



NOTA TÉCNICA NÚMERO 379

Medicamento **X**

Material

Solicitante: Exmo. Senhor Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0207300-86.2020.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

04/02/2020

Data do Parecer: 28/02/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	02
2. Tema -----	02
3. Considerações iniciais -----	2-4
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	4-12
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	12
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	13
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	13-20
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	20-21
9. Custo do tratamento -----	21
10. Sobre as perguntas formuladas -----	21-29
11. Referências -----	29-33



NOTA TÉCNICA 379

1) Da solicitação

Trata-se da paciente V.F. Oliveira, DN:27/08/1978, agricultora, residente em Caucaia-CE com diagnóstico de melanoma maligno (CID 10 C43. 9=Melanoma maligno da pele, não especificado.) submetida à neurocirurgia por metástase cerebral de melanoma maligno conforme biópsia em 22 de novembro de 2019 no Hospital Geral de Fortaleza, sendo solicitado por médico oncologista o uso de Pembrolizumabe 200mg EV a cada 21 dias ou Nivolumabe 200mg EV a cada 21 dias.

2) Tema

Uso de Pembrolizumabe ou Nivolumabe em paciente com melanoma maligno submetido à neurocirurgia por metástase cerebral de melanoma maligno.

Existem Notas Técnicas anteriores (NT 40, NT 199, NT 245, NT 277 e NT 299) emitidas pelo NAT-JUS/CE sobre o uso de pembrolizumabe ou nivolumabe em paciente portador de melanoma.

3) Considerações iniciais

O melanoma é uma neoplasia maligna originária nos melanócitos e representa 5% dos tumores cutâneos malignos, sendo o câncer de pele de maior morbimortalidade por seu agressivo potencial metastático e consequente letalidade. Outros nomes para esse câncer incluem *melanoma maligno* e *melanoma cutâneo*. O Brasil registra anualmente cerca de 5.500 novos casos da doença e aproximadamente 1.547 óbitos, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA). A maioria das células de melanoma ainda produz melanina; portanto, os tumores de melanoma geralmente são marrons ou pretos; no entanto, alguns melanomas não produzem melanina e podem aparecer rosados, bronzeados ou até brancos.



Os melanomas podem se desenvolver em qualquer lugar da pele, sendo este o sítio mais comum, correspondendo a 95% dos casos, sendo provável que iniciem no tronco (peito e costas) nos homens e nas pernas nas mulheres. O pescoço e o rosto são outros locais comuns. Os melanomas também podem eventualmente se originar em outras partes do corpo, como olhos, mucosas (oral, conjuntival, vaginal) e meninges, mas são muito menos comuns que o melanoma da pele.

Ter uma pele com pigmentação escura diminui o risco de melanoma nesses locais mais comuns, mas qualquer pessoa pode ter melanoma nas palmas das mãos, nas solas dos pés ou nas unhas. Os melanomas nessas áreas compõem uma parcela muito maior de melanomas nos afro-americanos do que nos brancos.

Quando não diagnosticado de forma precoce, esse tipo de tumor infiltra a derme e se dissemina aumentando o índice de metástase e resistência a terapias convencionais, sendo responsável por mais de 77% das mortes por câncer de pele.

O estadiamento do melanoma se baseia no exame físico e biópsia do sítio primário, combinados com dados de invasão de linfonodos e tecidos a distância, pelo sistema TNM. Contribuem para a caracterização do tumor (T) a sua espessura, presença de ulcerações, e mitoses em lesões < 1 mm. O estágio nodal (N) é determinado pelo número de linfonodos acometidos, diagnosticados por biópsia aspirativa ou excisão. O estadiamento das metástases (M) é determinado pela presença de invasão à distância, e categorizado pela localização (pele, linfonodos, vísceras, pulmões, ou DHL). Melanomas sem envolvimento nodal ou metastático (T1-4N0M0) são classificados como **estágio I ou II**, de acordo com a profundidade de invasão vertical. A doença **estágio III** inclui pacientes com envolvimento nodal (N), e o **estágio IV** é definido pela presença de metástases à distância (M). Adicionalmente, considera-se o melanoma *avançado*, quando há presença de metástases à distância, ou doença local extensa, sem possibilidade de ressecção cirúrgica.



A paciente, segundo dados do laudo médico, encontra-se no estádio IV, M1d: MTX a distância no SNC (submetida à neurocirurgia), com sobrevida em cinco anos estimada em 20–15%.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

Embora os melanomas em estágio inicial possam frequentemente ser curados com cirurgia, melanomas mais avançados podem ser muito mais difíceis de tratar. Melhorias no entendimento da biologia do melanoma produziram múltiplos avanços terapêuticos na última década, com um número crescente de medicamentos que prolongam a sobrevida entre pacientes com melanoma avançado. Em geral, esses medicamentos se enquadram em dois grupos: primeiro, os *inibidores de moléculas pequenas que visam a via da MAP quinase* em aproximadamente 40% dos melanomas com mutações ativadoras no BRAF; e segundo, os *inibidores do ponto de verificação imune* que desencadeiam a imunidade antitumoral suprimida anteriormente.

A imunoterapia é o uso de medicamentos para estimular o sistema imunológico de uma pessoa a reconhecer e destruir as células cancerígenas com mais eficácia. Vários tipos de imunoterapia podem ser usados para tratar o melanoma, dentre os quais os ***“Inibidores do ponto de verificação imunológico”***.

Uma ação importante do nosso sistema imunológico é a capacidade de impedir de “atacar” as células normais do corpo. Para fazer isso, ele usa “pontos de verificação”, que são proteínas das células imunes que precisam ser ativadas (ou desativadas) para iniciar uma resposta imune. Às vezes, as células de melanoma usam esses pontos de verificação para evitar serem atacadas pelo sistema imunológico. Esses medicamentos têm como alvo as proteínas do ponto de verificação, ajudando a restaurar a resposta imune contra as células de melanoma.



