Nota Técnica 367003

Data de conclusão: 24/06/2025 18:26:24

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sapucaia do Sul/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 367003

CID: C34.0 - Neoplasia maligna do brônquio principal

Diagnóstico: C34.0 Neoplasia maligna do brônquio principal

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: pembrolizumabe 100 mg/4ml (ampola). Aplicar 200 mg (2 ampolas) EV

a cada 3 semanas por 35 ciclos ou

Posologia: pembrolizumabe 100 mg/4ml (ampola). Aplicar 200 mg (2 ampolas) EV a cada 3 semanas por 35 ciclos ou Aplicar 400 mg EV a cada 6 semanas por 18 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, 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. Sua principal ação consiste em bloquear a interação entre PD-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, promovendo a ativação de linfócitos T citotóxicos e fortalecendo a resposta imunológica contra tumores (5).
A eficácia do tratamento com pembrolizumabe como intervenção isolada em pacientes com CPCNP previamente tratados foi avaliada em um ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico (estudo KEYNOTE-010), no qual pacientes com CPNPC tratados anteriormente e com expressão de PD-L1 em pelo menos 1% das células tumorais foram randomizados para receber pembrolizumabe 2 mg/kg (n=344), pembrolizumabe 10 mg/kg (n=346) ou docetaxel 75 mg/m² (n = 343) a cada três semanas (5). Todos os pacientes apresentavam ECOG Performance Status 0 ou 1. O tratamento foi continuado por um máximo de 24 meses ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A sobrevida global mediana foi de 10,4 meses com 2 mg/kg de pembrolizumabe, 12,7 meses com pembrolizumabe 10 mg/kg e 8,5 meses com docetaxel. A sobrevida global foi significativamente maior para o pembrolizumabe 2 mg/kg versus docetaxel (razão de risco [HR] 0,71; IC95% 0,58 a 0,88; P=0,0008) e para pembrolizumabe 10 mg/kg versus docetaxel (HR 0,61; IC95% 0,49 a 0,75; P<0,0001). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 3,9 meses com pembrolizumabe 2 mg/kg, 4,0 meses com pembrolizumabe 10 mg/kg e 4,0 meses com docetaxel, sem diferença significativa entre os grupos (5). Além desses desfechos, a qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada com várias ferramentas validadas e nenhuma diferença entre os grupos de tratamento foram relatadas.
Na análise atualizada do KEYNOTE-010, com aproximadamente 5 anos de acompanhamento, a sobrevida global mediana foi de 16,9 meses com pembrolizumabe e 8,2 meses com docetaxel no grupo com expressão de PD-L1 em 50% ou mais (TPS ? 50%) e, 11,8 meses com pembrolizumabe e 8,4 meses com docetaxel no grupo com expressão de PD-L1 em pelo menos 1% (TPS ? 1%) (6). A sobrevida global foi maior para pembrolizumabe versus docetaxel (razão de risco [HR] 0,55; IC 95% 0,44 a 0,69) para os pacientes com PD-L1 TPS ? 50% e (HR 0,70; IC 95% 0,61 A 0,80), para aqueles com PD-L1 TPS ? 1%.No KEYNOTE-010, a duração mediana do tratamento foi de 3,5 meses em ambos os grupos pembrolizumabe e 2,0 meses no grupo docetaxel. Os eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento foram relatados em 67,7% 462/682) e 82,5% (255/309) dos pacientes com pembrolizumabe e docetaxel respectivamente, e eventos de grau 3 a 5 em 16,1% e 36,6% respectivamente. Descontinuação devido a EA relacionado ao tratamento ocorreu em 5.9% e 12% dos pacientes, respectivamente (5).
Custo:
Opção 1: Dose de 200mg (2 ampolas) EV a cada 3 semanas por 35 ciclos.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual

PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	70	R$ 15.804,47	R$ 1.106.312,90

Opção 2: Dose de 400mg (4 ampolas) EV a cada 6 semanas por 18 ciclos.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	72	R$ 15.804,47	R$ 1.137.921,84

* 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 maio de 2025 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento de uso.

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 (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 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 (4).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido avaliou a custo-efetividade do pembrolizumabe em pacientes com CPCNP após quimioterapia (7). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) na comparação com a alternativa docetaxel foi estimada entre £ 61.954 a £ 44.490 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho. No seu relatório final, o pembrolizumabe foi recomendado como uma opção para o tratamento em pacientes PD-L1 positivo, com doença localmente avançada ou metastática e que fizeram pelo menos uma quimioterapia (e tratamento direcionado se eles tiverem um receptor do fator de crescimento epidérmico [EGFR] - ou linfoma anaplásico quinase [ALK] tumor positivo), apenas se: o pembrolizumabe for interrompido após 2 anos de tratamento ininterrupto e sem progressão da doença documentada; e a empresa fornecer pembrolizumabe em linha com o acordo de acesso comercial (redução de preço, com desconto confidencial).

