

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara da Fazenda Pública e Autarquias Municipais

COMARCA: Juiz de Fora

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0006087

IDADE: 72 anos

Sexo: masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C43

PEDIDO DA AÇÃO: Pembrolizumabe 200 mg por via intravenosa a cada 21 dias, perfazendo um total de 18 ciclos.

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de tratamento sistêmico neoadjuvante (03 ciclos) e adjuvante (15 ciclos) com o uso de pembrolizumabe, para o manejo de melanoma avançado, estadiamento E IIIA.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O medicamento Pembrolizumabe 200 mg IV é indicado para paciente portador de melanoma E IIIA e existe outro fármaco com a mesma eficácia fornecido pelo SUS? **R.: A sobrevivência do melanoma macroscópico em estágio III é baixa. As taxas de sobrevivência global de cinco anos e de sobrevivência livre de recidiva para cirurgia isolada variam de 40 a 59% e 30 a 39%, respectivamente.**

Apesar do anseio de uma terapia eficaz para o manejo do melanoma avançado, faltam evidências de ensaios clínicos randomizados de fase III. Toda nova proposta terapêutica deve passar pelo crivo da avaliação baseada em evidências antes de ganhar ampla aceitação, e ser considerada um novo padrão de tratamento.

À luz do melhor conhecimento científico até o momento, a nova proposta de imunoterapia sistêmica neoadjuvante seguida de adjuvante com o uso de pembrolizumabe, para o manejo do melanoma avançado, ainda carece de dados mais robustos para avaliar completamente os pontos fortes e as limitações da nova proposta terapêutica para a finalidade pretendida. Estudos de fase III são fundamentais para a avaliação de real benefício

com a proposta terapêutica prescrita e requerida para o caso concreto.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma estadiamento E IIIA. Biópsia realizada em 19/04/2024 identificou melanoma invasor, Breslow 2,7 mm, Nível IV de Clark, neurotropismo presente, podendo representar melanoma nodular ou metástase cutânea; exames de imagem (RNM e TC) evidenciaram múltiplas lesões na pele/subcutâneo na região da face esquerda e couro cabeludo (frontoparietal superior esquerda) além de linfonodos cervicais aumentados.

Foi proposto tratamento sistêmico (imunoterapia anti PD-1) neoadjuvante (03 ciclos), seguido de adjuvante (15 ciclos) com o uso de pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias, perfazendo um total de 18 ciclos.

*O **melanoma cutâneo** é uma neoplasia que se forma a partir da transformação dos melanócitos, os quais são células produtoras de melanina originárias embriologicamente da crista neural. Além da pele, os melanócitos também estão presentes nos olhos (mucosas uveal e conjuntival), ouvidos, trato gastrointestinal (esôfago superior e mucosa anorretal), meninges e nas mucosas oral, nasofaríngea, anorretal e genital. O melanoma cutâneo é proveniente da pele, podendo ser maligno extensivo superficial, nodular, lentigo maligno e lentiginoso acral.¹*

Embora não esteja entre os tumores malignos com maior incidência, o melanoma é considerado o tipo mais agressivo de câncer de pele devido ao grande potencial de disseminação à distância e consequente elevada mortalidade. Quando diagnosticado em estágio inicial, o melanoma geralmente tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, razão por que a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.

A incidência do melanoma continua aumentando, o número de casos novos de melanoma no Brasil estimados em 2020 foi de 4.200 em homens e 4.250 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens e 3,94 para cada 100 mil mulheres. O melanoma representa 4% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os

carcinomas basocelular e epidermoide, porém, é a causa mais comum de óbito relacionada a câncer de pele. Com o aumento da incidência, também aumentam as pesquisas e estudos a seu respeito.

O melanoma é uma neoplasia complexa, cada vez mais estudada, porém, ainda restam lacunas a serem preenchidas no seu pleno entendimento. A etiopatogênese do melanoma tem caráter multifatorial envolvendo tanto fatores genéticos quanto ambientais, com destaque para a radiação UV. Embora a exposição a esta seja o único fator de risco para o melanoma que pode ser evitado, o papel dos filtros solares tem sido historicamente melhor estabelecido para a prevenção das ceratoses actínicas e dos carcinomas espinocelulares. Apenas recentemente, estudos têm conseguido demonstrar que o uso do filtro solar contribui para diminuição da incidência do melanoma. Essas medidas de prevenção à exposição solar devem ser encorajadas para toda a população, mas especialmente para aqueles indivíduos com maior risco de melanoma: aqueles que tenham olhos claros, cabelos ruivos, pele tipo Fitzpatrick I e II, ou antecedentes familiares de melanoma.³