O **pembrolizumabe** (Keytruda®) e o **nivolumabe** (Opdivo®) são medicamentos direcionados ao PD-1 (**PD-1 inhibitors**), uma proteína das células do sistema imunológico chamada células T que normalmente ajuda a impedir que essas células “ataquem” outras células do corpo. Ao bloquear o PD-1, esses medicamentos aumentam a resposta imune contra as células do melanoma. Isso geralmente pode diminuir os tumores e melhorar a sobrevida. Esses medicamentos são administrados através de uma infusão intravenosa (IV), geralmente a cada 2 ou 3 semanas. Eles podem ser usados para tratar melanomas que não podem ser removidos por cirurgia ou que se disseminaram para outras partes do corpo. Eles também podem ser usados após a cirurgia (como tratamento adjuvante) para melanomas que atingiram os linfonodos, para tentar diminuir o risco de recidiva.

Os efeitos colaterais desses medicamentos podem incluir fadiga, tosse, náusea, coceira, erupção cutânea, diminuição do apetite, constipação, dor nas articulações e diarreia. Outros efeitos colaterais mais graves (p.ex. miosite) ocorrem com menos frequência. Essas drogas funcionam basicamente removendo uma das salvaguardas que mantém o sistema imunológico do corpo sob controle. Às vezes, o sistema imunológico começa a “atacar” outras partes do corpo, o que pode causar problemas sérios ou até fatais durante o tratamento nos pulmões (pneumonite), intestinos (colite), fígado (hepatite), glândulas hormonais (tireóide, hipófise, adrenal), rins (nefrite, insuf. Renal) ou outros órgãos. É importante observar a ocorrência de efeitos adversos imune-relacionados (aprox. 7%) como colite (2.0% x 0.2%), hipofisite ou hipopituitarismo (0.6% x 0%) e diabetes mellitus tipo 1 (1.0% x 0%) no grupo de uso do pembrolizumabe (em relação a placebo).

O anticorpo monoclonal anti-PD-1 **pembrolizumabe** recebeu a aprovação da ANVISA (Fev/2019) para o tratamento adjuvante após ressecção cirúrgica do melanoma. A aprovação é baseada nos dados do estudo randomizado de fase III KEYNOTE-054, que avaliou o uso de **pembrolizumabe** ou placebo, ambos por um ano, em 1.019 pacientes

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

nat.ceara@tjce.jus.br



com melanoma localmente avançado (estádio III) após serem submetidos à cirurgia com ressecção completa do tumor. Com um seguimento mediano de 15 meses, o uso de **pembrolizumabe** foi associado a uma redução relativa de 43% no risco de recidiva ou morte quando comparado ao grupo de pacientes que recebeu placebo (HR=0,57; IC de 98,4%: 0,43-0,74; $p<0,001$). As curvas de sobrevida livre de recorrência, objetivo principal do estudo, demonstram uma tendência a atingir um platô, com 75,4% dos pacientes vivos e sem recorrência aos 12 meses, e taxa de 71,4% aos 18 meses de seguimento. A análise da sobrevida livre de recorrência nos pacientes com expressão de PDL-1 >1%, um objetivo coprimário do estudo, também demonstrou resultado semelhante (HR=0,54; IC de 95%: 0,42-0,69; $p<0,001$). No que diz respeito à segurança, a taxa de efeitos adversos com o uso de **pembrolizumabe** foi semelhante aos dados da utilização da droga em outros cenários da doença, com eventos relacionados à droga de grau ≥ 3 em 14,7% dos pacientes, sendo os principais fadiga, reações cutâneas, colite e artralgia. A combinação de cirurgia e pembrolizumabe promoveu uma taxa livre de sobrevida livre de recorrência de 71,4% aos 18 meses de seguimento em pacientes com melanoma cutâneo estágio III. Pembrolizumabe demonstrou também uma redução no risco recidiva ou morte maior que interferon (43% vs 15%). O estudo ***The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1325 (KEYNOTE-054)*** publicado no NEJM e financiado pela Merck® concluiu que como terapia adjuvante para melanoma de alto risco em estágio III, 200 mg de pembrolizumabe, administrados a cada 3 semanas por até 1 ano, resultaram em uma sobrevida livre de recidiva significativamente mais longa que o placebo, sem novos efeitos tóxicos identificados.

Caroline Robert et al em estudo publicado no The Lancet Oncology, ***Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study***, demonstraram que o Pembrolizumabe continua a mostrar superioridade sobre o



ipilimumab após quase 5 anos de seguimento. Esses resultados fornecem suporte adicional ao uso de pembrolizumabe em pacientes com melanoma avançado.

O **nivolumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4, com ação específica na proteína *programmed cell death 1* (PD1), desativando a supressão imune causada pelo tumor (linfoma) em linfócitos T, B e NK.

O *Food and Drugs Administration* (FDA) dos Estados Unidos aprovou em 2014 o uso de nivolumabe para melanoma avançado. Atualmente, o nivolumabe é aprovado pelo FDA® para uso em diversas outras situações clínicas, incluindo *non-small-cell lung carcinoma* (NSCLC), carcinoma renal avançado, linfoma de Hodgkin, carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (SCCHN), carcinoma urotelial, e outros. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) autorizou, a partir de 2015, o uso de nivolumabe para as seguintes doenças: melanoma avançado, NSCLC, carcinoma renal avançado, linfoma de Hodgkin, SCCHN, e cancer urotelial.

James Larkin et al em estudo publicado no NEJM, ***Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma***, financiado pela Bristol-Myers Squibb® e outras concluiu que entre os pacientes com melanoma avançado, observou-se uma sobrevida global sustentada a longo prazo em 5 anos em uma porcentagem maior de pacientes que receberam nivolumabe mais ipilimumabe (52%) ou nivolumabe sozinho (42%) do que naqueles que receberam ipilimumabe sozinho (26%), sem perda aparente da qualidade de vida nos pacientes que receberam regimes contendo nivolumabe.

Os medicamentos de terapia direcionada (*Targeted drugs*) têm como alvo partes das células de melanoma que as tornam diferentes das células normais. Esses medicamentos funcionam de maneira diferente dos medicamentos de quimioterapia padrão. Eles funcionam em alguns casos quando a quimioterapia não é efetiva e também podem ter efeitos colaterais diferentes (às vezes menos graves).



