

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível, Criminal e da Infância e da Juventude

**COMARCA:** Diamantina

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2026.0009807

**IDADE:** 39 anos

**Sexo:** masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C18.9

**PEDIDO DA AÇÃO:** Keytruda® (Pembrolizumabe 100 mg)

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Imunoterapia paliativa de segunda/terceira linha, para o tratamento de adenocarcinoma de cólon sigmoide metastático em progressão.

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1. A medicação pretendida frente ao diagnóstico da parte autora e ao estágio da doença é adequada?

**R.: O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal com indicação em bula para vários tipos de câncer, inclusive para o tratamento de primeira linha em adultos com câncer de cólon e reto metastático com instabilidade microssatélite (MSI) e deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA. A indicação individualizada de imunoterapia paliativa com o uso de pembrolizumabe requer criteriosa avaliação da elegibilidade, considerando racionalmente a relação de custo X benefício X efetividade. No caso em tela foi solicitado tratamento paliativo em segunda/terceira linha de tratamento, uma vez que foram previamente instituídos dois esquemas de quimioterapia (FOLFOX e FOLFIRI).**

**Os elementos técnicos apresentados mostram franca progressão da doença, apesar dos tratamentos instituídos (cirúrgico e quimioterápico adjuvante), e condições clínicas individuais desfavoráveis.**

**Este NATJUS conclui por considerar a demanda como não justificada.**

2. Existe parecer específico da CONITEC para o uso deste fármaco especificamente para pacientes com instabilidade de microssatélites (MSI-H)

em segunda linha de tratamento?

**R.: Não.**

**Existe parecer da CONITEC no contexto de uso do pembrolizumabe em primeira linha para o tratamento de adulto com câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites e deficiência em enzimas de reparo.**

**No SUS o pembrolizumabe foi incorporado para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático.**

**Recentemente, em março de 2026 o Ministério da Saúde anunciou uma parceria (PDP) com o Instituto Butantan e a MSD para a produção nacional do medicamento, visando ampliar o acesso do pembrolizumabe a outros tipos de câncer. Fontes: Agência Brasil (26/03/2026); Ministério da Saúde (26/03/2026).**

4. Existem evidências científicas de alto nível (ensaios clínicos randomizados, revisão sistemática ou meta-análise) que respaldem a eficácia do fármaco em segunda linha de tratamento para pacientes com instabilidade de microssatélites (MSI-H/dMMR)?

**R.: O uso do pembrolizumabe como terapia de segunda linha no tratamento paliativo de pacientes com câncer colorretal, foi avaliado pelo estudo de fase II Keynote-164.**

***Os pacientes elegíveis apresentavam câncer colorretal (CCR) irressecável ou metastático com instabilidade de microssatélites de alta frequência (MSI-H) e deficiência no reparo de erros de pareamento (dMMR) e  $\geq 2$  terapias sistêmicas prévias (coorte A) ou  $\geq 1$  terapia sistêmica prévia (coorte B). Os pacientes receberam pembrolizumabe 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas, por  $\leq 35$  ciclos. O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva (TRO), avaliada de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1, por revisão central independente e cega. Os desfechos secundários incluíram a duração da resposta (DR), a sobrevida livre de progressão (SLP), a sobrevida global (SG) e a segurança e tolerabilidade.<sup>5</sup>***

*Sessenta e um pacientes na coorte A e 63 pacientes na coorte B foram incluídos no estudo; o acompanhamento mediano foi de 62,2 meses e 54,4 meses, respectivamente. A taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 32,8% (IC 95%, 21,3%–46,0%) na coorte A e de 34,9% (IC 95%, 23,3%–48,0%) na coorte B. A duração mediana da resposta (DOR) não foi atingida 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 de 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 de 47,0 meses (IC 95%, 19,2–NR) na coorte B. Não foram observados novos sinais de segurança. Nove pacientes que inicialmente responderam ao tratamento apresentaram progressão da doença após a interrupção da terapia e receberam um segundo ciclo de pembrolizumabe. Seis pacientes (66,7%) completaram mais 17 ciclos de pembrolizumabe, e 2 pacientes obtiveram resposta parcial.<sup>5</sup>*

