

# Nota Técnica 189051

Data de conclusão: 03/01/2024 16:20:13

## Paciente

---

**Idade:** 36 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Porto Velho/RO

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Estadual

**Vara/Serventia:** 1ª Vara de Fazenda Pública de Porto Velho

## Tecnologia 189051

---

**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:** EV

**Posologia:** pembrolizumabe, 200mg, EV, a cada 21 dias até progressão, uso contínuo

**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:** 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:** -

## 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 (4).

A eficácia do tratamento com pembrolizumabe 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/m<sup>2</sup> (n = 343) a cada 3 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. O tratamento prévio incluiu esquema duplo à base de platina (100%); pacientes tratados com uma (69%), ou duas ou mais (29%) terapias prévias. Os desfechos primários foram sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

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. 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.

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 63% (215/339) e 81% (251/309) dos pacientes com pembrolizumabe 2 mg/kg e docetaxel respectivamente, e eventos de grau 3 a 5 em 13% e 35% respectivamente. Descontinuação devido a EA relacionado ao tratamento ocorreu em 4,4% e 10% dos pacientes, respectivamente.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
PEMBROLIZUMA BE	100 MG/ 4 ML36 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R\$ 15.224,40	R\$ 548.078,40

\* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) em Rondônia (ICMS 17,5%). 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 no momento de criação desta nota e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento de uso.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido avaliou a custo-efetividade do pembrolizumabe em pacientes com CPCNP após quimioterapia (6). 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 (7).

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 docetaxel. Assim, definiu que a tecnologia não era custo-efetiva e só recomendou o reembolso se a relação de custo-efetividade fosse melhorada (8).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** ganho de sobrevida global estimado em cerca de 1,9 meses 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:** O uso da tecnologia pleiteada baseia-se em um único estudo clínico, que demonstrou benefício marginal de sobrevida em relação ao grupo tratado com docetaxel - cerca de 2 meses.

Além deste benefício modesto, é razoável estimar que a terapia 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 não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram 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 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/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](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. 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. International Immunopharmacology. 2019;68:131–6.

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. 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>

7. Pembrolizumab (Keytruda) [Internet]. Scottish Medicines Consortium]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-cc-full-smc2501/>

8. 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>

**NatJus Responsável:** RO - Rondônia

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** O paciente possui diagnóstico em 2021 de adenocarcinoma pulmonar EGFR selvagem metastático para fígado e linfonodos. Realizou tratamento em primeira linha com carboplatina e paclitaxel, porém apresentou progressão hepática e linfonodal. Em 2022 realizou tratamento com carboplatina e pemetrexede, pemetrexede em monoterapia, foi tratado novamente com carboplatina e pemetrexede e, após isso, tratado com cisplatina e gencitabina.

Apresenta persistência de lesão hepática única. 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.

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 medicamento 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 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).