

# Nota Técnica 98566

Data de conclusão: 03/10/2022 17:32:46

## Paciente

---

**Idade:** 83 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Arroio Grande/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo Federal da 2ª Vara Federal de Pelotas

## Tecnologia 98566

---

**CID:** C34.9 - Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões

**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:** 200 mg intravenoso 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 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.

O estudo KEYNOTE-024 de fase III avaliou o pembrolizumabe em monoterapia em primeira linha em 305 pacientes com CPNPC avançado com expressão de PD-L1  $\geq 50\%$ . Os pacientes foram randomizados para tratamento com pembrolizumabe versus quimioterapia com duas drogas sendo uma delas uma platina (5). Após mediana de 11,2 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi prolongada no grupo pembrolizumabe em comparação ao grupo quimioterapia [mediana de SLP de 10,3 versus 6 meses; HR 0,50, intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,37 a 0,68]. Efeitos adversos relacionados ao tratamento de grau maior ou igual a 3 foram menores entre os pacientes do grupo pembrolizumabe em relação ao grupo quimioterapia (27 versus 53 por cento). Após seguimento de 5 anos houve melhora na mediana de sobrevida global (SG) com pembrolizumab (26,3 meses versus 13,4 meses com quimioterapia; HR 0,62, IC 95% de 0,48 a 0,81) (6).

O estudo KEYNOTE-042 de fase III, que se encontra ainda em andamento, avaliou o pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPNPC avançado sem tratamento prévio, sem mutação nos genes EGFR/ALK e com pelo menos 1% de expressão de PD-L1 tumoral em comparação com quimioterapia com duas medicações a ser escolhida de acordo com a histologia sendo uma das medicações uma platina (7). Após mediana de acompanhamento de 12,8 meses a SG foi maior no grupo tratado com pembrolizumabe, porém com diferenças entre as diferentes expressões de PD-L1. Para aqueles com expressão maior ou igual a 50% (599 pacientes) a SG foi de 20 meses para o grupo pembrolizumabe em comparação com 12 meses para o grupo de quimioterapia (HR 0,69, IC de 95% de 0,56 a 0,85). Para a população com expressão maior ou igual a 20% (818 pacientes) a SG foi de 18 meses para o grupo de imunoterapia versus 13 meses para o grupo de quimioterapia (HR 0,77, IC 95% de 0,64 a 0,92). Já para aqueles com expressão maior ou igual a 1% de PD-L1 (1274 pacientes) a SG foi de 17 meses para o grupo pembrolizumabe versus 12 meses para o grupo de quimioterapia (HR 0,81, IC 95% de 0,71 a 0,93). Porém, em uma análise exploratória visando apenas os pacientes com expressão de PD-L1 entre 1 e 49% a SG foi de 13,4 meses para o grupo imunoterapia versus 12,1 meses para o grupo de quimioterapia (HR 0,92, IC 95% de 0,77 a 1,11).

Em termos de sobrevida livre de progressão não houve benefício estatisticamente significativo entre os pacientes que receberam pembrolizumabe em comparação com aqueles que receberam quimioterapia, exceto para aqueles que apresentavam expressão de PD-L1 maior ou igual a 50%. A mediana de SLP foi de 7,1 meses para o grupo de imunoterapia versus 6,4 meses para o grupo de quimioterapia (HR 0,81, IC de 95% de 0,67 a 0,99). O pembrolizumabe foi mais bem tolerado do que a quimioterapia, com eventos adversos de grau 3 a 5 ocorrendo em 18% daqueles que receberam pembrolizumabe e em 41% para aqueles que receberam quimioterapia. Os resultados desse estudo demonstram que o benefício do pembrolizumabe para pacientes que apresentam expressão de PD-L1 maior ou igual a 1% foi impulsionado

pelos pacientes com alta expressão de PD-L1 ( $\geq 50$  por cento).

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 dia 21 de setembro de 2022 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) da Inglaterra avaliou a custo-efetividade do pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP baseando-se principalmente no estudo KEYNOTE-024 (5, 8). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) na comparação com a alternativa de quimioterapia com duas medicações sendo uma delas uma platina foi estimada entre £ 31.321 a £ 33.829 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho. No seu relatório final, o pembrolizumabe foi recomendado como uma opção para o tratamento de pacientes com expressão de PD-L1 de 50% ou mais, com doença localmente avançada ou metastática, 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 com redução de preço. A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) estimou o ICER entre \$ 111.769 e \$ 154.273 por QALY ganho, na comparação com quimioterapia com duas drogas sendo uma delas platina. Assim, definiu um parecer favorável ao reembolso para o uso dessa medicação para a situação clínica em análise, porém apenas se a relação de custo-efetividade fosse melhorada através de um desconto para a aquisição da medicação (9).

Não foram encontrados estudos econômicos para a realidade brasileira.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** ganho de sobrevida global estimado em cerca de em 8 meses em comparação a quimioterapia para pacientes com expressão de PD-L1 maior ou igual a 50% e ganho de sobrevida global de 5 meses para pacientes com expressão de PD-L1 maior ou igual a 1%.

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

---

## Conclusão

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A evidência do uso de pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPNPC em primeira linha é proveniente de dois estudos clínicos de fase III, um deles ainda em andamento, ambos de boa qualidade metodológica e demonstrando ganho de sobrevida livre de progressão e ganho em sobrevida global em comparação com o tratamento com quimioterapia com duas drogas. Esse resultado, porém, foi às custas de um subgrupo de paciente com expressão de PD-L1 maior ou igual a 50%, sendo muito mais modesto para pacientes com expressão de PD-L1 entre 1 e 49%.

No entanto, o medicamento apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, países de alta renda consideraram o tratamento com pembrolizumabe efetivo apenas após acordo comercial com a fabricante. Portanto, é razoável inferir que não seja no momento custo-efetivo no Brasil, um país de renda média.

**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]; 2020. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>

2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão, 2014. 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. Stinchcombe TE, Socinski MA. Current treatments for advanced-stage non-small cell lung cancer. Proc Am Thorac Soc 2009;6: 233–41.

4. Hotta K, Katsuyuki H, Yoshiro F, 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 2007; 2: 402–07.

5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823. Epub 2016 Oct 8.

6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50. J Clin Oncol. 2021;39(21):2339. Epub 2021 Apr 19.

7. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10183):1819. Epub 2019 Apr 4.

8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA531]. Published date: 18 July 2018. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>

9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma (First Line). Disponível em <https://www.cadth.ca/keytruda-advanced-non-small-cell-lung-carcinoma-first-line-details>

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

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATESTMED8) descrevendo ser portadora de carcinoma escamoso de pulmão (CID10: C34.9) com doença localmente avançada, irresssecável. Realizou avaliação molecular com expressão de PD-L1 de 30%. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe em monoterapia.

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 carcinoma escamoso integra o grupo do 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. Em casos avançados, a primeira linha de quimioterapia é baseada em

cisplatina. De fato, entre 30 e 40% dos pacientes não respondem à quimioterapia inicial (3). As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão (Portaria no 957 do Ministério da Saúde, de 26 de setembro de 2014) 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). Para esses pacientes, não há possibilidade de cura e o prognóstico é reservado, com sobrevida global oscilando entre 7 e 9 meses (4).

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).