Nota Técnica 349065

Data de conclusão: 16/05/2025 16:29:50

Paciente

Idade: 63 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Nova Prata/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 349065

CID: C18.8 - Neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva

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 4 ml - uso contínuo. Aplicar 2 ampolas de 100 mg 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? Sim

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: 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 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 (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%).
Custo:

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 agosto de 2024 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 microsatélite 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 3 avaliando o tratamento do câncer de cólon em segunda linha com pembrolizumabe, porém existe estudo de fase 2 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: De acordo com relatório (Evento 15 - ATESTMED2), trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna do cólon com metástases e com presença de instabilidade de microssatélite - MSI-H (alta instabilidade). Paciente foi submetida a tratamento em primeira linha com protocolo FOLFOX-6 por 6 meses, porém teve progressão do quadro. Atualmente, paciente em uso de capecitabina. Neste contexto, 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).