Nota Técnica 278335

Data de conclusão: 01/11/2024 15:04:38

Paciente

Idade: 55 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 278335

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon.

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 100mg/4ml. Infundir 200mg a cada 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(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: outras modalidades de tratamento quimioterápico.

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: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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.
A eficácia do pembrolizumabe para tratamento de pacientes com CCR metastático com instabilidade de microssatélite nas células tumorais foi avaliada no estudo KEYNOTE-177, um ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 3, no qual 307 pacientes que não haviam recebido tratamento anteriormente foram randomizados para receber pembrolizumabe na dose de 200 mg a cada 3 semanas ou quimioterapia (terapia baseada em 5-fluorouracil com ou sem bevacizumabe ou cetuximabe) a cada 2 semanas (7). Os dois desfechos primários foram sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Após um acompanhamento médio de 32,4 meses, o pembrolizumabe foi superior à quimioterapia em relação à sobrevida livre de progressão (mediana, 16,5 vs. 8,2 meses; razão de risco de 0,60; intervalo de confiança de 95% [IC95%] de 0,45 a 0,80; P=0,0002). O tempo de sobrevida global não foi diferente entre os grupos: 13,7 meses vs. 10,8 meses; 56 pacientes no grupo com pembrolizumabe e 69 no grupo com quimioterapia morreram. Como estes dados são de uma análise interina e os dados sobre a sobrevida global ainda estavam evoluindo (66% dos eventos necessários ocorreram), ainda há incerteza sobre este desfecho. Resposta geral (resposta completa ou parcial), avaliada pelo RECIST foi observada em 43,8% dos pacientes no grupo de pembrolizumabe e 33,1% no grupo de quimioterapia. Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou superior ocorreram em 22% dos pacientes no grupo com pembrolizumabe, em comparação com 66% (incluindo um paciente que morreu) no grupo de quimioterapia.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML36 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.118,81	R$ 544.277,16

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
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. Em consulta à lista da CMED disponível no site da ANVISA em dezembro de 2023, foi optado pela formulação de menor custo. A parte autora recebeu a prescrição de pembrolizumabe 200 mg a cada três semanas, por tempo indeterminado. Ao longo de um ano, serão necessários 36 frascos de 100 mg/4 mL. A partir destes dados foi elaborada a tabela acima.
Não foram encontrados estudos que avaliem a custo-efetividade do pembrolizumabe na condição clínica da parte autora. Em relatório preliminar, a CONITEC avaliou o uso de pembrolizumabe em primeira linha no tratamento do CCR. Em comparação com esquemas quimioterápicos disponíveis na rede pública, o pembrolizumabe levou a um custo incremental de R$ 482.677 e uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 466.799 por QALY. Concluiu-se que o tratamento, embora eficaz em termos de sobrevida livre de progressão, não é custo-efetivo. A agência emitiu parecer preliminar desfavorável à incorporação (6).
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendou o reembolso do pembrolizumabe em pacientes com CCR não tratado e instabilidade de microsatélite somente mediante acordo confidencial e com o limite de 2 anos para o tratamento (9).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento de taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os estudos disponíveis do uso do pembrolizumabe em pacientes com CCR metastático e com instabilidade de microssatélite mostram que esta terapia pode aumentar a sobrevida livre de progressão em cerca de 8 meses, porém não há evidências de que aumente a sobrevida global. Além disso, o medicamento apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável.
Por fim, agências de países de alta renda, como o Canadá e o Reino Unido, recomendam a incorporação dessa tecnologia apenas mediante acordo de redução de preço, e a CONITEC emitiu parecer preliminar desfavorável à incorporação da medicação, que não foi considerada custo-efetiva.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Câncer de intestino - versão para Profissionais de Saúde [Internet]. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2019. [citado 01 de novembro de 2020]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude

2. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono-or combination

chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No. 150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. 2013;

3. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library; 2007.

4. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. 2014. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf

5. Incorporação de nova indicação medicamento Keytruda. Anvisa 2021. Disponível em: ??https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/keytruda-r-pembrolizumabe-nova-indicacao

6. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Pembrolizumabe em primeira linha de tratamento em indivíduos com câncer de cólon ou reto metastático. Setembro de 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/relatorio-de-recomendacao-pembrolizumabe-em-primeira-linha-de-tratamento-em-individuos-com-cancer-de-colon-ou-reto-metastatico

7. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.

8. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran SE, Boland PM, Crocenzi T, Atreya CE, Cui Y, Dai T, Marinello P, Diaz LA Jr, André T. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):11-19.

9. Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. ID1498. In development [GID-TA10420]. Expected publication date: 23 June 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10420

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - ANEXO6; Evento 7 - ANEXO2), trata-se de paciente com diagnóstico de adenocarcinoma de cólon realizado em estádio clínico IIIb. Paciente já foi submetida a colectomia à esquerda e após quimioterapia adjuvante com protocolo XELOX por 8 ciclos, finalizando em fevereiro de 2022. Em maio de 2023, paciente apresentou progressão da doença, com recidiva em peritônio, sendo iniciado quimioterapia paliativa com protocolo FOLFOX, mesmo com essa terapia em curso, apresentou nova progressão da lesão em peritônio. Paciente também com resultado de instabilidade microsatélite que confirmou MMR deficiente. Neste contexto, paciente recebeu prescrição de pembrolizumabe, medicamento o qual pleiteia neste processo.
O adenocarcinoma colorretal (CCR) é uma neoplasia de intestino comum no Brasil (1). Eventualmente, as células cancerígenas podem espalhar-se para linfonodos locais e, a seguir, alcançar outros órgãos do corpo, caracterizando o CCR metastático. Os pulmões e o fígado estão entre os locais mais comumente afetados por metástases do CCR (2). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (3). A sobrevida de pacientes com CCR metastático, em cinco anos, é inferior a 7% (2).
Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do CCR, para pacientes com CCR metastático está indicada a quimioterapia paliativa. Para tal, sugerem-se esquemas terape?uticos baseados em fluoropirimidina, associada ou na?o a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe (4). Os pacientes com Câncer Colorretal (CCR) metastático com instabilidade de microssatélites representam uma população de pacientes na qual a doença tem características distintas, condicionada por alta carga de mutação e neoantígenos específicos mediados por MSI e deficiências em reparo do DNA, apresentando-se mais frequentemente com tumores múltiplos e em idade abaixo de 50 anos (5).