Nota Técnica 315600

Data de conclusão: 21/02/2025 05:41:04

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Viamão/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 B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 315600

CID: C16 - Neoplasia maligna do estômago

Diagnóstico: Neoplasia maligna do estômago

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 100 mg/4ml (ampola), 2 ampolas a cada 21 dias. Aplicar 2 ampolas (total de 200 mg) endovenoso 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: sim, há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento do câncer de estômago. Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS.

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. Por esse motivo, é denominado anti-PD-1.

O uso do pembrolizumabe no câncer gástrico avançado foi avaliado pelo estudo KEYNOTE-061, um estudo de fase 3, randomizado, aberto, realizado em 148 centros médicos em 30 países. O estudo incluiu 592 pacientes com câncer gástrico avançado previamente tratados. Entre eles, 395 apresentavam uma expressão de PD-L1 com CPS ?1. Esses pacientes foram randomizados para receber pembrolizumabe (196 pacientes) ou paclitaxel (199 pacientes). Até 26 de outubro de 2017, 326 desses pacientes haviam falecido, sendo 151 (77%) no grupo pembrolizumabe e 175 (88%) no grupo paclitaxel. A mediana da sobrevida global foi ligeiramente maior no grupo pembrolizumabe [9,1 meses, intervalo de confiança de 95% (IC95%): 6,2–10,7] em comparação com o grupo paclitaxel (8,3 meses, IC95%: 7,6–9,0), com uma razão de risco (HR) de 0,82 (IC95%: 0,66–1,03; P unilateral = 0,0421). Por outro lado, a sobrevida livre de progressão foi inferior no grupo pembrolizumabe, com uma mediana de 1,5 meses (IC95%: 1,4–2,0), em comparação com 4,1 meses no grupo paclitaxel (IC95%: 3,1–4,2), resultando em uma HR de 1,27 (IC95%: 1,03–1,57). Em relação à segurança, eventos adversos graves (grau 3–5) relacionados ao tratamento foram menos frequentes com pembrolizumabe (14% dos pacientes, ou seja, 42 de 294) em comparação com paclitaxel (35% dos pacientes, 96 de 276) (8).

Outro estudo foi realizado com os resultados do KEYNOTE-061, com base em dois anos adicionais de acompanhamento. Até outubro de 2019, 366/395 pacientes (92,7%) com CPS?1 morreram, 176/196 [89,8%] no grupo pembrolizumabe e 190/199 [95,5%] no grupo paclitaxel. A mediana da sobrevida global (SG) foi de 9,1 meses para os pacientes tratados com pembrolizumabe (IC95%: 6,2–10,7 meses) e 8,3 meses para aqueles tratados com paclitaxel (IC95%: 7,6–9,0 meses). A taxa de sobrevida em 24 meses foi de 19,9% no grupo pembrolizumabe e 8,5% no grupo paclitaxel. O risco de morte foi 19% menor com pembrolizumabe (razão de risco [HR] = 0,81; IC95%: 0,66–1,00). Entre os pacientes com CPS PD-L1 ? 5, 91,4% (170 de 186) faleceram durante o estudo, sendo 88,4% (84 de 95) no grupo pembrolizumabe e 94,5% (86 de 91) no grupo paclitaxel. A SG mediana foi de 10,4 meses para pembrolizumabe (IC95%: 6,7–15,5) e 8,3 meses para paclitaxel (IC95%: 6,8–9,4). A taxa de sobrevida em 24 meses foi 24,2% com pembrolizumabe e 8,8% com paclitaxel. O pembrolizumabe reduziu o risco de morte em 28% nesse subgrupo (HR = 0,72; IC 95%: 0,53–0,99). No grupo com CPS PD-L1 ? 10, 88% (95 de 108) dos pacientes faleceram, sendo 83% (44 de 53) no grupo pembrolizumabe e 92,7% (51 de 55) no grupo paclitaxel. A SG mediana foi de 10,4 meses para pembrolizumabe (IC95%: 5,9–18,3) e 8,0 meses para paclitaxel (IC95%: 5,1–9,9). A taxa de sobrevida em 24 meses foi 32,1% no grupo pembrolizumabe e 10,9% no grupo paclitaxel. O pembrolizumabe apresentou uma tendência de redução do risco de morte em 31%, embora não significativa (HR = 0,69; IC95%: 0,46–1,05)

(9).

