# Nota Técnica 242172

Data de conclusão: 23/07/2024 12:54:26

## Paciente

**Idade:** 84 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Alegrete/RS

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Uruguaiana.

## Tecnologia 242172

**CID:** C67 - Neoplasia maligna da bexiga

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna de bexiga

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico.

## Descrição da Tecnologia

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** PEMBROLIZUMABE

**Via de administração:** EV

**Posologia:** pembrolizumabe aplicar 200 mg EV a cada 21 dias (uso durante 2 anos).

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Sim

## Outras Tecnologias Disponíveis

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Sim. Esclarece-se que para o tratamento de câncer no Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos, 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. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## Evidências e resultados esperados

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal, ou seja, é 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 bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e ativando a imunidade antitumoral (5). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
A eficácia e a segurança do pembrolizumabe em pacientes com câncer urotelial avançado e inelegíveis para quimioterapia com cisplatina foram avaliadas pelo estudo KEYNOTE-052 (6). Trata-se de um estudo fase 2, multicêntrico, aberto, com um único braço, patrocinado pelo fabricante, que avaliou o pembrolizumabe como primeira linha de tratamento em 370 pacientes com a condição. Os primeiros resultados, após seguimento mediano de 5 meses, apontaram 24% (IC95% de 20% a 29%) de resposta objetiva (parcial ou completa) avaliada radiologicamente, desfecho primário, e sobrevida livre de progressão mediana de 2 meses (IC95% de 2 a 3 meses), desfecho secundário. O tempo mediano de duração da resposta e de sobrevida geral não foram alcançados por conta do curto tempo de seguimento. Daqueles que responderam ao tratamento (89/370), 78% (IC95% de 63% a 87%) apresentaram resposta sustentada mínima de 6 meses e, do total da amostra, ao final do seguimento, 67% (IC95% de 62% a 73%) alcançou sobrevida mínima de 6 meses. O mesmo estudo avaliou diferentes taxas de resposta de acordo com o nível de expressão de PDL-1, que chegou a 39% (IC95% de 28% a 50%) entre os pacientes com escore de pelo menos 10% e 11% (IC95% de 4% a 24%) entre aqueles com escore menor de 1%. Quanto à segurança, 62% dos pacientes manifestaram eventos adversos relacionados ao tratamento, sendo 16% eventos grau 3 ou maior, numa escala de gravidade de 1 a 5. O tratamento foi descontinuado por efeitos adversos em 5% da amostra e 1 paciente (<1%) morreu por miosite secundária ao tratamento (6).
Dados de seguimento do estudo KEYNOTE-052 publicados posteriormente, após seguimento mediano de 11,4 meses, demonstraram 29% (IC95% de 24% a 34%) de resposta objetiva e sobrevida geral mediana de 11,3 meses (IC9% de 9,7 a 13,1 meses) (7).

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Anual |
|---|---|---|---|---|
| PEMBROLIZUMABE | 100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML | | R$ 15.118,81 | R$ 544.277,16 |

*Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o

resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15, de 21 de setembro de 2018, o CAP é de 20,16%.
O pembrolizumabe é produzido pela empresa Merck Sharp & Dome e comercializado com o nome Keytruda® em frascos-ampola contendo 100 mg do produto em 4 mL de solução (25 mg/mL) para administração intravenosa. Em consulta à lista da CMED disponível no site da ANVISA em outubro de 2023 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) o Reino Unido, avaliou a custo-efetividade do pembrolizumabe em pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático sem tratamento prévio e inelegíveis para quimioterapia com cisplatina. Estimou a razão de custo-efetividade incremental (ICER) na comparação com a alternativa gencitabina e carboplatina, entre £43.702 e £65.642 por QALY ganho, com ressalva de poder ser maior. Definiu que, mediante acordo comercial com o fabricante para redução de preço, a tecnologia cumpre com os requisitos para incorporação ao sistema de saúde público do país, entretanto condicionou que seja utilizada somente em pacientes com níveis elevados de PDL-1 (escore combinado positivo ? 10), conforme recomendação da European Medicines Agency (EMA) (8,9). Apesar da recomendação do NICE, a Scottish Medicines Consortium (SMC) entendeu que os dados apresentados pela empresa foram insuficientes para justificar seu uso na Escócia (10).
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) estimou o limite inferior da razão de custo-utilidade incremental (RCEI) em $108.468 por QALY ganho, na comparação com a alternativa gencitabina e carboplatina. Ressalvam que avaliação mais precisa não foi possível pela limitação dos dados disponíveis. Ao contrário do NICE, definiu que a tecnologia não seja incorporada no sistema de saúde do país essencialmente pela limitação das evidências de um ensaio clínico de fase 2 e de haver muita incerteza quanto aos benefícios clínicos da intervenção na comparação com outras alternativas (11).
Não foram encontrados estudos de custo efetividade na realidade brasileira.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** 24% dos pacientes tratados apresentaram resposta objetiva, porém sem grupo comparador para avaliação de desfecho de sobrevida global ou sobrevida livre de progressão em relação às demais opções terapêuticas.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Faltam evidências apontando que o tratamento pleiteado no caso em tela seja superior a um comparador, mesmo que melhores cuidados de suporte. Por se tratar de doença grave, avançada e com prognóstico reservado, mesmo pacientes com condições clínicas de se submeter ao tratamento alternativo têm sobrevida limitada.
Além disso, cabe considerar o custo e a custo-efetividade do medicamento pleiteado. A análise econômica realizada por países de alta renda resultou em perfil de custo-efetividade