O atual estadiamento TNM de melanoma é estabelecido pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8ª edição - 2018. A biópsia excisional é considerada padrão ouro no diagnóstico histopatológico do melanoma e consiste na ressecção completa da lesão da pele (todas as camadas). Isto permite uma avaliação adequada dos critérios de microestadiamento, principalmente da profundidade de invasão (*Breslow*), que é fator importante para a definição do prognóstico e do tratamento do melanoma. Margens amplas, na abordagem inicial, não são recomendadas, pois alteram a trama linfática local e prejudicam a detecção do linfonodo sentinela, quando indicada.³

Na recomendação da AJCC 8ª edição, a espessura do tumor primário (*Breslow*) e a ulceração continuam a representar fatores prognósticos importantes para a sobrevivência e definem os estratos da categoria T no melanoma cutâneo. Demais itens prognósticos do laudo anatomopatológico também têm importância e devem ser relatados. O Diagnóstico Histopatológico

deve incluir todas as informações a seguir.

1. Local da biópsia;
2. Tipo histológico;
3. Fase de crescimento (radial ou vertical);
4. Nível de Clark: de I a V;
5. *Breslow*: profundidade em milímetros arredondados até a primeira casa decimal;
6. Índice Mitótico: número de mitoses como unidade sem casas decimais;
7. Infiltrado inflamatório linfocitário peritumoral: presença e intensidade;
8. Infiltrado inflamatório linfocitário intratumoral: presença e intensidade;
9. Invasão vascular linfática: detectada ou não;
10. Invasão vascular sanguínea: detectada ou não;
11. Infiltração perineural: detectada ou não;
12. Regressão histológica: detectada ou não;
13. Satelitose microscópica: detectada ou não;
14. Ulceração: detectada ou não;
15. Nevo pré-existente: detectada ou não;
16. Invasão vascular sanguínea: detectada ou não;
17. Infiltração perineural: detectada ou não;
18. Margens cirúrgicas: livres ou comprometidas indicando qual (is) tem comprometimento;
19. Medida da menor margem cirúrgica lateral (mm);
20. Medida da menor margem cirúrgica profunda (mm);
21. Estadiamento (AJCC 8ª edição – 2018).

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento do caso. As modalidades terapêuticas do melanoma cutâneo incluem tratamento cirúrgico (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), tratamento adjuvante, terapia sistêmica e radioterapia.¹

Os tratamentos adjuvante e neoadjuvante são estratégias complementares. Um tratamento é chamado **neoadjuvante** quando é

administrado antes do tratamento principal, em geral cirúrgico ou, mais raramente, radioterápico. À semelhança do tratamento adjuvante, as modalidades empregadas com essa finalidade são: quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia, imunoterapia e terapia-alvo. O tratamento visa reduzir o tamanho do tumor e facilitar a intervenção cirúrgica ou radioterápica.

Um tratamento é chamado **adjuvante** quando é administrado após o procedimento principal, geralmente cirurgia ou radioterapia. É um tratamento complementar, seu objetivo é aumentar as chances de eliminar possíveis células cancerígenas remanescentes, reduzindo o risco de recorrência da doença.

Terapias sistêmicas direcionadas, como inibidores de checkpoint imunológico e inibidores de BRAF, modificaram o tratamento do melanoma metastático. As taxas de sobrevida em cinco anos melhoraram desde a aprovação dessas terapias e agora estão se aproximando de 30%. Apesar dos avanços da quimioterapia, inclusive da imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma avançado permanece com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado.

A sobrevivência do melanoma macroscópico em estágio III, definido como doença palpável ou detectada por imagem, tem sido historicamente baixa, apesar da cirurgia com intenção curativa. As taxas de sobrevivência de cinco anos para cirurgia sozinha variam de 40 a 59%. As taxas de sobrevivência livre de recorrência (SLR) de cinco anos são ainda piores. Estratégias de imunoterapia neoadjuvante ganharam atenção recentemente. Desde 2021, três anticorpos monoclonais anti-PD1 foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA no cenário neoadjuvante de tumores sólidos.²

A CONITEC avaliou a evidência de eficácia e segurança do uso das chamadas imunoterapias (pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe) em comparação à quimioterapia com dacarbazina para o *tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático*, com recomendação final favorável à incorporação. Situação clínica distinta da apresentada pelo

paciente do caso concreto.

