Nota Técnica 351558

Data de conclusão: 22/05/2025 14:26:02

Paciente

Idade: 51 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: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351558

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

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 100 mg/4ml - Aplicar 2 frascos a cada 21 dias por um total de 35 ciclos.

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: 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: Efetividade, eficácia e segurança:
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-189 randomizou na na proporção de 2:1 616 pacientes com CPNPC não escamoso metastático, sem mutações sensíveis ao EGFR ou ALK, que não haviam recebido tratamento anterior para doença metastática para tratamento com pemetrexede e um medicamento à base de platina, além de 200 mg de pembrolizumabe ou placebo a cada 3 semanas por 4 ciclos (6). O tratamento com pembrolizumabe foi realizado por um total de até 35 ciclos, além de terapia de manutenção com pemetrexede. Foi permitido o cruzamento para monoterapia com pembrolizumabe entre os pacientes no grupo de combinação placebo que tivessem progressão da doença verificada. Após uma mediana de acompanhamento de 10,5 meses, a taxa estimada de sobrevida global (SG) em 12 meses foi de 69,2% (intervalo de confiança de 95% [IC] de 64,1 a 73,8) no grupo de tratamento combinado com pembrolizumabe, em comparação com 49,4% (IC 95% de 42,1 a 56,2) no grupo quimioterapia em associação com placebo (razão de risco para morte [HR], 0,49; IC 95% de 0,38 a 0,64; P<0,001). Houve melhora na SG em todas as categorias de PD-L1 avaliadas. A mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 8,8 meses (IC 95% de 7,6 a 9,2) no grupo de tratamento combinado com pembrolizumabe e 4,9 meses (IC 95% de 4,7 a 5,5) no grupo de combinação com placebo (HR de 0,52; IC 95% de 0,43 a 0,64; P<0,001). Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 67,2% dos pacientes no grupo de combinação pembrolizumabe e em 65,8% daqueles no grupo de combinação placebo.
Em publicação posterior após mediana de acompanhamento de 31,0 meses, o tratamento de combinação de quimioterapia com pembrolizumabe continuou a melhorar a SG (HR de 0,56; IC 95% de 0,46 a 0,69) e a SLP (HR, 0,49; IC 95%, 0,41-0,59) em relação ao placebo mais pemetrexede-platina, independentemente da expressão do ligante de morte programada 1 (7). A mediana de SG foi de 22 meses (IC 95% de 19,5 a 24,5) no grupo de tratamento com pembrolizumabe em associação com quimioterapia e 10,6 meses (IC 95% de 8.7 a 13.6) no grupo de quimioterapia isolada (HR de 0,56; IC 95% de 0,46 a 0,69).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	36	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 março 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 do sistema de saúde britânico avaliou a custo-efetividade do pembrolizumabe em combinação com quimioterapia baseada em platina e pemetrexede para o tratamento em primeira linha de pacientes com CPCNP baseando-se principalmente no estudo KEYNOTE-189 (8). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso do pembrolizumabe para essa condição ficou abaixo do limiar de pagamento do sistema de saúde britânico (£50.000), porém não foi declarada no relatório devido ao desconto confidencial aplicado ao fornecimento de pembrolizumabe por parte da fabricante. Além disso, o comitê declara que a RCEI para o tratamento de pacientes com alta expressão de PD-L1 ficaria entre £20.000 e £30.000. Cabe destacar também que o tratamento deveria ser suspenso após dois anos sem evidência de progressão de doença.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health estimou a RCEI entre $ 194.242 e $ 196.477 por QALY ganho, na comparação com o tratamento com quimioterapia sem o uso de pembrolizumabe (9). A partir desses valores de RCEI o tratamento não pode ser considerado custo-efetivo. Esses valores são devido, principalmente, ao custo do tratamento, ao tamanho da população abrangida, a duração do tratamento e também da possibilidade de retratamento, O comitê conclui que só poderia ser favorável caso o fabricante o fornecesse através de desconto.
A Conitec avaliou 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 11 meses em relação ao tratamento com 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 o tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC é proveniente de um estudo clínico de fase III de boa qualidade metodológica e que demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão e ganho em sobrevida global que chegou a 11 meses em comparação com o tratamento padrão com quimioterapia com duas drogas.
Entretanto, cabem considerações de custo e custo-efetividade. 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 recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas apenas 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 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. 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. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 31 de maio de 2018;378(22):2078–92.
7. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. julho de 2021;32(7):881–95.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta683
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, for the treatment of metastatic non-squamous NSCLC, in adults with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations, and no prior systemic chemotherapy treatment for metastatic NSCLC. [Internet]. 2018. 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 apresenta laudo médico (Evento 1 - ANEXOSPET8) descrevendo ser portadora de adenocarcinoma de pulmão (CID10: C34) com diagnóstico em abril de 2024. Nas tomografias de estadiamento, apresentava lesão volumosa no ápice do lobo superior esquerdo, com extensão para a parede torácica e acometimento de costelas, além de linfonodomegalias axilares sem plano de clivagem com a veia axilar. O exame de biópsia do linfonodo axilar esquerdo confirmou metástase linfonodal, sendo caracterizado como estágio IV (metástases à distância). Realizou tratamento com radioterapia (60Gy em 30 frações de 200cGy, no período de julho a agosto de 2024) e, concomitantemente, iniciou quimioterapia com pemetrexede associado a seis ciclos de cisplatina. Após o término dos seis ciclos de cisplatina e da radioterapia, manteve a quimioterapia com pemetrexede isolado. A análise molecular do tumor primário evidenciou um tumor mutational burden (TMB) alto e expressão de PD-L1 de 95%. Foram anexados aos autos processuais exames anatomopatológico, imunohistoquímico, painel tumoral ampliado e tomografia de tórax. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe em associação com a 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 antiálgica 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).