

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

PEMBROLIZUMABE

em primeira linha de tratamento em indivíduos
com câncer de cólon ou reto metastático

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patrícia Mandetta Gandara

Supervisão

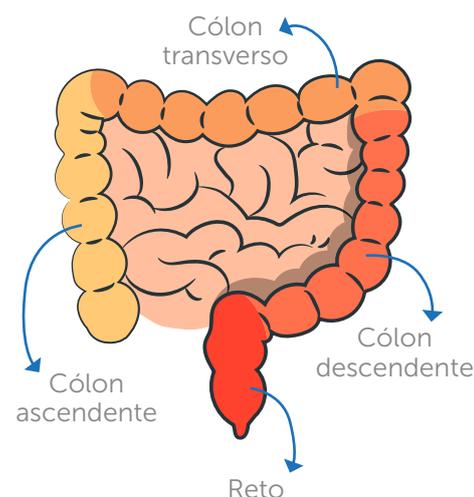
Luciene Fontes Schluckebier Bonan

PEMBROLIZUMABE

em primeira linha de tratamento em indivíduos com câncer de cólon ou reto metastático

O que é o câncer de cólon ou reto metastático?

O câncer de cólon ou reto, também chamado de câncer colorretal (CCR), abrange tumores do intestino grosso e é um dos mais frequentes do sistema gastrointestinal. No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam um risco de ocorrência de 19,64 casos novos a cada 100 mil homens e de 19,03 para cada 100 mil mulheres por ano no período de 2020 a 2022. Já o Observatório Global de Câncer (Globocan) estimou o aparecimento, em 2020, de 55.259 novos casos, o que equivale a cerca de 24,7 casos para cada cem mil habitantes. Vale dizer que o número de casos vem aumentando ao longo dos anos, em especial nos países de baixa e média renda, e que este tipo de câncer está em segundo lugar no que diz respeito à mortalidade, sendo associado a 9,4% das mortes por câncer.



A maioria das mortes relacionadas ao CCR estão ligadas à doença metastática, isto é, quando as células do tumor inicial alcançam e se proliferam em outros tecidos ou órgãos. As metástases são observadas em aproximadamente 20% dos pacientes com CCR já no momento de diagnóstico. Quanto a isso, um estudo epidemiológico sueco com mais de 49 mil pacientes demonstrou que a proporção de pacientes que apresenta metástase ao longo do curso da doença é de 30,5%: 30% destes pacientes com o tumor primário no colo e 31% no reto. Nesse sentido, destaca-se a importância da detecção precoce para que as pessoas com essa condição de saúde tenham mais tempo de vida.

Há casos em que os tumores estão ligados à deficiência de enzimas de reparo (dMMR) de ácido desoxirribonucleico – o DNA, que guarda a informação genética do organismo – e à alta instabilidade de microssatélites (MSI-H). Ela consiste em uma espécie de desarranjo nas moléculas de enzimas reparadoras do DNA que pode tornar mais suscetível a modificações genéticas a região em que se observa essa instabilidade. Podendo contribuir, portanto, para o desenvolvimento e reprodução de células cancerígenas. Essas situações são observadas em 15% de todos os pacientes com câncer colorretal: 12% de casos esporádicos e 3% de casos hereditários (síndrome de Lynch). Além disso, a taxa de dMMR varia de 4 a 5% dos casos de câncer colorretal metastático.

Como os pacientes com câncer de cólon ou reto metastático são tratados no SUS?

O CCR é uma condição clínica tratável e muitas vezes curável quando não é verificada a existência de metástase no momento do diagnóstico. De todo modo, o reaparecimento do tumor após a sua retirada cirúrgica frequentemente pode levar à morte. Sendo assim, sabe-se que a sobrevivência de pacientes varia de acordo com o estágio em que se encontra a doença, muito embora haja redução no tempo de vida nos casos com metástases.

As opções de tratamento para os casos metastáticos com alta instabilidade de microssatélites incluem a terapia sistêmica e/ou remoção via cirurgia. Esses pacientes, assim que diagnosticados, são tratados com tratamentos quimioterápicos com o objetivo de destruir as células doentes, tais como: FOLFOX (5-fluorouracil (5-FU) [5-FU], oxaliplatina e ácido folínico), CAPEOX (oxaliplatina e capecitabina) ou FOLFIRI (5-FU, irinotecano e ácido folínico), de forma isolada ou em combinação com outras terapias.



Nesse sentido, a adoção de terapias direcionadas em aliança com drogas que atuam de forma tóxica sobre as células doentes tem contribuído para o aumento do tempo de vida dessas pessoas. Alguns exemplos de terapias direcionadas aprovadas nas últimas décadas são cetuximabe, panitumumabe, bevacizumabe, ramucirumabe, regorafenibe, entre outros.

