Nota Técnica 315564

Data de conclusão: 21/02/2025 01:19:52

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Mormaço/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 315564

CID: C32 - Neoplasia maligna da laringe

Diagnóstico: Neoplasia maligna da laringe

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 - 1 ampola. Aplicar 1 ampola EV, a cada 21 dias, contínuo, até progressão ou toxicidade.

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: quimioterapia padrão, conforme disponibilidade do local de atendimento, e cuidados de suporte exclusivo.

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, que 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 melhorando a imunidade antitumoral (12). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
O estudo KEYNOTE-048 foi um estudo de fase 3 randomizado de participantes com CECP localmente avançado, recorrente ou metastático não tratado, realizado em 200 locais em 37 países (13). Foram randomizados 882 pacientes para receberem tratamento com pembrolizumabe em monoterapia (n=301), pembrolizumabe mais um derivado da platina e 5-fluorouracil (pembrolizumabe com quimioterapia)(n=281) ou cetuximabe mais um derivado da platina e 5-fluorouracil (cetuximabe com quimioterapia)(n=300). Sendo um estudo aberto os investigadores e os participantes tinham conhecimento da atribuição do tratamento. A população foi estratificada pelo escore positivo combinado (CPS) de PD-L1 e os desfechos primários foram a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP). Na segunda análise intermediária, o pembrolizumabe isolado melhorou a SG em comparação com o cetuximabe com quimioterapia na população com CPS de 20 ou mais (mediana de 14,9 meses versus 10,7 meses, razão de risco [HR] 0,61, intervalo de confiança de 95% [IC 95%] de 0,45-0,83, p=0,0007) e na população com CPS de 1 ou mais (12,3 versus 10,3, 0,78 [0,64-0,96], p=0,0086) e foi não inferior na população total (11,6 versus 10,7, 0,85 [0,71-1,03]). O pembrolizumabe com quimioterapia melhorou a SG em comparação com o cetuximabe com quimioterapia na população total (13,0 meses versus 10,7 meses, HR 0,77 [IC95% 0,63-0,93], p=0,0034) na segunda análise intermediária e na população com CPS de 20 ou mais (14,7 versus 11,0, 0,60 [0,45-0,82], p=0,0004) e na população com CPS de 1 ou mais (13,6 versus 10,4, 0,65 [0,53-0,80], p<0,0001) na análise final. Nem o pembrolizumabe isolado nem o pembrolizumabe com quimioterapia melhoraram a SLP na segunda análise intermediária. Na análise final, eventos adversos de grau 3 ou pior ocorreram em 164 (55%) dos 300 participantes tratados no grupo de pembrolizumabe isolado, 235 (85%) dos 276 no grupo de pembrolizumabe com quimioterapia e 239 (83%) dos 287 no grupo de cetuximabe com quimioterapia. Eventos adversos levaram à morte de 25 (8%) participantes no grupo de pembrolizumabe isolado, 32 (12%) no grupo de pembrolizumabe com quimioterapia e 28 (10%) no grupo de cetuximabe com quimioterapia. Como conclusão desse estudo o pembrolizumabe mais platina e 5-fluorouracil foi considerado um tratamento de primeira linha para o CECP recorrente ou metastático, e a monoterapia com pembrolizumabe como um tratamento de primeira linha adequado para o CECP recorrente ou metastático positivo para PD-L1.
Foi apresentado os resultados desse mesmo estudo após acompanhamento mediano de 45 meses em publicação atualizada (14). Neste estudo a SG melhorou com o pembrolizumabe no grupo com CPS de PD-L1 ? 20 (HR, 0,61; IC 95%, 0,46 a 0,81) e na população com CPS ? 1 (HR, 0,74; IC 95%, 0,61 a 0,89) e foi não inferior na população total (HR, 0,81; IC 95%, 0,68 a 0,97). A SG melhorou com o pembrolizumabe-quimioterapia no grupo com CPS de PD-L1 ? 20 (HR, 0,62; IC 95%, 0,46 a 0,84), CPS ? 1 (HR, 0,64; IC 95%, 0,53 a 0,78) e na população total (HR, 0,71; IC 95%, 0,59 a 0,85).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML36 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.799,15	R$ 568.769,40

* 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 & Dohme e comercializado com o nome Keytruda® em frascos-ampola contendo 100 mg do produto para administração intravenosa. Em consulta à lista da CMED disponível no site da ANVISA, em fevereiro de 2025 e na prescrição anexada ao processo foi construída a tabela acima considerando o custo para um ano de tratamento.

