Nota Técnica 352328

Data de conclusão: 23/05/2025 09:30:26

Paciente

Idade: 43 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Novo Hamburgo/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 C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 352328

CID: C53 - Neoplasia maligna do colo do útero

Diagnóstico: C53 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: pembrolizumabe 200 mg EV a cada 3 semanas por até 35 ciclos

Posologia: pembrolizumabe 200 mg EV a cada 3 semanas por até 35 ciclos

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: 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 [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 (PDL-1) que progrediu durante a quimioterapia [5,6]. Nesse estudo, 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 PDL-1 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; hazard ratio (HR) 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 PDL-1 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; hazard ratio, 0,58; IC 95% de 0,44 a 0,77; P<0,001). A porcentagem de pacientes que estavam vivos sem progressão da doença aos 12 meses favoreceu o pembrolizumabe em todas as populações [5].
Em um acompanhamento mais longo, com uma mediana de 39 meses, a adição de pembrolizumabe à quimioterapia melhorou a mediana da sobrevida global no grupo geral (26,4 versus 16,8 meses (HR para morte 0,63 [IC 95% de 0,52 a 0.77]), entre aqueles com pontuação positiva combinada de PDL-1 de 1 ou mais (28,6 versus 16,5 meses (HR 0,60 [IC 95% 0,49 a 0,74])) e entre aqueles com pontuação positiva combinada de PDL-1 de 10 ou mais (29,6 versus 17,4 meses (HR 0,58 [IC95% 0,44 a 0,78]) [7].
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].
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4ML 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 100mg do produto em 4mL de solução (25mg/mL) para administração intravenosa. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em março de 2025, 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 [8].
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 [9].
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade em cenário nacional

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento na sobrevida global de aproximadamente 12 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: O câncer de colo de útero recidivado é uma doença grave e de prognóstico restrito e os tratamentos instituídos para essa condição têm caráter paliativo e visam aumentar o tempo e a qualidade de vida dos pacientes por ela acometidos. Existem evidências de boa qualidade metodológica que comprovam que o pembrolizumabe aumenta a sobrevida global da doença em relação ao tratamento padrão.
Entretanto, 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.
Por fim, 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 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. [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude
2. Bevacizumabe para o Tratamento de Câncer de Colo de Útero Persistente, Recorrente ou Metastático. [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); 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 [Internet]. 2019. Disponível em: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf
4. Merative Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Merative Healthcare Solutions/EBSCO Information Services. Pembrolizumab [Internet]. Disponível em: https://www.dynamed.com
5. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med. 11 de novembro de 2021;385(20):1856–67.
6. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de junho de 2019;37(17):1470–8.
7. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de dezembro de 2023;41(36):5505–11.
8. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Reimbursement Recommendation Pembrolizumab (Keytruda). December 2022, Volume 2, issue 12. [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0292%20Keytruda%20Cervical%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20(With%20Redactions)_Final.pdf
9. National Institute for Health and Care. Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. Technology appraisal guidance [TA939] [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta939/chapter/1-Recommendations

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, ATESTMED4, Página 1), a parte autora, com 41 anos de idade, possui diagnóstico de câncer de colo de útero, EC IV. Realizou histerectomia em 2013, quando iniciou acompanhamento oncológico, e ressecação inguinal em novembro de 2023, com anatomopatológico comprovando histologicamente recidiva da doença. Quanto ao tratamento, realizou quimioterapia de indução (5-fluorouracil e cisplatina por 3 ciclos, sendo o primeiro em janeiro de 2023) seguido por radioterapia (realizada de março a abril de 2024). Em setembro de 2024, realizou linfadenectomia de lesão de pele com anatomopatológico confirmando nova recidiva da doença. Iniciou, então, quimioterapia paliativa com carboplatina associada à paclitaxel em novembro de 2024. Apresenta expressão do biomarcador PDL-1 calculada por combined positive score (CPS) = 80% (Evento 1, EXMMED9, Página 1). Nessa situação, pleiteia tratamento com pembrolizumabe a ser associado a quimioterapia com cisplatina e paclitaxel.
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].