A Scottish Medicines Consortium (SMC) fez avaliação semelhante sob o prisma do sistema de saúde da Escócia e estimou RCEI de £ 49.048 por (QALY) vs. docetaxel. Frente a estes

achados, a SMC recomendou o uso com os mesmos critérios do NICE (8).
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) estimou o ICER entre $ 149.242 e $ 254.945 por QALY ganho, na comparação com o docetaxel. Assim, definiu que a tecnologia não era custo-efetiva e só recomendou o reembolso se a relação de custo-efetividade fosse melhorada (9).
Não foram encontrados estudos econômicos sobre o pembrolizumabe para a realidade brasileira em segunda ou terceira linha de tratamento.
Por fim, cabe mencionar que existe procedimento específico para quimioterapia paliativa do carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequenas avançado na tabela de procedimentos do SUS - SIGTAP (03.04.02.022-2 - Quimioterapia paliativa do carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequenas - doença extensa ou metastática ou recidivada). O valor mensal repassado para este procedimento é de R$ 1.100,00 e inclui diversos itens relacionados ao tratamento, desde consulta médica, medicamentos antitumorais e outros medicamentos em concomitância à quimioterapia, além de materiais médico-hospitalares, estrutura, limpeza e manutenção do serviço (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida global estimado em cerca de 8,7 meses em pacientes com PD-L1 TPS ? 50% e 3,4 meses em pacientes com PD-L1 TPS ? 1%, em comparação ao tratamento com docetaxel

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência do uso de pembrolizumabe em pacientes com CPNPC previamente tratado é proveniente apenas de um estudo, com ganho marginal em sobrevida global (diferença de cerca de 8,71 meses a favor do pembrolizumabe em comparação com um quimioterápico citotóxico, docetaxel), em pacientes com PD-L1 TPS ? 50% e 3,4 meses em pacientes com PD-L1 TPS ? 1%
Outros desfechos (sobrevida livre de progressão e avaliações de qualidade de vida) não foram diferentes entre os pacientes que usaram pembrolizumabe ou docetaxel.
Por fim, o medicamento apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, agências de avaliação de tecnologia em saúde de países de alta renda só consideraram esta tecnologia custo-efetiva após acordo comercial de redução de preço. Portanto, é razoável inferir que não seja custo-efetivo no Brasil, um país de renda média. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração destes aspectos econômicos, 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.
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 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 José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [Internet]. [cited 2020 Apr 14]. Available from: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer

2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão [Internet]. Brasília – DF; 2014. Available from: 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. 2007 May;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. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. The Lancet. 2016;387(10027):1540–50.

6. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2021;16(10):1718-1732.

7. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy [Internet]. 2017. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta428

8. Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumabe (Keytruda) The treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express programmed death ligand 1 (PD-L1) and who have received at least one prior chemotherapy regimen.[Internet]. 2017. Available from: https://scottishmedicines.org.uk/media/2141/pembrolizumab_keytruda_final_dec_2016_amended_020117_for_website.pdf

9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda for Non-Small Cell Lung Cancer (Second Line or Beyond) [Internet]. 2016. Available from: https://www.cadth.ca/keytruda-non-small-cell-lung-cancer-second-line-or-beyond-details

10. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0304020222/04/2025>. Acesso em 05 de maio de 2025.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A paciente apresenta diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar avançado (CID-10 C34) confirmado por biópsia de linfonodo supraclavicular esquerdo, com metástase em nódulos subcutâneos. Iniciou tratamento paliativo com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel em fevereiro de 2025, associado à radioterapia, porém evoluiu com toxicidade hematológica, incluindo plaquetopenia, o que impossibilitou a continuidade de seu tratamento. Apresenta quadro clínico de progressão da doença, com surgimento de lesões palpáveis em abdome e membros inferiores, além de piora do estado geral e alteração em exames laboratoriais, levando à suspensão do tratamento quimioterápico. Exames de imagem evidenciaram alto volume tumoral, associado à presença de trombose venosa profunda em membro inferior. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe.
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 câncer de pulmão são divididos em dois grupos, conforme seu tipo histopatológico, com a finalidade de direcionar estratégias terapêuticas e estabelecer prognóstico: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) (2). O tipo histológico adenocarcinoma e o tipo carcinoma epidermóide (ou escamoso) integra o grupo do CPNPC.
Em estudo transversal conduzido em Porto Alegre em 2017, foram avaliados 1.030 pacientes com câncer primário de pulmão do tipo células não pequenas que passaram por cirurgia de ressecção para câncer de pulmão entre 1986 e 2015 (2). Identificou-se que a maioria dos pacientes foram homens (64.5%), com média de idade de 62,8 anos, enquanto a média de idade das mulheres foi de 60,8 anos (2).
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 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 terceira linha; contudo, recomenda medicamentos antineoplásicos 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).