



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

PEMBROLIZUMABE

(em monoterapia ou associado à quimioterapia) para pacientes com câncer
de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1
positivo) em primeira linha de tratamento

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patrícia Mandetta Gandara

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

PEMBROLIZUMABE

(em monoterapia ou associado à quimioterapia) para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento

O que é o câncer de pulmão de células não pequenas?

O câncer de pulmão faz parte de um grupo de carcinomas que tem origem na multiplicação de células anormais que revestem a parte inferior da traqueia, os brônquios, bronquíolos, alvéolos e pulmões. É um dos tipos de câncer com maior incidência no mundo. Em 2020, foram diagnosticados 2,2 milhões de casos novos e essa doença foi a causa de óbito de cerca de 1,8 milhões de pessoas, sendo a principal causa de morte por câncer no mundo naquele ano. No Brasil, estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam que entre 2023 e 2025 serão identificados 32 mil novos casos da doença.

O tabagismo é o principal fator de risco para o câncer de pulmão e está relacionado a cerca de 80% dos casos. Ao longo da vida, os fumantes, dependendo do número de cigarros e da idade em que iniciaram o consumo de tabaco, chegam a ter um risco dez vezes maior de desenvolver a doença, quando comparados aos não-fumantes. Outro fator de risco importante está relacionado às atividades de trabalho exercidas no cotidiano, cenário em que entre 17% e 29% dos casos de câncer de pulmão estão associados à exposição a produtos (como o gás radônio, metais pesados e produtos derivados da queima do diesel).

Existem dois tipos de câncer de pulmão: o Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) e o Câncer de Pulmão de Células Pequenas (CPCP). O primeiro compreende aproximadamente 85% dos casos de câncer de pulmão e normalmente é diagnosticado tardiamente, com 70% dos casos em doença que está localmente avançada (estádio III) ou metastática (quando atinge outras partes do corpo, estágio IV). Nesses casos, a taxa de sobrevivência após cinco



anos depois do diagnóstico da doença é de 19%.

Nos casos de CPCNP pode haver uma produção, pelas células malignas, de uma proteína conhecida como PD-L1. A expressão de PD-L1 limita a atividade de células de defesa do organismo no combate ao câncer. Uma das formas de tratamento existentes é por meio de medicamentos que bloqueiam a ação dessa proteína e estimulam a resposta imunológica contra as células cancerígenas, como o pembrolizumabe.

Como os pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas são tratados no SUS?

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão, publicadas em 2014, recomenda-se o seguinte tratamento para o CPCNP avançado ou metastático:

Radioterapia torácica, externa e paliativa: esse procedimento é uma radioterapia realizada no tórax, na altura do pulmão, e pode ser realizado em qualquer estágio da doença. Tem o objetivo reduzir os tumores causados pelas células cancerígenas ou de reduzir os sintomas da doença. Pode ser associado ou combinado com a cirurgia ou com a quimioterapia.

Quimioterapia: a terapia padrão com quimioterapia para o tratamento do CPCNP consiste na associação do uso de cisplatina e etoposido. Entre os pacientes com a doença avançada ou metastática, poderiam ser usadas a cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, usados de forma isolada ou em conjunto, por até três linhas de tratamento. Contudo, nesses casos a quimioterapia teria como função reduzir os sintomas da doença, sem expectativa de cura, com um aumento do tempo de vida de dois a três meses.

Nas DDT de 2014, que estão em fase de atualização, não há menção a um tratamento específico para os casos positivos da expressão da mutação PD-L1. As opções de tratamento para os casos metastáticos com alta instabilidade de microssatélites incluem a terapia sistêmica e/ou remoção via cirurgia. Esses pacientes, assim que diagnosticados, são tratados com tratamentos quimioterápicos com o objetivo de destruir as células doentes, tais como: FOLFOX (5-fluorouracil [5-FU], oxaliplatina e ácido folínico), CAPEOX (oxaliplatina e capecitabina) ou FOLFIRI (5-FU, irinotecano e ácido folínico), de forma isolada ou em combinação com outras terapias.

