

# Nota Técnica 90481

Data de conclusão: 17/08/2022 13:30:16

## Paciente

---

**Idade:** 75 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Capão da Canoa/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Capão da Canoa

## Tecnologia 90481

---

**CID:** C65 - Neoplasia maligna da pelve renal

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna da pelve renal

**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:** IV

**Posologia:** pembrolizumabe 200mg diluir em 250mg de soro fisiológico 0,9% e infundir em 60 minutos a cada 21 dias

**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:** tratamento com outros quimioterápicos, tratamento não farmacológico (radioterapia, cirurgia) e tratamento de suporte.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 12.911,04

**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:** 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 realizado anteriormente pela parte autora, com gencitabina mais carboplatina, está associado a uma sobrevida geral mediana de 9 meses (6).

Evidência de estudo fase III com pacientes apresentando progressão da doença após quimioterapia com cisplatina, como no caso em tela, comparou a tecnologia pleiteada com quimioterapia, demonstrando benefício do pembrolizumabe (sobrevida geral de 10,3 contra 7,4 meses) (7).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido, avaliou a custo-efetividade do pembrolizumabe em pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático sem tratamento prévio e ineligíveis para quimioterapia com cisplatina. Estimou a razão de custo-efetividade incremental (ICER) na comparação com a alternativa gencitabina e carboplatina, entre £43.702 e £65.642, com ressalva de poder ser maior. Definiu que, mediante acordo comercial com o fabricante para redução de preço, a tecnologia cumpre com os requisitos para incorporação ao sistema de saúde público do país, entretanto condicionou que seja utilizada somente em pacientes com níveis elevados de PDL-1 (escore combinado positivo  $\geq 10$ ), conforme recomendação da European Medicines Agency (EMA) (8,9). Apesar da recomendação do NICE, a Scottish Medicines Consortium (SMC) entendeu que os dados apresentados pela empresa foram insuficientes para justificar seu uso na Escócia (10).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) estimou o limite inferior da razão de custo-utilidade incremental (RCEI) em \$108.468, na comparação com a alternativa

gencitabina e carboplatina. Ressalvam que avaliação mais precisa não foi possível pela limitação dos dados disponíveis. Ao contrário do NICE, definiu que a tecnologia não seja incorporada no sistema de saúde do país essencialmente pela limitação das evidências de um ensaio clínico de fase II e de haver muita incerteza quanto aos benefícios clínicos da intervenção na comparação com outras alternativas (11).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** aumento marginal da sobrevida global sem aumento da sobrevida livre de progressão.

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

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Há evidência de aumento marginal na sobrevida global de pacientes tratados com pembrolizumabe em pacientes com progressão da doença após uso de cisplatina, como no caso em tela, sem aumento significativo no tempo de sobrevida livre de progressão de doença. 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 vem tolerando, 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. Atkins M, Richie JP, Shah S. Overview of the treatment of renal cell carcinoma [Internet]: UpToDate; May 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-renal-cell-carcinoma>

2. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010 May;7(5):245-57. doi: 10.1038/nrurol.2010.46. PMID: 20448658; PMCID: PMC3012455.

3. Cho DS, Hong SY, Kim YK, Kim SI, Kim SJ. Prognostic factors in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract after radical nephroureterectomy. *Korean J Urol.* 2011 May;52(5):310-6. doi: 10.4111/kju.2011.52.5.310. Epub 2011 May 24. PMID: 21687389; PMCID: PMC3106162.

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.* 10 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 \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\\_pembrolizumab\\\_keytruda\\\_muc\\\_fn\\\_rec.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\_pembrolizumab\_keytruda\_muc\_fn\_rec.pdf\)](#)

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** A parte autora fornece laudo informando ter diagnóstico de neoplasia urotelial no rim direito. Após contato com prescritor para obter mais informações sobre o caso, fomos prontamente respondidos a respeito do que segue: a paciente realizou nefrectomia e teve recidiva tumoral interaortocaval. Foi então submetida a quimioterapia com gencitabina e cisplatina, bem como radioterapia sequencial, e em novembro de 2021 teve nova progressão local e metástases hepáticas, pulmonares e linfonodais. Vem utilizando quimioterapia paliativa com docetaxel e apresentando toxicidade cumulativa a esse tratamento. Nesse contexto, pleiteia pembrolizumabe como tratamento de segunda linha.

O carcinoma renal urotelial corresponde a cerca de 8% dos tumores renais e pode ser classificado como localizado ou avançado, quando a doença ultrapassa a fâscia de Gerota, se estende além da glândula suprarrenal ipsilateral, ou apresenta metástases à distância (1). A neoplasia é mais comum na sétima década de vida e cor da pele branca, sexo masculino e tabagismo são fatores de risco bem estabelecidos (2). A sobrevida livre de doença gira em torno de 27 a 75% e é menor em pacientes com hidronefrose, metástase linfonodal e invasão linfovascular, bem como nos casos em que o grau histológico é alto, como no caso em tela (3).