

Nota Técnica 3831

Data de conclusão: 09/06/2020 13:19:28

Paciente

Idade: 93 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Cerrito/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 3831

CID: C67 - Neoplasia maligna da bexiga

Diagnóstico: Neoplasia maligna da bexiga

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Anatomopatológico de 26/11/2019 compatível com carcinoma urotelial de alto grau e invasivo.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Pembrolizumabe

Via de administração: INTRAVENOSA

Posologia: Pembrolizumabe 100mg/4ml de uso contínuo. Aplicar 200mg (2 ampolas) intravenoso a cada 21 dias por 2 (dois) anos.

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: 2 ano(s)

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 & Dome

Marca Comercial: Keytruda®

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

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 12.094,53

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Pembrolizumabe

Dose Diária Recomendada: 200mg

Preço Máximo de Venda ao Governo: 12.094,53

Preço Máximo ao Consumidor: 411.214,02

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Pembrolizumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, reativando linfócitos T citotóxicos e restaurando a imunidade antitumoral.

A eficácia e a segurança do pembrolizumabe em pacientes com câncer urotelial avançado e ineligíveis para quimioterapia com cisplatina foram avaliadas pelo estudo KEYNOTE-052 [\(4\)](#). Trata-se de um estudo fase II, multicêntrico, aberto, com um único braço, patrocinado pelo fabricante, que avaliou o pembrolizumabe como primeira linha de tratamento em 370 pacientes com a condição. Os primeiros resultados, após seguimento mediano de 5 meses, apontaram 24% (IC95% 20-29) de resposta objetiva (parcial ou completa) avaliada radiologicamente, desfecho primário, e sobrevida livre de progressão mediana de 2 meses (IC95% 2-3), desfecho secundário. O tempo mediano de duração da resposta e de sobrevida geral não foram alcançados por conta do curto tempo de seguimento. Daqueles que responderam ao tratamento (89/370), 78% (IC95% 63-87) apresentaram resposta sustentada mínima de 6 meses e, do total da amostra, ao final do seguimento, 67% (IC95% 62-73) alcançou sobrevida mínima de 6 meses. O mesmo estudo avaliou diferentes taxas de resposta de acordo com o nível de expressão de PDL-1, que chegou a 39% (IC95% 28-50) entre os pacientes com escore de pelo menos 10% e 11% (IC95% 4-24) entre aqueles com escore menor de 1%. Quanto a segurança, 62% dos pacientes manifestaram eventos adversos relacionados ao tratamento, sendo 16% eventos grau 3 ou maior, numa escala de gravidade de 1 a 5. O tratamento foi descontinuado por efeitos adversos em 5% da amostra e 1 paciente (<1%) morreu por miosite secundária ao tratamento [\(4\)](#).

Dados de seguimento do estudo KEYNOTE-052 publicados posteriormente, após seguimento mediano de 11,4 meses, demonstraram 29% (IC95% 24-34) de resposta objetiva e sobrevida geral mediana de 11,3 meses (9,7-13,1) [\(5\)](#). Para colocar em perspectiva, o tratamento não tolerado pela parte autora, com gencitabina mais carboplatina, está associado a uma sobrevida geral mediana de 9 meses [\(6\)](#).

Avaliação da efetividade do tratamento não é possível uma vez que não foram realizados estudos controlados na situação clínica em discussão, o que é compreensível considerando que o perfil de paciente é ineligível para controle com o tratamento considerado padrão (quimioterapia com cisplatina). Adicionalmente, evidência indireta produzida em estudo fase III com pacientes apresentando progressão da doença após quimioterapia com cisplatina, comparou a tecnologia pleiteada com quimioterapia, demonstrando benefício do

pembrolizumabe (sobrevida geral de 10,3 contra 7,4 meses) (7).

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: Faltam evidências apontando que o tratamento pleiteado no caso em tela seja superior a um comparador, mesmo que melhores cuidados de suporte. Por se tratar de doença grave, avançada e com prognóstico reservado, mesmo pacientes com condições clínicas de se submeter ao tratamento alternativo, que a paciente não tolerou, têm sobrevida limitada. Por fim, mesmo em países de alta renda, como Canadá e Escócia, as agências incumbidas da avaliação de novas tecnologias em saúde decidiram pela não incorporação do pembrolizumabe no uso que está sendo pleiteado.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. DynaMed. Record No. T115106. Bladder Cancer [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995; [atualizado em 03 Dez 2018, citado em 4 de junho de 2020]. Disponível em <https://www.dynamed.com/condition/bladder-cancer>

2. Lotan Y, Choueiri TK. Clinical presentation, diagnosis, and staging of bladder cancer [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 13 Feb 2020 [citado em 4 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-bladder-cancer>

3. Câncer de bexiga [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2018 [citado 4 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-bexiga>

4. 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*. 1o de novembro de 2017;18(11):1483–92.

