

Nota Técnica 24470

Data de conclusão: 29/12/2020 12:00:21

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 24470

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): Tomografia computadorizada e biópsia conforme contato por e-mail com o médico prescritor.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PEMBROLIZUMABE

Via de administração: ENDOVENOSA

Posologia: Pembrolizumabe 3mg/kg. Infusão endovenosa de 150 mg a cada 21 dias, de forma contínua.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: 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? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Laboratório: MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA

Marca Comercial: KEYTRUDA

Apresentação: PEMBROLIZUMABE 100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 12.485,18

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

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 melhorando a imunidade antitumoral. Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.

Citado em processo, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de fase 3 avaliou a eficácia de pembrolizumabe em pacientes com diagnóstico de CPNPC avançado sem tratamentos prévios (6). O total de 559 participantes foram randomizados (1:1) em dois grupos: 278 pacientes fizeram uso de pembrolizumabe e 281 utilizaram placebo por até 35 ciclos, ambos em associação com quimioterapia padrão (carboplatina e paclitaxel). Foram incluídos exclusivamente pacientes com excelente capacidade funcional (ECOG 0-1). Os desfechos primários foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão. Depois da mediana de seguimento de 7,8 meses, o acréscimo de pembrolizumabe à quimioterapia padrão prolongou a mediana de sobrevida global em 4,6 meses (15,9 meses vs. 11,3 meses; RR para morte 0,64; IC95% 0,49-0,85; P<0,001) e a mediana de sobrevida livre de progressão em 1,6 meses (6,4 meses vs. 4,8 meses; RR para progressão da doença ou morte 0,56; IC95% 0,45-0,70; P<0,001). Eventos adversos moderados a graves foram mais comuns nos pacientes manejados com pembrolizumabe associado à quimioterapia padrão (69,8% vs. 68,2%) e, por esse motivo, a descontinuação do tratamento ocorreu com maior frequência (13,3% vs. 6,4%) do que nos pacientes tratados com quimioterapia padrão combinada à placebo. Nessa linha, meta-análise em rede buscou ensaios clínicos randomizados avaliando uso de pembrolizumabe como primeira linha de tratamento de CPNPC (7). Foram encontrados quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 2.754 pacientes. Pembrolizumabe (associado ou não à quimioterapia) prolongou sobrevida global (RR para morte 0,62; IC95% 0,51-0,75) e sobrevida livre de progressão (RR para morte 0,56; IC95% 0,46-0,70). Pembrolizumabe e quimioterapia padrão não diferiram estatisticamente com relação à frequência de eventos adversos. Contudo, o grupo manejado com pembrolizumabe exibiu maior risco de desenvolver toxicidade ao sistema imunológico (RR 3,38; IC95% 2,22-5,14; P<0,001) em comparação com os pacientes que receberam apenas quimioterapia padrão.

Diferentemente dos participantes dos estudos descritos no parágrafo acima, o caso em tela apresenta doença refratária à quimioterapia padrão. Ensaio clínico, aberto, multicêntrico e de

fase 2-3 assessorou pacientes, com diagnóstico de CPNPC avançado, previamente tratados, em geral, com quimioterapia padrão (8). Os pacientes foram randomizados em três grupos: pembrolizumabe 2 mg/kg (n=344), pembrolizumabe 10 mg/kg (n=346) e docetaxel (n=343). Foram incluídos pacientes com boa capacidade funcional (ECOG 0-2). Os desfechos primários foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão. Depois da mediana de seguimento de 13,1 meses, pembrolizumabe tanto de 2 mg/kg (10,4 vs. 8,5 meses; HR: 0,71; IC95%: 0,58-0,88; P=0,0008) quanto de 10 mg/kg (12,7 vs. 8,5 meses; HR: 0,61; IC95%: 0,49-0,75; P<0,0001) prolongaram a mediana de sobrevida global quando comparados à docetaxel. Entretanto, a sobrevida livre de progressão não diferiu entre os três grupos (3,9 vs. 4,0 vs. 4,0 meses), levantando questionamentos acerca da qualidade de vida dos pacientes nesses meses de sobrevida global ganhos com o acréscimo de pembrolizumabe. De fato, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, afirmou em parecer não haver ganho claro em qualidade de vida atribuído ao pembrolizumabe (9). Pembrolizumabe mostrou-se menos tóxico do que o docetaxel: foi responsável por menor número de eventos adversos moderados a graves (13% e 16% vs. 35%) e interrupções do tratamento (4% e 5% vs. 10%).

