Nota Técnica 385225

Data de conclusão: 05/08/2025 09:31:47

Paciente

Idade: 48 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Camaquã/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 385225

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: neoplasia maligna do cólon (C18)

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: EV

Posologia: pembrolizumabe 200mg, contínuo. Aplicar 200mg, EV, 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: 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.
Um estudo avaliou o uso de pembrolizumabe em pacientes com câncer de cólon metastático refratário ao tratamento (7). Três coortes foram avaliadas no estudo: a coorte A incluiu pacientes com adenocarcinomas colorretais com deficiência das proteínas de reparo de incompatibilidade, a coorte B incluiu pacientes com adenocarcinomas colorretais proficientes em reparo de incompatibilidade e a coorte C incluiu pacientes com outros tipos de cânceres além do colorretal com deficiência de reparo de incompatibilidade. Entre os pacientes com cânceres com instabilidade de microssatélite, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de apenas 2,2 meses (IC 95% de 1,4 a 2,8) e a mediana de sobrevida global foi de 5,0 meses (IC 95% de 3,0 para não estimável). A magnitude das taxas de risco para progressão da doença ou morte (taxa de risco, 0,04; IC 95% de 0,01 a 0,21; P<0,001) e para morte (taxa de risco, 0,18; IC 95% de 0,03 a 1,01; P=0,05), os efeitos do pembrolizumabe entre tumores com e sem instabilidade de microssatélite foi mantido após ajuste para essa potencial diferença. Os eventos adversos com o uso do pembrolizumabe incluíram erupção cutânea ou prurido (24%); tireoidite, hipotireoidismo ou hipofisite (10%); e pancreatite assintomática (15%).
Posteriormente pembrolizumabe foi avaliado especificamente na população portadora de adenocarcinoma colorretal, metastático ou irressecável, deficiente para as proteínas do “mismatch repair” (MMRdef), que já haviam sido submetidos à ao menos 1 linha de quimioterapia, em um estudo de fase 2 nomeado KEYNOTE-164. Foram incluídos 124 pacientes, divididos entre duas coortes, uma com apenas uma linha prévia de tratamento (A), e a outra com duas linhas prévias ou mais (B). Com um acompanhamento mediano foi de 62,2 meses e 54,4 meses, respectivamente. A taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 32,8% (IC 95%, 21,3%–46,0%) na coorte A e 34,9% (IC 95%, 23,3%–48,0%) na coorte B. A duração mediana da resposta (DOR) não foi alcançada (NR) em nenhuma das coortes. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 2,3 meses (IC 95%, 2,1–8,1) na coorte A e 4,1 meses (IC 95%, 2,1–18,9) na coorte B. A sobrevida global (SG) mediana foi de 31,4 meses (IC 95%, 21,4–58,0) na coorte A e 47,0 meses (IC 95%, 19,2–NR) na coorte B. (9)
Quanto a estudos de fase III, o KEYNOTE-177 avaliou o Pembrolizumab em um cenário distinto, apesar de população semelhante. Recrutou também pacientes com câncer colorretal metastático ou irressecável, MMRdef, em cenário de primeira linha de tratamento. Foram randomizados para quimioterapia à escolha do investigador, ou Pembrolizumab. No momento da progressão de doença, os pacientes do grupo quimioterapia Com um acompanhamento mediano de 73.3 meses, no total, 307 pacientes foram designados para receber pembrolizumabe (n = 153) ou quimioterapia (n = 154). A sobrevida global (SG) mediana foi de 77,5 meses com pembrolizumabe versus 36,7 meses com quimioterapia (HR 0,73; IC 95%: 0,53–0,99); as taxas de SG em 5 anos foram de 54,8% versus 44,2%. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 16,5 meses com pembrolizumabe e 8,2 meses com quimioterapia (HR 0,60; IC 95%: 0,45–0,79).A duração mediana da resposta foi de 75,4 meses com pembrolizumabe versus 10,6 meses com quimioterapia. (10)

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

* 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 e comercializado com o nome Keytruda® em frascos-ampola contendo 100 mg do produto para administração intravenosa. Em consulta à lista da CMED disponível no site da ANVISA em junho de 2025 e dados da prescrição médica foi elaborada a tabela acima estimando os custos anuais desse tratamento.

Não foram encontrados estudos que avaliem a custo-efetividade do pembrolizumabe no tratamento em segunda linha do câncer de cólon metastático no cenário nacional.

Em relatório preliminar, a CONITEC avaliou o uso de pembrolizumabe em primeira linha no tratamento do CCR. Em comparação com esquemas quimioterápicos disponíveis na rede pública, o pembrolizumabe levou a um custo incremental de R$ 482.677,00 e uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 466.799,00 por QALY. Concluiu-se que o tratamento, embora eficaz em termos de sobrevida livre de progressão, não é custo-efetivo. A agência emitiu parecer preliminar desfavorável à incorporação (6).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendou o reembolso do pembrolizumabe em pacientes com CCR, porém para o cenário de primeira linha e para pacientes com instabilidade de microssatélite somente mediante acordo confidencial e com o limite de 2 anos para o tratamento (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Sobrevida livre de progressão de cerca de 2,2 meses e sobrevida global de aproximadamente 31,4 a 47 meses, apesar da ausência de grupo controle.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Pembrolizumabe é um tratamento ativo para pacientes portadores de câncer colorretal metastático ou irressecável com deficiência de proteínas do mismatch repair, principalmente quando utilizado em primeira linha, conforme o estudo de fase III Keynote -177.