Drogas que visam células com alterações no gene BRAF: Cerca de metade de todos os melanomas têm alterações no gene BRAF, o que ajuda as células a crescer. Demonstrou-se que drogas direcionadas à proteína BRAF ou às proteínas MEK relacionadas “encolhem” muitos desses tumores, especialmente quando os inibidores de BRAF e MEK são combinados. Atualmente, esses medicamentos são frequentemente usados para tratar melanomas avançados, que apresentam resultados positivos para a alteração do gene BRAF. A paciente em questão aguarda resultado para pesquisa de mutação BRAF, segundo relatório médico.

Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR e Mocellin S em Revisão da Cochrane (2018) sobre “Tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático” incluíram 122 ensaios clínicos randomizados com 28.561 participantes com melanoma cutâneo metastático e compararam diferentes tratamentos sistêmicos. Os participantes do estudo eram adultos de ambos os sexos, com idade média de 57,5 anos. Houve 29 estudos que incluíram pessoas cujo câncer metastizou para o cérebro, o que é importante porque a detecção e o tratamento de metástases cerebrais geralmente apresentam desafios únicos como no caso em questão. A maioria dos tratamentos foi comparada à quimioterapia e todos os estudos foram realizados em hospitais. Frequentemente, a empresa farmacêutica que produziu um medicamento testado também patrocinou o estudo em que foi avaliado, especialmente no caso de novas classes de medicamentos, como inibidores do ponto de verificação imune e medicamentos direcionados para pequenas moléculas.

Comparado à quimioterapia convencional, vários tratamentos podem melhorar a sobrevida livre de progressão de pessoas com melanoma metastático. Estes incluem bioquimioterapia (evidência de alta qualidade), anticorpos monoclonais anti-CTLA4 mais quimioterapia (evidência de qualidade moderada), anticorpos monoclonais anti-PD1 (evidência de qualidade moderada), inibidores de BRAF (evidência de alta qualidade), inibidores de MEK (moderada- evidência de qualidade) e medicamentos

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

nat.ceara@tjce.jus.br



antiangiogênicos (evidência de qualidade moderada). No entanto, nenhuma diferença foi encontrada para o uso de uma combinação de vários agentes quimioterápicos (poliquimioterapia) (evidências de alta qualidade). Além disso, a combinação de inibidores do ponto de verificação imune (anticorpos monoclonais anti-PD1 mais anti-CTLA4) teve melhor desempenho do que os anticorpos monoclonais anti-CTLA4 sozinhos (evidência de alta qualidade), mas os **anticorpos monoclonais anti-PD1** tiveram melhor desempenho que os anticorpos monoclonais anti-CTLA4 (evidência de alta qualidade). A combinação de inibidores de moléculas pequenas (inibidores BRAF mais MEK) leva a melhores resultados do que os inibidores BRAF isoladamente (evidência de qualidade moderada), para pessoas com melanoma que possui uma alteração genética BRAF.

Os anticorpos monoclonais anti-PD1 melhoraram a sobrevida geral dos pacientes em comparação com quimioterapia padrão (evidência de alta qualidade) ou anticorpos monoclonais anti-CTLA4 (evidência de alta qualidade). Comparados apenas à quimioterapia, os inibidores BRAF (evidência de alta qualidade) e os agentes antiangiogênicos combinados à quimioterapia (evidência de qualidade moderada) também prolongam a sobrevida geral, mas os anticorpos monoclonais anti-CTLA4 mais a quimioterapia (evidência de baixa qualidade), os inibidores da MEK (evidência de baixa qualidade), múltiplos quimioterápicos combinados (poliquimioterapia) (evidência de alta qualidade) ou bioquimioterapia (evidência de alta qualidade) não levaram a uma sobrevida global significativamente melhorada. Também descobriu-se que a combinação de inibidores de moléculas pequenas teve um desempenho melhor do que os inibidores BRAF isoladamente (evidência de alta qualidade). Não estavam disponíveis dados sobre a sobrevida global apenas para anticorpos monoclonais anti-CTLA4 em comparação com a combinação de anticorpos monoclonais anti-CTLA4 mais anti-PD1.



Em termos de toxicidade (definida como ocorrência de efeitos colaterais de alto grau), bioquimioterapia (evidência de alta qualidade), anticorpos monoclonais anti-CTLA4 (evidência de qualidade moderada), poliquimioterapia (evidência de qualidade moderada) e inibidores de MEK (qualidade moderada evidências) foram associados a uma pior toxicidade em comparação à quimioterapia. Em contraste, os anticorpos monoclonais anti-PD1 parecem ser mais bem tolerados do que a quimioterapia isoladamente. Os anticorpos monoclonais anti-PD1 também pareciam ser melhor tolerados que os anticorpos monoclonais anti-CTLA4. No entanto, a qualidade das evidências que sustentam esses achados foi avaliada como baixa. Além disso, a frequência dos efeitos colaterais não diferiu significativamente entre anticorpos monoclonais anti-PD1 mais anti-CTLA4 versus anticorpos monoclonais anti-CTLA4 isolados (evidência de baixa qualidade), medicamentos antiangiogênicos combinados com quimioterapia versus quimioterapia (evidência de baixa qualidade), inibidores de BRAF versus quimioterapia (evidência de baixa qualidade) e inibidores de BRAF plus MEK versus inibidores de BRAF isoladamente (evidência de qualidade moderada). Também realizou-se uma análise que comparou tratamentos que não foram diretamente comparados em um estudo. Isso é conhecido como meta-análise de rede. Para o resultado da sobrevida livre de progressão, observando apenas as melhores evidências disponíveis, encontraram-se os seguintes resultados (observe que, como o nível de qualidade mais alto foi moderado, os seguintes resultados podem ser considerados prováveis):

- tanto a combinação de **inibidores do ponto de verificação imune** quanto a combinação de drogas direcionadas para pequenas moléculas foram favorecidas em comparação com quimioterapia;
- inibidores BRAF e combinação de drogas direcionadas para pequenas moléculas foram favorecidos em comparação com anticorpos anti-CTLA4 monoclonal;
- a bioquimioterapia levou a resultados menos favoráveis que os inibidores de BRAF;

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

nat.ceara@tjce.jus.br



- a combinação de drogas direcionadas para moléculas pequenas foi favorecida em comparação com anticorpos monoclonais anti-PD1;
- tanto a bioquimioterapia quanto os inibidores de MEK levaram a resultados menos favoráveis do que a combinação de medicamentos direcionados para pequenas moléculas; e
- a bioquimioterapia levou a resultados menos favoráveis do que a combinação de **inibidores do ponto de verificação imunológico**.

