Nota Técnica 353007

Data de conclusão: 24/05/2025 12:22:54

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 353007-A

CID: C53.9 - Neoplasia maligna do colo do útero, não especificado

Diagnóstico: Neoplasia maligna do colo do útero não especificado

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: BEVACIZUMABE

Via de administração: VO

Posologia: Neoplasia maligna do colo do útero não especificado

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: BEVACIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia citotóxica, sem bevacizumabe.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante que tem a capacidade de se ligar e neutralizar seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), inibindo por sua vez a ligação deste a seus receptores Flt-1 e KDR na superfície das células endoteliais. A ação do medicamento, por meio da neutralização da atividade biológica de VEGF, produz uma redução da vascularização de tumores, o que compromete o crescimento tumoral (2).
O estudo GOG 240 (Gynecologic Oncology Group), ensaio clínico de fase III, randomizado, aberto, conduzido em 164 instituições nos Estados Unidos, Canadá e Espanha, avaliou 452 mulheres com câncer de colo do útero metastático, persistente ou recorrente quanto à efetividade, eficácia e segurança da quimioterapia associada ou não ao bevacizumabe na dose de 15 mg/kg de peso corporal. Foram incluídas no estudo mulheres com diagnóstico de câncer de colo do útero (carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso ou adenocarcinoma) recorrente, metastático ou persistente que não fossem candidatas a terapia curativa com cirurgia e/ou radioterapia, assim como o ECOG performance status apresentado pelas mulheres deveriam apresentar escore de 0 a 1 (de uma uma escala de 0 a 4, em que 0 indica pessoa ativa e 1 indica restrição de atividades extenuantes mas com capacidade de caminhar). Ainda, era necessário que as pacientes apresentassem funções hematológica, renal e hepática adequadas, bem como parâmetros de coagulação sanguínea satisfatórios. As participantes deveriam estar recuperadas de efeitos de cirurgia, radioterapia ou quimioradioterapia, as quais deveriam ter sido realizadas há, no mínimo, seis, três e seis meses, respectivamente, e também não poderiam apresentar infecção que requeresse antibióticos. As participantes foram randomizadas para um dos quatro grupos de intervenção, administrados em intervalos de 21 dias: (i) cisplatina (50 mg/m2 de superfície corporal) + paclitaxel (135 ou 175 mg/m2 de superfície corporal), 114 mulheres; (ii) topotecano (0,75mg/m2 de superfície corporal) + paclitaxel, 111 mulheres; (iii) bevacizumabe (15 mg/Kg) + cisplatina + paclitaxel, 115 mulheres; e (iv) bevacizumabe + topotecano + paclitaxel, 112 mulheres (4).
Os desfechos primários foram a sobrevida global e frequência e gravidade dos eventos adversos relacionados a cada regime. Os desfechos secundários do estudo foram a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta. Foram também avaliados os desfechos de qualidade de vida, dor e neurotoxicidade. A maioria das participantes (72%) apresentava doença recorrente, 17% doença metastática e as demais (11%) doença persistente. Mais de 70% das participantes de todos os grupos já haviam realizado tratamento anterior com cisplatina. Até 36 meses de acompanhamento, a adição de bevacizumabe à quimioterapia foi associada ao aumento da sobrevida globall de 3,7 meses: mediana de 17,0 vs. 13,3 meses com razão de riscos (HR) para morte de 0,71 (IC98% 0,54 a 0,95; P=0,004). Adicionalmente, a taxa de resposta ao tratamento foi mais elevada no grupo de pacientes que usou bevacizumabe (48% vs. 36%, P=0,008). No tocante à ocorrência de eventos adversos, mulheres que utilizaram bevacizumabe apresentaram mais eventos de grau ?2, como hipertensão (25% vs. 2%, P<0,001); fístula gastrointestinal de grau ?3 (3% vs. 0%, P=0,02); fístula no total (6% vs. <1%, P=0,002); neutropenia de grau ?4 (35% vs. 26%, P=0,04), tromboembolismo (8% vs. 1%,