No Brasil, o uso de pembrolizumabe para tratar o câncer de cabeça e pescoço recidivado ou metastático foi avaliado pela CONITEC em relatório publicado em setembro de 2024 (11). A análise de custo-efetividade para 5 anos comparou intervenções (cetuximabe + quimioterapia, pembrolizumabe e pembrolizumabe + quimioterapia) à quimioterapia padrão. Os ganhos de efetividade foram de 0,08, 0,11 e 0,16 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) incrementais, respectivamente, porém, todas apresentaram razões de custo-efetividade incremental (RCEI) acima do limiar de R$ 120.000 por AVAQ ganho, proposto pelo Ministério da Saúde. As RCEIs foram: cetuximabe + quimioterapia: R$ 2.162.338; pembrolizumabe monoterapia: R$ 2.545.599; pembrolizumabe + quimioterapia: R$ 1.851.968. Nenhuma intervenção foi considerada custo-efetiva sob o limiar proposto, mesmo considerando análises de sensibilidade. Dessa forma, os membros da CONITEC deliberaram por unanimidade pela não incorporação tanto do cetuximabe como do pembrolizumabe para o tratamento dessa condição clínica.

Relatório técnico do Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo inglês, avaliou o tratamento com pembrolizumabe em combinação com quimioterapia e em monoterapia para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço (15). O comitê foi desfavorável para o uso do tratamento em combinação com quimioterapia devido ao seu perfil de custo-efetividade apresentar valores acima dos limiares de pagamento do sistema de saúde, não justificando o uso desses recursos. No entanto, o comitê foi favorável para o uso de pembrolizumabe em monoterapia para pacientes que expressem PD-L1 (com um CPS de 1 ou mais), já que nessa situação a tecnologia apresentou um perfil de custo-efetividade melhor em relação a combinação de quimioterapia e cetuximabe, para pacientes com câncer de cabeça e pescoço com lesões que se apresentam dentro da cavidade oral. O perfil de custo-efetividade manteve-se acima do limiar para aqueles pacientes com lesões primárias fora da cavidade oral.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health estimou um RCEI de $ 131.260 por QALY ganho para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço com pembrolizumabe em monoterapia em comparação com quimioterapia com 5-Fluorouracil e $ 162.165.273 por QALY

ganho para o tratamento com pembrolizumabe em combinação com quimioterapia em relação ao tratamento apenas com quimioterapia (16). O comitê apresentou um parecer favorável, porém demandou uma melhora no perfil de custo-efetividade do pembrolizumabe a partir da redução do seu preço por parte do fabricante.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em monoterapia esteve associado com o aumento de sobrevida global de aproximadamente 4 meses em comparação com cetuximabe em associação com quimioterapia na população com CPS de 20 ou mais, 2 meses na população com CPS de 1 ou mais e não inferior na população total.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe um ECR avaliando o pembrolizumabe em monoterapia e em associação com quimioterapia para pacientes com CECP localmente avançado, recorrente ou metastático demonstrando aumento de sobrevida global de 3 a 4 meses. Trata-se, portanto, de tratamento paliativo sem intenções de cura. Em casos assim, é imprescindível a discussão do tamanho do benefício frente aos custos do tratamento.
O tratamento pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que 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 sua incorporação em seus sistemas de saúde ou o fizeram condicionando a redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, e emitiu parecer desfavorável à sua incorporação. Finalmente, 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 grave como a da situação clínica que se apresenta. No entanto, frente ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada, 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. Bergamasco VDB, Marta GN, Kowalski LP, Carvalho AL. Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço. 2008;15–9.https://www.cadth.ca/pembrolizumab-keytruda-hnscc-details
2. Carvalho AL, Ikeda MK, Magrin J, Kowalski LP. Trends of oral and oropharyngeal cancer

survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution. Oral Oncol. janeiro de 2004;40(1):71–6.
3. Hashibe M, Hunt J, Wei M, Buys S, Gren L, Lee YCA. Tobacco, alcohol, body mass index, physical activity, and the risk of head and neck cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cohort. Head Neck. julho de 2013;35(7):914–22.
4. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. J Natl Cancer Inst. 16 de maio de 2007;99(10):777–89.
5. Szyma?ska K, Hung RJ, Wünsch-Filho V, Eluf-Neto J, Curado MP, Koifman S, et al. Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. Cancer Causes Control CCC. julho de 2011;22(7):1037–46.
6. Ferreira Antunes JL, Toporcov TN, Biazevic MGH, Boing AF, Scully C, Petti S. Joint and independent effects of alcohol drinking and tobacco smoking on oral cancer: a large case-control study. PloS One. 2013;8(7):e68132.
7. 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
8. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Câncer de Cabeça e Pescoço [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CancerCabecaPescoco_2015.pdf
9. Furtado Mendonça Casati M, Altieri Vasconcelos J, Silva Vergnhanini G, Fernandez Contreiro P, Bedenko da Graça T, Ledo Kanda J, et al. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço [Internet]. 2012 [citado 25 de agosto de 2023]; Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-658429
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practices Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Head and Neck Cancers [Internet]. 2023 [citado 23 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
11 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Regimes de tratamento com cetuximabe ou pembrolizumabe para carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático [Internet]. 2024. Report No.: 919. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-919-regimes-de-tratamento-com-cetuximabe-ou-pembrolizumabe
12. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. outubro de 2020;21(10):1353–65.
13. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Lond Engl. 23 de novembro de 2019;394(10212):1915–28.
14. Harrington KJ, Burtness B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de fevereiro de 2023;41(4):790–802.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma [TA661] [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta661

16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pembrolizumab (Keytruda) for Head and Neck squamous cell cancer [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/pembrolizumab-keytruda-hnscc-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna da laringe, com expressão de com PD-L1 (programmed cell death 1) de 3% (Checkpoint Score - CPS=3%) (Evento 1 - LAUDO8).Inicialmente foi tratada com radioterapia e cisplatina (outubro de 2022), porém apresentou recidiva da doença em setembro de 2023, quando foi submetida a laringectomia total de resgate, com linfadenectomia seletiva cervical à esquerda (Evento 1 - LAUDO8). No ano seguinte, em julho de 2024, apresentou nova recidiva regional à distância. Frente ao exposto, foi pleiteado o tratamento palaitivo com pembrolizumabe associado à quimioterapia com platina e 5-fluorouracil.
O carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (CECP) representa um conjunto de neoplasias malignas de diferentes localizações nesta área do corpo e se configura como uma das principais causas de morbidade e mortalidade por neoplasia maligna no Brasil, pois a maioria dos casos é diagnosticada em fases tardias (1,2). O tabagismo é o mais importante fator de risco para esse grupo de doenças, com risco atribuível de 50% em estudos prospectivos longitudinais (3). Depois do tabagismo, o consumo de bebidas alcoólicas é o comportamento mais associado ao risco para CECP, quer em termos de quantidade quer em termos de duração. Importa notar que a magnitude do risco devido à interação entre o consumo de álcool e o tabagismo sugere efeito supra-aditivo, sendo os riscos maiores observados entre indivíduos com alto consumo simultâneo de álcool e de tabaco (4,5).
Informações de Registros de Câncer de Base Populacional e de Registros Hospitalares de Câncer dão conta que o CECP no Brasil é mais comum entre homens, com idade entre 40 e 69 anos, tabagistas ou etilistas. No período de 2000 a 2008, os sítios de doença mais comuns foram a cavidade oral (46,9%), laringe (23,3%) e orofaringe (18,5%), com doença diagnosticada predominantemente em estágios avançados (6).
Trata-se de uma doença com prognóstico reservado, cuja sobrevida em cinco anos é estimada em 39% e 27% quando em estágios localmente avançado e metastático, respectivamente. Por definição, os pacientes com doença nos estágios avançados têm tumores maiores que 4 cm na maior dimensão, invasão de estruturas adjacentes e/ou evidência de envolvimento de linfonodos (7–9).
O tratamento do CECP em estágio avançado é, preferencialmente, a ressecção cirúrgica. Conforme as Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, trata-se de uma doença pouco sensível à terapia antineoplásica sistêmica, o que limita a utilidade da quimioterapia paliativa na doença recidivada, com esquema terapêutico adequado à condição clínica, capacidade funcional e preferência do doente, podendo ser utilizada monoterapia (metotrexato, derivado de platina ou taxano) ou poliquimioterapia baseada em platina (8). A quimioterapia paliativa empregando dois ou mais medicamentos deve ser reservada aos pacientes sem limitação clínica para receber esquemas com derivados da platina com capacidade funcional preservada (ECOG 0 ou 1). Divulgada em 2021, a diretriz internacional recomenda a casos de câncer de cabeça e pescoço, recidivante à quimioterapia paliativa de primeira e segunda linhas, cuidados de suporte exclusivo (10).