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados avaliou a eficácia de anti-PD-1 (entre eles, atezolizumabe, pembrolizumabe e nivolumabe) como segunda linha de tratamento de CPNPC avançado (10). Foram incluídos quatro estudos, de fase 3, totalizando 2.737 participantes. Os fármacos anti-PD-1 mostraram-se superiores ao docetaxel no que tange maior sobrevida global (HR 0,69; IC95% 0,63-0,75; P<0,0001), maior sobrevida livre de progressão da doença sobrevida global (HR 0,85; IC95% 0,75-0,96; P<0,0001) e menor frequência de eventos adversos (HR 0,19; IC95% 0,12-0,30; P<0,0001).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências mostrando ganho marginal em sobrevida global (cerca de dois meses), sem impacto claro em tempo até progressão da doença ou em qualidade de vida, a elevados custos. Por esse motivo, instituições internacionais, de países de alta renda, como a Inglaterra e o Canadá, condicionaram seu parecer favorável à redução de custo da medicação. Para o Brasil, um país de média renda, o medicamento possui custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, seria elevado. Por fim, os estudos avaliados demonstraram ganho marginal em sobrevida com uso de doses de pembrolizumabe diferentes da prescrita e, por vezes, associado a quimioterapia padrão.

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 \(INCA\). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 \[Internet\]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer](https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer)

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. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483–92.
4. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *Jama.* 2019;322(8):764–74.
6. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040–51.
7. Kim R, Keam B, Hahn S, Ock C-Y, Kim M, Kim TM, et al. First-line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(5):331–8.
8. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, 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.
9. 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>
10. Ramos-Esquivel A, van der Laet A, Rojas-Vigott R, Juárez M, Corrales-Rodríguez L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open.* 2017;2(3).
11. Norum J, Antonsen MA, Tollåli T, Al-Shibli K, Andersen G, Svanqvist KH, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in non-small cell lung cancer in northern Norway: budget impact and expected gain—a model-based analysis. *ESMO Open.* 2017;2(3).
12. 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>

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico, a parte autora possui diagnóstico de neoplasia maligna do pulmão, constatado por meio de tomografia computadorizada de tórax e biópsia. Trata-se de doença avançada por metástases pulmonares. Realizou tratamento quimioterápico com paclitaxel e carboplatina por seis ciclos. Planeja-se uso de pembrolizumabe, portanto, como segunda linha de quimioterapia paliativa para paciente com câncer de pulmão de células não pequenas metastático.

No Brasil, o câncer de pulmão está entre as neoplasias mais prevalentes e entre os tumores com maior mortalidade tanto em homens quanto em 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 caso em tela foi

diagnosticado com CPNPC.

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do paciente (3). As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão (Portaria no 957 do Ministério da Saúde, de 26 de setembro de 2014) recomendam para estágio IIIB, IV e doença recidivada que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja indicada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico (3). Em diretrizes internacionais, o tratamento quimioterápico paliativo depende de mutações específicas (4,5). Por exemplo, a mutação do gene que codifica o receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) é um fator preditivo de resposta aos inibidores do sítio da tirosina-quinase associada ao EGFR, como o fármaco afatinibe, enquanto que se recomenda pembrolizumabe ou nivolumabe a pacientes cujo tumor demonstra expressão gênica de PDL-1 superior a 1%.