P=0,001) comparadas ao grupo sem o anticorpo monoclonal. Em 36 meses, 97% das pacientes descontinuaram o tratamento, sendo a principal razão a progressão da doença (51% das pacientes que não utilizaram bevacizumabe versus 38% das participantes que utilizaram bevacizumabe). A descontinuação devido a evento adverso foi maior no grupo de pacientes que utilizou bevacizumabe (25% vs. 16%). Do total de pacientes randomizadas (n=452), 390 (91,76%) completaram os questionários de avaliação de qualidade de vida, dor e neurotoxicidade e pelo menos um questionário posterior na avaliação até 36 meses, sendo incluídos nessa análise. Não houve diferença entre as participantes que receberam bevacizumabe daquelas que não receberam quanto a diferenças na escala de qualidade de vida. Também não foi observada diferença entre as participantes que utilizaram e não utilizaram bevacizumabe na chance de experienciar dor e na gravidade da dor. Quantos a diferença entre os grupos na apresentação de menos efeitos neurotóxicos, não houve diferença estatística no resultado do grupo que recebeu bevacizumabe daquele que não recebeu (OR 0,58; IC99% 0,29 a 1,17; P=0,05), assim como quanto à gravidade dos sintomas neurotóxicos, sem diferença entre os grupos (P=0,70) (4).

O estudo que apresentou análise final da fase 3 do GOG 240 avaliou o seguimento dos grupos, e como resultado os grupos de quimioterapia mais bevacizumabe mostraram maior sobrevida global comparado aos grupos de quimioterapia isolada (16,8 meses vs. 13,3 meses, HR 0,77; IC95% 0,62 a 0,95; P=0,007) e a sobrevida livre de progressão foi maior no grupo que recebeu bevacizumabe (mediana, 8,2 vs. 6,0 meses; HR 0,68; IC95% 0,54 a 0,82). Mulheres que não receberam radioterapia anterior tiveram maior sobrevida global em ambos os grupos (24.5 vs. 16,8 meses) (5).

Revisão sistemática com metanálise que teve o objetivo de avaliar os resultados do uso de bevacizumabe adicionalmente a quimioterapia em pacientes com câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático revisou dados de 35 artigos publicados (19 pesquisas) entre 1999 e 2015. No total, foram selecionadas sete revisões sistemáticas, que abrangiam 145 ensaios clínicos. A rede de sobrevida global incluiu 11 braços de tratamento de cinco estudos. Em resumo, este estudo demonstrou que o tratamento com bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel foi superior a paclitaxel + topotecano; cisplatina em monoterapia; cisplatina + topotecano; cisplatina + gencitabina; e cisplatina + paclitaxel. Bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel apresentou a maior probabilidade (0,689) de ser o tratamento mais eficaz. Bevacizumabe + topotecano + paclitaxel foi superior a cisplatina em monoterapia e maior probabilidade de ser o segundo tratamento mais eficaz. A monoterapia com cisplatina apresentou a maior probabilidade (0,667) de ser o tratamento menos eficaz. Esta avaliação tem como limitações principais o pequeno número de estudos incluídos, o que não permitiu análises de sensibilidade, e o fato de boa parte dos estudos apresentarem alto risco de viés de desempenho e viés de detecção por não terem cegamento como estratégia da pesquisa clínica (6).

