Nota Técnica 315571

Data de conclusão: 21/02/2025 02:19:15

Paciente

Idade: 41 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Passo Fundo/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 D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 315571

CID: C18.4 - Neoplasia maligna do cólon transverso

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon transverso

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: EV

Posologia: pembrolizumabe 25 mg/mL (frasco com 100 mg) - Uso contínuo. Administrar 200 mg EV a cada 3 semanas.

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: outras modalidades de tratamento quimioterápico. Esclarece-se que para o tratamento de câncer via SUS não há uma lista de medicamentos disponíveis. Assume-se que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou nos Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), onde o fornecimento de medicamentos dá-se por autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Dessa forma, a disponibilidade de medicamentos varia conforme a localidade.

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.
Um estudo avaliou o uso de pembrolizumabe em pacientes com câncer de cólon metastático refratário ao tratamento (7). Três coortes foram avaliadas no estudo: a coorte A incluiu pacientes com adenocarcinomas colorretais com deficiência das proteínas de reparo de incompatibilidade, a coorte B incluiu pacientes com adenocarcinomas colorretais proficientes em reparo de incompatibilidade e a coorte C incluiu pacientes outros tipos de cânceres além do colorretal com deficiência de reparo de incompatibilidade. Entre os pacientes com cânceres com instabilidade de microssatélite, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de apenas 2,2 meses (intervalo de confiança [IC] IC 95% de 1,4 a 2,8) e a mediana de sobrevida global foi de 5,0 meses (IC 95% de 3,0 para não estimável). A magnitude das taxas de risco para progressão da doença ou morte (taxa de risco, 0,04; IC 95% de 0,01 a 0,21; P<0,001) e para morte (taxa de risco, 0,18; IC 95% de 0,03 a 1,01; P=0,05), os efeitos do pembrolizumabe entre tumores com e sem instabilidade de microssatélite foi mantido após ajuste para essa potencial diferença. Os eventos adversos com o uso do pembrolizumabe incluíram erupção cutânea ou prurido (24%); tireoidite, hipotireoidismo ou hipofisite (10%); e pancreatite assintomática (15%).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML36 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.799,15	R$ 568.769,40

* 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 fevereiro de 2025

e dados da prescrição médica foi elaborada a tabela acima estimando os custos anuais desse tratamento.
Não foram encontrados estudos que avaliem a custo-efetividade do pembrolizumabe no tratamento em segunda linha do câncer de cólon metastático no cenário nacional.
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, porém para o cenário de primeira linha e para pacientes com instabilidade de microssatélite somente mediante acordo confidencial e com o limite de 2 anos para o tratamento (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sobrevida livre de progressão de cerca de 2,2 meses e sobrevida global de aproximadamente 5 meses, porém avaliação realizada sem grupo controle.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem estudos de fase III avaliando o tratamento do câncer de cólon em segunda linha com pembrolizumabe, porém existe estudo de fase II realizando essa avaliação para esse cenário. Nesse estudo, os pacientes tratados com o pembrolizumabe apresentaram sobrevida livre de progressão em cerca de 2,2 meses e sobrevida global de aproximadamente 5 meses.
O fármaco pleiteado apresenta potencialmente um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço, por tempo restrito a dois anos e para o cenário de primeira linha de tratamento. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) realizou avaliação desse tratamento, porém igualmente para o cenário de primeira linha, onde esse medicamento apresenta magnitude de efeito muito maior. Mesmo assim, para esse cenário o parecer final foi de não incorporação. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave, no entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; ao perfil de custo-efetividade desfavorável; e ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada,

entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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)

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. Le DT et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255; PMCID: PMC4481136.

8. 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: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATESTMED7) descrevendo ser portadora de câncer de cólon (CID10: C18.3). Trata-se de 39 anos que apresentou quadro de obstrução intestinal em abril de 2024, necessitando de cirurgia de urgência (colectomia direita ampliada com anastomose primária), quando foi diagnosticado com neoplasia de cólon transverso (adenocarcinoma) com estadiamento patológico na ocasião pT3pNlbMla EC IVa com metástase hepática e linfonodal - marcadores KRAS, NRAS e BRAF selvagens e instabilidade microssatélite (Evento 1 - ATESTMED7). Após cirurgia a parte autora iniciou tratamento quimioterápico com FOLFIRINOX por 12 ciclos (até novembro de 2024), sendo que a partir do nono ciclo foi suspendida a oxaliplatina devido a reação infusional grau IV (Evento 1 - ATESTMED7). Porém, exames e imagem de dezembro de 2024 demonstram progressão da doença em fígado e linfonodos do hilo hepático (Evento 1 - ATESTMED7). Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe.
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 (DDT) 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 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 instabilidade microssatélites e deficiências em reparo do DNA, apresentando-se mais frequentemente com tumores múltiplos e em idade abaixo de 50 anos (5).