Para o resultado da toxicidade, observando apenas as melhores evidências disponíveis, encontramos os seguintes resultados (novamente, a qualidade das evidências não foi superior a moderada):

- a combinação de inibidores do ponto de verificação imune levou a resultados menos favoráveis do que a quimioterapia;
- a combinação de inibidores do ponto de verificação imune levou a resultados menos favoráveis do que os inibidores de BRAF;
- a combinação de inibidores do ponto de verificação imune levou a resultados menos favoráveis do que os anticorpos monoclonais anti-PD1; e
- a bioquimioterapia foi favorecida em comparação com a combinação de inibidores do ponto de verificação imune.

Os resultados sugerem que a combinação de medicamentos direcionados para moléculas pequenas (inibidores do BRAF mais MEK) é a estratégia de tratamento mais eficaz para pessoas com melanoma com alteração do gene BRAF, pelo menos em termos de sobrevida livre de progressão; no entanto, essa terapia combinada é sobrecarregada por uma taxa mais alta de toxicidade grave em comparação com os efeitos observados entre as pessoas tratadas com **anticorpos monoclonais anti-PD1, que podem ser usados em todos os tipos de melanoma, e têm a classificação mais alta em termos de tolerabilidade**. Esses resultados precisam que análises de longo



prazo de ensaios randomizados sejam confirmadas, com atenção especial aos efeitos na sobrevida global dos pacientes.

Os resultados do GRADE (Qualidade da evidência) mostraram que a maioria das evidências era de alta a moderada qualidade em três (sobrevida global, sobrevida livre de progressão e resposta tumoral) de quatro resultados (toxicidade). A qualidade das evidências foi reduzida devido ao pequeno número de participantes em algumas comparações, diferenças entre os estudos e relatórios ruins dos estudos.

5) Sobre o registro pela ANVISA

MEDICAMENTOS SOLICITADOS NA AÇÃO		
Nome comercial	KEYTRUDA®	OPDIVO®
Princípio ativo	Pembrolizumabe	Nivolumabe
Registro ANVISA	100290196	101800408
Vencimento do registro	10/2026*	04/2026#
Apresentação	Solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 25 mg/mL. Frascos com 4 mL (100 mg) de uso único.	Solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL. Frascos com 4 mL (40 mg) e 10 mL (100 mg) de uso único.
Possui Genérico	Não	Não
Laboratório	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA
Indicação conforme bula:	<ul style="list-style-type: none"> • Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático); • Tratamento Adjuvante em adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos, que tenham sido submetidos à ressecção cirúrgica completa. 	

* <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351643945201574/?substancia=25930> (Acesso em 05/02/2020)

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?substancia=25853> (Acesso em 05/02/2020)

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Consta no endereço eletrônico da CONITEC que foi protocolado em dezembro de 2019 demanda para analisar a incorporação do pembrolizumabe e nivolumabe para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



Conforme Relatório de Recomendação intitulado “Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático” emitido pela CONITEC em dezembro de 2019, os membros da referida Comissão recomendaram inicialmente a não incorporação no SUS do pembrolizumabe e nivolumabe para o tratamento de primeira linha de pacientes com melanoma avançado não cirúrgico e metastático. Na ocasião, os estudos analisados demonstraram que o pembrolizumabe e o nivolumabe foram superiores à dacarbazina, quimioterápico de primeira linha disponível no SUS para os pacientes com melanoma metastático, porém o elevado custo do tratamento produziu uma relação de custo-efetividade e um impacto orçamentário que dificultam a sua incorporação.

Todas as recomendações da CONITEC são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Dessa forma, a matéria foi encaminhada à consulta pública de número 85 publicada no Diário Oficial da União em 31 de dezembro de 2019. O prazo da consulta pública foi finalizado em 21 de janeiro de 2020 e, no momento, a CONITEC avalia os dados da consulta pública sobre a referida demanda, conforme informação disponível no site da referida Comissão (Última atualização em 04 de fevereiro de 2020, 12h14; <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#P>).

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. Contudo, os medicamentos pembrolizumabe e nivolumabe não foram citados na referida DDT pois como se percebe a Diretriz é de sete anos atrás. Segundo a DDT, o tratamento é definido após a



confirmação histopatológica e o estadiamento patológico do tumor primário. As opções terapêuticas recomendadas são: cirurgia ou radioterapia, imunoterapia, terapia direcionada ou quimioterapia para o tratamento das metástases sintomáticas em órgãos internos que não podem ser removidos. Os quimioterápicos mais comumente indicados são dacarbazina, temozolomida, análogos de platina (cisplatina e carboplatina), os alcaloides da vinca (vincristina e vimblastina) e os taxanos (paclitaxel e docetaxel). Entretanto, nenhum tratamento demonstrou ser mais eficaz e custo-efetivo em ensaios clínicos randomizados ou em meta-análises do que a dacarbazina, que ainda é disponibilizada no SUS. Outra estratégia de tratamento 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 considerado, sob a responsabilidade institucional, para pacientes cuidadosamente selecionados em centros de experiência e logística para sua administração.

Na plataforma digital e-NatJus consta Parecer Técnico-Científico (PTC) elaborado pelo Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) em novembro de 2018, intitulado “Pembrolizumabe para melanoma metastático”. A seguir, trecho da recomendação do PTC: “Considerando as evidências e seu grau de certeza científica, conclui-se que o pembrolizumabe demonstrou eficácia e segurança superiores à quimioterapia ou ao ipilimumabe, porém os estudos disponíveis apresentam algumas limitações, como o curto tempo de acompanhamento para a análise da sobrevida global e o fato de todos serem financiados pelo fabricante.



A recomendação gerada a partir da análise das evidências levantadas é fraca a favor do pembrolizumabe”.

