# Nota Técnica 402961

Data de conclusão: 12/09/2025 11:56:39

## 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 402961

**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 200 mg, por via endovenosa, a cada 21 dias, por 6 meses (8 aplicações).

**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 PD-L1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral (7).
Um estudo avaliou o uso de pembrolizumabe em pacientes com câncer de cólon metastático refratário ao tratamento (8). 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%).
O estudo de fase II KEYNOTE-164 (9), avaliou a eficácia e segurança do pembrolizumabe em pacientes com câncer colorretal avançado ou metastático com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência no sistema de reparo de DNA (dMMR), previamente tratados com uma ou mais linhas de quimioterapia. O estudo foi conduzido em dois coortes: o coorte A incluiu pacientes que haviam recebido duas ou mais linhas de tratamento, enquanto o coorte B incluiu aqueles com uma ou mais linhas. Os 124 pacientes receberam pembrolizumabe 200 mg por via intravenosa a cada três semanas. Após um seguimento mediano de 62,2 meses no coorte A e 54,4 meses no coorte B, os resultados mostraram taxas de resposta objetiva (ORR) de 32,8% (IC 95%, 21,3%–46,0%) e 34,9% (IC 95%, 23,3%–48,0%), respectivamente, com duração de resposta mediana não alcançada em ambos os grupos, indicando respostas sustentadas. A mediana da sobrevida livre de progressão (PFS) foi de 2,3 meses (IC 95%, 2,1–8,1) no coorte A e 4,1 meses (IC 95%, 2,1–18,9) no coorte B, enquanto a mediana da sobrevida global (OS) alcançou 31,4 meses (IC 95%, 21,4–58,0) e 47,0 meses (IC 95%, 19,2–NR), respectivamente. O perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores, sem identificação de novos eventos adversos significativos. Além disso, nove pacientes que haviam interrompido o tratamento após resposta inicial foram retratados com pembrolizumabe, dos quais dois apresentaram nova resposta parcial.
Um estudo de fase III, KEYNOTE-177, avaliou o pembrolizumabe em um cenário distinto, apesar de população semelhante. Foram incluídos 307 pacientes com câncer colorretal metastático ou irressecável, MMRdef, em cenário de primeira linha de tratamento - diferente do caso em tela. Estes foram randomizados para receber pembrolizumabe na dose de 200 mg a cada 3 semanas ou quimioterapia (terapia baseada em 5-fluorouracil com ou sem bevacizumabe ou cetuximabe) a cada 2 semanas (10). Os dois desfechos primários foram sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Após um acompanhamento médio de 32,4

meses, o pembrolizumabe foi superior à quimioterapia em relação à sobrevida livre de progressão (mediana, 16,5 vs. 8,2 meses; razão de risco de 0,60; intervalo de confiança de 95% [IC95%] de 0,45 a 0,80; P=0,0002). O tempo de sobrevida global não foi diferente entre os grupos: 13,7 meses vs. 10,8 meses; 56 pacientes no grupo com pembrolizumabe e 69 no grupo com quimioterapia morreram. Resposta geral (resposta completa ou parcial), avaliada pelo RECIST (critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos) foi observada em 43,8% dos pacientes no grupo de pembrolizumabe e 33,1% no grupo de quimioterapia.

| Item | Descrição | Quantidade | Valor unitário | Valor Total |
|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumabe | 100 MG/ 4 ML16 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML | | R$ 15.804,47 | R$ 252.871,52 |

* 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 setembro de 2025, e considerando os dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima, que estima os custos referentes a 6 meses de 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, 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 desfavorável à incorporação (6).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendou o reembolso do pembrolizumabe em pacientes com CCR, após terapia combinada com fluoropirimidina, que apresentem alta instabilidade de microssatélites ou deficiência no sistema de reparo de DNA, apenas se não forem elegíveis para o uso de nivolumabe em combinação com ipilimumabe. A recomendação está condicionada a acordo confidencial e ao limite de 2 anos de tratamento (11). Ainda, destacou-se que o tratamento de segunda linha, na maioria dos casos, é composto por nivolumabe e ipilimumabe. Para os pacientes que não podem receber essa combinação, a quimioterapia permanece como opção de tratamento de segunda e terceira linha. O pembrolizumabe foi incluído como uma opção de segunda linha com base na opinião de especialistas clínicos, uma vez que não há evidências comparativas disponíveis que avaliem sua eficácia frente a outras terapias.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Como terapia de segunda linha, o

