



NOTA TÉCNICA NÚMERO 299

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Francisco Eduardo Fontenele
Batista; 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0139345-72.2019.8.06.0001

Data da solicitação de parecer: 03/07/2019

Data do Parecer: 12/07/2019

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	3
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	4
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	5
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	5
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	6
9. Custo do tratamento -----	6
10. Sobre as perguntas formuladas -----	7
11. Referências -----	9



NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de solicitação de parecer acerca do uso das drogas pembrolizumab ou nivolumab para tratamento de paciente do sexo masculino, 83 anos, portador de melanoma com metástases para pulmões e linfonodos (CID 10: C43.9; Estágio IV).

2) Tema

Tratamento de melanoma metastático.

Este tema foi abordado em Notas Técnicas anteriores (NT 40, NT 199, NT 245, NT 277,) emitidas pelo NAT-JUS do TJ-CE.

3) Considerações iniciais

O melanoma é um tipo de câncer maligno de pele e, eventualmente, de mucosas. 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. É, entre as neoplasias de pele, o de pior prognóstico.

Melanoma é 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.

Entre os pacientes com melanoma metastático, o tempo mediano de sobrevivência estimado é em torno de 8 meses. Menos de 10% destes pacientes sobrevivem 5 anos desde o diagnóstico. A quimioterapia clássica tem-se demonstrado ineficaz no



aumento da sobrevida global desses pacientes, porém a palição de sintomas, as respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência podem ser atingidos com diversos medicamentos e acabam por beneficiar alguns pacientes cuidadosamente selecionados.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

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, mas infelizmente esses casos, 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 se forma expressiva a sobrevida dos pacientes. A dacarbazina é o quimioterápico de escolha. Alguns centros especializados associam dacarbazina a interleucina 2 e/ou interferon (IFN). Em estudos mais atuais, as taxas de resposta à quimioterapia situam-se em torno de 5%-12%. Infelizmente, a maioria das respostas, tanto ao uso de dacarbazina como do seu análogo oral, a temozolamida, é transitória, e apenas 1-2% dos pacientes obtêm uma resposta de longo prazo à quimioterapia.

Uma outra abordagem terapêutica mais recente, a imunoterapia, 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. A imunoterapia é o uso de medicamentos para estimular o sistema



imunológico de uma pessoa a reconhecer e destruir as células cancerígenas de forma mais eficaz. Pembrolizumab e nivolumab são anticorpos monoclonais, drogas produzidas através de técnicas de engenharia genética, e que veem sendo testadas como imunoterapia para melanoma avançado. Trata-se de um tipo de proteína desenvolvida para reconhecer e se ligar a uma outra proteína alvo no organismo, designada receptor de morte celular programada 1 (PDL1), o qual pode bloquear a atividade dos linfócitos T (um tipo de glóbulo branco que faz parte do sistema imunitário). Pela fixação ao PDL1, pembrolizumab e nivolumab previnem o bloqueio das células T, ajudando assim no aumento da sua atividade antitumoral contra as células do melanoma.

Estudos demonstraram que pembrolizumabe e nivolumab prolongam a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em pacientes com melanoma metastático (estádio IV). Apesar disso, o prognóstico do melanoma metastático ainda persiste reservado.

5) Sobre o registro pela ANVISA

MEDICAMENTOS SOLICITADOS NA AÇÃO		
Nome comercial	KEYTRUDA®	OPDIVO®
Princípio ativo	Pembrolizumabe	Nivolumabe
Registro ANVISA	102160205	100681136
Vencimento do registro	10/2021*	04/2021#
Possui Genérico	Não	Não
Laboratório	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA
Indicação conforme bula para os seguintes tratamentos:	-Monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irressecável.	-Monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma avançado ou metastático.

* <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351643945201574/?substancia=25930> (Acesso em 04/07/2019)

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?substancia=25853> (Acesso em 04/07/2019)

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Conforme informações obtidas no endereço eletrônico da CONITEC, não consta até o presente momento, demanda para analisar a incorporação do pembrolizumabe e nivolumabe para tratamento da enfermidade que acomete a parte autora no âmbito do Sistema Único de Saúde.

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

No site da CONITEC consta publicação das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Melanoma Maligno Cutâneo regulamentada por meio da Portaria SAS/MS nº 357, de 08 de abril de 2013, publicada em 09/04/2013 (<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melanoma-Maligno-Cutaneo.pdf>).

Contudo, os medicamentos pembrolizumabe e nivolumabe não foram citados na referida DDT. Segundo a DDT, o tratamento do melanoma metastático, em estágio IV, inclui: tratamento cirúrgico ou radioterapia para a retirada de tumores na pele ou nódulos linfáticos aumentados e sintomáticos; radiação, imunoterapia, terapia direcionada ou quimioterapia para o tratamento das metástases sintomáticas em órgãos internos que não podem ser removidos. Outra estratégia de tratamento para pacientes com melanoma em estágio IV é a bioquimioterapia, que consiste na associação de quimioterápicos como cisplatina, vimblastina e dacarbazina com Interferon (IFN) ou Interleucina-2 (IL-2). Por se tratar de uma terapêutica de elevada complexidade, a bioquimioterapia só deve ser aplicada aos pacientes cuidadosamente selecionados em centros com experiência. Ainda segundo a DDT, a dacarbazina é recomendada para os pacientes com condições clínicas de tolerar a quimioterapia como primeira linha de tratamento sistêmico e a IL-2 em doses altas pode ser considerada, sob a responsabilidade institucional, para pacientes cuidadosamente selecionados em centros de experiência e logística para sua administração.