No Relatório de Recomendação nº 541 de julho de 2020, a recomendação final da CONITEC foi favorável à incorporação da classe anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, conforme a assistência oncológica no SUS.

O **pembrolizumabe** é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (chamada antígeno), que se encontra em determinadas células do organismo. O pembrolizumabe é um inibidor de checkpoint imunológico de morte celular programada 1 (PD-1), bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral.

Até o momento, os estudos realizados mostraram aumento nas taxas de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global no tratamento paliativo de pacientes com melanoma avançado, com o uso de pembrolizumabe.

O pembrolizumabe foi incorporado ao SUS, para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. A indicação requerida não configura tratamento de primeira linha. No caso em tela foi proposto tratamento neoadjuvante seguido de tratamento adjuvante (18 ciclos) com o uso do pembrolizumabe.

A indicação terapêutica que foi proposta ainda não possui evidência científica que tenha demonstrado real potencial de benefício sobre o desfecho estudado no ensaio de fase II: *O desfecho primário foi a sobrevida livre de eventos na população com intenção de tratar. Os eventos foram definidos como progressão da doença ou efeitos tóxicos que impediram a cirurgia; a incapacidade de ressecar toda a doença macroscópica; progressão da doença, complicações cirúrgicas ou efeitos tóxicos do tratamento que impediram o início da terapia adjuvante dentro de 84 dias após a cirurgia; recorrência do melanoma após a cirurgia; ou morte por qualquer causa.*⁴

A proposta de imunoterapia neoadjuvante e adjuvante com o uso de

pembrolizumabe no manejo do melanoma avançado, foi avaliada em um ensaio de fase II (SWOG S1801). Os pacientes com melanoma estágio IIIB a IIID ou melanoma estágio IV, clinicamente detectável e mensurável, que era passível de ressecção cirúrgica foram atribuídos aleatoriamente para receber 03 doses de pembrolizumabe neoadjuvante, cirurgia e 15 doses de pembrolizumabe adjuvante (grupo neoadjuvante-adjuvante) ou para cirurgia seguida de pembrolizumabe (200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas) por aproximadamente 1 ano ou até que a doença recorresse ou efeitos tóxicos inaceitáveis se desenvolvessem (grupo somente adjuvante).

O desfecho primário foi a sobrevida livre de eventos na marca de 2 anos na população com intenção de tratar. Os eventos foram definidos como progressão da doença ou efeitos tóxicos que impediram a cirurgia; a incapacidade de ressecar toda a doença macroscópica; progressão da doença, complicações cirúrgicas ou efeitos tóxicos do tratamento que impediram o início da terapia adjuvante dentro de 84 dias após a cirurgia; recorrência do melanoma após a cirurgia; ou morte por qualquer causa.⁴

Intenção de tratar: uma análise por intenção de tratar é aquela em que todos os participantes de todos os grupos são seguidos até o fim, independentemente do que ocorrer com cada um deles

A avaliação dos resultados do estudo de fase II (SWOG S1801) identificou algumas limitações, devido à presença de vieses temporais na análise dos dados do estudo.

As principais preocupações / limitações identificadas no estudo incluem: aplicação de uma regra inexplicada (diferentes períodos de tempo alocados em cada braço de tratamento, em outras palavras, eventos que acontecem antes da porção adjuvante podem ocorrer até 23 semanas no braço neoadjuvante e até 12 semanas no braço somente adjuvante, quase metade mais curto) que resultou no mascaramento da distribuição de eventos iniciais ao longo do tempo. Não há justificativa científica encontrada para esta regra dentro do estudo.²

A segunda limitação diz respeito a maiores taxas de eventos de censura no grupo neoadjuvante em pontos de tempo iniciais, aumentando a

possibilidade de censura informativa. Em outras palavras, os eventos de censura podem não ter ocorrido “aleatoriamente”, mas devido a razões relacionadas ao braço alocado. Qualquer retirada do protocolo antes da avaliação do tumor, por exemplo devido à toxicidade, pode levar à censura se o tempo entre o fim da terapia e a próxima avaliação tumoral for muito longo. Como tal, não é surpreendente ver taxas mais altas de censura no braço neoadjuvante, onde a toxicidade do tratamento sistêmico pode surgir mais cedo do que no braço apenas adjuvante. Esse desequilíbrio nas taxas de censura devido à toxicidade pode censurar preferencialmente os pacientes mais frágeis, que podem ser aqueles com maior probabilidade de sofrer um evento.²