5. O'Donnell PH, Balar AV, Vuky J, Castellano DE, Bellmunt J, Powles T, et al. KEYNOTE-052: Phase 2 study evaluating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC)— Updated response and survival results. *J Clin Oncol*. 20 de maio de 2019;37(15 suppl):4546–4546.

6. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol*. 10 de janeiro de 2012;30(2):191–9.

7. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 16 de março de 2017;376(11):1015–26.

8. NICE. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive locally advanced or metastatic urothelial

[cancer when cisplatin is unsuitable \[TA522\] \[Internet\]. Londres: NICE; 24 Jul 2018 \[citado 5 de junho de 2020\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta522>](#)

9. EMA. Keytruda [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 30 Abr 2020 citado 5 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>

10. SMC No 1339/18 pembrolizumabe (Keytruda) as monotherapy for the treatment of locally or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy (first line). Glasgow: Scottish Medicines Consortium; 10 Set 2018 [citado 5 de junho de 2020]. Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3692/pembrolizumab-keytruda-final-august-2018-for-website.pdf>.

11. CADTH pCODR 10117 Pembrolizumab (Keytruda) MUC - pERC Final Recommendation [Internet]. Ottawa: CADTH; 2 Mar 2018 [citado 5 de junho de 2020]. Disponível em https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_muc_fn_rec.pdf

NatJus Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresentou volumosa lesão suspeita no interior da bexiga (5cm no maior diâmetro) em ecografia do aparelho urinário realizada em novembro de 2019 (EXMMED3). Na ocasião, foi demonstrado também comprometimento do funcionamento do rim direito por obstrução ao fluxo urinário neste lado. Foi submetida, no mesmo mês, à ressecção endoscópica (por vídeo) da lesão (LAUDO6) com tentativa de passagem de dreno no ureter direito (que comunica o rim com a bexiga) sem sucesso. O exame anatomopatológico dos fragmentos da lesão confirmou o diagnóstico de carcinoma urotelial invasivo de alto grau (EXMMED5). No mês seguinte, foi submetida a estudo tomográfico do tórax (EXMMED4) sem achados de maior importância para a condição em análise e exame de ressonância magnética do abdômen superior e pelve que demonstrou persistência da obstrução ao fluxo urinário do rim direito e de lesão intravesical na topografia próxima ao meato ureteral direito (orifício pelo qual a urina do ureter deságua na bexiga) (EXMMED2). Em atestado de março de 2020, o médico assistente informa que a paciente encontra-se sintomática (sem especificar sintomas). Informa ainda que o carcinoma da paciente expressa PDL-1 (sem indicar laudo desse exame) e que a mesma, pela sua idade, seria 'má candidata a quimioterapia paliativa pelo perfil de toxicidade esperado' e indica como melhor alternativa a imunoterapia pleiteada. É alegado ainda que a falta de acesso ao tratamento resultará em 'progressão da doença mais precoce, piora dos sintomas e qualidade de vida, além de menor sobrevida' (LAUDO7). Por fim, a despeito da idade avançada, foi informado em novo atestado médico, com data de 29 de abril de 2020, que a paciente foi submetida a tratamento quimioterápico com Gencitabina no Centro de Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas e que apresentou toxicidade importante e contra-indicação de continuidade, sem especificação das posologias administradas e dos efeitos adversos (COMP2).

Informações complementares ao caso foram coletadas por e-mail pela nossa instituição. Em 15 de maio, à pedido, foi informado pelo profissional prescritor que a parte autora encontra-se em ECOG 2, que apresenta como comorbidades doença de Parkinson e Insuficiência cardíaca, e que o tratamento quimioterápico prévio fora com Gencitabina e Carboplatina e a toxicidade limitante e persistente foi caracterizada por pancitopenia grau 3 prolongada, infecções urinárias de repetição, fadiga grau 3, com recuperação lenta.

O câncer de bexiga é a neoplasia mais comum do trato urinário e a sexta neoplasia mais

comum no mundo [\(1,2\)](#). No Brasil, são estimados 10.640 novos casos de câncer de bexiga nesse ano, sendo 7.590 em homens e 3.050 em mulheres [\(3\)](#)(2020 - INCA). Em 2017, a doença foi responsável por 4.355 óbitos no país. Cor da pele branca, idade avançada, tabagismo e exposições químicas variadas estão associadas a maior risco de desenvolvimento da doença. 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, recidivas, exigindo muitas vezes múltiplas modalidades terapêuticas, como quimioterapia, cirurgia radical, radioterapia, imunoterapia. As taxas de sobrevida em 5 anos são de 70% para doença localizada, 35% para doença regional e 5% para doença disseminada [\(1-3\)](#).

A presente prova técnica então é produzida à luz de um caso clínico de câncer de bexiga invasivo e localmente avançado, com repercussão à função do rim direito e sem prova inequívoca de doença distante, em paciente octogenária (89 anos) portadora de Doença de Parkinson e Insuficiência Cardíaca, submetida a cirurgia citorrredutora e intolerante a quimioterapia paliativa.