desfavorável para a intervenção proposta. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

**Referências bibliográficas:** 1. Lerner S. Overview of the initial approach and management of urothelial bladder cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-approach-and-management-of-urothelial-bladder-cancer
2. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. J Urol. setembro de 2017;198(3):552–9.
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. janeiro de 2023;73(1):17–48.
4. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. Nat Clin Pract Urol. junho de 2006;3(6):327–40.
5. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.
6. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. novembro de 2017;18(11):1483–92.
7. O'Donnell PH, Balar AV, Vuky J, Castellano DE, Bellmunt J, Powles T, et al. KEYNOTE-052: Phase 2 study evaluating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC)— Updated response and survival results. J Clin Oncol. 20 de maio de 2019;37(15_suppl):4546–4546.
8. EMA. Amsterdam: European Medicines Agency. Keytruda [Internet]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda
9. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable [TA522] [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta522
10. Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumabe (Keytruda) as monotherapy for the treatment of locally or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy (first line) [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3692/pembrolizumab-keytruda-final-august-2018-for-website.pdf.
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda for Metastatic Urothelial Carcinoma [Internet]. Internet; 2018. Disponível em: https://www.cadth.ca/keytruda-metastatic-urothelial-carcinoma-details

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo (Evento 1 - LAUDO9) descrevendo ser portadora de carcinoma urotelial de alto grau de bexiga (CID10: C67). Também possui diagnósticos de hipertensão arterial sistêmica e depressão. Fez seu diagnóstico através de ressecção transuretral da bexiga. Em julho de 2023, quando realizou exames de reavaliação sistêmica, apresentava recidiva local de sua doença. Devido a idade, comorbidades e performance clínica foi contra-indicada a cistectomia radical. Também por esses motivos e por apresentar perda de função renal, foi contra-indicado tratamento com quimioterapia. Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe.
O prognóstico do câncer de bexiga depende do estágio da doença no momento do diagnóstico. Os tumores mais superficiais têm melhores prognósticos, enquanto tumores invasivos apresentam maior risco de disseminação para além da bexiga. A taxa de sobrevivência em cinco anos varia de acordo com o estágio da doença e o tratamento adotado (1).
O diagnóstico do câncer de bexiga geralmente envolve exames como cistoscopia, biópsia da lesão e exames de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Esses exames permitem uma avaliação precisa da extensão do tumor e auxiliam na definição do tratamento mais adequado (1). A manifestação mais comum da doença é a presença de sangue na urina, muitas vezes identificada somente por microscopia e desacompanhada de dor. A principal categorização da doença é entre superficial e invasiva. A primeira é a forma mais frequentemente diagnosticada, tem prognóstico favorável e pode ser controlada com cirurgia endoscópica. A forma invasiva, por outro lado, tem prognóstico pior, está mais associada a doença localmente avançada, metástases e recidivas.
O tratamento do câncer de bexiga depende do estágio e do grau do tumor, bem como de outros fatores individuais, como idade e saúde geral do paciente. As opções de tratamento podem incluir cirurgia para remoção do tumor (transuretral ou parcial da bexiga, em casos mais avançados), radioterapia, quimioterapia, imunoterapia ou terapia de alvo molecular (2). O tratamento também pode incluir a combinação dessas modalidades, dependendo da situação clínica do paciente. As taxas de sobrevida em 5 anos são de 70% para doença localizada, 35% para doença regional e 5% para doença disseminada (3,4).