*“Conduzimos uma análise de sensibilidade conservadora, na qual pacientes censurados em excesso no braço experimental durante os primeiros 6 meses ($n = 8$) teriam experimentado um evento em vez de serem censurados. Após reconstruir o IPD sintético da análise de Kaplan-Meier publicada, selecionamos aleatoriamente 8 pacientes censurados e modificamos seu status como experimentando o evento no momento da censura: a significância estatística não é mais encontrada. Esta análise de sensibilidade demonstra, simulando mudanças no destino de uma fração de pacientes censurados ao longo do primeiro intervalo de tempo, que os resultados do SWOG S1801 são vulneráveis à censura informativa. Os dados resumidos e o código para reanálise estão disponíveis abertamente”.*²

(github.com/TimotheeMD/SWOG1801_reanalysis).

Por fim, ensaios de fase II por definição, carregam o risco de resultados fortuitos, ou seja, podem levar a resultados espúrios devido à falta de poder (limitação estatística inerente de um ensaio de fase II), razão pelas quais tais resultados devem ser recapitulados em ensaios de fase III antes de serem adotados amplamente.²

Segundo o manual de recomendações para o Tratamento do Melanoma Cutâneo 2ª Edição – Maio/2023 do grupo brasileiro de melanoma, o risco de recidiva dos pacientes no estágio IIIA segundo a 8ª edição do AJCC (pT1a,

pT1b e pT2a associados a N1a ou N2a) é mais baixo que no estágio IIIA da 7ª edição (considerada para os estudos de adjuvância). Devido o menor risco, o ganho do tratamento adjuvante neste cenário, ainda que presente, é individualmente baixo. Nesta população, cabe a discussão de seguimento exclusivo. Pacientes classificados como IIIA baseado em comprometimento do linfonodo sentinela, mas de extensão menor que 1 mm, não foram incluídos nos estudos de adjuvância. Nesta população, cabe a discussão de seguimento exclusivo. Com menor eficácia e maior toxicidade de ipilimumabe em relação ao nivolumabe, não há justificativa para o uso deste. As drogas estudadas para pacientes com doença estágio III foram pembrolizumabe, nivolumabe e a combinação dabrafenibe e trametinibe.³

Novas terapias têm sido estudadas visando ganho de sobrevida no tratamento do melanoma avançado. Porém, até o momento ainda não há dados que consigam orientar definitivamente esse tratamento. Não há dados científicos oriundos de trabalhos controlados randomizados que sustentem afirmar que a proposta de uso do pembrolizumabe no tratamento sistêmico neoadjuvante e adjuvante do melanoma avançado, é uma proposta com real ganho (relação custo/benefício), que oriente a ampla adoção da estratégia proposta no estudo de fase II (SWOG S1801).

Importante esclarecer, que é possível o registro de um medicamento na ANVISA, com estudos de fase II. Conforme a bula registrada na ANVISA, para o tratamento do melanoma, o pembrolizumabe está indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irressecável; e como monoterapia para o tratamento adjuvante em adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos, que tenham sido submetidos a ressecção cirúrgica completa.

Diferentemente da exigência para registro, para ampla adoção / aplicabilidade do uso de um medicamento em conformidade com diretrizes técnicas, é necessário a existência de evidências científicas mais robustas, principalmente para terapias de alto custo.

Os resultados de estudos de fase II com pouca potência podem não

apenas perder um efeito verdadeiro, mas também ter um risco aumentado de resultados positivos espúrios. Por exemplo, o caso do olaratumab no sarcoma serve como um exemplo notável. O olaratumab, um anticorpo monoclonal direcionado ao PDGFR- α , foi testado em pacientes com sarcomas metastáticos, além da doxorrubicina. Um estudo clínico de fase II mostrou um ganho de sobrevida global de 12 meses com a nova terapia, levando à sua aprovação acelerada. No entanto, o estudo confirmatório de fase III, o estudo ANNOUNCE, não mostrou absolutamente nenhum benefício entre os braços, levando o medicamento a ser retirado do mercado.²

A pesquisa clínica é usualmente classificada em 4 fases: I, II, III e IV. As fases de investigação clínica iniciam-se e seguem uma após a outra, até que o maior volume possível de informações sobre o medicamento seja obtido.