Como terapia de primeira linha, a eficácia do pembrolizumabe no tratamento do câncer colorretal foi investigada através do estudo KEYNOTE-177, um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, controlado, conduzido em pacientes com CCR MSI-H ou dMMR metastático e que não tenham recebido terapia prévia.<sup>6,7,8</sup>

Participaram do estudo pacientes com carcinoma colorretal (CCR) em estágio IV com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência no reparo de erros de pareamento (dMMR) que foram randomizados para receber pembrolizumabe ou um dos seis regimes de quimioterapia padrão (SOC) escolhidos pelo investigador para o tratamento de carcinoma colorretal avançado.

Neste estudo de fase 3, aberto, 307 pacientes com câncer colorretal metastático MSI-H-dMMR que não haviam recebido tratamento prévio foram randomizados, na proporção de 1:1, para receber pembrolizumabe na dose de 200 mg a cada 3 semanas ou quimioterapia (terapia à base de 5-fluorouracilo com ou sem bevacizumabe ou cetuximabe) a cada 2 semanas. Os pacientes que receberam quimioterapia puderam iniciar o

tratamento com pembrolizumabe após a progressão da doença. Os dois desfechos primários foram a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em comparação com a quimioterapia padrão atual.<sup>6,7,8</sup>

Na análise final, houve um total de 203 eventos de SLP (86 para KEYTRUDA®; 117 para quimioterapia). A mediana da SLP foi 16,5 meses (IC de 95%: 5,4, 38,1) para o braço de KEYTRUDA® e 8,2 meses (IC de 95%: 6,1, 10,2) para o braço quimioterapia. A RR da SLP versus quimioterapia foi 0,59 (IC de 95%: 0,45, 0,79, nominal p=0,0001). A TRO na análise final foi 45% para o braço KEYTRUDA® e 33% para o braço quimioterapia. A mediana de duração de resposta não foi alcançada (faixa: 2,3+, 53,5+) para o braço KEYTRUDA® e 10,6 meses (faixa: 2,8, 48,3+) para o braço quimioterapia. A porcentagem de pacientes com respostas em andamento baseado na estimativa de Kaplan-Meier foi de 84% em 24 meses ou mais no braço KEYTRUDA® versus 34% no braço quimioterapia.<sup>6,7,8</sup>

Enquanto o KEYNOTE-164 avaliou pacientes previamente tratados, o estudo [KEYNOTE-177](#) demonstrou que o pembrolizumabe em primeira linha foi superior à quimioterapia em relação à sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer colorretal metastático MSI-H-dMMR. O efeito benéfico foi observado de forma geral em subgrupos importantes de pacientes e corrobora dados anteriores que demonstram o benefício da monoterapia em primeira linha com pembrolizumabe em tumores sólidos MSI-H-dMMR.<sup>6,7,8</sup>

3. Os fundamentos técnicos e científicos da negativa da CONITEC para a incorporação como primeira linha de tratamento se aplicam aos pacientes em segunda linha de tratamento?

**R.: Sim, principalmente devido ao fato de que como terapia de segunda linha, o potencial benefício em relação à quimioterapia é indeterminado, visto que as evidências disponíveis são provenientes de estudos sem grupo comparador.**

4. O parecer desfavorável da CONITEC para a incorporação do Pembrolizumabe em primeira linha de tratamento do câncer colorretal

metastático se deu por falta de eficácia clínica ou exclusivamente por questões de custo-efetividade (impacto orçamentário)?

**R.: O parecer desfavorável se deu em virtude de que a síntese de evidência clínica demonstrou que o pembrolizumabe em primeira linha de tratamento pode ser preferível à quimioterapia quando considerada sobrevida livre de progressão e segurança, mas não quando considerada sobrevida global (ausência de diferença estatisticamente significativa), e devido ao impacto orçamentário de uma terapia com finalidade paliativa para um tumor de alta incidência.**

5. Considerando que o autor já realizou os protocolos FOLFOX e FOLFIRI sem sucesso, existe alguma outra alternativa terapêutica incorporada ao SUS/RENAME que seja eficaz para o quadro atual de progressão da doença?