Medicamento analisado: pembrolizumabe

O pembrolizumabe é um medicamento que combate as células cancerígenas, na medida em que ele contribui para o aumento da imunidade do organismo e a consequente destruição das células tumorais. Ele é indicado para vários tipos de câncer, inclusive para o tratamento de primeira linha em pacientes com CCR metastático com instabilidade microssatélite (MSI) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA. Atualmente, o pembrolizumabe está disponível no SUS para o tratamento de melanoma avançado não cirúrgico e metastático.

Diante disso, a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) solicitou a avaliação desse medicamento, tendo em vista o propósito de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto.

O estudo clínico KEYNOTE-177 comparou o pembrolizumabe com a quimioterapia (QT, que é o cuidado padrão) baseada em FOLFOX6 ou FOLFIRI isolados, ou em combinação com bevacizumabe ou cetuximabe. Verificou-se que o tratamento com pembrolizumabe não foi diferente de quimioterapia quando se avaliou o tempo de vida dos pacientes após 44,9 meses de seguimento, muito embora naquele momento os dados do grupo que usou o pembrolizumabe ainda não estivessem maduros.

Vantagens do Pembrolizumabe

Aumento de 12%
na resposta ao tratamento

Diminuição de eventos adversos
(Ex.: Contagem de neutrófilos baixo e/ou diarreia)

Mais seguro
em comparação com
a quimioterapia

Diminuição do risco de progressão
da doença

Desvantagens do Pembrolizumabe

Aumento do tempo de vida
Outras combinações terapêuticas
apresentaram melhor desempenho, como:

trifluridina/tipiracila + bevacizumabe

quimioterapia + panitumumabe

quimioterapia + bevacizumabe

quimioterapia + cetuximabe

quimioterapia + aflibercepte e placebo

Por outro lado, o pembrolizumabe mostrou-se superior à quimioterapia no que diz respeito ao risco de progressão da doença e foi associado a um aumento de 12% na resposta completa ou parcial ao tratamento. Além disso, o uso do medicamento em avaliação foi relacionado à diminuição de eventos adversos como diminuição na contagem de neutrófilos no sangue e diarreia. Dessa forma, sugere-se que o tratamento com pembrolizumabe parece ser mais seguro e melhor para a qualidade de vida dos pacientes em comparação com a quimioterapia.

De todo modo, quando considerados outros estudos, o pembrolizumabe não apresentou melhor desempenho no aumento do tempo de vida do que as seguintes combinações terapêuticas: trifluridina/tipiracila + bevacizumabe, QT + panitumumabe, QT + bevacizumabe, QT + cetuximabe, QT + aflibercepte e placebo (substância sem efeito terapêutico sobre a condição clínica em questão). Porém, o pembrolizumabe apresentou melhores resultados na diminuição do risco de progressão da doença em comparação com determinadas intervenções. São elas: QT, QT + bevacizumabe, QT + cetuximabe, QT + aflibercepte, QT + placebo e QT + panitumumabe. Ainda assim, nesse mesmo aspecto, não demonstrou ser superior à combinação trifluridina/tipiracila + bevacizumabe. Por fim, o tratamento com pembrolizumabe mostrou-se mais seguro do que a maioria das intervenções de comparação, com exceção da QT e da combinação QT + placebo.

Em termos econômicos, o tratamento com pembrolizumabe foi associado a um maior benefício clínico e a um aumento no custo total de tratamento em comparação com a quimioterapia. Mas especificamente, estimou-se um investimento adicional de R\$ 722.586,00 por ano de vida com qualidade e de R\$ 923.020,00 por ano de vida ganho, sem considerar a qualidade. Todavia, quando se leva em conta o limiar de custo-efetividade adotado no SUS, o pembrolizumabe não pode ser considerado custo-efetivo. Viu-se, inclusive, que seria necessária uma redução de 83% no preço do pembrolizumabe para que se chegasse a uma quantia de até três vezes o valor de referência do limiar de custo-efetividade estabelecido pela Conitec.

Por fim, foi demonstrado que a incorporação da tecnologia poderia representar um aumento de gastos para o SUS na casa de R\$ 357,5 milhões em cinco anos, quando se considera um aumento de 10% de difusão da tecnologia, que chegaria a ser usada por 50% dos pacientes no último ano. Quando se pensa que a tecnologia terá um aumento de 20% ao ano na sua difusão, chegando a 100% dos pacientes no último ano, esses valores podem chegar a R\$ 728,1 milhões em cinco anos.