Nesse sentido, a adoção de terapias direcionadas em aliança com drogas que atuam de forma tóxica sobre as células doentes tem contribuído para o aumento do tempo de vida dessas pessoas. Alguns exemplos de terapias direcionadas aprovadas nas últimas décadas são cetuximabe, panitumumabe, bevacizumabe, ramucirumabe, regorafenibe, entre outros.

Medicamento analisado: pembrolizumabe

A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo de Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) solicitou à Conitec a avaliação sobre o pembrolizumabe (usado de forma isolada ou em associação com quimioterapia) para o tratamento de adultos com CPCNP avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV) (PD-L1 positivos) em primeira linha de tratamento, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

O pembrolizumabe faz parte de um grupo de medicamentos chamados Inibidores de Checkpoint Imunes (ICI), dessa forma, ele restabelece a função do sistema imunológico e impede que as células cancerígenas se associem a células saudáveis. Atualmente, o medicamento apresenta registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP, entre outros tipos de câncer.

As evidências indicam que entre os pacientes com CPCNP metastático o uso do pembrolizumabe de forma isolada representa um maior tempo de vida sem a progressão da doença e um menor risco de morte em adultos, em comparação à quimioterapia, durante o acompanhamento médio de seis meses. Já durante o acompanhamento médio de 12 meses, há também um maior tempo de vida após o diagnóstico da doença, utilizando o pembrolizumabe de forma isolada, em comparação à quimioterapia. Além disso, os estudos sugerem que o uso isolado do pembrolizumabe está associado a uma melhora na qualidade de vida e maior segurança, em comparação à quimioterapia, havendo uma menor frequência de eventos adversos graves. Com relação ao uso do pembrolizumabe em conjunto com a quimioterapia para tratamento de CPCNP metastático, também há um aumento, entretanto modesto, do tempo de vida após o diagnóstico da doença e do tempo sem a progressão da doença, em comparação a terapia com quimioterapia.

Na avaliação econômica, foi identificado que para a incorporação do pembrolizumabe usado de forma isolada para o tratamento de CPNPC haveria um valor adicional de R\$ 1.426.264 por anos de vida com qualidade, em comparação a quimioterapia. Já na incorporação do pembrolizumabe associado à quimioterapia haveria um custo adicional de R\$ 17.012.563 por anos de vida com qualidade, em comparação ao tratamento com quimioterapia. A análise considerando apenas a população estimada com expressão da mutação PD-L1 maior que 1%, o valor adicional seria de R\$ 1.188.844 por anos de vida com qualidade; já para a população com expressão da mutação PD-L1 menor que 50%, o aumento seria de R\$ 1.530.800 por anos de vida com qualidade entre os pacientes.

A análise de impacto orçamentário indica que em um primeiro cenário alternativo, se o pembrolizumabe usado de forma isolada substituir aos poucos a quimioterapia, o gasto

acumulado em cinco anos seria de aproximadamente R\$ 6 bilhões. Caso a associação de pembrolizumabe com quimioterapia substitua aos poucos a quimioterapia, o impacto acumulado esperado gira em torno de R\$ 10 bilhões. Por outro lado, se o pembrolizumabe isolado e o pembrolizumabe associado com a quimioterapia substituírem a quimioterapia, o impacto orçamentário em cinco anos esperado é de cerca de R\$ 16 bilhões. Se todos os pacientes usarem pembrolizumabe de forma isolada desde o primeiro ano de incorporação, o custo em cinco anos após a introdução do pembrolizumabe associado com a quimioterapia seria em torno de R\$ 26 bilhões.

Perspectiva do Paciente

Foi aberta a Chamada Pública nº 16/2023 para a Perspectiva do Paciente durante o período de 18/05/2023 a 22/05/2023 e seis pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência em relação ao tema foi feita pelo próprio grupo de inscritos.

