Nota Técnica 380754

Data de conclusão: 25/07/2025 08:54:50

Paciente

Idade: 66 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Uruguaiana/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 380754

CID: C54 - Neoplasia maligna do corpo do útero

Diagnóstico: C54 Neoplasia maligna do corpo 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 25 mg/ ml (4 ml), 2 frascos. Aplicar 200 mg, EV, em

clínica de oncologia, a cada 21 d

Posologia: Pembrolizumabe 25 mg/ ml (4 ml), 2 frascos. Aplicar 200 mg, EV, em clínica de oncologia, a cada 21 dias, por 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: 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 lenvatinibe é um inibidor multiquinase (MKI) que tem ação inibitória sobre VEGF, FGFR 1–4, PDGFRa, RET e KIT. Como resultado deste mecanismo de ação há diminuição da migração e proliferação das células endoteliais vasculares e apoptose das células endoteliais vasculares, sendo considerado um fármaco antiangiogênico (5).
O tratamento do câncer de endométrio avançado e já tratado com pelo menos um regime de quimioterapia à base de platina com lenvatinibe e pembrolizumabe foi avaliado em um estudo de fase 3, que randomizou pacientes nessa situação clínica para receber lenvatinibe em combinação com pembrolizumabe (n = 411) ou quimioterapia de escolha do médico assistente (doxorrubicina ou paclitaxel) (n = 416) (6). Os dois desfechos primários foram sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG). A mediana de SLP foi maior com lenvatinibe mais pembrolizumabe do que com quimioterapia (7,2 vs. 3,8 meses, taxa de risco, 0,56, IC de 95% de 0,47 a 0,66; P<0.001)). A sobrevida global mediana foi maior com lenvatinibe mais pembrolizumabe do que com quimioterapia (geral: 18,3 vs. 11,4 meses; taxa de risco, 0,62; IC 95%, 0,51 a 0,75). Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 88,9% dos pacientes que receberam lenvatinibe mais pembrolizumabe e em 72,7% daqueles que receberam quimioterapia.
Em publicação posterior foram relatados resultados de SG após mediana de acompanhamento de aproximadamente 15 meses (7). Nesse período o tratamento combinado com lenvatinibe e pembrolizumave mantiveram seu resultado superior em relação ao tratamento de escolha do médico assistente em termos de SG (população pMMR HR, 0,70; IC 95% de 0,58 a 0,83; população geral HR, 0,65; IC de 95% de 0,55 a 0,77) e PFS (população pMMR HR, 0,60; IC de 95% de 0,50 a 0,72; HR de todos os participantes, 0,56; IC de 95% de 0,48 a 0,66) e taxa de resposta objetiva (população pMMR, 32,4% vs. 15,1%; todos os participantes, 33,8% vs. 14,7%) versus quimioterapia.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML36 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.804,47	R$ 568.960,92
Lenvatinibe	10 MG CAP DURA24 CT BL AL AL X 30		R$ 5.777,85	R$ 138.668,40
Total:	R$ 707.629,32			

* 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 em 4 mL de solução (25 mg/mL) para administração intravenosa. Já o lenvatinibe está disponível na forma de cápsulas de 4 mg ou 10 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em junho de 2025, e à prescrição médica construímos a tabela acima para um ano de tratamento.
Não existe estudo de custo-efetividade avaliando o tratamento paliativo do câncer de endométrio com pembrolizumabe e lenvatinibe para o cenário nacional.
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do sistema de saúde britânico, concluiu que a combinação pembrolizumabe e lenvatinibe foi eficaz em aumentar a sobrevida global de pacientes com câncer de endométrio avançado que já haviam progredido a uma linha de tratamento com quimioterapia à base de platina (8). Somente após acordo comercial sigiloso, a combinação apresentou razão incremental de custo-efetividade (RCEI) que permitiu sua incorporação.
O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review - pCODR - Expert Review Committee - pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), também avaliou o tratamento combinado com lenvatinibe e pembrolizumabe para a mesma situação clínica (9). O comitê recomendou o uso dessa combinação de medicamentos apenas se o fabricante os fornecesse com desconto, já que evidências econômicas apontam que mesmo com uma redução de 100% do seu preço sua custo-efetividade estaria acima do limiar de pagamento para esse sistema de saúde.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida livre de progressão de 2,8 meses e aumento de sobrevida global de aproximadamente 6,9 meses em relação ao tratamento com quimioterapia.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, existe um único estudo demonstrando que o tratamento com a combinação pembrolizumabe e lenvatinibe para o tratamento de pacientes com câncer endometrial avançado ou metastático que progrediu ao tratamento com quimioterapia à base de platina está associado a aumento de sobrevida global. Tal benefício está estimado em 7 meses na comparação com quimioterapia paliativa.

Adicionalmente, o fármaco pleiteado apresenta um 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 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 dessa combinação de fármacos em seus sistemas apenas após acordo de redução significativa 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 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. 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. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 9823820, Lenvatinib [Internet]. [citado 8 de junho de 2021]. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9823820

6. 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.

7. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Monk BJ, Mackay H, Santin AD, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer:

Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de junho de 2023;41(16):2904–10.

8. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with lenvatinib for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta904

9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda in combination with lenvatinib for the treatment of adult patients with advanced endometrial carcinoma [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.cadth.ca/pembrolizumab-and-lenvatinib-0

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, trata-se de paciente com diagnóstico de câncer de endométrio, estádio clínico IV, com classificação T3N2M1, indicando um câncer avançado, com comprometimento de linfonodos regionais e metástase (não descrito local de metástase no laudo). Realizou histerectomia e ooforectomia em julho de 2022, seguido por quatro ciclos de quimioterapia com carboplatina e paclitaxel de dezembro de 2022 a fevereiro de 2023. Entre setembro de 2024 e março de 2025 realizou tratamento quimioterápico com o mesmo esquema anterior por 12 ciclos e foi interrompido devido a toxicidade e progressão da doença. A partir de maio de 2025 iniciou tratamento com doxorrubicina, em uso no momento (Evento 1, LAUDO8). Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe e lenvatinibe.
O câncer de endométrio é o segundo câncer ginecológico mais comum em países em desenvolvimento (perde apenas para o câncer de colo de útero) e o mais comum 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 grau 1 ou 2 são classificados como tipo I e são os mais comuns (representando 80% de todos estes cânceres), apresentando prognóstico favorável. Já os tumores endometrióides de grau 3, os de tipo histológico seroso, escamoso, de células claras, indiferenciado, entre outros, são classificados como tipo II 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 como apresentação clínica 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).