Nota Técnica 352047

Data de conclusão: 22/05/2025 15:40:48

Paciente

Idade: 69 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Venâncio Aires/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: A do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 352047

CID: C54.1 - Neoplasia maligna do endométrio

Diagnóstico: Neoplasia maligna do endométrio

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: endovenosa

Posologia: pembrolizumabe 25 mg/ml - Aplicar 200 mg EV, a cada 21 dias. Tempo de uso 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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia citotóxica ou tratamento de suporte.

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, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
O pembrolizumabe foi testado em um estudo de fase 2 onde 41 pacientes com diversos tipos de neoplasias metastáticas e em progressão após a sua última linha de tratamento receberam pembrolizumabe na dose de 10 mg/kg a cada 14 dias (5). O estudo avaliou pacientes com e sem deficiência de mismatch repair de diversos tipos histológicos, porém separou os pacientes com cânceres colorretais dos não colorretais. Pacientes com câncer não colorretal e com deficiência de mismatch repair tiveram respostas semelhantes às de pacientes com câncer colorretal deficiente em reparo de incompatibilidade com taxa de resposta imunológica objetiva de 71% (5 de 7 pacientes). A taxa de sobrevida livre de progressão imunológica foi de 67% (4 de 6 pacientes).
Revisão sistemática com metanálise descreveu os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e controle de doença de pacientes com deficiência de mismatch repair tratados com pembrolizumabe de 14 estudos prospectivos e retrospectivos (6). A taxa de resposta global no total de 939 pacientes avaliados foi de 41,5 % [Intervalo de confiança (IC) de 95% de 34,9% a 48,45], a taxa de controle de doença foi de 62,8% (IC de 95%, de 54,5% a 70,3%). A sobrevida livre de progressão combinada de todos os pacientes foi de 4,3 meses (IC de 95% de 3 a 6,8 meses) e a sobrevida global combinada foi de 24 meses (IC de 95% de 20,1 a 28,5 meses).
Ensaio clínico randomizado de fase 3 avaliou pembrolizumabe na dose de 200 mg a cada 3 semanas em combinação com levantinibe (inibidor do receptor do fator de crescimento derivado do endotélio) na dose de 20 mg, via oral, uma vez ao dia) para o tratamento de 827 pacientes com câncer de endométrio que haviam apresentado progressão de doença a um regime que continha platina (7), diferente do caso em tela.
Outro ensaio clínico randomizado de fase 3 avaliou o uso de pembrolizumabe comparado com placebo no tratamento de pacientes com câncer de endométrio (estágio III, IVA, IVB ou recorrente) (8). Ambos grupos receberam terapia combinada com paclitaxel mais carboplatina. Após 12 meses, o risco de progressão da doença ou morte foi 70% menor com pembrolizumabe do que com placebo (HR 0,30; IC de 95% 0,19 a 0,48).

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 & Dohme Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Keytruda®, na forma de solução injetável disponível na concentração 100 mg/4 mL. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2025, avaliamos o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de um frasco-ampola para construção da tabela acima, estimando o custo do tratamento para um ano.
Não existe avaliação de custo-efetividade para o cenário nacional.
Uma avaliação do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, sobre o uso de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de platina e manutenção com pembrolizumabe para tratamento de câncer endometrial primário avançado ou recorrente está em desenvolvimento, com previsão de publicação para 16 de abril de 2025. Essa agência recomendou a incorporação do medicamento como opção para tratar tumores com deficiência de mismatch repair em adultos com câncer endometrial avançado ou recorrente que progrediu durante ou após uma terapia baseada em platina, que não podem fazer cirurgia ou radioterapia, apenas mediante acordo comercial (9).
A agência canadense, Canada's Drug Agency, recomenda monoterapia com pembrolizumabe para o tratamento de adultos com câncer endometrial metastático com deficiência de mismatch repair que não podem ser tratados com cirurgia e cujos tumores progrediram após terapia anterior (10). No entanto, essa recomendação foi feita apenas se o custo do tratamento fosse reduzido.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sem estudo comparativo. O tratamento esteve associado a sobrevida livre de progressão de 4,3 meses e sobrevida global de 24 meses em pacientes com cânceres com as mesmas características moleculares.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de pembrolizumabe para câncer de endométrio irressecável ou metastático como primeira linha de tratamento paliativo e com instabilidade de microssatélite ou deficiência de mismatch repair. Dessa forma, seu benefício clínico não pode ser descrito com precisão.
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. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação deste 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 grave, no entanto, frente 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. Plaxe SC, Mundt, AJ. Overview of endometrial carcinoma. In UPTODATE, This topic last updated: Jun 01, 2022. Available at https://www.uptodate.com/contents/overview-of-endometrial-carcinoma

2. Schartz PE. Endometrial carcinoma: Serous and clear cell histologies. In UPTODATE, This topic last updated: Jul 14, 2022. Available at https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-serous-and-clear-cell-histologies

3. Campos SE, Cohn DE. Treatment of metastatic endometrial cancer. In UPTODATE, This topic last updated: Mar 23, 2022. Available at https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-endometrial-cancer

4. Chen L, Berek, JS. Endometrial carcinoma: Clinical features, diagnosis, prognosis, and screening. In UPTODATE, This topic last updated: Jun 24, 2022. Available at https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screenings

5. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 25 de junho de 2015;372(26):2509–20.