Considerando os aspectos mais importantes e seus principais objetivos, cada fase de uma pesquisa clínica está resumida abaixo: **Fase I:** refere-se ao uso do medicamento pela primeira vez em um ser humano, geralmente um indivíduo saudável e que não tem a doença para a qual o medicamento está sendo estudado. Nesta fase serão avaliadas diferentes vias de administração e diferentes doses, realizando-se testes iniciais de segurança e de interação com outras drogas ou álcool. Cerca de 20 a 100 indivíduos participam dessa fase.¹⁵

Fase II: cerca de 100 a 300 indivíduos que têm a doença ou condição para a qual o procedimento está sendo estudado participam desta fase, que tem como objetivo obter mais dados de segurança e começar a avaliar a eficácia do novo medicamento ou procedimento. Os testes de fase II, geralmente diferentes dosagens assim como diferentes indicações do novo medicamento também são avaliadas nesta fase.¹⁵

Fase III: depois de concluído o estudo piloto, grandes estudos multicêntricos acompanham milhares de pacientes, 5 a 10 mil, em geral, dependendo da patologia em questão com a doença em questão, por um período maior de tempo, geralmente sendo comparados a outros tratamentos existentes e recomendados para o mesmo problema. Durante esta fase se espera obter

maiores informações sobre segurança, eficácia e interação de drogas. Ao participar de uma pesquisa em fase III, o voluntário poderá receber ou o novo tratamento ou o tratamento habitual (ou placebo). Recebendo o tratamento habitual, o paciente será tratado com a qual os especialistas avaliam como o melhor tratamento da atualidade. Se o paciente receber o novo tratamento, será tratado com uma alternativa de tratamento que os especialistas esperam obter vantagens significativas sobre o habitual. O objetivo desta fase de estudo é comparar ambos os tratamentos e estabelecer a superioridade de um sobre o outro. Os testes de fase III devem fornecer todas as informações necessárias para a elaboração do rótulo e da bula do medicamento. A análise dos dados obtidos na fase III pode levar ao registro e aprovação para uso comercial do novo medicamento ou procedimento, pelas autoridades sanitárias.¹⁵

Fase IV: após um medicamento ou procedimento diagnóstico ou terapêutico ser aprovado e levado ao mercado, testes de acompanhamento de seu uso são elaborados e implementados em milhares de pessoas, possibilitando o conhecimento de detalhes adicionais sobre a segurança e a eficácia do produto. Um dos objetivos importantes dos estudos fase IV é detectar e definir efeitos colaterais previamente desconhecidos ou incompletamente qualificados, assim como os fatores de risco relacionados. Esta fase é conhecida como Farmacovigilância.¹⁵

Embora os ensaios de fase III que investigam o papel da imunoterapia neoadjuvante no melanoma avançado estejam em andamento, até o momento não foi identificado nenhum estudo de fase III que vise confirmar os resultados da estratégia proposta e requerida para o caso concreto.

Estudos de fase III são fundamentais para a confirmação de propostas de novas estratégias de tratamento. A proposta de imunoterapia neoadjuvante seguida de adjuvante com o uso de pembrolizumabe para o manejo do melanoma avançado, ainda necessita de dados mais robustos para avaliar o real potencial da nova proposta terapêutica para a finalidade pretendida.

O pembrolizumabe apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. A lista de

preços máximos de medicamentos por princípio ativo para compras públicas - CMED, atualizada em 26/07/2024, traz na página 1.490 o preço do medicamento Keytruda® (pembrolizumabe 100 mg / 04 mL) = R\$ 16.021,40. A posologia prescrita foi de 200 mg a cada 21 dias, num total de 18 ciclos. Hoje o custo total para o tratamento proposto é de = R\$ 576.770,40. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

IV – REFERÊNCIAS:

1) Portaria Conjunta Nº 19, de 25 de outubro de 2022. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo.

