# Nota Técnica 315601

Data de conclusão: 21/02/2025 05:45:37

## 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:** Juízo C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

## Tecnologia 315601

**CID:** C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico, anatomopatológico e imuno-histoquímico.

## 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 100 mg (25 mg/mL, 4 mL por ampolas) - 2 ampolas a cada 21 dias. Aplicar 2 ampolas via intravenosa (dose total de 200 mg) a cada 21 dias.

**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 (5). 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 (6). 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 versus grupo com combinação de placebo, 64,2% versus 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% versus 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 versus grupo com combinação de placebo, 6,3 meses versus 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]) (6).
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 (6).

| 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 & 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 2025 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 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 (7).
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 (8).
A Conitec avaliou recentemente o pembrolizumabe para a condição e apontou que as relações de custo efetividade incrementais (RCEI) foram de R$ 1.426.264 por QALY em comparação entre pembrolizumabe isolado e quimioterapia e de R$ 17.012.563 por QALY para a comparação entre pembrolizumabe associado à quimioterapia e quimioterapia para primeira linha de tratamento. Ambos os valores ultrapassam o limiar de custo-efetividade do SUS de R$ 40.000/QALY (4). A análise considerando apenas a população estimada com expressão da mutação PD-L1 maior que 1%, o valor adicional seria de R$ 1.188.844 por QALY; já para a população com expressão da mutação PD-L1 menor que 50%, o aumento seria de R$ 1.530.800 por QALY (8). Dessa forma considerou que a relação de custo-efetividade incremental obtida para a tecnologia ainda permaneceu distante do limiar considerado como eficiente para o sistema de saúde e o parecer do órgão foi desfavorável a sua incorporação.

**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 Recomendada

## 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 sobrevida 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 no parecer desfavorável para a incorporação dessa tecnologia 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. Ministério da Saúde. Conitec. Relatório de Recomendação no 859. Pembrolizumabe (em monoterapia ou associado à quimioterapia) para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento. 2023.
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. Paz-Ares L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379:2040-2051
7. 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
8. 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:** A parte autora é portadora, de acordo com o laudo médico, de câncer de pulmão (CID10: C34), com metástases pulmonares - estágio clínico IV, diagnosticado em setembro de 2024 após internação por derrame pleural. Apresenta estadiamento da doença T4N1M1 e capacidade funcional/escala ECOG zero. A avaliação molecular não demonstrou presença de mutação EGFR/ALK. Não foi localizado laudo com a expressão de PD-L1, tampouco laudo de imagens. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe em associação com quimioterapia.
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).