Ainda na plataforma digital e-NatJus, consta PTC elaborado pelo Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS) em setembro de 2019, intitulado “Nivolumabe para pacientes com melanoma avançado (não ressecável ou metastático).” A seguir, trecho da recomendação do PTC: “Considerando o prognóstico reservado do melanoma avançado, e a resposta usualmente pobre às alternativas atualmente disponíveis no SUS, a inclusão de novas modalidades terapêuticas pode trazer importantes ganhos de saúde para essa população de pacientes. O nivolumabe se mostrou mais eficaz do que as alternativas disponíveis, sem aumentar de forma significativa os eventos adversos globais. O PTC do IATS conclui que “As informações científicas disponíveis no momento da elaboração deste parecer são consistentes com recomendação a favor do uso de nivolumabe para melanoma avançado, quando comprado à quimioterapia atualmente disponível no SUS. “A força da recomendação é fraca, com potencial de mudança das conclusões por eventuais novos estudos.”

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), órgão público de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido, desde 2015 recomenda o uso de pembrolizumabe como possível opção farmacológica apenas para pacientes adultos com melanoma metastático ou irressecável não tratados previamente com ipilimumabe e após a progressão da doença em pacientes tratados com ipilimumabe e inibidores de BRAF ou MEK nos casos de mutação BRAF positiva. Ademais, a disponibilização do medicamento está sujeita ao fornecimento pela empresa com condições de preço firmadas no acordo de acesso comercial com o serviço de saúde inglês, *National Health Service* (NHS).

A agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) publicou em 2015 um relatório recomendando o uso do pembrolizumabe condicionado aos seguintes contextos clínicos: pacientes adultos com melanoma



metastático ou irressecável, estágio III ou IV, não tratados previamente com ipilimumabe e pacientes com mutação BRAF positiva que não responderam a terapias alvo para mutação BRAF. Além disso, os pacientes devem apresentar status de performance segundo a escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) entre 0 e 1, metástases cerebrais estáveis (se presente).

A agência de avaliação de tecnologias em saúde da Escócia, *Scottish Medicine Consortium* (SMC), recomenda o uso do pembrolizumabe ou nivolumabe como monoterapia apenas para pacientes adultos com melanoma metastático ou irressecável não tratados previamente com ipilimumabe.

Segundo **Diretrizes de Tratamento da Sociedade Brasileira de Oncologia sobre o Melanoma**: “Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico”. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Pacientes SEM mutação do BRAF

Recomendação:

Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 2 semanas ou pembrolizumabe 2mg/kg EV a cada 3 semanas como agentes únicos até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRA)

Caso nivolumabe ou pembrolizumabe não disponíveis ou após progressão à primeira-linha com agentes anti-PD1:

- ipilimumabe 3 mg/kg a cada 21 dias por 4 doses. (NE2 FRB)

Se indisponibilidade de bloqueadores de co-receptores imunes ou após progressão a nivolumabe, pembrolizumabe ou ipilimumabe:

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

nat.ceara@tjce.jus.br



Considerar dacarbazina 1.000 mg/m² a cada 3 semanas ou esquema CVD (cisplatina 2 mg/m² no D1 a D4; vinblastina 2 mg/m² no D1 ao D4; dacarbazina 800 mg/m² no D1) a cada 3 semanas, até progressão ou toxicidades limitantes. (NE5 FRC)

Perspectivas futuras (convém ressaltar que tais regimes ainda não foram aprovados para uso no Brasil):

- Combinação de ipilimumabe 3 mg/kg e nivolumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas dias por 4 doses (indução), seguidas de nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRC)
- Ipilimumabe 10 mg/kg a cada 3 semanas por 4 doses. (NE1 FRC)

Pacientes COM mutação do BRAF

A melhor sequência de tratamento permanece indefinida, e as seguintes alternativas devem ser consideradas em primeira e segunda linhas de tratamento:

Recomendação:

- Vemurafenibe 960 mg VO 12/12h, contínuo, e cobimetinibe 60 mg VO uma vez ao dia, por 21 dias seguido de 7 dias de descanso, até progressão ou toxicidades limitantes. (NE1 FRA)

ou

- Dabrafenibe 150 mg VO 12/12h, contínuo, e trametinibe 2 mg VO uma vez ao dia, contínuo, até progressão ou toxicidades limitantes. (NE1 FRA)



ou - Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 2 semanas como agente único até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRA)

ou

- Pembrolizumabe 2 mg/kg EV a cada 3 semanas como agente único até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRA)

Caso opção de combinação com inibidor do MEK não esteja disponível ou uso do inibidor de MEK seja descontinuado devido a toxicidades, considerar vemurafenibe 960 mg VO 12/12h contínuo ou dabrafenibe 150 mg VO 12/12h contínuo, até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRC)

Caso nivolumabe ou pembrolizumabe não disponíveis ou após progressão às linhas prévias:

-Considerar ipilimumabe 3 mg/kg a cada 21 dias por 4 doses. (NE2 FRB)

Se indisponibilidade de bloqueadores de correceptores imunes ou após progressão às linhas prévias:

-Considerar dacarbazina 1.000 mg/m² a cada 3 semanas ou esquema CVD (cisplatina 2 mg/m² no D1 a D4; vinblastina 2 mg/m² no D1 ao D4; dacarbazina 800 mg/m² no D1) a cada 3 semanas, até progressão ou toxicidades limitantes. (NE5 FRC)

Outras alternativas não passíveis de recomendação na atual versão das Diretrizes de Tratamento (convém ressaltar que tais regimes ainda não foram aprovados para uso no Brasil):

- Combinação de ipilimumabe 3 mg/kg e nivolumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas dias por 4 doses (indução), seguidas de nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRC)

- Ipilimumabe 10 mg/kg a cada 3 semanas por 4 doses. (NE1 FRC)

CONSIDERAÇÕES da Sociedade Brasileira de Oncologia sobre a Diretriz de Tratamento do Mieloma:

Base científica para recomendações: ambos agentes anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) se mostraram ativos no tratamento de melanoma metastático após falha de inibidores de BRAF em pacientes com mutação deste gene ou após uso de



Ipilimumabe. Em primeira linha, nivolumabe foi avaliado versus dacarbazina em pacientes BRAF-selvagem ou versus ipilimumabe. Pembrolizumabe, em primeira linha, foi comparado ao ipilimumabe em estudo randomizado, independentemente do status de mutação do gene BRAF, **resultando em benefício em sobrevida e taxa de resposta, observados às custas de menor toxicidade.**

Previamente à demonstração de superioridade dos agentes anti-PD-1, dois estudos randomizados comprovaram a eficácia do ipilimumabe em monoterapia em pacientes previamente tratados, ou em primeira linha em combinação à dacarbazina, com taxas de resposta de 10-15% e possibilidade de benefícios sustentados. Além disso, estudo randomizado publicado em 2017 demonstrou ganho em sobrevida global em pacientes com melanoma avançado tratados com ipilimumabe na dose de 10 mg/kg em comparação à dose de 3 mg/kg, porém com maior incidência de eventos adversos.

