Nota Técnica 348543

Data de conclusão: 15/05/2025 19:46:40

Paciente

Idade: 56 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 348543

CID: C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

Diagnóstico: Neoplasia maligna do rim exceto pelve renal

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: intravenosa

Posologia: Pembrolizumabe 200mg (2 frascos de 100mg) via intravenosa, a cada três semanas, por 1 ano (17 doses).

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: não, apenas observação clínica.

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 (8).
O pembrolizumabe foi testado na adjuvância de pacientes com CCR em apenas um ensaio clínico de fase III duplo-cego randomizado controlado por placebo (9). Esse estudo randomizou 996 pacientes para receber pembrolizumabe 200 mg, EV, a cada três semanas por um ano (17 ciclos) ou placebo. Os pacientes iniciaram a terapia adjuvante com o medicamento dentro de 12 semanas após a nefrectomia. A sobrevida livre de doença após o acompanhamento de 24 meses foi de 77% versus 68% a favor do grupo do pembrolizumabe [Hazard Ratio (HR) de 0,68, com um intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,53 a 0,87]. Também houve uma melhora da sobrevida global em dois anos a favor do grupo de pembrolizumabe (97% versus 94%, HR de 0,54, IC95% de 0,30 a 0,96). Efeitos adversos de toxicidade grau 3 ocorreram em 32,4% dos pacientes do grupo pembrolizumabe e em 17,7% do grupo placebo.
A análise de 30 meses de acompanhamento desse estudo de fase III demonstrou que a sobrevida livre de doença se manteve superior no grupo do pembrolizumabe (34% versus 23% - HR 0,63 [IC 95% 0,50?0,80]). A sobrevida mediana livre de doença não foi alcançada em nenhum dos grupos. Os eventos adversos de grau 3-4 mais comuns foram hipertensão (3%) e aumento da alanina aminotransferase (2%) no grupo do pembrolizumabe, e hipertensão (3%) no grupo placebo. Eventos adversos graves atribuídos ao tratamento do estudo ocorreram em 59 (12%) participantes do grupo pembrolizumabe e em um (<1%) participante do grupo placebo. A sobrevida global foi melhor com pembrolizumabe em comparação com placebo (HR 0,52 [IC 95% nominal 0,31–0,86]). A sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos. Aos 30 meses, a proporção estimada de participantes que estavam vivos foi de 95,7% (IC 95% 93,3–97,2) no grupo do pembrolizumabe e 91,4% (88,3–93,7) no grupo do placebo (10).
O benefício de sobrevida livre de doença após acompanhamento médio de 57,2 meses foi consistente com as análises anteriores (HR 0,72; IC 95%, 0,59 a 0,87). Uma melhora significativa na sobrevida global foi observada com pembrolizumabe em comparação com placebo (HR 0,62; IC 95%, 0,44 a 0,87; p = 0,005). A sobrevida global estimada aos 48 meses foi de 91,2% no grupo do pembrolizumabe e 86% no grupo do placebo (11).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML34 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.799,15	R$ 537.171,10

