Nota Técnica 352197

Data de conclusão: 22/05/2025 18:07:46

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santiago/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 A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 352197

CID: C22 - Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas

Diagnóstico: C22 Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas

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 EV a cada 21 dias

Posologia: pembrolizumabe, 200 mg EV a cada 21 dias

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: re-exposição à quimioterapias paliativas já utilizadas, tratamento não medicamentoso (por exemplo, radioterapia) e 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: Efetividade, eficácia e segurança:
O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal, ou seja, 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 ativando a imunidade antitumoral (6). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
O estudo KEYNOTE-240 foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase III, conduzido em 119 centros médicos em 27 países, que avaliou a eficácia e segurança do pembrolizumabe em pacientes com hepatocarcinoma avançado previamente tratados com sorafenibe (7). Um total de 413 pacientes foi incluído, com alocação 2:1 para receber pembrolizumabe associado ao melhor cuidado de suporte (BSC) ou placebo + BSC. O estudo demonstrou mediana de SG de 13,9 meses para o tratamento com pembrolizumabe vs. 10,6 meses para o placebo (HR 0,781; p = 0,0238) e SLP de 3,0 para o grupo pembrolizumabe vs. 2,8 meses para o placebo (HR 0,718; p = 0,0022), no entanto esses resultados não representam diferença clínica relevante considerando a análise pré-planejada. Os eventos adversos de grau ? 3 ocorreram em 52,7% dos pacientes no grupo pembrolizumabe e em 46,3% no grupo placebo, com perfil de segurança manejável.
Em outro ensaio clínico de fase III, duplo-cego, conduzido com 453 pacientes asiáticos com hepatocarcinoma avançado previamente tratados, avaliou-se a eficácia e segurança do pembrolizumabe em comparação ao placebo (8). Os participantes haviam apresentado progressão durante ou após o uso de sorafenibe ou quimioterapia baseada em oxaliplatina, ou intolerância a essas terapias. Os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para receber pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas por até 35 ciclos, associado ao melhor cuidado de suporte. O pembrolizumabe demonstrou prolongar significativamente a SG, com mediana de 14,6 meses versus 13,0 meses no grupo placebo (HR 0,79; IC 95% 0,63–0,99; p = 0,0180), além de beneficiar a SLP (2,6 vs. 2,3 meses; HR 0,74; p = 0,0032). A taxa de resposta objetiva (ORR) foi superior no grupo tratado (12,7% vs. 1,3%; p < 0,0001), evidenciando atividade antitumoral. Eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 66,9% dos pacientes no grupo pembrolizumabe (grau 3–5 em 14,3%) versus 49,7% no grupo placebo (grau 3 em 5,9%).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	36	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. A partir de consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em março de 2025, e considerando os dados de prescrição médica, elaborou-se a tabela acima estimando o custo do primeiro ano de tratamento.
Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o contexto nacional do tratamento do hepatocarcinoma com pembrolizumabe em linhas subsequentes à primeira.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, não realizou avaliação de incorporação desse medicamento no sistema de saúde britânico, pois a fabricante não submeteu evidências para essa análise (9).
Não encontramos outras análises de custo-efetividade desse tratamento para essa condição

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida global de relevância clínica duvidosa (não alcançou a significância estatística pré-estabelecida).

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência de benefício de pembrolizumabe no tratamento de pacientes com hepatocarcinoma provém de dois ensaios clínicos, um deles contando exclusivamente com pacientes asiáticos, demonstrando aumento de sobrevida global de relevância clínica duvidosa na comparação com placebo. De fato, a doença é grave, incurável e carece de terapêuticas modificadoras da sua história natural.
Além do benefício modesto, a terapia pleiteada tem perfil de custo-efetividade desfavorável - 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. Não encontramos pareceres favoráveis à sua incorporação por parte de nenhuma agência de país com sistema de saúde semelhante ao brasileito. 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 à 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. Xie L, Guang Y, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging for focal liver lesions: a meta-analysis. Ultrasound Med Biol. junho de 2011;37(6):854–61.
2. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. outubro de 2011;17 Suppl 2:S34-43.
3. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol. janeiro de 2012;13(1):e11-22.
4. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. abril de 2010;17(2):72–82.
5. Mohanty S, Rajaram R, Bilimoria KY, Salem R, Pawlik TM, Bentrem DJ. Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol. fevereiro de 2016;113(2):175–80.
6. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.
7. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2020 Jan 20;38(3):193-202.
8. Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2023 Mar 1;41(7):1434-1443.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for previously treated advanced hepatocellular carcinoma [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10380