Diferentes combinações de agentes imunoterápicos vem sendo investigadas, incluindo a de nivolumabe e ipilimumabe. Em estudo de fase 3 que contemplou três regimes de tratamento, tanto a combinação de ipilimumabe e nivolumabe quanto nivolumabe em monoterapia se mostraram superiores ao ipilimumabe, com ganhos em sobrevida livre de progressão e taxa de resposta, porém às custas de toxicidade substancialmente maior. Atualização recentemente apresentada desse estudo também apontou ganho em sobrevida global a favor de qualquer um dos braços de tratamento contendo um agente anti-PD1, porém o estudo não foi concebido para a comparação direta da combinação ipilimumabe/nivolumabe versus nivolumabe em monoterapia. Tal combinação não se encontra aprovada para uso no Brasil.

O uso de inibidores de BRAF (vemurafenibe e dabrafenibe) no tratamento de melanoma metastático com mutação de BRAF foi estabelecido a partir de dois estudos randomizados. Ambos, com vemurafenibe e com dabrafenibe, comparados com dacarbazina, demonstraram maior sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva. O ganho de sobrevida global foi observado somente no estudo randomizado



que envolveu o vemurafenibe; o estudo que incluiu o dabrafenibe tinha como desfecho primário a sobrevida livre de progressão e o impacto em sobrevida global pode ter sido influenciado pela proporção de pacientes que receberam o inibidor do BRAF após progressão à dacarbazina, uma vez que a mudança de tratamento no momento da progressão era prevista desde o início do estudo.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Os imunoterápicos pembrolizumabe e nivolumabe **não** estão disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 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 01/02/2020.

MEDICAMENTO	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG [#]		
PEMBROLIZUMABE KEYTRUDA 100 MG SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	12.078,09	(*)	9.651,60	19.303,20	328.154,40
NIVOLUMABE OPDIVO 100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	6.710,04	(*)	5.361,99	21.477,96	257.375,52

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) J. 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, **PEMBROLIZUMABE** ou **NIVOLUMABE**, apontado para o caso em exame? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Resposta:

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

nat.ceara@tjce.jus.br



Sim, existem evidências científicas conforme relatado no item 04.

Um estudo clínico comparou pacientes com melanoma avançado que receberam 10 mg / kg de *pembrolizumabe* a cada 2 semanas (279 pacientes) ou 3 semanas (277 pacientes) com aqueles que receberam *ipilimumab* (278 pacientes). O *pembrolizumabe* ajudou os pacientes a viver mais tempo em comparação com outra imunoterapia (*ipilimumabe*). Mais pacientes tratados com *pembrolizumabe* estavam vivos no momento do acompanhamento em comparação com pacientes tratados com *ipilimumabe*. 33% (92 de 277 pacientes) tratados com *pembrolizumabe* a cada 3 semanas não estavam vivos no seguimento, em comparação com 40% (112 de 278 pacientes) tratados com *ipilimumab*. Demonstrou-se que o *pembrolizumabe* administrado a cada 3 semanas reduz o risco de morrer em 31% em comparação com o *ipilimumab*.

No melanoma avançado, o *pembrolizumabe* reduziu o risco de progressão da doença em 42% em comparação com o *ipilimumab*. O *pembrolizumabe* administrado a cada 3 semanas reduziu o risco de câncer se espalhar, crescer ou piorar em 42% em relação ao *ipilimumab*. Metade dos pacientes que receberam *pembrolizumabe* a cada 3 semanas estavam vivos sem que o câncer se espalhasse, crescesse ou piorasse aos 4,1 meses, em comparação com 2,8 meses nos pacientes em *ipilimumab*.

Outro estudo clínico comparou pacientes com melanoma avançado que receberam *pembrolizumabe* a cada 3 semanas com aqueles que receberam quimioterapia. Quase 5 vezes mais pacientes com *pembrolizumabe* viram seus tumores encolherem em comparação à quimioterapia. *Pembrolizumabe* reduziu o risco de progressão da doença em 43% em comparação à quimioterapia os pacientes em *pembrolizumabe* estavam vivos sem o câncer se espalhar, crescer ou piorar aos 2,9 meses, em comparação com 2,7 meses nos pacientes em quimioterapia.

As contraindicações do Keytruda® são se for severamente alérgico ao *pembrolizumabe* ou a qualquer um dos componentes do produto. Entre as advertências: se há uma



doença do sistema imunológico como Doença de Crohn, colite ulcerativa ou lúpus; se recebeu um transplante de órgão (por exemplo um transplante de rim) ou recebeu um transplante de medula óssea (células tronco) que usou células tronco de doador (alogenico); se há pneumonia ou edema nos seus pulmões (condição chamada de pneumonite); ou se há alguma alteração da função hepática. Não existe relato sobre contraindicação ao tratamento no relatório médico.

b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

Resposta:

Não encontramos no relatório médico nenhum relato sobre Escala de Performance, incluindo ECOG.

c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado, PEMBROLIZUMABE ou NIVOLUMABE, por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito? O medicamento INTERFERON seria indicado e/ou teria a mesma eficácia dos dois pleiteados?