8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Os medicamentos pembrolizumabe e nivolumabe não estão disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não são disponibilizados pelo SUS.

No âmbito do SUS, não há uma lista específica de medicamentos para o tratamento de câncer, uma vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte e cuidados paliativos. Dessa forma, compete aos hospitais habilitados em oncologia pelo SUS (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) a padronização, aquisição, prescrição dos medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição, bem como o fornecimento de tais medicamentos, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos.

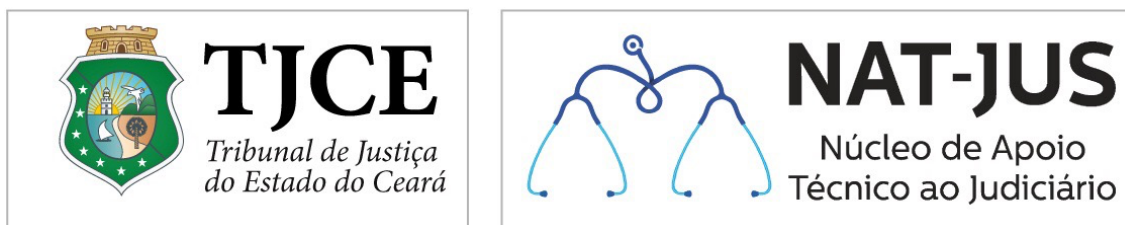
9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 01/07/2019.

TABELA DE PREÇOS (R\$)

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



MEDICAMENTO	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
NIVOLUMABE OPDIVO 100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML (A)	6.710,04	(*)	5.357,30	25.715,04	308.580,48
NIVOLUMABE OPDIVO 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML (B)	2.684,02	(*)	2.142,92	[2(A) + (B)] * 2	
PEMBROLIZUMABE KEYTRUDA 100 MG SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	12.078,09	(*)	9.643,15	19.286,30	231.435,60

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.
Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

[#]Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

(*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

[§]O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

10) Sobre as perguntas formuladas

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente?

Resposta: Há estudos que evidenciam a eficácia tanto de pembrolizumab como nivolumab no tratamento de melanoma metastático. A eficácia observada nos estudos não foi em relação a índice de cura. Melanoma metastático continua sendo uma doença incurável. Os estudos evidenciaram que pembrolizumab e nivolumab foram eficazes em prolongar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global de pacientes com melanoma metastático. Com relação a contraindicação, pembrolizumab

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



e nivolumab são contraindicados em crianças, na gravidez e em pacientes com alergia aos medicamentos.

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

Resposta: A quimioterapia sistêmica está disponível pelo SUS para tratamento de pacientes com melanoma metastático. Todavia, esta opção terapêutica não parece aumentar se forma expressiva a sobrevida dos pacientes. A dacarbazina é o quimioterápico de escolha. Alguns centros especializados associam dacarbazina a interleucina 2 e/ou interferon (IFN). Em estudos mais atuais, as taxas de resposta à quimioterapia situam-se em torno de 5%-12%. Infelizmente, a maioria das respostas, tanto ao uso de dacarbazina como do seu análogo oral, a temozolamida, é transitória, e apenas 1-2% dos pacientes obtêm uma resposta de longo prazo à quimioterapia.

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

Resposta: Ambos pembrolizumab ou nivolumab mostraram-se eficazes em prolongar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global de pacientes com melanoma metastático. Todavia, não há estudos comparativos entre as duas drogas e o melanoma metastático continua sendo uma doença incurável. Desta forma, considerando os custos individuais de cada medicamento, deve dar-se preferência por pembrolizumab.

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

Resposta: Ver tópicos 5 e 8.

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

Resposta: O tratamento disponível no SUS é a quimioterapia sistêmica com dacarbazina associada ou não a interleucina 2 e/ou interferon. Esta opção terapêutica, todavia, não parece aumentar se forma expressiva a sobrevida dos pacientes.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



f) Existem outros fármacos mais baratos mesmo não disponibilizados pelo SUS e que tenha registro na ANVISA?

Resposta: Não.

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

Resposta: Não.

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.

11) Referências

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GO_V_2019-07-01.pdf/06829ca3-e7ab-4412-9d6e-f57d9075c298 >. Acesso em 05 de julho de 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-07-01.pdf/d3cffaba-8cc5-49b2-a3c4-b0230686a975 >. Acesso em 05 de julho de 2019.



Melanoma maligno cutâneo. Portaria SAS/MS nº 357, de 8 de abril de 2013.

Melanoma skin cancer. American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer.html>

Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde. 2014.

M. B. L. de Moraes, P. S. M. Vidal, D. R. Reis, F. A. dos Santos e R. A. dos Santos.
 Nota Técnica Nº 992/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS. Ministério da Saúde. 2018.

NOTA TÉCNICA Nº 2712/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED - Secretaria Executiva.
 ANVISA. Atualizada em 15/04/2019.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018/ Ministério da Saúde,
 Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de
 Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde,
 2018.

Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic
 treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic
 Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD011123.DOI: 10.1002/14651858.CD011123.pub2

Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node
 involvement or metastatic disease.Technology appraisal guidance.Published: 23
 January 2019.nice.org.uk/guidance/ta558

Jeffrey A Sosman, M. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma - UpToDate. Up to
 Date (2019).