Nota Técnica 439949

Data de conclusão: 03/12/2025 06:33:54

Paciente

Idade: 56 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Cruz do Sul/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 439949

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 25 mg/ml, ampola com 100 mg, 2 ampolas por ciclo. Aplicar 2 ampolas, endovenosas, a cada 3 semanas por tempo indeterminado (até progressão de doença ou toxicidade inaceitável).

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 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 novembro 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 quarta 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 (RCEI) de R$ 466.799,00 por anos de vida ajustados pela qualidade (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), do Reino Unido, 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. Não há informações específicas de quarta linha

de tratamento.
A agência Canada's Drug Agency (CDA-AMC) recomendou o reembolso condicionado do pembrolizumabe para pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos MSI-H ou dMMR, com progressão após tratamento prévio e sem opções alternativas satisfatórias. O uso é restrito a pacientes com ECOG 0-1, sem metástases cerebrais ativas e sem uso prévio de imunoterápicos anti–PD-1, anti–PD-L1 ou anti–PD-L2. O comitê estimou uma RCEI de aproximadamente $ 32.001 por QALY. Contudo, a incerteza nas evidências e a falta de dados robustos sobre todos os tipos tumorais geram dúvidas quanto ao real benefício e custo-efetividade. O comitê recomenda a coleta de dados adicionais e redução no preço (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Como terapia de quarta 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 avaliada

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há estudos de fase III que avaliem o uso de pembrolizumabe como tratamento de quarta linha para câncer de cólon metastático com deficiência no sistema de reparo de DNA. 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. A agência canadense recomenda o reembolso do pembrolizumabe apenas em pacientes com tumores sólidos MSI-H ou dMMR irressecáveis ou metastáticos, conforme determinado por um teste validado, após acordo de coleta de dados adicionais e redução de preço. No Brasil, a 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; 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 para o contexto em tela, 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. 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, 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.

9. Le DT, Diaz LA Jr, Kim TW, et al. 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.

10. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. 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.

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

12. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Reimbursement Recommendation Pembrolizumab (Keytruda) [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0377_Keytruda_FINAL_Recommendation.pdf

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, LAUDO9), a parte autora, de 55 anos de idade, possui diagnóstico de neoplasia de cólon (estágio clínico IV), desde janeiro de 2024. Foi submetido à colectomia esquerda em janeiro de 2024. Em maio de 2024, foram identificadas metástases hepáticas e, por isso, iniciou tratamento paliativo em primeira linha com protocolo XELOX (capecitabina e oxaliplatina), de abril de 2024 a janeiro de 2025. Em janeiro de 2025, houve progressão de doença hepática e, então, iniciou tratamento quimioterápico de segunda linha com FOLFIRI (irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorina), de fevereiro de 2025 a maio de 2025, quando teve nova progressão de doença em fígado, peritônio e pulmão (Evento 1, EXMMED12). Desde maio de 2025, passou a utilizar o esquema FOLFOX (oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina - Evento 1, ATESTMED10), no entanto, apresentou nova progressão de doença em setembro de 2025 (Evento 1, ATESTMED11 e EXMMED12). Em abril de 2024, foi realizada a imunohistoquímica (não anexada ao processo) que evidenciou deficiência no sistema de reparo de DNA. Neste contexto, pleiteia o tratamento paliativo com pembrolizumabe como quarta linha de tratamento paliativo.
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).