Nota Técnica 386898

Data de conclusão: 07/08/2025 16:08:33

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Três Passos/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 386898

CID: C67.0 - Neoplasia maligna do trígono da bexiga

Diagnóstico: neoplasia maligna do trígono da bexiga (C67.0)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: enfortumabe vedotina e pembrolizumabe

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: enfortumabe vedotina e pembrolizumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Pode-se oferecer tratamento com quimioterapia citotóxica tradicional e também tratamento de suporte clínico exclusivo.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: enfortumabe vedotina e pembrolizumabe

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: enfortumabe vedotina e 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 PD-L1 (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. Já o enfortumabe vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco que atua por meio de um mecanismo de ação direcionado que envolve a ligação seletiva a células do câncer expressando o antígeno Nectina-4, uma molécula com alta expressão em cânceres uroteliais, do estômago, de mama e de pulmão (6). Após essa ligação, o medicamento é internalizado e libera um componente citotóxico, o monomethyl auristatina E, que interrompe a formação do fuso mitótico, essencial para a divisão celular, levando à morte da célula cancerígena. Além disso, um efeito citotóxico indireto pode ocorrer, onde células tumorais adjacentes também são afetadas mesmo sem expressar Nectina-4 (7).
O estudo EV-302, publicado no New England Journal of Medicine em 2024, demonstrou que a combinação de enfortumabe vedotina e pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático previamente não tratado foi significativamente superior à quimioterapia baseada em platina. Os pacientes que receberam a terapia combinada apresentaram uma sobrevida global mediana de 31,5 meses, em comparação com 16,1 meses no grupo da quimioterapia (HR = 0,47; IC 95%: 0,38–0,58; p < 0,001), além de uma sobrevida livre de progressão também superior (12,5 vs. 6,3 meses; HR = 0,45; IC 95%: 0,38–0,54; p < 0,001). A taxa de resposta objetiva foi de 67,7% no grupo da combinação, com 29,1% de respostas completas, em contraste com 44,4% e 12,5%, respectivamente, no grupo da quimioterapia. Apesar da maior duração de tratamento no grupo experimental, a incidência de eventos adversos de grau 3 ou superior foi menor (55,9% vs. 69,5%), com perfil de segurança considerado manejável (8).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA	36	R$ 15.804,47	R$ 568.960,92

	VD INC X 4 ML		
ENFORTUMABE VEDOTINA	20 MG PO LIOF144 SOL INJ IV CT FA VD TRANS	R$ 3.778,24	R$ 544.066,56
TOTAL	R$ 1.113.027,48		

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 nº 15, de 21 de setembro de 2018, o CAP é de 20,16%.

O pembrolizumabe é produzido pela empresa Merck Sharp & Dome e comercializado com o nome Keytruda® em frascos-ampola contendo 100 mg do produto em 4 mL de solução (25 mg/mL) para administração intravenosa. Já o enfortumabe vedotina é produzido pela empresa ADIUM S.A. e comercializado com o nome Padcev® em frascos-ampola contendo 20 mg do produto para administração intravenosa. Em consulta à lista da CMED disponível no site da ANVISA em julho de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo efetividade na realidade brasileira.

Atualmente, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) , do Reino Unido, está conduzindo uma avaliação da eficácia clínica e custo-efetividade da combinação de enfortumabe vedotina com pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático. A publicação das conclusões está prevista para 21 de agosto de 2025 (9)

O Canada’s Drug Agency (CDA-AMC), órgão regulatório do Canadá, recomenda o reembolso da combinação de enfortumabe edotina e pembrolizumabe para o tratamento de adultos com câncer urotelial metastático ou irressecável que não foram submetidos a tratamentos sistêmicos anteriores para a neoplasia. No entanto, descreve a necessidade de redução de 78% do preço da combinação de tratamento para que se atinjam limiares de custo-efetividade aceitáveis (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Um aumento de 15,4 meses em sobrevida global e 6,2 meses em sobrevida livre de progressão em comparação à quimioterapia padrão no tratamento de primeira linha do câncer urotelial avançado.

