Nota Técnica 348410

Data de conclusão: 15/05/2025 16:50:37

Paciente

Idade: 51 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 348410

CID: C16.9 - Neoplasia maligna do estômago, não especificado

Diagnóstico: C16.9 Neoplasia maligna do estômago, não especificado

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: pembrolizumabe 200 mg contínuo. 2 ampolas de 100 mg. Aplicar por

via endovenosa a cada 21 dias por t

Posologia: pembrolizumabe 200 mg contínuo. 2 ampolas de 100 mg. Aplicar por via endovenosa a cada 21 dias por tempo indeterminado

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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 PD-L1 (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 um hazard ratio (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).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML34 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.804,47	R$ 537.351,98

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 abril 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 ou terceira linha do câncer gástrico ou junção gastroesofágica para a realidade brasileira.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido recomenda o uso de pembrolizumabe com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina, como uma opção para adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica HER2-negativo localmente avançado, irressecável ou metastático, não tratado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com uma pontuação positiva combinada (CPS) de 1 ou mais. A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi estimada entre £20.000 a £30.000 por QALY ganho. Desta forma, o medicamento teve sua incorporação recomendada somente mediante acordo comercial de redução de preço(10).

O CADTH recomendou o reembolso do pembrolizumabe com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina para câncer gástrico somente se o custo não exceder ao despendido para o tratamento da condição com nivolumabe associado à quimioterapia (11).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em pacientes com CPS ? 1, aumento de sobrevida global de aproximadamente 0,8 meses em relação ao tratamento com paclitaxel.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Em ensaio clínico aberto randomizado fase III, o uso de pembrolizumabe comparado ao uso de quimioterapia convencional (paclitaxel) em pacientes com câncer gástrico resultou em aumento de sobrevida global de menos de um mês na condição clínica da parte autora.
Além do limitado benefício, 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 alternativas de tratamento 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. NICE. Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. Technology appraisal committee D [29 Aug 2024]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta997/resources/pembrolizumab-with-platinum-and-fluoropyrimidinebased-chemotherapy-for-untreated-advanced-her2negative-gastric-or-gastrooesophageal-junction-adenocarcinoma-pdf-82615975905733

11. CADTH. Reimbursement Recommendation (Draft) Pembrolizumab (Keytruda) Indication: In combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, the drug is indicated for the first-line treatment of adult patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Publication Date: October 2024. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0356_Final_Recommendation.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, LAUDO10, Página 1) e informações médicas constantes em processo (Evento 7, EMENDAINIC1), a parte autora, com 50 anos de idade, possui diagnóstico de neoplasia de estômago realizado através de exame anatomopatológico com biópsia. Sua doença é refratária a duas linhas prévias de tratamento

(FOLFOX e paclitaxel semanal) sem uso de inibidores de checkpoint. Apresenta expressão de PD-L1, positivo (CPS ? 1). Nessa situação, pleiteia 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).