CACONs.

E) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?

Resposta: Não há tratamento alternativo eficaz para este caso disponibilizado pelo SUS.

F) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado pelo ente público, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Resposta: Não há tratamento alternativo eficaz para este caso disponibilizado pelo SUS.

G) À exceção do fármaco requerido, e daqueles cujo uso a parte autora já afirmou ter feito, sem sucesso, para o tratamento da enfermidade, há outros medicamentos, com registro na ANVISA, mais baratos disponíveis no mercado e cuja eficácia, para o caso concreto, esteja atestada? Se afirmativa a resposta, apontar quais fármacos.

Resposta: Não, a opção terapêutica mais adequada parece ser a opção proposta pelo médico assistente do paciente.

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Resposta: Sim, o fármaco prescrito e requerido pelo paciente, embora de custo bastante elevado, constitui-se em opção terapêutica capaz de melhorar o prognóstico do paciente e de aumentar significativamente suas chances de êxito terapêutico.

## I) Referências

1. Eggermont, A. M. M. *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **378**, 1789–1801 (2018).
2. Ribas, A. *et al.* Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet. Oncol.* **16**, 908–18 (2015).
3. Hamid, O. *et al.* Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur. J. Cancer* **86**, 37–45 (2017).
4. Jeffrey A Sosman, M. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma - UpToDate. *Up to Date* (2019). Available at: [https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-therapy-for-cutaneous-melanoma?sectionName=CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNOTHERAPY&search=pembrolizumab&topicRef=15863&anchor=H2582712797&source=see\\_link#H2582712797](https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-therapy-for-cutaneous-melanoma?sectionName=CHECKPOINT%20INHIBITOR%20IMMUNOTHERAPY&search=pembrolizumab&topicRef=15863&anchor=H2582712797&source=see_link#H2582712797). (Acessado: 7º abril 2019)