Revisão sistemática do grupo Cochrane, publicada em 2021, avaliou os benefícios e malefícios do uso de inibidores VEGF no manejo de pacientes com câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático. A pesquisa incluiu estudos clínicos e resumos de encontros científicos publicados até maio de 2020. No total, foram incluídos 4 ensaios clínicos randomizados, totalizando 808 pacientes. O único estudo clínico para o uso bevacizumabe foi o já referenciado GOG 240 (4). Os autores dessa revisão sistemática concluíram que o bevacizumabe mais quimioterapia pode resultar em menor risco de morte em comparação à quimioterapia sem bevacizumabe (HR 0,77; IC95% 0,62 a 0,95). No entanto, há uma maior probabilidade de desenvolvimento de efeitos adversos específicos no uso do bevacizumabe comparados ao uso apenas de quimioterapia, incluindo perfurações gastrointestinais ou fístulas (razão de risco (RR) 18,00; IC95% 2,42 a 133,67); eventos tromboembólicos graves (RR 4,5;

IC95% 1,55 a 13,08); e hipertensão (RR 13,75; IC95% 5,07 a 37,29). Também pode haver uma maior incidência de hemorragia grave (RR 5,00; IC95% 1,11 a 22,56). Ademais, a incidência de eventos adversos graves é provavelmente maior (RR 1,44; IC95% 1,16 a 1,79). Ainda nesta revisão, os autores avaliaram a custo efetividade, descrevendo relação custo-efetividade incremental de US$ 295.164,00 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). A conclusão dos autores é que há incerteza dos benefícios do uso de bevacizumabe e que o uso do medicamento provavelmente aumenta os eventos adversos específicos (perfurações gastrointestinais ou fístulas, eventos tromboembólicos, hipertensão) e eventos adversos graves (7).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
BEVACIZUMABE	25 MG/ML SOL46 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML		R$ 2.069,36	R$ 95.190,56

* 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 bevacizumabe é produzido na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 400 mg (25 mg/mL com 16mL) e de 100 mg (25 mg/mL com 4mL). Após consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi produzida a tabela acima.

O relatório elaborado pela CONITEC, que avaliou o uso da tecnologia pleiteada para o tratamento do câncer de colo de útero, descreveu uma avaliação econômica, com análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS, apresentada pelo demandante (2). Os tratamentos comparados foram bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel e cisplatina em monoterapia. O horizonte temporal foi de 15 anos. Os resultados de sobrevida foram extraídos do estudo de bevacizumabe incluído no parecer técnico científico (PTC) e de um estudo que comparou cisplatina em monoterapia a cisplatina + paclitaxel em pacientes com ECOG de até 2. O preço proposto para a aquisição central pelo Ministério da Saúde de um frasco de 400 mg de bevacizumabe foi de R$ 3.007,81. O valor de aquisição de 1.335,64 mg por ciclo e frasco compartilhado sem perda (R$ 10.614,89) foi somado ao valor do procedimento 03.04.02.018-4 (quimioterapia paliativa do câncer de colo ou do corpo do útero, R$ 571,50) e do procedimento 03.04.05.030-0 (aplicação de quimioterápico biológico para câncer de mama, R$ 34,10). Foram considerados custos com o manejo de eventos adversos e acompanhamento médico. Após 15 anos, a razão de custo-efetividade incremental foi de R$ 44.529,00 por ano de vida ganho. Foram limitações que superestimaram o resultado de bevacizumabe a escolha de comparador com pior resultado (primeira linha de tratamento consiste da associação de paclitaxel + cisplatina ou carboplatina), a utilização de horizonte temporal não adequado e a consideração de compartilhamento de dose sem perda. Considerando o resultado apresentado pelo

