Nota Técnica 351795

Data de conclusão: 22/05/2025 12:39:34

Paciente

Idade: 67 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 D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351795

CID: C34.9 - Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado

Diagnóstico: Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões não especificado.

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: IV

Posologia: Pembrolizumabe 25mg/ml - 4ml, 35 ciclos. Aplicar 2 ampolas IV a cada 21 dias, totalizando 35 aplicações.

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: Esclarece-se que para o tratamento de câncer no Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos, vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

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 (4). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
O estudo KEYNOTE-024 de fase III avaliou o pembrolizumabe em monoterapia em primeira linha em 305 pacientes com CPNPC avançado com expressão de PD-L1 ?50% (5). Os pacientes foram randomizados para tratamento com pembrolizumabe versus quimioterapia com duas drogas sendo uma delas uma platina. Após mediana de 11,2 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi prolongada no grupo pembrolizumabe em comparação ao grupo tratado com quimioterapia (mediana de SLP de 10,3 versus 6 meses; HR 0,50, IC95% de 0,37 a 0,68). Efeitos adversos relacionados ao tratamento de grau maior ou igual a 3 foram menores entre os pacientes do grupo pembrolizumabe em relação ao grupo quimioterapia (27 versus 53 por cento). Após seguimento de 5 anos houve melhora na mediana de sobrevida global (SG) com pembrolizumab (26,3 meses versus 13,4 meses com quimioterapia; HR 0,62, IC95% de 0,48 a 0,81) (6).
O estudo KEYNOTE-042 de fase III avaliou o pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPNPC avançado sem tratamento prévio, sem mutação nos genes EGFR/ALK e com pelo menos 1% de expressão de PD-L1 tumoral em comparação ao tratamento com quimioterapia com duas medicações a ser escolhida de acordo com a histologia, sendo uma das medicações uma platina (7). Após mediana de acompanhamento de 12,8 meses a SG foi maior no grupo tratado com pembrolizumabe, porém com diferenças entre as diferentes expressões de PD-L1. Para aqueles com expressão maior ou igual a 50% (599 pacientes) a SG foi de 20 meses para o grupo pembrolizumabe em comparação com 12 meses para o grupo de quimioterapia (HR 0,69, IC95% de 0,56 a 0,85). Para a população com expressão maior ou igual a 20% (818 pacientes) a SG foi de 18 meses para o grupo de imunoterapia versus 13 meses para o grupo de quimioterapia (HR 0,77, IC95% de 0,64 a 0,92). Já para aqueles com expressão maior ou igual a 1% de PD-L1 (1274 pacientes) a SG foi de 17 meses para o grupo pembrolizumabe versus 12 meses para o grupo de quimioterapia (HR 0,81, IC95% de 0,71 a 0,93). Porém, em uma análise exploratória visando apenas os pacientes com expressão de PD-L1 entre 1 e 49% a SG foi de 13,4 meses para o grupo imunoterapia versus 12,1 meses para o grupo de quimioterapia (HR 0,92, IC95% de 0,77 a 1,11).

Em termos de sobrevida livre de progressão não houve benefício estatisticamente significativo entre os pacientes que receberam pembrolizumabe em comparação com aqueles que receberam quimioterapia, exceto para aqueles que apresentavam expressão de PD-L1 maior ou igual a 50%. A mediana de SLP foi de 7,1 meses para o grupo de imunoterapia versus 6,4 meses para o grupo de quimioterapia (HR 0,81, IC95% de 0,67 a 0,99). O pembrolizumabe foi mais bem tolerado do que a quimioterapia, com eventos adversos de grau 3 a 5 ocorrendo em 18% daqueles que receberam pembrolizumabe e em 41% para aqueles que receberam quimioterapia. Os resultados desse estudo demonstram que o benefício do pembrolizumabe para pacientes que apresentam expressão de PD-L1 maior ou igual a 1% foi impulsionado pelos pacientes com alta expressão de PD-L1 (? 50%).
Em seguimento de 5 anos do mesmo estudo e com uma mediana de acompanhamento de 61,1 meses a SG seguiu maior para o grupo tratado com pembrolizumabe sem importar a expressão de PD-L1 (8). A SG foi de 21,9% para o grupo com expressão maior ou igual a 50% de PD-L1 (HR de 0,68, IC95% de 0,57 a 0,81); 19,4% para o grupo com expressão maior ou igual a 20% (HR de 0,75, IC95% de 0,64 a 0.87) e 16,6% para o grupo com expressão maior igual a 1% (HR de 0,79, IC 95% de 0,70 a 0,89).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML70 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.799,15	R$ 1.105.940,50