Outro estudo, o KEYNOTE-158, foi realizado em pacientes com câncer não colorretal avançado, deficientes em reparo de incompatibilidade de DNA (dMMR) e alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) confirmado histologicamente/citologicamente, que apresentaram falha com terapia anterior. Esse foi um estudo de fase 2 sem comparador. Entre os 233 pacientes incluídos no estudo, foram identificados 27 tipos diferentes de tumores, sendo os mais comuns câncer endometrial, gástrico, colangiocarcinoma e pancreático. O tempo médio de acompanhamento foi de 13,4 meses. Os resultados mostraram uma taxa de resposta objetiva de 34,3% (IC95%: 28,3%–40,8%). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 4,1 meses (IC95%: 2,4–4,9 meses), enquanto a sobrevida global mediana foi de 23,5 meses (IC95%: 13,5 meses a não alcançada). Eventos adversos relacionados ao tratamento foram observados em 151 pacientes (64,8%), sendo que 34 pacientes (14,6%) apresentaram eventos adversos de grau 3 a 5. Um paciente, com câncer gástrico, apresentou síndrome de Guillain-Barré. No caso específico do câncer gástrico, que representava 10,3% dos casos, a taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 45,5% (IC95%: 25,6%–67,2%), sendo 4 respostas completas e 7 parciais. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 11 meses (IC95%: 2,1 meses a não alcançado), enquanto a sobrevida global mediana não foi atingida durante o estudo (10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML34 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.799,15	R$ 537.171,10

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 comercializado pela Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda sob o nome comercial de Keytruda®. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em fevereiro de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de pembrolizumabe para o tratamento de segunda linha do câncer gástrico ou junção gastroesofágica para a realidade brasileira.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido conduziu uma análise de custo-efetividade do pembrolizumabe para o tratamento de tumores sólidos previamente tratados com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de reparo de incompatibilidade (dMMR). A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi estimada em £32.085 por QALY ganho, o que está dentro dos limites geralmente considerados aceitáveis pelo NICE para intervenções de saúde no Reino Unido. A razão de custo-efetividade incremental (ICER) para o pembrolizumabe em câncer gástrico foi analisada, e embora tenha ficado acima do limiar geralmente aceito de £20.000 por QALY, os benefícios clínicos foram considerados relevantes (11).

O CADTH estimou a razão de custo-efetividade incremental (ICER) do pembrolizumabe em CAD$32.001 por QALY, abaixo do limiar de CAD$50.000/QALY, mas considerou a análise econômica incerta devido à falta de evidências clínicas robustas, custos indefinidos dos testes de triagem e viés na inclusão de tipos de câncer já financiados. O CADTH recomendou o reembolso do pembrolizumabe para câncer gástrico MSI-H/dMMR com restrições, reconhecendo seu benefício clínico, mas apontando que o custo ainda é um desafio, sendo necessária uma redução para melhorar sua viabilidade econômica (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida global de aproximadamente 2,1 meses em relação ao tratamento com paclitaxel.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Ainda faltam evidências científicas sólidas que confirmem, de forma consistente, a eficácia e segurança de pembrolizumabe no tratamento de segunda linha do câncer gástrico MSI-H/dMMR. Embora alguns estudos indiquem um possível benefício, as pesquisas disponíveis apresentam limitações metodológicas, como amostras reduzidas, falta de comparações diretas com tratamentos padrão e desfechos clínicos inconclusivos. Além disso, persistem incertezas quanto aos efeitos a longo prazo, especialmente em relação à durabilidade da resposta e ao perfil de segurança prolongado.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agência de avaliação de tecnologias de outros países recomendou a incorporação do tratamento em seus sistemas, apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, 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 cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao pequeno benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, 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. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 494 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal. Diário Oficial da União, 18 de junho de 2014.

4. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. [Internet]. 10 mar. 2017 [citado em janeiro de 2021] Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-ofgastric-cancer

5. Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. Chin J Cancer. 2010 Nov;29(11):923-30.

6. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic ly mph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. World J Gastroenterol. 2011 Dec 14;17(46):5123-30.

7. Yoon, H. Initial systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acessado em 31 de maio de 2022). Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer

8. Shitara K, Özgüro?lu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, Fornaro L, Olesi?ski T, Caglevic C, Chung HC, Muro K, Goekkurt E, Mansoor W, McDermott RS, Shacham-Shmueli E, Chen X, Mayo C, Kang SP, Ohtsu A, Fuchs CS; KEYNOTE-061 investigators. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018 Jul 14;392(10142):123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29880231.

9. Fuchs CS, Özgüro?lu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, Fornaro L, Olesinski T, Caglevic C, Chung HC, Muro K, Van Cutsem E, Elme A, Thuss-Patience P, Chau I, Ohtsu A, Bhagia P, Wang A, Shih CS, Shitara K. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. Gastric Cancer. 2022 Jan;25(1):197-206. doi: 10.1007/s10120-021-01227-z. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34468869; PMCID: PMC8732941.

10. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158

Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.

11. NICE. Pembrolizumab for previously treated solid tumours with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Technology appraisal committee D [12th July 2023]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta914/documents/1?utm_source=chatgpt.com

12. CADTH. Reimbursement Recommendation (Draft) Pembrolizumab (Keytruda) Indication: For the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic MSI-H or dMMR solid tumours, as determined by a validated test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options. Publication Date: January 2025. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0377-Keytruda-MSI_DRAFT_REC.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Parte autora diagnosticada com adenocarcinoma do estômago (CID10 C16) (Evento 1 - LAUDO7) com doença localmente avançada e irressecável. De acordo com o perfil imuno-histoquímico, o tumor é deficiente em reparo de incompatibilidade de DNA (dMMR) e apresenta alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) (Evento 24 - EXMMED3). Atualmente, em bom estado geral (ECOG 0), em tratamento com o protocolo FLOT (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina e docetaxel), tendo completado 7 ciclos em janeiro de 2025. Devido a toxicidade do tratamento atual e necessidade de controle de doença, pleiteia jurisdicionalmente o tratamento paliativo com pembrolizumabe.
O adenocarcinoma de estômago é o tipo histológico mais comum do câncer gástrico, corresponde a mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago (1). A incidência desse tipo de tumor vem diminuindo, mas a taxa de mortalidade permanece alta. Apesar das diferenças de incidência e dos programas de detecção precoce diferentes entre o Oriente e o Ocidente, a sobrevida em 5 anos é de cerca de 30% nos países desenvolvidos e de 20% nos países em desenvolvimento (2). Este tipo de tumor pode ser subdividido em dois tipos: difuso de Lauren ou intestinal. O primeiro apresenta-se com padrão infiltrativo, com extensão submucosa e metástases precoces, acomete mais mulheres em idade jovem, do tipo sanguíneo A e está associado a pior prognóstico. O tipo intestinal apresenta-se como um tumor mais diferenciado, acomete mais homens, em especial, idosos, e evolui principalmente de lesões pré-malignas (3).
De modo geral, o câncer gástrico tem seu prognóstico e tratamento (intervenção cirúrgica e terapia medicamentosa) definidos pela localização e estadiamento do tumor, número de linfonodos ressecados e acometidos e presença de metástases. Pode apresentar-se difusamente no órgão ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção gastroesofágica, ou na porção mais distal, junto ao piloro. Diversas séries mostram que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial na porção distal podem ser curados quando o tumor tiver sido totalmente ressecado, enquanto pacientes com tumores da porção proximal podem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que iniciais (4-6).
Os objetivos principais do tratamento do câncer gástrico metastático são: paliação de sintomas,

aumentar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. Para isso diversas modalidades de tratamento podem ser utilizadas, tais como radioterapia ou cirurgia para metástases sintomáticas, anticorpos monoclonais para aqueles casos com amplificação HER2, mas se baseia, principalmente, em quimioterapia. Diversas combinações de quimioterapia já foram estudadas para essa doença, sendo os principais os derivados da platina, as fluoropirimidinas e os taxanos (7).