No entanto, as evidências científicas que corroboram o uso de Pembrolizumab em pacientes portadores de câncer colorretal metastático em segunda linha de tratamento são compostas majoritariamente de estudos de fase dois e sem grupo controle, dificultando a real análise de eficácia no cenário em questão.
Além disso, o fármaco pleiteado apresenta potencialmente 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. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço, por tempo restrito a dois anos e para o cenário de primeira linha de tratamento. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) realizou avaliação do pembrolizumabe, porém igualmente para o cenário de primeira linha, onde esse medicamento apresenta magnitude de efeito muito maior. Mesmo assim, para esse cenário o parecer final foi de não incorporação, principalmente devido ao alto impacto orçamentário relacionado à proposta de incorporação do medicamento.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e com elevado impacto em mortalidade, no entanto; frente ao perfil de custo-efetividade desfavorável já descrito pela CONITEC; e ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada, 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) [Internet]. 2019. Câncer de intestino - versão para Profissionais de Saúde. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude
2. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono-or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No. 150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. 2013;
3. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Em: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library; 2007.
4. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. [Internet]. 2014. Report No.: Portaria n. 958, de 26 de setembro de 2014. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_colorretal__26092014.pdf
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. 2021 [citado 25 de junho de 2025]. Incorporação de nova indicação medicamento Keytruda. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/keytruda-r-pembrolizumabe-nova-indicacao
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pembrolizumabe em primeira linha de tratamento em indivíduos com câncer de cólon ou reto metastático [Internet]. 2023 set [citado 25 de junho de 2025]. Report No.: 863. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_863_pembrolizumabe_cancer_colon_reto.pdf

7. 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.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 [citado 25 de junho de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/TA709
9. Le DT, Diaz LA Jr, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil BH, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Élez E, Al-Batran SE, Boland PM, Cui Y, Leconte P, Marinello P, André T. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. Eur J Cancer. 2023 Jun;186:185-195. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.016. Epub 2023 Feb 24. PMID: 37141828.
10. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, Smith D, Garcia-Carbonero R, Alcaide-Garcia J, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Le DT, Yoshino T, Zuo Y, Fogelman D, Adelberg D, Diaz LA. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. Ann Oncol. 2025 Mar;36(3):277-284. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.012. Epub 2024 Dec 2. PMID: 39631622.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentos médicos apresentados pela parte (Evento 1, LAUDO7, Página 1), trata-se de paciente de 47 anos, com diagnóstico de adenocarcinoma de retossigmóide com metástases. Em julho de 2024, foi submetida à cirurgia de retossigmoidectomia e histerectomia radical com anexectomia bilateral. Iniciou em seguida quimioterapia adjuvante com capecitabina + oxaliplatina por 3 ciclos. Em novembro de 2024, em vigência de quimioterapia adjuvante apresentou recidiva de doença óssea e na anastomose. Iniciou em dezembro de 2024 quimioterapia paliativa (5 fluorouracil + leucovorin + irinotecano) quando desenvolveu quadro de toxicidade grave com necessidade de internação por neutropenia febril, secundária a pielonefrite aguda, desidratação e distúrbios hidroeletrolíticos. Em imuno-histoquímica apresenta instabilidade de microssatélites (dMMR/MSI-H). Encontra-se ativa, porém com alguma limitação funcional (ECOG 1), e apresenta como comorbidade epilepsia. Faz uso de ácido valproico, sinvastatina e fluoxetina. Exame imuno-histoquímico (Evento 1, EXMMED10, Página 1) evidencia perfil compatível com deficiência no reparo de proteínas (dMMR); carcinoma do tipo microssatélite instável (MSHI-H). Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo em segunda linha com pembrolizumabe.
O adenocarcinoma colorretal (CCR) é uma neoplasia de intestino comum no Brasil (1). Eventualmente, as células cancerígenas podem espalhar-se para linfonodos locais e, a seguir, alcançar outros órgãos do corpo, caracterizando o CCR metastático. Os pulmões e o fígado estão entre os locais mais comumente afetados por metástases do CCR (2). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (3). A sobrevida de pacientes com CCR metastático, em cinco anos, é inferior a 7% (2).
Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do CCR, para pacientes com CCR metastático está indicada a quimioterapia paliativa. Para tal, sugerem-se esquemas

terape?uticos baseados em fluoropirimidina, associada ou na?o a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe (4). Os pacientes com Câncer Colorretal (CCR) metastático com instabilidade de microssatélites representam uma população de pacientes na qual a doença tem características distintas, condicionada por alta carga de mutação e neoantígenos específicos mediados por MSI e deficiências em reparo do DNA, apresentando-se mais frequentemente com tumores múltiplos e em idade abaixo de 50 anos (5).