Resposta:

É oportuno salientar que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS ou CACONS) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento. Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou



privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

Uma opção de tratamento pelo SUS **embora não tão eficaz e com maiores efeitos tóxicos** em relação aos agentes anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) seria a quimioterapia com a dacarbazina ou esquema CVD (cisplatina/vinblastina/dacarbazina). Outra estratégia de tratamento é a bioquimioterapia, que consiste na utilização de **interferon-alfa**, em monoterapia ou associados à quimioterapia. Opção cara, de impacto bastante limitado e com múltiplos efeitos adversos. Por se tratar de uma terapêutica de elevada complexidade, a bioquimioterapia só deve ser aplicada aos pacientes cuidadosamente selecionados em centros com experiência.

d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida do mesmo? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta:

Existem evidências científicas conforme descrito acima que os medicamentos **pembrolizumabe** (Keytruda®) e o **nivolumabe** (Opdivo®), medicamentos direcionados ao PD-1 (**PD-1 inhibitors**), aumentam a sobrevida global, a sobrevida livre de progressão e a resposta tumoral além de menor toxicidade portanto, melhorando a qualidade de vida da paciente.

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

Resposta:

Os fármacos pleiteados na ação possuem registro na ANVISA, porém não são disponibilizados pelo SUS conforme item 05.

f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia teria a mesma eficácia do que o fármaco requerido?

**Resposta:**

Atualmente, no Brasil, a **dacarbazina** ainda é o tratamento disponível e recomendado pelo SUS para pacientes com melanoma metastático. No entanto, mesmo após décadas de sua aprovação inicial, **ainda não apresentou benefício de sobrevida global em ensaios clínicos realizados, e seu uso é comprovadamente associado a diversos eventos adversos que prejudicam consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes.**

O relatório médico não menciona se a paciente apresentou falha de tratamento farmacológico prévio à cirurgia. Conforme descrito no processo, paciente está realizando radioterapia. Dessa forma, o SUS disponibiliza procedimentos compatíveis com quimioterapia do melanoma maligno, conforme tabela abaixo:

CÓDIGO	PROCEDIMENTO	DESCRIÇÃO
03.04.02.023-0	Quimioterapia do melanoma maligno avançado	Quimioterapia paliativa do melanoma maligno (doença metastática, recidivada ou loco-regional avançada).
03.04.05.032-6	Quimioterapia de melanoma maligno	Quimioterapia adjuvante de melanoma cutâneo operado em estágio III

g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenham registro na ANVISA?

Resposta:

Existem fármacos quimioterápicos disponibilizados pelo SUS, porém sem a mesma eficiência e eficácia além de maiores efeitos tóxicos como a **dacarbazina** que podem ser considerados como opção de tratamento e que tem registro na ANVISA.

Por não constar informações no processo sobre falha de tratamento farmacológico prévio à cirurgia, o quimioterápico dacarbazina pode ser considerado opção de tratamento disponível no SUS para os pacientes com melanoma metastático.



h) 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:

Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS), a alternativa de tratamento disponível e recomendada pelo Ministério da Saúde para pacientes com melanoma avançado é a quimioterapia com o agente citotóxico dacarbazina. Apesar de ter sido considerada o agente de escolha até a década de 2010, a dacarbazina normalmente apresenta taxas de resposta entre 8 e 20%, e duração da resposta menor que seis meses, com resposta de longo prazo ocorrendo em menos de 2% dos casos. Como opções alternativas, disponíveis apenas em alguns centros, há o uso de cisplatina, vimblastina, interferon ou interleucina-2. No entanto, as diretrizes do Ministério da Saúde (2013) destacam que não há evidência de superioridade dessas estratégias com relação ao uso isolado de dacarbazina, devendo ser reservadas para pacientes cuidadosamente selecionados, em centros com experiência e logística para sua administração. A bioquimioterapia com interferon e interleucina, embora previamente utilizada para tratamento paliativo, atualmente se encontra praticamente em desuso, pela alta toxicidade e indicação restrita, além da inferioridade em relação aos novos tratamentos menos tóxicos, como nivolumabe.

A **dacarbazina** não apresentou benefício de sobrevida global em ensaios clínicos realizados, e seu uso é comprovadamente associado a diversos eventos adversos que prejudicam consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Existem estudos clínicos realizados com **pembrolizumabe e nivolumabe** que demonstram claramente o benefício significativo em relação à taxa de sobrevida global, além de menos efeitos tóxicos em comparação com o uso de dacarbazina.



i) No caso em análise, o **PEMBROLIZUMABE** ou **NIVOLUMABE** podem curar a doença do paciente? Se não, há diferença na eficácia de um em relação ao outro?

Resposta:

Não há perspectiva de cura para o mieloma maligno avançado da paciente.

O **pembrolizumabe** (Keytruda®) e o **nivolumabe** (Opdivo®) são medicamentos direcionados ao PD-1 (**PD-1 inhibitors**) e **compartilham as mesmas ações farmacológicas. Não existem estudos comparativos entre os medicamentos pembrolizumabe e nivolumabe que mostrem diferença na eficácia de um em relação ao outro.**

*De acordo com o ensaio clínico Keynote-054, o tratamento com **pembrolizumabe** reduziu o risco de morte em 43% quando comparado com placebo. A taxa de sobrevivência após um ano de tratamento foi de 75,4% no grupo que utilizou **pembrolizumabe** (95% CI, 71,3-78,9) em comparação a 61% que utilizou placebo; além de qualidade de vida devido à baixa toxicidade.*

O estudo de fase III *CheckMate 238* avaliou o tratamento adjuvante de pacientes com melanoma nos estádios IIIB, IIIC ou IV submetidos a ressecção completa com intuito curativo. Foram randomizados, ao todo, 906 pacientes para tratamento com **nivolumabe** ou **ipilimumabe** (dose de 10 mg/kg/ a cada três semanas X 4 doses, e depois, 3 mg/kg a cada 12 semanas) pelo período de 1 ano após a cirurgia, independente da expressão de PD-L1 ou da presença/ausência da mutação de BRAF. O tratamento com **nivolumabe** promoveu uma **redução relativa de 34% no risco de recorrência de doença ou morte** (HR=0,66; IC de 95%: 0,54-0,81; p<0,0001) quando comparado ao uso de **ipilimumabe**. Dessa maneira, **63% dos pacientes se mostravam vivos e livres de recorrência**, com seguimento mediano de 24 meses quando tratados com **nivolumabe versus 50%** dentre aqueles tratados com o **ipilimumabe**.



