Nota Técnica 286448

Data de conclusão: 26/11/2024 10:44:32

Paciente

Idade: 66 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/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 Pelotas

Tecnologia 286448

CID: C34.9 - Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado

Diagnóstico: Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado.

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 200 mg - no D1, administrados a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguidos de pembrolizumabe, 200 mg EV, a cada 3 semanas, de manutenção por 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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim. No SUS estão disponíveis outros esquemas como quimioterapia citotóxica e tratamentos não farmacológicos (2).

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 (4). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
O ensaio clínico de fase 3, duplo-cego, KEYNOTE-407 randomizou na na proporção de 1:1 559 pacientes com CPNPC escamoso metastático não tratado para receber pembrolizumabe ou placebo por até 35 ciclos; todos os pacientes também receberam carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel durante os primeiros 4 ciclos (5). A sobrevida global (SG) mediana foi de 15,9 meses no grupo de combinação de pembrolizumabe (intervalo de confiança [IC] de 95% de 13,2 a não alcançado) e 11,3 meses no grupo de combinação de placebo (IC de 95% de 9,5 a 14,8), logo a taxa de risco para morte foi de 0,64; com IC 95% de 0,49 a 0,85; P<0,001. As estimativas de Kaplan-Meier da taxa de sobrevivência em 1 ano foram de 65,2% no grupo com combinação de pembrolizumabe e 48,3% no grupo com combinação e placebo. O benefício da adição de pembrolizumabe foi observado em todos os subgrupos pré-especificados, inclusive nos subgrupos definidos de acordo com a pontuação de proporção de expressão de PD-L1 (taxa de sobrevida estimada em 1 ano entre pacientes com expressão de PD-L1 <1% no grupo com combinação de pembrolizumabe vs. grupo com combinação de placebo, 64,2% vs. 43,3% [taxa de risco para morte de 0,61; IC de 95% de 0,38 a 0,98]; entre aqueles com uma pontuação de 1 a 49%, 65,9% versus 50,0% [taxa de risco, 0,57; IC de 95% de 0,36 a 0,90]; e entre aqueles com pontuação ?50%, 63,4% vs. 51,0% [taxa de risco de 0,64; IC de 95% de 0,37 a 1,10]).(5)
A mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 6,4 meses (IC 95% de 6,2 a 8,3) no grupo com combinação de pembrolizumabe e 4,8 meses (IC de 95% de 4,3 a 5,7) no grupo com combinação de placebo (taxa de risco para progressão da doença ou morte de 0,56; IC 95% de 0,45 a 0,70; P<0,001). O benefício de SLP da combinação de pembrolizumabe foi observado em todos os subgrupos pré-especificados, com melhorias incrementais observadas com o aumento da expressão de PD-L1 (mediana de SLP entre pacientes com pontuação de proporção de tumor PD-L1 de <1% no grupo com combinação de pembrolizumabe vs. grupo com combinação de placebo, 6,3 meses vs. 5,3 meses [taxa de risco para progressão ou morte de 0,68; IC 95% de 0,47 a 0,98]; entre aqueles com uma pontuação de 1 a 49%, 7,2 meses versus 5,2 meses [taxa de risco, 0,56; IC de 95% de 0,39 a 0,80]; e entre aqueles com pontuação ?50%, 8,0 meses versus 4,2 meses [taxa de risco de 0,37; IC de 95% de 0,24 a 0,58]) (5).
Os eventos adversos mais comuns em ambos os grupos de ensaio foram anemia, alopecia e neutropenia. Entre os eventos adversos relatados em pelo menos 10% dos pacientes, alopecia e prurido ocorreram com mais frequência no grupo da combinação com pembrolizumabe do que no grupo da combinação com placebo (5).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total

PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML36 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	R$ 15.118,81	R$ 544.277,16

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. 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 CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O pembrolizumabe é produzido pela empresa Merck Sharp & Dome e comercializado com o nome Keytruda® em frascos-ampola contendo 100 mg do produto para administração intravenosa. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em janeiro de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento.
Não foram encontrados estudos econômicos para a realidade brasileira.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, avaliou a custo-efetividade do pembrolizumabe para pacientes com CPCNP. O comitê concluiu que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) ficou abaixo de £50.000 por QALY ganho para pacientes com tumores que expressam PD-L1 com uma pontuação de proporção tumoral de 0% a 49%. Para este grupo de pacientes o medicamento em tela faria parte das opções terapêuticas, no entanto, apenas mediante acordo comercial (6).
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) estimou a RCEI entre US$ 194.242 e US$ 196.477 por QALY) baseando-se num horizonte temporal de cinco anos e dessa forma considerou como não custo-efetivo pelo preço praticado, sendo necessário acordo comercial para a incorporação (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida global de aproximadamente 5 meses em relação ao tratamento com quimioterapia isolada e aumento livre de progressão de aproximadamente 2 meses em relação a quimioterapia isolada.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência do uso de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia para pacientes com CPNPC do tipo escamoso metastático associado a quimioterapia demonstrou benefícios tais como incremento de sobrevida geral e tempo de livre de progressão de respectivamente 5 e 2 meses em relação à quimioterapia isolada.
Além deste benefício modesto, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento

de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Instituto Nacional de Câncer/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão [Internet]. Brasília – DF; 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_capulmao_26092014.pdf
3. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, Takigawa N, Tabata M, Ueoka H, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. maio de 2007;2(5):402–7.
4. 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.
5. Paz-Ares L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379:2040-2051
6. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta770
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda for Non-Squamous NSCLC [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.cadth.ca/keytruda-non-squamous-nsclc-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - LAUDO6, ATESTMED5), trata-se de paciente com diagnóstico em julho de 2023 de carcinoma não pequenas células do tipo

epidermoide de pulmão, mestastático, classificação cT3 cN1 M1, estádio clínico IV. Paciente está em tratamento quimioterápico, sem descrição do tipo nos relatórios. Nesse contexto, recebeu prescrição do uso de pembrolizumabe, associado a quimioterapia vigente, medicamento o qual pleiteia neste processo para o tratamento paliativo de sua doença.

No Brasil, o câncer de pulmão está entre as neoplasias mais prevalentes e entre os tumores com maior mortalidade tanto entre homens quanto entre mulheres (1). Os casos de ca?ncer de pulma?o são divididos em dois grupos, conforme seu tipo histopatolo?gico, com a finalidade de direcionar estratégias terape?uticas e estabelecer progno?stico: ca?ncer de pulma?o de pequenas ce?lulas (CPPC) e ca?ncer de pulma?o de ce?lulas na?o pequenas (CPNPC)(2). O tipo histológico adenocarcinoma e o tipo carcinoma epidermóide (ou escamoso) integra o grupo do CPNPC.

A seleção do tratamento dependerá do estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferências do paciente. Para pacientes no estágio clínico IV, as DDT do Câncer de Pulmão recomendam as seguintes abordagens terapêuticas: quimioterapia paliativa; ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, quando for o caso, seguida ou não por radioterapia craniana; radioterapia externa, associada ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas; radioterapia paliativa, com finalidade anti álgica ou hemostática (2). A quimioterapia paliativa resulta em modesto incremento na sobrevida mediana (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura. Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposídeo, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja indicada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de ECOG. Quando medicamente possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico (2).

As diretrizes não especificam esquema para a quimioterapia paliativa de segunda linha; contudo, recomenda medicamentos antineopla?sicos em monoterapia e uso exclusivo em pacientes com boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1)(2). Para esses pacientes, não há possibilidade de cura e o prognóstico é reservado, com sobrevida global oscilando entre 7 e 9 meses (3).