

Nota Técnica 72074

Data de conclusão: 11/04/2022 13:38:24

Paciente

Idade: 49 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 72074

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo anatomopatológico e imunoistoquímica para avaliação de instabilidade de microssatélite

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 25mg/mL, aplicar 200mg IV a cada 3 semanas.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: segundo as Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR para pacientes com doença metastática estão disponíveis diversas modalidades de tratamento e esquemas de quimioterapia

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 13.001,22

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.

A eficácia do pembrolizumabe para tratamento de pacientes com CCR metastático com instabilidade de microssatélite nas células tumorais foi avaliada no estudo KEYNOTE-177, um ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 3, no qual 307 pacientes que não haviam recebido tratamento anteriormente 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 (6). 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. Como estes dados são de uma análise interina e os dados sobre a sobrevida global ainda estavam evoluindo (66% dos eventos necessários ocorreram), ainda há incerteza sobre este desfecho. Resposta geral (resposta completa ou parcial), avaliada pelo RECIST foi observada em 43,8% dos pacientes no grupo de pembrolizumabe e 33,1% no grupo de quimioterapia. Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou superior ocorreram em 22% dos pacientes no grupo com pembrolizumabe, em comparação com 66% (incluindo um paciente que morreu) no grupo de quimioterapia. Deve-se observar que este estudo avaliou um cenário clínico ligeiramente diferente do que apresenta a parte autora: os pacientes aqui avaliados estavam recebendo tratamento de primeira linha e a parte autora está pleiteando tratamento de segunda linha, uma vez que progrediu após ter recebido quimioterapia.

Neste contexto, um estudo de fase 2 (KEYNOTE-164), avaliou 124 pacientes com CCR metastático previamente tratado e com alta instabilidade de microssatélites (7). Todos os pacientes receberam 200 mg de pembrolizumabe a cada 3 semanas por até 2 anos até a progressão, toxicidade inaceitável ou retirada. O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva avaliada pelo RECIST. Os desfechos secundários foram a duração da resposta, sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, segurança e tolerabilidade. Os pacientes foram divididos em duas coortes: aqueles com mais de 2 linhas de tratamento prévio (coorte A) e aqueles com mais de uma linha de tratamento prévio (coorte B). A parte autora seria incluída nesta segunda coorte, e para estes pacientes foi observada uma taxa de resposta objetiva de 33% (IC95% 22% a 46%), com duração mediana de resposta não alcançada. O tempo médio de sobrevida livre de progressão foi de 4,1 meses (IC95% 2,1 a 18,9 meses). Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3-4 ocorreram em 8 (13%) na coorte B. Este estudo não tinha braço comparador, logo não há como saber se o pembrolizumabe é superior a outro tratamento neste grupo de pacientes.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os estudos disponíveis do uso do pembrolizumabe em pacientes com CCR metastático e com instabilidade de microssatélite mostram que esta terapia pode aumentar a sobrevida livre de progressão em cerca de 8 meses, porém não há evidências que aumente a sobrevida global. Além disso, estes resultados foram observados em pacientes em primeira linha de tratamento (diferente do pleiteado no processo) e o estudo que avaliou pacientes utilizando o medicamento para segunda linha de tratamento observou um tempo livre de progressão bem inferior (4 meses). Por fim, o medicamento apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável.

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. \[citado 01 de novembro de 2020\]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude>](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. 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 \[http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal_26092014.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal_26092014.pdf\)](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. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.
7. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran SE, Boland PM, Crocenzi T, Atreya CE, Cui Y, Dai T, Marinello P, Diaz LA Jr, André T. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):11-19.
8. Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. ID1498. In development [GID-TA10420]. Expected publication date: 23 June 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10420>
9. Pembrolizumab for previously treated metastatic colorectal cancer that has high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID1071]. In development [GID-TA10110]. Expected publication date: TBC. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10110>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela anexou laudo de diagnóstico de neoplasia colorretal em agosto de 2019. Realizou cirurgia e quimioterapia neoadjuvante como tratamento inicial. Em novembro de 2020, apresentou recidiva de doença em peritônio e foi tratado com esquemas de quimioterapia citotóxica contendo 5-Fluorouracila, Ácido folínico, irinotecano e oxaliplatina (FOLFIRI e XELOX), porém sem sucesso no controle da neoplasia. Em laudo médico anexado há informação de não apresentar mutações nos genes KRAS, NRAS ou BRAF. Em imunohistoquímica há alteração no reparo de DNA, caracterizando instabilidade de microssatélites. Esta condição resulta na incapacidade das células de reconhecer e reparar mutações espontâneas, resultando em uma carga de mutação tumoral muito alta e estes tumores são menos responsivos à quimioterapia convencional. Neste contexto, é pleiteado o pembrolizumabe como tratamento de segunda linha paliativa (tratamento de primeira linha realizado com FOLFIRI).

O adenocarcinoma colorretal (CCR) é uma neoplasia de intestino comum no Brasil. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2017, 18.867 pacientes faleceram de CCR, sendo 9.207 homens e 9.660 mulheres (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 Terapêuticas do CCR, para pacientes com CCR metastático está indicada a quimioterapia paliativa. Para tal, sugerem-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe (4). Os pacientes com Câncer Colorretal (CCR) metastático com instabilidade de microssatélites são 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 (5).