Perspectiva do Paciente

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 05/06/2023 a 15/06/2023. Oito pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação

consensual por parte do grupo de inscritos.

O paciente inicia o relato dizendo não ter qualquer vínculo com a indústria farmacêutica. Diz que é de São Paulo, SP, tem 41 anos de idade e que recebeu o diagnóstico de câncer colorretal em 2014. Diante disso, foi submetido a uma cirurgia e, em seguida, à quimioterapia FOLFIRI no regime de doze ciclos, totalizando seis meses de tratamento. Em sequência, ele iniciou o tratamento com a quimioterapia FOLFOX. A respeito da quimioterapia, coloca que esse tratamento ajudava a mantê-lo vivo, mas não trazia resultados clínicos satisfatórios, já que os tumores ressurgiam. O paciente apresentou metástases no pulmão, peritônio, pelve e nos ossos. Além disso, sentia muitas náuseas e fadiga como eventos adversos. Durante todo esse período, acabou passando por dezenove cirurgias, chegou a perder um rim devido ao excesso de quimioterapia e teve dois episódios de tromboembolismo venoso (formação e depósito de coágulos nas veias).

Fora esses dois regimes quimioterápicos, o paciente também utilizou o Avastin® (nome comercial do bevacizumabe) e foi submetido a uma quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). Nesse procedimento cirúrgico, a quimioterapia é aplicada diretamente no local do tumor. Posteriormente, ficou cerca de um ano e dois meses na terapia oral com a capecitabina, que é um outro medicamento quimioterápico.

Em abril de 2019, surgiu a possibilidade da imunoterapia com pembrolizumabe. No entanto, para dar continuidade ao tratamento, foi necessário recorrer às vias judiciais para que o tratamento fosse pago pelo convênio.

Sobre a imunoterapia, ele conta que chegou a realizar vinte e sete ciclos, sendo que nas duas primeiras sessões não obteve resultados. De todo modo, com a continuidade das sessões, o tratamento acabou sendo bem-sucedido, mais especificamente a partir da sexta sessão, quando começaram a sumir alguns pontos de metástase no pulmão, no peritônio e na pelve. O tratamento era monitorado por exames feitos com um intervalo de um mês e meio entre eles. Já as aplicações eram feitas a cada três semanas, até que, em 2021, as sessões foram interrompidas devido à percepção de ausência de atividade ou presença de células tumorais. A princípio, a interrupção foi por três meses e foram feitos exames de imagem. Posteriormente, o intervalo entre os exames passou a ser de quatro meses, chegando a cinco e, por fim, a seis meses, de forma que o paciente não faz qualquer tipo de tratamento há dois anos.

Ele observa que a quimioterapia é um tratamento cansativo, pois o paciente precisa passar muitas horas no hospital e ocorrem eventos adversos, como fadiga e falta de ar, o que dificulta a obtenção de uma melhoria concreta de qualidade de vida. Por outro lado, a aplicação da imunoterapia durava cerca de meia hora, sendo muito mais adequada para a manutenção de suas atividades cotidianas, além de não ter qualquer tipo de evento adverso. Quanto a isso, ele

destaca que teve um pouco de coceira nas pernas nas três primeiras sessões, mas nada além disso. Em suas palavras, “minha vida normal que eu levo hoje sem tratamento é a mesma que eu levava com a imunoterapia” (sic).

Tendo sido questionado mais diretamente sobre os impactos do uso do pembrolizumabe na sua qualidade de vida, afirma que o medicamento salvou sua vida e de fato tornou sua vida melhor, conseguindo manter sua rotina normalmente, o que não lhe era possível até então.

Em sequência, foi questionado sobre o diagnóstico do seu câncer no momento de adoção do medicamento em avaliação, mais especificamente, se houve a necessidade de reavaliá-lo para poder começar o novo tratamento. Ele conta como foi o diagnóstico inicial em 2014. Ele relata que estava fazendo alguns exames para uma viagem e não tinha nenhum sintoma. A conselho da mãe, fez uma colonoscopia (ele já faria uma endoscopia), onde o câncer colorretal foi detectado com três cm e quando foi operado, ainda naquele ano, já estava com dez cm. Em relação à reavaliação diagnóstica para início do tratamento com o pembrolizumabe, ele diz que não ocorreu, tendo sido basicamente mais uma tentativa terapêutica proposta por sua médica diante da falha das anteriores. Para tal, apenas fez (novamente, pois já havia feito em 2014) um exame de estabilidade de microssatélites.

O vídeo da 15ª Reunião Extraordinária pode ser acessado em: [15ª Reunião Extraordinária da Conitec dia 19/09/2023 - Comitê de Medicamentos - Manhã](#).