**R.: No caso em tela foi instituído tratamento cirúrgico e esquemas de quimioterápicos antineoplásicos padrão recomendados atualmente. Não há possibilidade de instituição de terapêutica com finalidade curativa, com potencial de alterar o prognóstico do paciente.**

*Além dos regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e/ou irinotecano, a imunoterapia e os regimes de terapia-alvo estão se tornando uma parte cada vez mais importante do cenário de tratamento do câncer colorretal metastático (CCRM). A combinação de um agente biológico (por exemplo, bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) com alguns dos regimes de quimioterapia é uma opção, dependendo dos dados disponíveis. As opções de terapia sistêmica para pacientes com doença progressiva dependem da escolha da terapia inicial e do status dos biomarcadores do tumor.<sup>12</sup>*

6. Há imprescindibilidade clínica do tratamento no caso da parte?

**R.: No caso em tela, os elementos técnicos mostram franca progressão da doença apesar dos tratamentos instituídos (cirúrgico e dois esquemas de quimioterapia paliativa), e condições clínicas desfavoráveis. Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar adequação e relação custo X benefício X efetividade satisfatória, para o uso do pembrolizumabe como terapia paliativa de segunda/terceira linha.**

7. Há probabilidade razoável de ganho de sobrevida ou melhora na qualidade

de vida com o uso da imunoterapia em questão para o autor?

**R.: No caso em tela, os elementos técnicos mostram franca progressão da doença apesar dos tratamentos instituídos (cirúrgico e dois esquemas de quimioterapia paliativa), e condições clínicas desfavoráveis. Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar adequação e relação custo X benefício X efetividade satisfatória para o caso em tela. Mesmo no contexto de uso do pembrolizumabe como primeira linha de tratamento paliativo, a análise final não demonstrou diferença significativa para o desfecho de sobrevida global.**

**Pacientes com condições clínicas fragilizadas podem ter maior risco de toxicidade e podem não se beneficiar da terapia imunológica da mesma forma que pacientes em melhor estado geral.**

8. É recomendável, do ponto de vista médico, o deferimento do pedido?

**R.: Considerando os elementos técnicos apresentados, o NATJUS, conclui de forma desfavorável para a instituição da imunoterapia paliativa para o caso em tela. Não é possível afirmar um real potencial benefício que justifique a relação de custo X benefício X efetividade para o uso do pembrolizumabe como segunda/terceira linha.**

**Apesar da previsão em bula de uso do pembrolizumabe após terapias prévias, o prognóstico individual deve prever uma expectativa de vida suficiente para que um tratamento paliativo de alto custo proposto se justifique (custo/efetividade/benefício). O pembrolizumabe apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável.**

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de adenocarcinoma de cólon sigmoide, estadiamento inicial II (pT3N0M0). Consta que o paciente foi submetido a colectomia segmentar em 31/10/2023 com exame de imuno-histoquímica demonstrando instabilidade de microssatélites (MSI-H) com perda de MLH1 e PMS2, à época não houve indicação de quimioterapia adjuvante.

Durante o seguimento oncológico, exames de re-estadiamento realizados em janeiro/2025 identificaram recidiva da doença, caracterizada por lesão infiltrativa na topografia da vesícula seminal direita, posteriormente confirmada por biópsia. Concomitantemente, exames de imagem identificaram metástase hepática, e posteriormente acometimento pulmonar. Em junho de 2025 evoluiu com recidiva metastática hepática, pulmonar e locorregional, confirmada por PET-CT. Foi iniciada quimioterapia paliativa de primeira linha com esquema FOLFOX (5-fluorouracil (5-FU) [5-FU], oxaliplatina e ácido folínico) em 28/07/2025, recebendo a última infusão em 05/02/2026. Consta que não houve atrasos de tratamento por toxicidade medular, embora o paciente tenha mantido neutrófilos persistentemente próximos de  $1.000/\text{mm}^3$ .

