Nota Técnica 348679

Data de conclusão: 16/05/2025 10:59:59

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Feminino

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 348679

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: endovenosa

Posologia: pembrolizumabe 100mg/4ml- Prazo indeterminado, enquanto houver benefício e boa tolerância. Infusão endovenosa de 200mg (2 frascos/ampolas) a cada 21 dias.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: sim. É digno de nota que os agentes antiangiogênicos sunitinibe e pazopanibe já foram avaliados pela CONITEC com recomendação favorável a sua incorporação ao SUS (5).

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.
O esquema pleiteado em processo (pembrolizumabe em monoterapia) foi avaliado apenas em estudos de seguimento, sem comparador, divulgados em anais de congressos - ou seja, não foram revisados por pares (9-12). Por exemplo, ensaio clínico, de fase 2 e aberto, avaliou a segurança do uso de pembrolizumabe em monoterapia para o tratamento de carcinoma renal (9). Para tal, 165 participantes, sem tratamentos prévios, receberam pembrolizumabe (200 mg) por via intravenosa uma vez a cada 3 semanas durante aproximadamente 35 ciclos. A taxa de resposta ao tratamento foi de 26,1% com a mediana de duração de resposta de 15,3 meses. Em 12 meses, as taxas de sobrevida livre de progressão da doença e de sobrevida global foram de 24,7% e 73,7%, respectivamente. Eventos adversos moderados a graves, relacionados ao tratamento, ocorreram em 14% dos pacientes.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
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. Em consulta à lista da CMED disponível no site da ANVISA em junho de 2024 e considerando os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso da associação pleiteada.
Não foram encontrados estudos que avaliem a custo-efetividade do esquema pembrolizumabe em monoterapia, pleiteado pelo caso em tela, tanto nacionais quanto internacionais.
A CONITEC, no entanto, apresentou um modelo de simulação de coorte de sobrevivência

particionada para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para pembrolizumabe/axitinibe, sunitinibe, nivolumabe/ipilimumabe e pazopanibe para pacientes com CCRm (4). Para todos os pacientes com CCRm, comparado com o pazopanibe, o pembrolizumabe/axitinibe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 198.780,45 por QALY ganho. Em pacientes com risco intermediário/alto, a RCEI resultante para pembrolizumabe/axitinibe foi de R$143.871,02 por QALY ganho comparado ao sunitinibe. Cabe considerar que os dados de SG e SLP a longo prazo foram extrapolados a partir dos estudos clínicos, assim existe uma incerteza considerável devido à imaturidade das evidências. A análise de impacto orçamentário para incorporação somente de pembrolizumabe e axitinibe, numa progressão de mercado de 10% a 50% em cinco anos, estimou o impacto incremental variando de 26 a 118 milhões ao longo de cinco anos. A recomendação da CONITEC foi desfavorável à incorporação de pembrolizumabe e axitinibe para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais metastático. Embora tenha apresentado eficácia superior ao tratamento disponível no SUS para indivíduos com risco intermediário ou alto, a relação de custo-efetividade foi considerada desfavorável e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde (4).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido analisou a custo-efetividade da combinação de pembrolizumabe-axitinibe no tratamento de primeira linha de carcinoma de células claras de rim metastático (13). Nesse contexto, o NICE não recomendou o reembolso do pembrolizumabe-axitinibe. Justificou-se pela inexistência de evidências de longo prazo, que possibilitariam a adequada estimativa de custo-efetividade. Em acréscimo, frisou-se que, mesmo que a incerteza sobre sua eficácia seja reduzida, é improvável que a combinação venha a alcançar uma relação custo-benefício dentro dos limiares aceitáveis pelo NICE. Cabe ressaltar que essa agência não emitiu parecer para o tratamento em monoterapia com pembrolizumabe.

Nessa linha, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) indicou a possibilidade de reembolso do pembrolizumabe-axitinibe após fornecimento de dados que embasem o cálculo de custo-efetividade, porém não possui avaliação para o tratamento em monoterapia (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sobrevida livre de progressão da doença de 24,7% e sobrevida global de 73,7% em doze meses em estudo sem comparador.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não foram encontrados estudos clínicos controlados que embasem o esquema pleiteado pelo caso em tela (pembrolizumabe em monoterapia). Porém, mesmo considerando-se a combinação pembrolizumabe-axitinibe, a evidência é proveniente apenas de um estudo, com ganho marginal em sobrevida livre de progressão da doença e redução da mortalidade. Ademais, há alternativas disponíveis pelo SUS para o tratamento do carcinoma de células claras de rim metastático. Por fim, o medicamento apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, ainda que em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, países de alta renda não recomendaram seu reembolso. Portanto, é razoável inferir que, no momento, não seja uma alternativa custo-efetiva

no Brasil, um país de renda média.

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. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma
2. Choueriri, TK. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma
3. 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
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. [Internet]. 2021. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/09/1292097/20210830_relatorio_660_pembrolizumabe_axitinibe_ipilimumabe_ni_IL6veeQ.pdf
5. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
6. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. 2002;
7. 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
8. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
9. Suarez C, Lee J-L, Ziobro M, Gafanov R, Matveev V, Donskov F, et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort B. Ann Oncol. 2019;30:v381.
10. Lee J-L, Ziobro M, Gafanov R, Matveev VB, Suarez C, Donskov F, et al. KEYNOTE-427 cohort B: First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non?clear cell renal cell carcinoma (NCC-RCC). 2019;
11. McDermott DF, Lee J-L, Ziobro M, Gafanov RA, Matveev VB, Suárez C, et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Results from KEYNOTE-427 cohort B. 2019;
12. McDermott D, Lee J, Szczylik C, Donskov F, Malik J, Alekseev B, et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma: results from cohort A of KEYNOTE-427. J Clin Oncol S. 2018;36.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta650
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pembrolizumab

(Keytruda) for Renal Cell Carcinoma [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: TelessaúdeRS.

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATESTMED6) descrevendo ser portadora de carcinoma renal de subtipo papilar (CID10: C64) com metástases hepáticas. Sua doença foi classificada como irressecável. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe.
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 maior frequência nos homens. Representa cerca de 2,2% dos novos casos de neoplasias em adultos no mundo. No Brasil, estima-se uma incidência de 4,3 casos por 100.000 habitantes. Os principais fatores de risco modificáveis são tabagismo, hipertensão e obesidade. Usualmente são detectados de maneira incidental e os 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 (3).
O indicador mais significativo de prognóstico para o carcinoma de células renais é o estadiamento patológico. Pacientes com câncer em estágio I ou II no momento do diagnóstico têm taxa de sobrevida em cinco anos de 80% a 90%, em contrapartida, para doença metastática em estágio IV, a sobrevida em cinco anos é de 12% e a sobrevida global pode chegar a 28 meses com tratamentos mais recentes. Cerca de um terço dos casos terão metástases na apresentação e cerca de 20% a 50% irão progredir para doença metastática apesar do tratamento cirúrgico (2–4).
A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona-alfa, interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracila, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina, vimblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo, tensirolimo) (3,5–7). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, 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 e o sunitibe (7).