6. Petrelli F, Ghidini M, Ghidini A, Tomasello G. Outcomes Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment of Patients With Microsatellite Instability-High Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 1o de julho de 2020;6(7):1068.

7. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 3 de fevereiro de 2022;386(5):437–48.

8. Eskander, Ramez N., Michael W. Sill, Lindsey Beffa, Richard G. Moore, Joanie M. Hope, Fernanda B. Musa, Robert Mannel, et al. “Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer”. The New England Journal of Medicine 388, no 23 (8 de junho de 2023): 2159–70. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302312.

9. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for previously treated endometrial, biliary, colorectal, gastric or small intestine cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. https://www.nice.org.uk/guidance/ta914/chapter/1-Recommendations

10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda (pembrolizumab), as monotherapy, for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) endometrial cancer whose tumours have progressed following prior therapy, or in combination with lenvatinib for the treatment of adult patients with advanced endometrial cancer who have disease progression following prior platinum-based systemic therapy in any setting and are not candidates for curative surgery or radiation. 2023. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-8

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, com 68 anos de idade, possui diagnóstico de adenocarcinoma endometrióide de endométrio desde abril de 2023 (Evento 1, LAUDO6 e Evento 24, LAUDO4). A paciente é definida em laudo como de alto risco cirúrgico devido a múltiplas comorbidades, como obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial pulmonar. Foi optado por tratamento com braquiterapia de alta dose em janeiro de 2024. Em agosto de 2024 houve recidiva da lesão, seguindo sem indicação de tratamento cirúrgico ou radioterápico. Em outubro de 2024 foi constatada deficiência de mismatch repair através de avaliação imunohistoquímica (Evento 24, LAUDO3). É descrito quadro clínico com fortes dores pélvicas. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe.
O câncer de endométrio é o segundo câncer ginecológico mais comum em países em desenvolvimento (onde perde para o câncer de colo de útero) e o mais comum câncer ginecológico em países desenvolvidos, afetando 3% das mulheres nos Estados Unidos. A incidência desta doença apresenta um pico entre os 60 e 70 anos.
O câncer de endométrio pode ser classificado em tipo I e tipo II a depender de seu tipo e grau histológicos (1). Os tumores de tipo endometrióide de grau 1 ou 2 são classificados como de tipo I, são os mais comuns (representando 80% de todos estes cânceres) e apresentam prognóstico favorável. Já os tumores endometrióides de grau 3, os de tipo histológico seroso, escamoso, de células claras, indiferenciado, entre outros, são classificados como de tipo 2 e apresentam pior prognóstico. O principal fator de risco para os câncer de endométrio de tipo I é a exposição excessiva a estrogênio, seja ele endógeno (como pela obesidade) ou exógeno (como através da reposição hormonal). Outros fatores de risco são o uso de tamoxifeno para o tratamento adjuvante de câncer de mama, nuliparidade, diabetes mellitus e hipertensão. Como são menos frequentes, os fatores de risco para os cânceres de tipo II não são tão claros como os de tipo I, porém sabe-se que a obesidade também é um fator de risco para esses tipos de câncer e que possuem uma incidência maior em pacientes negras (2).
Os cânceres de endométrio, em 75-90% dos casos, possuem uma apresentação clínica com

sangramento uterino anormal (3). Outras apresentações clínicas comuns são alterações na avaliação citológica do colo de útero ou achado incidental em exames de imagem. O diagnóstico é feito através da avaliação histológica do endométrio através de biópsia, curetagem ou até mesmo histerectomia.

O tratamento para as doenças restritas ao útero consiste em histerectomia acompanhada de salpingooforectomia bilateral, com discussão na literatura em relação a necessidade de realização de linfadenectomia. O prognóstico da doença e a necessidade de tratamento adjuvante é dado através de uma avaliação que leva em conta o estadiamento da doença, grau e tipo histológico. Dessa forma o tratamento cirúrgico pode ser considerado definitivo para doenças de baixo risco. Doenças de risco intermediário podem receber indicação de tratamento adjuvante, geralmente realizado através de braquiterapia. Já doenças de alto risco podem receber tratamento adjuvante que consiste em radioterapia e quimioterapia.

A doença metastática ou localmente avançada deve ser tratada com quimioterapia sistêmica, imunoterapia ou até mesmo hormonioterapia. A depender do quadro clínico, também pode se fazer uso de tratamento cirúrgico paliativo (como no caso de sangramento uterino contínuo) ou até mesmo radioterapia dirigida para metástases sintomáticas (4).