* 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. Em consulta à lista da CMED disponível no site da ANVISA em fevereiro de 2025 e ao laudo médico (prescrição médica não anexada ao processo) foi elaborada a tabela acima.
Não foram encontrados estudos que avaliem a custo-efetividade do pembrolizumabe na adjuvância, tanto nacionais quanto internacionais.
O NICE (National Institute for Health and Care Excellence), agência do sistema público de saúde inglês que se dedica a avaliação de tecnologias em saúde, avaliou a incorporação do pembrolizumabe para o tratamento adjuvante do CCR com alto risco de recorrência após nefrectomia, com ou sem ressecção de lesões metastáticas, em adultos (12). O comitê aponta que houve incerteza nas razões de custo-efetividade incremental calculadas através dos modelos fornecidos pelo fabricante, porém, após acordo comercial esses valores se mostraram adequados para indicação para o sistema de saúde britânico.
A Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health ou CADTH) recomendou o reembolso do pembrolizumabe como tratamento adjuvante para adultos com CCR de subtipo de células claras, após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas, desde que atendam a certas condições (13). O uso é limitado a pacientes com 18 anos ou mais, com CCR de subtipo de células claras, em risco intermediário-alto ou alto de recorrência, sem terapia sistêmica prévia para CCR avançado e em bom estado de saúde. No entanto, devido à alta razão incremental de custo-efetividade, a recomendação final foi aprovar o reembolso do pembrolizumabe somente após a redução de custos sigilosa.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida global e ganho de sobrevida livre de doença em comparação ao placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O tratamento cirúrgico é a principal abordagem para o carcinoma de células claras. Apenas um ensaio clínico investigou o uso do pembrolizumabe como adjuvante no câncer renal de células claras, mostrando um benefício mínimo em termos de sobrevida global - diferença de 3% após 2 anos e 5% após 4 anos na comparação com placebo.
Além deste benefício modesto, a terapia pleiteada tem 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 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 grave, 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 a 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. Atkins, MB, Bakouny Z, Choueiri, TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma
2. Choueriri, TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma
3. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
4. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. 2002;
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_sunitinibeepazopanibe_carcinomarenal.pdf
6. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de Células Renais [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221109_ddt_carcinoma_celulas_renais.pdf
7. George, D, jonasch, E. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-of-advanced-clear-cell-renal-carcinoma
8. 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.
9. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 19 de agosto de 2021;385(8):683–94.
10. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Sep;23(9):1133-1144.
11. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2024 Apr 18;390(15):1359-1371.

12. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for adjuvant treatment of renal cell carcinoma [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta830
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pembrolizumab (Keytruda) for the adjuvant treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10185PembrolizumabRCC_fnRec_2020-03-31_ApprovedpERCChair_Post02Apr2020_final.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, com 55 anos, tem diagnóstico de carcinoma de células claras de rim localmente avançado (Evento 1, OUT5). Realizou cirurgia de nefrectomia radical (Grau 3, com trombo tumoral, necrose tumoral e altíssimo risco de recidiva). Neste contexto, pleiteia o fornecimento de pembrolizumabe como tratamento adjuvante.
O carcinoma de células renais (CCR) é o tipo mais comum de neoplasia de rim (1,2). Afeta usualmente pessoas entre os 60 e 70 anos, com incidência maior em homens. Representa cerca de 3,8% das neoplasias diagnosticadas em adultos e, no Brasil, tem uma incidência de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes. Os principais fatores de risco modificáveis são tabagismo, hipertensão e obesidade. O CCR é detectado usualmente de maneira incidental e seus principais sintomas são dor lombar, hematúria e massa abdominal. O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células claras, que representa cerca de 80% dos casos. A sobrevida em 5 anos para doença metastática é de 12% e a sobrevida global pode chegar a 29 meses com tratamentos mais recentes.
O tratamento da doença localizada é a cirurgia e, caso a ressecção seja completa, tem intenção curativa. A cirurgia pode consistir de nefrectomia parcial para lesões pequenas ou ressecção completa do rim no caso de lesões maiores. Uma avaliação de risco da doença deve ser realizada com os dados da ressecção cirúrgica, presença de comprometimento de linfonodos regionais e doença à distância (3).
A doença à distância deve ser tratada com terapias sistêmicas que consistem de citocinas (alfa-interferona e interleucina-2), quimioterapia citotóxica (5-fluorouracil, capecitabina, doxorrubicina, gemcitabina e vinblastina), antiangiogênicos (pazopanibe, sunitinibe, sorafenibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo) (3–6). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos sistêmicos disponíveis, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e de quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide.
O tratamento de pacientes com metástase pode envolver uma combinação de medicamentos, estando entre eles, recomendado pela CONITEC como primeira linha, o pazopanibe ou o sunitibe (5–7).