Nota Técnica 350669

Data de conclusão: 20/05/2025 17:36:51

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Bagé/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 Porto Alegre

Tecnologia 350669

CID: C53 - Neoplasia maligna do colo do útero

Diagnóstico: Neoplasia maligna do colo do útero

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: intravenosa

Posologia: pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias por até 35 aplicações.

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? Não

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.(4)
O estudo duplo-cego de fase III, KEYNOTE-826, avaliou o benefício relativo da adição de pembrolizumabe à quimioterapia com ou sem a adição de bevacizumabe, visto que a fase II do estudo KEYNOTE-158 havia indicado que o pembrolizumabe tem eficácia no câncer cervical metastático ou irressecável positivo para ligante de morte programada 1 (PD-L1) que progrediu durante a quimioterapia (5-6)
No estudo KEYNOTE-826 pacientes com câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático foram divididos igualmente para receber pembrolizumabe (200 mg) ou placebo a cada 3 semanas por até 35 ciclos mais quimioterapia à base de platina e, a critério do investigador, bevacizumabe (5). O estudo demonstrou que a mediana de sobrevida livre de progressão foi significativamente maior no grupo pembrolizumabe do que no grupo placebo em pacientes com pontuação positiva combinada de PD-L1 de 1 ou mais (10,4 meses, intervalo de confiança de 95% [IC 95%] de 9,7 a 12,3] vs. 8,2 meses, IC 95% de 6,3 a 8,5; taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,62; IC 95% de 0,50 a 0,77; P<0,001), na população com intenção de tratar (10,4 meses, IC 95% de 9,1 a 12,1 vs. 8,2 meses, IC 95% de 6,4 a 8,4; taxa de risco, 0,65; IC 95% de 0,53 a 0,79; P<0,001) e em pacientes com uma pontuação positiva combinada de PD-L1 de 10 ou mais (10,4 meses, IC 95% de 8,9 a 15,1 vs. 8,1 meses, IC 95% de 6,2 a 8,8; taxa de risco, 0,58; IC 95% de 0,44 a 0,77; P<0,001). A percentagem de pacientes que estavam vivos sem progressão da doença aos 12 meses favoreceu o pembrolizumabe em todas as populações (5).
Quanto ao perfil de segurança, efeitos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 65,3% dos pacientes, e os mais comuns foram hipotireoidismo (10,2%), diminuição do apetite (9,2%) e fadiga (9,2%). Eventos adversos de grau 3 a 4 relacionados ao tratamento ocorreram em 12,2% dos pacientes.(6)

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	35	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 produzido pela empresa Merck Sharp & Dome e comercializado com o nome Keytruda® em frascos-ampola contendo 100mg do produto em 4mL de solução (25mg/mL) para administração intravenosa. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em setembro de 2024, e com os dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.
A CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) recomendou a incorporação do pembrolizumabe para o tratamento do câncer de colo do útero desde que cumpridos alguns requisitos, dentre estes a redução do preço do medicamento. Na análise desta agência, a relação custo-efetividade incremental para pembrolizumabe é de US$ 272.958,00 em comparação ao tratamento padrão. Seria necessária uma redução de preço de 90% para o pembrolizumabe alcançar uma relação custo-efetividade incremental (ICER) de US$ 50.000 por QALY ganho em comparação com o tratamento padrão isolado (7).
De forma semelhante, o NICE (National Institute for Health and Care Excellence), agência do Reino Unido, emitiu parecer favorável ao reembolso do tratamento com pembrolizumabe em associação com quimioterapia para o tratamento do câncer de colo de útero com doença metastática ou irressecável desde que haja expressão de PD-L1 (CPS maior ou igual a 1). Não existe descrição do ICER para esse tratamento no documento já que, para sua incorporação, foi necessária a realização de um acordo comercial confidencial (8).
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade em cenário nacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão em aproximadamente 2,2 meses em relação ao tratamento padrão com quimioterapia.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem evidências de boa qualidade metodológica que comprovam que o pembrolizumabe aumenta a sobrevida livre de progressão da doença em cerca de 2,2 meses em relação ao tratamento padrão.
Além deste benefício modesto, 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. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram 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 modesto 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. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer do colo do útero - versão para Profissionais de Saúde. Disponível em https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude

2. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Bevacizumabe para o Tratamento de Câncer de Colo de Útero Persistente, Recorrente ou Metastático. Relatório Nº 242. Janeiro/2017. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/RELATORIO_Bevacizumabe_Cancer_ColodeUtero_FINAL_242_2017.pdf

3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cervical Cancer. Version 4.2019 — March 29, 2019. Disponível em https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf

4. (Pembrolizumab). In: Merative Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Merative Healthcare Solutions/EBSCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, USA. Available at: https://www.dynamed.com (cited: 17 de dezembro de 2023)

5. Colombo N et al. KEYNOTE-826 Investigators. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med. 2021 Nov 11;385(20):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534429.

6. Chung HC et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2019 Jun 10;37(17):1470-1478. doi: 10.1200/JCO.18.01265. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943124.

7. CADTH. Reimbursement Recommendation Pembrolizumab (Keytruda). December 2022, Volume 2, issue 12. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0292%20Keytruda%20Cervical%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20(With%20Redactions)_Final.pdf

8. NICE. Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. Technology appraisal guidance [TA939]Published: 13 December 2023. Disponível em:

https://www.nice.org.uk/guidance/ta939/chapter/1-Recommendations

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios médicos (Evento 1 - ATESTMED8), trata-se de paciente com diagnóstico em 2020 de neoplasia maligna do colo de útero. À época do diagnóstico, paciente submetida a tratamento com radioterapia em associação com quimioterapia (cisplatina) semanal pelo SUS, além de braquiterapia. No início de 2024 apresentou progressão pulmonar visualizada em radiografia do tórax. A biópsia confirmou tratar-se de metástase da neoplasia cervical e exame de imunohistoquímica confirmou positividade para PD-L1. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe a ser associado a paclitaxel e carboplatina.
O câncer do colo uterino é o terceiro tumor mais frequente no sexo feminino e é a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (1). As principais causas que se associam ao câncer de colo de útero são infecções persistentes por alguns tipos do Papilomavírus Humano (HPV). Atualmente, são reconhecidos 13 tipos de HPV como oncogênicos pela International Agency for Research on Cancer (IARC), com destaque para os tipos 16 e 18 responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer. As infecções por estes agentes são frequentes e, geralmente, não causam doença. Entretanto, em alguns casos, podem ocorrer alterações celulares com consequente evolução para o câncer. Essas alterações podem ser facilmente identificadas por meio da detecção precoce com o exame preventivo, também conhecido como Papanicolau (1). Na maioria dos casos pacientes com câncer cervical em estádios iniciais não apresentam sintomas, mas quando apresentam, os principais são sangramento vaginal intermitente ou após a relação sexual e secreção vaginal anormal. Sintomas de câncer do colo de útero avançado incluem dor nas costas, fadiga, escape de urina ou fezes para a vagina, dor pélvica e perda de peso.
O tratamento do câncer do colo de útero deve ser avaliado e orientado de acordo com o histórico e condições clínicas de cada paciente. O principal objetivo terapêutico é o aumento da sobrevida global e, principalmente, da sobrevida livre de progressão da doença, visto a importância de se proporcionar um ganho de vida associado a uma melhor qualidade de vida, com redução de limitações e problemas decorrentes da doença (2). O guia de prática clínica da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda que para pacientes com câncer do colo de útero metastático seja utilizada quimioterapia combinada com platina com ou sem bevacizumabe. A radioterapia individualizada pode ser considerada para controle da doença pélvica e outros sintomas. Além disso, o tratamento paliativo na forma de suporte clínico exclusivo também é citado como opção neste documento (3).