demandante como o cenário de benefício máximo, foi estimado o valor máximo a ser acrescido ao valor do procedimento 03.04.02.018-4. Os benefícios em anos de vida ganhos de ambos os tratamentos foram divididos por 15, para obter o benefício em um ano, e depois por 12 para obter o benefício por mês. O benefício mensal com cisplatina monoterapia atualmente corresponde ao valor pago pelo procedimento, R$ 571,50. Para alcançar o potencial benefício proposto pela adição de bevacizumabe o valor a ser acrescido seria de R$ 662,82 (valor total de R$ 1.235,18).
Frente aos resultados apresentados, a CONITEC ponderou que o SUS fornece o tratamento de primeira linha para as pacientes e que o acréscimo de benefício em anos de vida ganhos (incremento mediano de 3,5 meses de sobrevida em relação à primeira linha de tratamento) com bevacizumabe equivaleria ao acréscimo de R$ 662,82 ao valor do procedimento existente. Este valor contrasta com o valor proposto pelo demandante de em média R$ 10.614,89 (1.335,64 mg por ciclo, R$ 3.007,80 por cada frasco de 400 mg de Avastin®). Como deliberação final, a partir do relatório apresentado, a comissão por unanimidade não recomendou a incorporação do bevacizumabe para o tratamento de câncer de colo de útero persistente, recorrente ou metastático.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incremento mediano de sobrevida global de 3,5 meses (16,8 meses vs. 13,3 meses) e de 2,2 meses de sobrevida livre de progressão (8,2 vs. 6,0 meses) no tratamento, quando comparada a adição de bevacizumabe à quimioterapia isolada já disponível no Sistema Único de Saúde.

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

Conclusão

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso do bevacizumabe adicional a quimioterapia disponível no SUS para o tratamento de câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático está possivelmente associado a um aumento marginal na sobrevida global (cerca de 4 meses) e de sobrevida livre de progressão (cerca de 2 meses), sem impacto na qualidade de vida das pacientes e com maior probabilidade de desenvolvimentos de efeitos adversos específicos (perfurações gastrointestinais ou fístulas, eventos tromboembólicos, hipertensão). No entanto as evidências são limitadas e pouco robustas, visto que as informações clínicas da tecnologia pleiteada são derivadas de um único estudo, que incluiu paciente com ECOG entre 0 e 1 sem outras comorbidades importantes.
Além deste benefício modesto, o fármaco pleiteado apresenta 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. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, e emitiu parecer 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.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 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
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
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
Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43.
Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) Lancet. 2017;390:1654–1663.
Rosen VM, Guerra I, McCormack M, et al. Systematic review and network meta-analysis of bevacizumab plus first-line topotecan-paclitaxel or cisplatin-paclitaxel versus non-bevacizumab-containing therapies in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017;27:1237–1246.
Chuai Y, Rizzuto I, Zhang X, Li Y, Dai G, Otter SJ, Bharathan R, Stewart A, Wang A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting therapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 4;3:CD013348.

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 - ATESTMED5) descrevendo ser portadora de neoplasia maligna de colo do útero. Realizou radioterapia e fez uso de cisplatina em julho de 2024, inicialmente com importante resposta clínica local. Em janeiro de 2025, apresentou progressão de doença com surgimento de metástases pulmonares, iniciando uso de carboplatina e paclitaxel. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com bevacizumabe e pembrolizumabe a serem associados à quimioterapia já em uso. Esta nota técnica versará sobre o uso de bevacizumabe no tratamento de neoplasia de colo de útero.
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, a terapia paliativa também é citada como opção neste documento (3).

Tecnologia 353007-B

CID: C53.9 - Neoplasia maligna do colo do útero, não especificado

Diagnóstico: Neoplasia maligna do colo do útero não especificado

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: IV

Posologia: pembrolizumabe solução injetável, frasco de 100 mg, continuado. Aplicar 200 mg intravenoso a cada 21 dias.

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: 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: aumento na sobrevida global de aproximadamente 12 meses em relação ao tratamento padrão com quimioterapia com ou sem adição de bevacizumabe.

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: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATESTMED5) descrevendo ser portadora de neoplasia maligna de colo do útero. Realizou radioterapia e fez

uso de cisplatina em julho de 2024, inicialmente com importante resposta clínica local. Em janeiro de 2025, apresentou progressão de doença com surgimento de metástases pulmonares, iniciando uso de carboplatina e paclitaxel. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com bevacizumabe e pembrolizumabe a serem associados à quimioterapia já em uso. Esta nota técnica versará sobre o uso de pembrolizumabe no tratamento de neoplasia de colo uterino.

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].