Nota Técnica 304021

Data de conclusão: 22/01/2025 20:27:57

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 8ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 304021

CID: C66 - Neoplasia maligna dos ureteres

Diagnóstico: Neoplasia maligna dos ureteres

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: IV

Posologia: pembrolizumabe 100mg/4ml - Infundir 200mg a cada 3 semanas até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

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: quimioterapia, radioterapia.

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. Ele bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e ativando a imunidade antitumoral. Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é classificado como um fármaco anti-PD-1 (3).
Um ensaio clínico randomizado, internacional, de fase 3, chamado KEYNOTE-045, avaliou o uso de prembrolizumabe no câncer urotelial em 542 pacientes com câncer urotelial avançado que recorreram ou progrediram após quimioterapia à base de platina para receber pembrolizumabe (270 pacientes) ou quimioterapia com paclitaxel, docetaxel ou vinflunina (272 pacientes) (4). A sobrevida global (SG) foi maior no grupo pembrolizumabe do que no grupo quimioterapia (taxa de risco para morte, 0,73; intervalo de confiança [IC] de 95% de 0,59 a 0,91; P = 0,002). A mediana de SG foi de 10,3 meses no grupo pembrolizumabe (IC 95%, 8,0 a 11,8) e 7,4 meses no grupo de quimioterapia (IC 95%, 6,1 a 8,3). A taxa de SG estimada em 12 meses foi de 43,9% no grupo de pembrolizumabe (IC 95%, 37,8 a 49,9), em comparação com 30,7% no grupo de quimioterapia (IC 95%, 25,0 a 36,7). O pembrolizumabe também foi associado a uma SG mais longa do que a quimioterapia na população co primária de pacientes que tinham um escore positivo combinado de tumor PD-L1 de 10% ou mais (taxa de risco para morte, 0,57; IC 95%, 0,37 a 0,88; P = 0,005). A mediana de sobrevida global foi de 8,0 meses no grupo pembrolizumabe (IC 95%, 5,0 a 12,3), em comparação com 5,2 meses no grupo quimioterapia (IC 95%, 4,0 a 7,4) (4).
Outro estudo, derivado do KEYNOTE-045, avaliou os pacientes deste primeiro estudo após 2 anos quanto à SG e a sobrevida livre de progressão (SLP). A mediana de SG foi de 10,1 meses com pembrolizumabe (IC 95% 8,0–12,3 meses) e 7,3 meses com quimioterapia (IC 95% 6,1–8,1 meses)[taxa de risco 0,70; IC 95% 0,57–0,85; P?<?0,001]. Após um acompanhamento médio de 27,7 meses, as taxas de SG em 1 ano foram de 44,2% e 29,8% e as taxas de SG em 2 anos foram de 26,9% e 14,3% para pembrolizumabe e quimioterapia, respectivamente (5).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML34 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.118,81	R$ 514.039,54

* 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 fevereiro de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, considerou que o pembrolizumabe no contexto em tela apresentava uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) acima do limiar normalmente considerado como custo-efetivo para o uso dos recursos do seu sistema de saúde (National Health System) para um tratamento paliativo. Com base nisso, o NICE não recomenda o pembrolizumabe para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático em adultos que tenham sido submetidos a quimioterapia contendo platina (6).
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, de forma semelhante, também não considerou o pembrolizumabe neste contexto custo-efetivo e apenas recomendou sua incorporação mediante redução do preço (7).
Não foram encontradas análises de custo-efetividade para o pembrolizumabe para o contexto em tela em cenários nacionais.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento na sobrevida global de aproximadamente 2,8 meses em relação ao tratamento com quimioterapia.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem evidências de boa qualidade metodológica avaliando o uso do pembrolizumabe no tratamento do câncer de ureter, um tipo de câncer urotelial. Essas evidências apontam que seu uso está associado com aumento de 2,8 meses de sobrevida global.
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 deste tratamento em seus sistemas, ou o fizeram apenas após indicar necessidade de redução de seu 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. Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, Capoun O, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. Eur Urol. julho de 2023;84(1):49–64.
2. Pham MN, Apolo AB, De Santis M, Galsky MD, Leibovich BC, Pisters LL, et al. Upper tract urothelial carcinoma topical issue 2016: treatment of metastatic cancer. World J Urol. março de 2017;35(3):367–78.
3. Pembrolizumab - DynaMed [Internet]. [citado 29 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.dynamed.com/drug-monograph/pembrolizumab
4. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 16 de março de 2017;376(11):1015–26.
5. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. Ann Oncol. junho de 2019;30(6):970–6.
6. NICE. Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy [Internet]. NICE; 2021 [citado 29 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta692/chapter/3-Committee-discussion#cost-effectiveness-estimates-after-the-appeal
7. CADTH. Keytruda for Metastatic Urothelial Carcinoma [Internet]. [citado 29 de fevereiro de 2024]. 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: De acordo com relatórios (Evento 1 - LAUDO7; Evento 13 OFICIO_C1), trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna dos utereteres desde outubro de 2023 em estádio clínico IV devido a metástases ósseas. Inicialmente foi submetido a quimioterapia com paclitaxel, carboplatina e gencitabina, no entanto, após 2 ciclos de tratamento, apresentou progressão local da doença. Atualmente, encontra-se de tratamento para dor com radioterapia. Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe.
Os carcinomas uroteliais são o sexto tipo de tumor mais comum nos países desenvolvidos. Eles podem estar localizados no trato urinário inferior (bexiga e uretra) e/ou superior (cavidades pielocalicinais e ureter). Os tumores de bexiga representam 90-95% dos carcinomas uroteliais, enquanto os que acometem o trato superior são incomuns e representam apenas 5-10% de todos os cânceres com uma incidência anual estimada em países ocidentais de quase dois casos por 100 mil habitantes (1).
Devido sua raridade, o tratamento do carcinoma urotelial metastático do trato superior geralmente é extrapolado a partir do tratamento do carcinoma urotelial metastático da bexiga,

no entanto sabe-se que há características clínicas e biológicas distintas do câncer de bexiga. É importante ressaltar especificamente que os pacientes com carcinoma urotelial de trato superior metastático podem apresentar risco aumentado de nefrotoxicidade induzida por quimioterapia com quimioterapia à base de platina (2).