Recomendação inicial da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos recomendaram inicialmente a não incorporação ao SUS do pembrolizumabe em primeira linha para tratamento de câncer de cólon e reto metastático e alta instabilidade de microssatélite. Esse tema foi discutido durante a 15ª Reunião Extraordinária da Comissão, realizada no dia 19 de setembro de 2023.

Na ocasião, o Comitê considerou que, embora a tecnologia avaliada tenha se mostrado superior à quimioterapia em termos de anos de vida ganhos sem progressão da doença, os valores monetários para custeio do tratamento foram superiores a três vezes o valor do limiar de disposição a pagar preconizado pelo Ministério da Saúde, o que se observa também na projeção de impacto orçamentário para o SUS.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 46, durante 20 dias, no período de 01/11/2023 a 20/11/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Durante a consulta pública, foram recebidas 49 contribuições: 28 técnico-científicas e 21 sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Vale dizer que, entre as 28 contribuições de caráter técnico-científico, apenas cinco apresentavam de fato teor técnico-científico. Tais contribuições foram enviadas, em sua maioria, por profissionais de saúde (n=41; 56,16%), da região Sudeste do país (n=55; 12 75,34%), e com idade entre 40 e 59 (n=32; 45,71%).

De maneira geral, destacaram os benefícios clínicos do pembrolizumabe em comparação à quimioterapia. Quanto a isso, ressaltaram que houve cruzamento de participantes entre os grupos do ensaio clínico. Ou seja, havia participantes no grupo que recebeu quimioterapia que, com a progressão da doença, passaram a receber o pembrolizumabe e isso pode ter contribuído para a ausência de diferença significativa entre os grupos em relação ao aumento do tempo de vida. As contribuições técnico-científicas também frisaram a necessidade de redução de preço para que o tratamento se torne custo-efetivo para o SUS.

Diante do material recebido, as análises econômicas foram revisadas, de modo que se chegou a uma estimativa de custo de R\$ 173.755 por ano de vida ganho com qualidade. Quanto ao impacto orçamentário, viu-se que ele ficaria na casa de R\$ 289.675.438 ao longo de cinco anos, quando se considera uma participação no mercado entre 30 e 70% do pembrolizumabe e 100% de realização de testes para detecção de dMMRe MSI. Considerando uma taxa de realização desses testes de 80%, o valor do impacto orçamentário em cinco anos passa a ser de R\$ 231.740.351. Por fim, se forem considerados somente os custos diretos de aquisição dos tratamentos, o impacto orçamentário ao longo de cinco anos ficaria em torno de R\$ 299.479.873.

Como apenas cinco das 28 contribuições técnico-científicas recebidas efetivamente tratavam de aspectos técnicos e científicos, as 23 contribuições restantes foram analisadas junto com as contribuições recebidas pelo formulário de experiência ou opinião, o que dá um total de 44 contribuições. Contudo, duas contribuições foram excluídas da análise por se referirem a outro tema que estava em consulta à época, de forma que 42 contribuições de experiência e opinião foram submetidas à análise de conteúdo temática.

A maior parte das contribuições na consulta pública foram enviadas por mulheres cisgênero (71,4%; n=30), pessoas identificadas como brancas (54,8%; n=23), com idade entre 40 e 59 anos (65,9%; n=27) e da região Centro-Oeste (59,5%; n=25). No que se refere aos segmentos de respondentes da consulta pública, os familiares, amigos ou cuidadores de paciente (42,8%;

n=18) constituíram maioria. Quanto à experiência com o pembrolizumabe, cinco pessoas (11,9%) responderam já terem experiência com essa tecnologia, enquanto quatro (9,5%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença.

Todas as contribuições de experiência e opinião recebidas expressaram discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec, portanto, mostraram-se favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada. Sobre os efeitos positivos da tecnologia avaliada, foram mencionadas a melhora no quadro clínico e a remissão da doença. A respeito dos efeitos negativos e dificuldades, foram citadas as questões de acesso ao medicamento e a ocorrência de eventos adversos, como o hipotireoidismo e reações cutâneas.

Recomendação final da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 125ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 6 de dezembro, decidiram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do pembrolizumabe em primeira linha para tratamento de câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites e deficiência em enzimas de reparo. Naquele momento, o Comitê de Medicamentos considerou o alto impacto orçamentário da possível incorporação do medicamento, apesar da sua superioridade em comparação à quimioterapia – muito embora não tenha sido verificada diferença significativa entre as duas alternativas em termos de aumento do tempo de vida.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o pembrolizumabe em primeira linha para tratamento de câncer de cólon e reto metastático e alta instabilidade de microssatélite.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).