* 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 do sistema de saúde britânico avaliou a custo-efetividade do pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP baseando-se principalmente no estudo KEYNOTE-024 (5,9). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) na comparação com a alternativa de quimioterapia com duas medicações sendo uma delas uma platina foi estimada entre £ 31.321 a £ 33.829 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho. No seu relatório final, o pembrolizumabe foi recomendado como uma opção para o tratamento de pacientes com expressão de PD-L1 de 50% ou mais, com doença localmente avançada ou metastática, apenas se o pembrolizumabe for interrompido após 2 anos de tratamento ininterrupto e sem haver progressão documentada da doença e a empresa fornecer pembrolizumabe em linha com o acordo de acesso comercial com redução de preço.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health estimou a RCEI entre $ 111.769 e $ 154.273 por QALY ganho, na comparação com quimioterapia com duas drogas sendo uma

delas platina (10). Assim, definiu um parecer favorável ao reembolso para o uso dessa medicação para a situação clínica em análise, porém apenas se a relação de custo-efetividade fosse melhorada através de um desconto para a aquisição da medicação.
Avaliação econômica da Conitec aponta 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 (11). 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 anos de vida com qualidade; já para a população com expressão da mutação PD-L1 menor que 50%, o aumento seria de R$ 1.530.800 por anos de vida com qualidade entre os pacientes (11).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida global estimado em cerca de 8 meses em comparação a quimioterapia para pacientes com expressão de PD-L1 maior ou igual a 50% e ganho de sobrevida global de 5 meses para pacientes com expressão de PD-L1 maior ou igual a 1%.

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 monoterapia para pacientes com CPNPC em primeira linha é proveniente de dois estudos clínicos de fase III, ambos de boa qualidade metodológica e demonstrando ganho de sobrevida livre de progressão e ganho em sobrevida global em comparação com o tratamento com quimioterapia com duas drogas. Entretanto, como principais justificativas para um parecer desfavorável, cabem considerações de custo e custo-efetividade. A análise econômica realizada por países de alta renda resultou em perfil de custo-efetividade desfavorável para a intervenção proposta. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

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; Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/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. 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.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Cs?szi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 10 de novembro de 2016;375(19):1823–33.
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Cs?szi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ? 50. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de julho de 2021;39(21):2339–49.
7. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 4 de maio de 2019;393(10183):1819–30.
8. de Castro G, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score ? 1% in the KEYNOTE-042 Study. J Clin Oncol. 28 de outubro de 2022;JCO.21.02885.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta428
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda for Non-Small Cell Lung Cancer (Second Line or Beyond) [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.cadth.ca/keytruda-non-small-cell-lung-cancer-second-line-or-beyond-details
11. 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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente diagnosticado com adenocarcinoma de pulmão em 20/03/2024, com estadiamento clinico cT4cN2MO, EC IIIB. Análise molecular indicou PD-L1 80%, ALK negativo, KRAS: mutação c.37G>T, p.G1Y13Cys no G13C. Realizou tratamento combinado de quimioterapia adjuvante semanal com carboplatina AUC2 + Paclitaxel 45mg/m2, durante 6 semanas, de 06/05/2024 até 10/06/2024, associado à radioterapia (60Gy em 30 frações no período de 06/05/24 a 02/07/24). Apresentou resposta na lesão primária ao tratamento, identificada em tomografias realizadas após o mesmo. Em tomografia realizada em 18/12/2024 apresentou nódulo em adrenal, configurando doença metastática. Em análise de PD-L1, foi identificada expressão de 80%. Foi realizada biópsia pulmonar por fibrobroncoscopia para diagnóstico. Apresenta histórico prévio de doença pulmonar obstrutiva crônica, hiperplasia prostática benigna, tuberculose pulmonar tratada e tabagismo. Atualmente, não está em

tratamento. 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).