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, apresenta laudo médico (Evento 1 - ATESTMED11) descrevendo ser portadora de hepatocarcinoma (CID10: C43) com diagnóstico em 2019 já com metástases pulmonares e linfonodais. Foi tratada com sorafenibe de novembro de 2019 até julho de 2021 quando apresentou falha ao tratamento. Após isso, foi tratada com quimioterapia (GEMOX) de julho de 2021 até janeiro de 2022 quando novamente apresentou falha ao tratamento. Iniciou, então, tratamento com capecitabina de janeiro de 2022 até julho de 2022 quando apresentou toxicidade hematológica. Em março de 2023 apresentou progressão de doença pulmonar e iniciou tratamento com cabozantinibe, o qual utilizou até novembro de 2024 quando apresentou nova progressão de doença. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo em quinta linha com pembrolizumabe.
As neoplasias malignas hepáticas primárias são o sexto tipo mais comum de neoplasia maligna

e a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. O carcinoma hepatocelular (CHC) representa 75 a 85% das neoplasias primárias do fígado. Sua incidência global anual é estimada entre 500.000 e 1.000.000 novos casos, levando a 700.000 mortes por ano (1,2). A grande maioria dos casos (90%) está associada ao desenvolvimento de cirrose. As infecções crônicas pelos vírus da hepatite B e vírus da hepatite C estão envolvidas em mais de 80% dos casos de CHC (3).

O Brasil é considerado um país com baixa incidência de CHC, com incidência anual de 3,5% em pacientes cirróticos. A cirrose hepática está presente em 98% dos casos e as etiologias mais comuns foram infecção crônica por hepatite C (54%), hepatite B (16%) e alcoolismo (14%). A cirrose, independentemente da etiologia, é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de CHC, principalmente nos pacientes portadores de hepatite C (4,5).

O diagnóstico do CHC deve ser realizado, preferencialmente, por exames de imagem não invasivos, tais como a ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), as quais também podem ser utilizadas para o estadiamento, conforme o método proposto pelo “Barcelona Clinic Liver Cancer Group” (BCLC) (1). Já o diagnóstico anatomopatológico deve ser reservado para pacientes não cirróticos e para aquelas situações em que os exames de imagem sejam inconclusivos. Nestes casos, deve-se realizar o exame citopatológico ou histopatológico de espécime tumoral obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto (2).

Para avaliar a extensão da doença, TC do tórax e TC ou RM do abdome e pelve devem ser realizadas (3). Além disso, o potencial de ressecção da lesão deve ser definido por estudo angiográfico hepático, podendo ser realizado por via convencional, por TC helicoidal (angioTC) ou por angioressonância magnética (angioRM) (4).

A ressecção é a principal opção terapêutica curativa para o paciente com CHC e com fígado não cirrótico (5). No entanto, a minoria dos pacientes (10% a 15%) apresentam condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização deste procedimento cirúrgico no momento do diagnóstico. Portanto, o procedimento cirúrgico de ressecção hepática será indicada conforme o estado clínico do paciente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante, a qual deve ser de aproximadamente 10% do peso corporal. Já nos pacientes com CHC associado à cirrose, o transplante de fígado (TxH) é considerado o tratamento curativo quando o paciente possui boa função hepática (classificação Child-Pugh A, bilirrubinas normais e ausência de hipertensão portal).

A quimioterapia sistêmica paliativa pode resultar em benefício clínico (aumento de sobrevida de 2 a 3 meses) e está indicada para pacientes com doença avançada ou metastática e com boa capacidade funcional. Nessa situação o sorafenibe é o medicamento atual mais estudado. Para o tratamento em segunda linha pode ser empregado o regorafenibe, quando os pacientes apresentarem boa capacidade funcional (escores ECOG 0 ou 1) e tiverem apresentado falha terapêutica ao uso de sorafenibe. Os pacientes com capacidade funcional comprometida (escore ECOG 3 ou 4) ou que apresentem grande extensão de doença não devem receber terapia antineoplásica.