O participante, juntamente com sua esposa, iniciou o relato contando que em 2019, após a investigação da causa de cinco acidentes vasculares cerebrais consecutivos, foi identificado o câncer de pulmão em estágio IV, com metástase nos ossos. Iniciou o tratamento com quimioterapia e logo em seguida o pembrolizumabe já foi associado ao tratamento.

Nesse mesmo ano, realizou seis ciclos com a quimioterapia e desde então, estabilizou o tratamento somente com a aplicação do pembrolizumabe, de 21 em 21 dias. Contou que não percebe eventos adversos, somente benefícios com o uso do medicamento e que seus exames demonstram uma remissão da doença.

Ao ser questionado sobre o motivo do uso isolado do pembrolizumabe indicou que foi uma orientação médica após verificação dos resultados dos exames depois dos primeiros ciclos em que usou o medicamento em associação à quimioterapia. Contou que teve acesso ao medicamento pelo plano de saúde. Também relatou que as metástases desapareceram por completo e que consegue praticar suas atividades diárias e realizar exercícios físicos da mesma forma que antes do surgimento da doença.

O vídeo da apreciação inicial deste tema pode ser acesso [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação do pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para câncer de pulmão não pequenas células avançado ou metastático. Esse tema foi discutido durante a 120ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 28 e

29 de junho de 2023. Na ocasião, os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que a relação entre o custo e os benefícios do medicamento e o impacto orçamentário são desfavoráveis ao SUS.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 37, durante 20 dias, no período de 18/09/2023 a 09/10/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 152 contribuições: 73 pelo formulário técnico-científico e 79 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Em sua maioria, as contribuições técnico-científicas foram enviadas por profissionais de saúde (n=41; 56,16%), da região Sudeste do país (n=55; 75,34%), e de idade entre 40 e 59 (n=32; 45,71%). De modo geral, as contribuições técnico-científicas destacaram os benefícios clínicos e a segurança em comparação à quimioterapia. Elas destacaram ainda a necessidade de redução do preço do medicamento.

Quanto às contribuições de experiência ou opinião recebidas, todas as 79 contribuições recebidas expressaram discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec, logo, mostraram-se favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada. A maior parte das contribuições foi enviada por mulheres cisgênero (72,2%; n=57), pessoas identificadas como brancas (73,4%; n=58), da região Sudeste (68,4%; n=54) e, no que se refere aos segmentos de participantes da consulta pública, os interessados no tema (40,5%; n=32) foram maioria. Quanto à experiência com o pembrolizumabe, 34 pessoas (43%) mencionaram ter experiência com essa tecnologia.

Os participantes com experiência no uso do pembrolizumabe relataram como efeitos positivos a baixa toxicidade, a facilidade de manipulação do medicamento e a ausência de eventos adversos graves. O aumento da sobrevida, a remissão da doença e o menor tempo de tratamento também foram dignos de nota. Os participantes mencionaram ainda a melhora na qualidade de vida e os ganhos relacionados à manutenção e realização das atividades cotidianas. A respeito dos efeitos negativos e dificuldades, os participantes frisaram a dificuldade no acesso ao medicamento devido ao seu alto custo.

Recomendação final da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 16ª Reunião Extraordinária da Conitec no dia 1º de novembro de 2023 recomendaram, por maioria simples, a não incorporação do pembrolizumabe em monoterapia ou associado à quimioterapia para pacientes com câncer

de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento. A recomendação considerou que os valores estimados para o custo do tratamento por ano de vida com qualidade eram muito superiores ao limiar de custo-efetividade utilizado pela Conitec, muito embora tenha reconhecido os benefícios clínicos da tecnologia.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no âmbito do SUS, do pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para câncer de pulmão não pequenas células avançado ou metastático.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).