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

Conclusão

Tecnologia: enfortumabe vedotina e pembrolizumabe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na

avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. Existe estudo de boa qualidade metodológica que demonstra que a combinação de enfortumabe vedotina e pembrolizumabe tenha benefício em sobrevida global e em sobrevida livre de progressão no tratamento de primeira linha do câncer urotelial localmente avançado ou metastático (8).
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. 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.
Sobre eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído restam incertezas clínicas. Não há evidências sobre tais efeitos. Tampouco identificamos necessidade de suspensão gradual. O principal risco com a suspensão do tratamento é o de progressão da doença, risco este que também pode ocorrer na vigência do tratamento, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que qualquer melhora clínica observada seja inequivocamente causada pelo tratamento.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: Lerner S. Overview of the initial approach and management of urothelial bladder cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-approach-and-management-of-urothelial-bladder-cancer
2. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. J Urol. setembro de 2017;198(3):552–9.
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. janeiro de 2023;73(1):17–48.
4. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. Nat Clin Pract Urol. junho de 2006;3(6):327–40.
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. Powles Thomas, Rosenberg Jonathan E., Sonpavde Guru P., Loriot Yohann, Durán Ignacio, Lee Jae-Lyun, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 24 de março de 2021;384(12):1125–35.

7. O'Donnell PH, Milowsky MI, Petrylak DP, Hoimes CJ, Flaig TW, Mar N, Moon HH, Friedlander TW, McKay RR, Bilen MA, Srinivas S, et. al. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. J Clin Oncol. 2023 Sep 1;41(25):4107-4117. doi: 10.1200/JCO.22.02887. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37369081; PMCID: PMC10852367.
8. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024 Mar 7;390(10):875-888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117. PMID: 38446675.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Enfortumab vedotin with pembrolizumab for untreated unresectable or metastatic urothelial cancer when platinum-based chemotherapy is suitable [ID6332]. [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11233
10. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Enfortumab Vedotin (Padcev). Disponível em: https://www.cda-amc.ca/enfortumab-vedotin-0

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme atestado médico (Evento 1, ATESTMED12) a parte autora de 73 anos é portadora de carcinoma urotelial de alto grau, estádio clínico IV, com metástases em retroperitônio e recidiva locorregional sem planos de clivagem. Apresenta lesão infiltrando o músculo psoas e as estruturas ósseas da coluna, conforme evidenciado por PET-CT (Evento 1, EXMMED14). Em outubro de 2023, foi submetida à nefrectomia com ressecção do tumor primário. Evoluiu com recidiva locorregional da doença. Não apresenta comorbidades significativas. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe associado a enfortumabe vedotina até progressão ou toxicidade limitante. Cabe ressaltar que o tratamento pleiteado já está sendo utilizado pela paciente, que realizou 2 ciclos com recurso próprio, por meio de atendimento particular. Atualmente, a parte autora está em seguimento no SUS, no serviço de referência oncológica (CACON) do Hospital de Clínicas de Ijuí, que informou não poder dar continuidade ao tratamento iniciado (Evento 1, DECL16).
O diagnóstico do câncer de bexiga geralmente envolve exames como cistoscopia, biópsia da lesão e exames de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Esses exames permitem uma avaliação precisa da extensão do tumor e auxiliam na definição do tratamento mais adequado (1). A manifestação mais comum da doença é a presença de sangue na urina, muitas vezes identificada somente por microscopia e desacompanhada de dor. A principal categorização da doença é entre superficial e invasiva. A primeira é a forma mais frequentemente diagnosticada, tem prognóstico favorável e pode ser controlada com cirurgia endoscópica. A forma invasiva, por outro lado, tem prognóstico pior, está mais associada a doença localmente avançada, metástases e recidivas. A taxa de sobrevivência em cinco anos varia de acordo com o estágio da doença e o tratamento adotado (1).
O tratamento do câncer de bexiga depende do estágio e do grau do tumor, bem como de outros fatores individuais, como idade e saúde geral do paciente. As opções de tratamento podem incluir cirurgia para remoção do tumor (transuretral ou parcial da bexiga, em casos mais avançados), radioterapia, quimioterapia, imunoterapia ou terapia de alvo molecular (2). O tratamento também pode incluir a combinação dessas modalidades, dependendo da situação clínica do paciente. As taxas de sobrevida em 5 anos são de 70% para doença localizada, 35% para doença regional e 5% para doença disseminada (3,4).