Em análise exploratória desse estudo, o uso de **nivolumabe** também resultou em benefício na proporção de pacientes livres de metástases à distância, uma das principais causas de morte por falha do tratamento nessa população. Considerando-se exclusivamente os pacientes com doença estágio III, o uso de **nivolumabe** foi associado a uma redução de 24% no risco de desenvolvimento de metástases à distância (HR=0,76; IC de 95%: 0,59-0,98; p=0,034) em comparação ao tratamento com **ipilimumabe**. Na avaliação do benefício da terapia de acordo com os diferentes estádios, o tratamento com **nivolumabe** sugere oferecer benefício de sobrevida livre de recorrência em todos os subgrupos tanto nos pacientes que se apresentaram com doença no estágio III (HR=0,68; IC de 95%: 0,54-0,85) quanto naqueles que se apresentaram no estágio IV (HR=0,68; IC de 95%: 0,44-1,06).

j) Qual seria o custo anual com o tratamento (PEMBROLIZUMABE ou NIVOLUMABE) requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.

Resposta:

Trata-se de um tratamento de custo anual **bastante elevado** como se pode ver no item 9.

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

Resposta:

Estudos clínicos realizados com imunoterápicos (pembrolizumabe ou nivolumabe) demonstram claramente o benefício significativo em relação à taxa de sobrevida



global, em comparação com o uso de quimioterápicos como a dacarbazina, disponível no SUS.

Os resultados dos ensaios clínicos e de revisão sistemática mostram melhora consistente da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão com uso de pembrolizumabe ou nivolumabe, comparado à quimioterapia. De forma semelhante, as taxas de resposta parcial e completa se mostram marcadamente superiores. A magnitude do efeito é relevante clinicamente. Segundo parecer técnico-científico “Nivolumabe para pacientes com melanoma avançado (não ressecável ou metastático)” pelo IATS (Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde), *tendo em vista o efeito consistente do nivolumabe em melhorar taxas de resposta, sobrevida, e progressão da doença, sem aumento significativo de efeitos adversos graves, as informações disponíveis no momento da elaboração deste parecer são consistentes com recomendação A FAVOR do uso de nivolumabe para melanoma avançado, quando comparado à quimioterapia atualmente disponível no SUS. A força da recomendação é FRACA, com potencial de mudança das conclusões por eventuais novos estudos.*

11) Referências

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático– Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – dezembro/2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf. Acesso em 06 de fevereiro de 2020.



BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)–abril/2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melanoma-Maligno-Cutaneo.pdf>. Acesso em 06 de fevereiro de 2020.

Parecer Técnico-Científico: Pembrolizumabe para melanoma metastático. Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES. Belo Horizonte, novembro de 2018. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=c5006365007593733f430aad0052f59f9e541e9a>. Acesso em 06 de fevereiro de 2020.

Parecer Técnico-Científico: Nivolumabe para pacientes com melanoma avançado (não ressecável ou metastático). Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde – IATS. Porto Alegre, setembro de 2019. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=c35dfd898616dae615788ef50e47e030ce19eb6c>. Acesso em 06 de fevereiro de 2020.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/resources/pembrolizumab-for-advanced-melanoma-not-previously-treated-withipilimumab-pdf-82602732133573>. Acesso em: 06 de fevereiro de 2020.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab. 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta357/resources/pembrolizumab-for-treating-advanced-melanoma-afterdisease-progression-with-ipilimumab-pdf->

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

nat.ceara@tjce.jus.br



82602673347013>. Acesso em: 06 de fevereiro de 2020.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Final Recommendation for Pembrolizumabe (Keytruda) for Metastatic Melanoma. 2015. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_mm_fn_rec.pdf.

Acesso em: 06 de fevereiro de 2020.

Scottish Medicines Consortium (SMC). Pembrolizumab as monotherapy for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults. This submission relates to use in adults previously treated with ipilimumab. 2016.

Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2140/pembrolizumab_keytruda_resub_final_nov_2016_for_website.pdf>. Acesso em: 06 de fevereiro de 2020

Scottish Medicines Consortium (SMC). Pembrolizumab as monotherapy for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults. This submission relates to use in adults previously untreated with ipilimumab. 2015. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2139/pembrolizumab_keytruda_final_october_2015_smc1086_for_website.pdf. Acesso em: 06 de fevereiro de 2020.

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_GOV_2020_02_v1.pdf/6b39af43-a248-4309-8f8d-0455859bbe7f >. Acesso em 05 de fevereiro de 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de

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

nat.ceara@tjce.jus.br



medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_2020_02_v1.pdf/48ab0588-521f-4312-b7b9-88cf8cdadbe4>. Acesso em 05 de fevereiro de 2020.

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.

Samra Turajlic and James Larkin. Immunotherapy for Melanoma Metastatic to the Brain. Editorials. n engl j med 379;8 nejm.org August 23, 2018.

Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Mario Mandala, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Victoria Atkinson, M.D., Stéphane Dalle, M.D., Andrew Haydon, M.D., Mikhail Lichinitser, M.D., Adnan Khattak, M.D., Matteo S. Carli-
no, M.D., Ph.D., Shahneen Sandhu, M.D., James Larkin, M.D., Susana Puig, M.D., Ph.D.,
Paolo A. Ascierto, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Ph.D., Rutger Ko-
ornstra, M.D., Leonel Hernandez-Aya, M.D., Michele Maio, M.D., Ph.D., Alfonsus J.M.
van den Eertwegh, M.D., Ph.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Ph.D., Ralf Gutzmer, M.D., Ra-
hima Jamal, M.D., Paul Lorigan, M.D., Nageatte Ibrahim, M.D., Sandrine Marreaud,
M.D., Alexander C.J. van Akkooi, M.D., Ph.D., Stefan Suciu, Ph.D., and Caroline Robert,
M.D., Ph.D. et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melano-
ma. N Engl J Med 2018; 378:1789-1801
DOI: 10.1056/NEJMoa1802357



Caroline 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. *The Lancet Oncology*. Volume 20, ISSUE 9, P1239-1251, September 01, 2019.

Melanoma em www.inca.gov.br

Daniel Vargas P. de Almeida. Melanoma. Tratamento adjuvante do melanoma com nivolumabe é associado a melhores desfechos em diferentes subgrupos de pacientes. *Manual de Oncologia Clínica*. 7 de abril de 2019.

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