benefício em relação à quimioterapia é indeterminado, visto que as evidências disponíveis são provenientes de estudos sem grupo comparador.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. Não há estudos de fase III que avaliem o uso de pembrolizumabe como tratamento de segunda linha para câncer de cólon metastático com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência no sistema de reparo de DNA (dMMR). As evidências disponíveis derivam apenas de estudos de fase II, o que limita a robustez dos dados quanto à eficácia e segurança do pembrolizumabe, especialmente em comparação com outros tratamentos, como a quimioterapia.
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. Agência de avaliação de tecnologias do Reino Unido recomendou a incorporação do fármaco em seu sistema apenas após acordo de redução de preço e por tempo restrito a dois anos. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) realizou avaliação desse tratamento, porém 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. 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.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave, no entanto, frente a ausência de estudos comparados; ao perfil de custo-efetividade desfavorável; e ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.
Sobre eventual efeito da interrupção do tratamento restam incertezas clínicas. Não há evidências sobre tais efeitos. Tampouco identificamos necessidade de suspensão gradual. O principal risco com a suspensão do tratamento é o de progressão da doença, risco este que também pode ocorrer na vigência do tratamento, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que qualquer melhora clínica observada seja inequivocamente causada pelo tratamento.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do**

**CFM?** Não

**Referências bibliográficas:**


1. Câncer de intestino - versão para Profissionais de Saúde [Internet]. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude(2)

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. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library; 2007.

4. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. 2014. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf

5. Incorporação de nova indicação medicamento Keytruda. Anvisa 2021. Disponível em: ??https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/keytruda-r-pembrolizumabe-nova-indicacao

6. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Pembrolizumabe em primeira linha de tratamento em indivíduos com câncer de cólon ou reto metastático. Dezembro de 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_863_pembrolizumabe_cancer_colon_reto.pdf

7. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. outubro de 2020;21(10):1353–65.

8. Le DT et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255; PMCID: PMC4481136.

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.

11. Pembrolizumab for previously treated endometrial, biliary, colorectal, gastric or small intestine cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. TA914. https://www.nice.org.uk/guidance/ta914/chapter/1-Recommendations

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Conforme laudo médico (Evento 11, LAUDO3, Página 1), datado de 18 de agosto de 2025, trata-se de paciente portadora de adenocarcinoma de reto sigmoide (CID-10: C18). O diagnóstico foi realizado em julho de 2024, por exame anatomopatológico, após tratamento cirúrgico com retossigmoidectomia associada a histerectomia radical e anexectomia bilateral. A paciente realizou quimioterapia adjuvante com capecitabina associada a oxaliplatina por três ciclos (03/10/2024 a 15/11/2024). Em novembro de 2024, durante a vigência da quimioterapia adjuvante, apresentou recidiva da doença óssea e na anastomose. Em dezembro de 2024, iniciou quimioterapia paliativa com 5-fluorouracil, leucovorin e irinotecano, porém realizou apenas um ciclo, evoluindo com toxicidade grave que demandou internação por neutropenia febril, secundária a pielonefrite aguda e desidratação, com distúrbios hidroeletrolíticos. No estudo imuno-histoquímico foi evidenciada instabilidade de microssatélites (dMMR/MSI-H). Considerando a recidiva em vigência da oxaliplatina e a toxicidade grave associada ao irinotecano, não havia indicação de continuidade de quimioterapia citotóxica convencional. Assim, foi indicada imunoterapia com pembrolizumabe em caráter paliativo, iniciada com a utilização de recursos próprios em fevereiro de 2025. Em tomografia de reavaliação sistêmica realizada em 20/06/2025, observou-se redução da lesão nodular em reto, bexiga e ureter esquerdo, atualmente medindo 1,7 × 1,1 cm (anteriormente 2,7 × 2,2 cm), além de normalização do marcador CEA para 169,8. O laudo comparativo de fevereiro a julho de 2025 evidenciou benefício clínico, com melhora da dor e recuperação funcional, permitindo que voltasse a deambular. Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe por 6 meses.
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).