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2.pdf>

2) Pembrolizumabe neoadjuvante seguido de adjuvante em melanoma: vieses temporais na análise de dados do estudo SWOG S1801. *Oncologia Translacional* Volume 45, julho de 2024, 101959.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193652332400086X?via%3Dihub>

3) Manual de Recomendações para o Tratamento do Melanoma Cutâneo 2ª Edição – Maio/2023.

https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2023/05/Cartilha_Recomendacoes_GBM_maio23.pdf

4) Pembrolizumabe neoadjuvante-adjuvante ou apenas adjuvante em melanoma avançado. Sapna P.Patel, MD <https://orcid.org/0000-0003-1339-1517>, Megan Othus, Ph.D., Yuanbin Chen, MD, Ph.D., G. Paul Wright, Jr., MD, Kathleen J. Yost, MD, John R. Hyngstrom, MD, Siwen Hu-Lieskovan, MD, Ph.D.,+45, e Antoni Ribas, MD, Ph.D. Informações e afiliações do autor Publicado em 1 de março de 2023. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388:813-823. DOI: 10.1056/NEJMoa2211437 VOL.388 Nº 9

5) Relatório de Recomendação Maio/2022.CONITEC.

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220516_ddt_melanoma_-pos-conitec.pdf

6) A imunoterapia neoadjuvante surge como a melhor prática médica e será o novo padrão de tratamento para melanoma macroscópico em estágio III. Revista Europeia do Câncer Volume 182, março de 2023, páginas 38-42.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804923000126>

7) Oitava edição do sistema de estadiamento do melanoma do Comitê Conjunto Americano sobre Câncer (AJCC): implicações para o tratamento e cuidados do melanoma. Expert Rev Anticancer Ther. Manuscrito do autor; disponível em PMC 2020 em 9 de novembro. Publicado em formato final editado como: Expert Rev Anticancer Ther. 2018 agosto; 18(8): 775–784.

doi:10.1080/14737140.2018.1489246

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7652033/>

8) Diretrizes metodológicas. Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-análise de Ensaio Clínicos Randomizados. REBRATS. Ministério da Saúde. 2021.

https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistematica_2021.pdf

9) Compreendendo o GRADE: PICO e qualidade dos estudos. Rev. Soc. Bras. Clin Med. 2021;19(1):54-61.

<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/03/1361752/54-61.pdf>

10) Quais as fases de uma pesquisa clínica?

<https://www.sbppc.org.br/fases-de-uma-pesquisa-clinica>

11) Análise por Intenção de Tratar. Estudantes para melhores Evidencias. Agosto/2021.

<https://eme.cochrane.org/analise-por-intencao-de-tratar/>

12) Diretrizes metodológicas, elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde. 1ª Edição. 2015

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_ensaio_clinico_randomizado_1edicao.pdf

13) Linguagem Metodológica. Parte 2. Artigo de Revisão e Atualização. ACTA Ortop. Bras. 14(2) - 2006

<https://www.scielo.br/j/aob/a/DssQ9qdCZvWShRxLKvnhR8G/?lang=pt&format=pdf>

14) Medicina Baseada em Evidências. Ferramenta de Apoio à Tomada de Decisões Terapêuticas. Prefeitura de Florianópolis.

http://www.pmf.sc.gov.br/arquivos/arquivos/pdf/23_12_2009_8.47.47.cf947045fa3f3b8f4de1252b5dbd4e14.pdf

15) Quais são as fases da pesquisa clínica? Faculdade de Ciências Médicas. UNICAMP.

<https://www.fcm.unicamp.br/centros/centro-de-pesquisa-clinica-cpc-pesquisa-clinica/quais-sao-fases-da-pesquisa-clinica>

16) Práticas Clínicas Baseadas em Evidências. Módulo Pedagógico. Débora Aparecida Lentini de Oliveira.

https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/19/o/Pr__ticas_cl__nicas_baseadas_em_evid__ncias.pdf

17) Fases da Pesquisa Clínica. Instituto de Pesquisas em Saúde. Universidade de Caxias do Sul.

https://www.ucs.br/ips/?page_id=1132

18) Ensaio Clínicos. Prof. Fredi Alexander Diaz Quijano. Departamento Epidemiologia – FSP. Universidade de São Paulo.

https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3639258/mod_resource/content/1/ECA2017.pdf

19) Glossário - Palavras e Expressões Usadas em Projetos de pesquisa. Associação de Combate ao Câncer de Goiás.

<https://accg.org.br/wp-content/uploads/2022/03/glossario-projeto-de-pesquisa.pdf>

20) KEYTRUDA® Pembrolizumabe. Bula ANVISA.

https://saude.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/91/2022/08/keytruda_pro_bula_tcm5069-1237938.pdf

V – DATA: 02/08/2024

NATJUS – TJMG