Apesar do tratamento instituído, exame de PET-CT realizado em 27/01/2026 evidenciou progressão metabólica da doença (locorregional, hepática e pulmonar), além de elevação progressiva do marcador tumoral CEA, reforçando a persistência de atividade tumoral. Diante da progressão da doença, foi indicada alteração na linha de tratamento e introduzido um segundo esquema FOLFIRI (5-FU, irinotecano e ácido folínico) em 19/02/2026 (regime esse em curso até a data de emissão do relatório em 08/04/2026); sendo avaliada a possibilidade de introdução de imunoterapia paliativa com o uso de pembrolizumabe, tendo em vista o perfil molecular do tumor.

Diante da inequívoca progressão da doença sob os tratamentos quimioterápicos instituídos, foi indicado tratamento paliativo substituído com a introdução de imunoterapia com o uso de pembrolizumabe, objetivando aumento de sobrevida livre de progressão; uma vez que na análise final, os estudos não mostraram diferença estatisticamente significativa para a sobrevida global.

Na avaliação médica realizada em 08/04/2026 consta que o paciente referiu dor abdominal de localização baixa e de intensidade importante, náuseas frequentes, tonturas e dificuldade alimentar. Apresenta-se também com importante sofrimento psíquico, com estresse frequente e episódios depressivos. Ao exame físico: hipocorado, desidratado, hemodinamicamente

estável, dor à palpação abdominal difusa e sem edemas em membros inferiores.

*O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico.<sup>13</sup>*

**Câncer colorretal (CCR):** *O adenocarcinoma de cólon e reto, também conhecido como câncer de cólon e reto, abrange os tumores malignos do intestino grosso. Homens e mulheres são igualmente afetados pela doença, que é tratável e frequentemente curável quando diagnosticada precocemente, isto é, com localização limitada ao intestino, sem extensão para outros órgãos e sítios. Embora a recorrência após o tratamento cirúrgico seja um evento clínico relevante, sendo a causa primária de morte pela doença, a instituição precoce de tratamento eficaz pode resultar na cura.<sup>2</sup>*

*No câncer de cólon e reto, o tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma, correspondendo a cerca de 95% dos casos. Ainda, a caracterização molecular e análises transcriptômicas permitem a classificação em quatro subtipos moleculares, entre eles, carcinoma mucinoso e adenoescamoso.<sup>2</sup>*

*O número estimado de casos novos de câncer de cólon e reto para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 45.630 casos, correspondendo a um risco estimado de 21,10 casos por 100 mil habitantes, sendo 21.970 casos entre os homens e 23.660 casos entre as mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 20,78 casos novos a cada 100 mil homens e de 21,41 a cada 100 mil mulheres 11,4,5, sendo que o sexo masculino apresenta taxas médias de sobrevida mais baixas do que o sexo feminino.<sup>2</sup>*

*O câncer de cólon e reto é o segundo mais incidente entre os homens*

*(28,62 casos por 100 mil) no Brasil. Na região Sudeste é o segundo câncer mais incidente entre os homens (28,62 casos por 100 mil), assim como no Centro-oeste (17,25 por 100 mil). Na Região Sul (26,89 por 100 mil), é o terceiro tumor mais frequente, ocupando a quarta posição nas Regiões Nordeste (10,99 por 100 mil) e Norte (7,05 por 100 mil). Entre as mulheres, é o segundo mais frequente nas Regiões Sudeste (28,88 por 100 mil), Sul (26,04 por 100 mil) e Centro-oeste (16,92 por 100 mil). Cabe ressaltar que todas essas análises de incidência estão desconsiderando os cânceres de pele não melanoma. O Brasil demonstra crescimento tanto de incidência quanto de mortalidade do câncer de cólon e reto nos últimos 10 anos.<sup>2</sup>*

*A maioria dos casos de câncer de cólon e reto é esporádica, ou seja, ocorre em pessoas que não apresentam história familiar e que pode não ter relação com fatores de risco. Contudo, alguns grupos possuem maior risco de desenvolvimento desta neoplasia: indivíduos com predisposição hereditária para câncer de cólon e reto, incluindo síndromes de câncer familiar, como polipose adenomatosa familiar e síndrome de Lynch; portadores de doenças inflamatórias do intestino (doença de Crohn ou retocolite ulcerativa) e indivíduos com pólipos intestinais adenomatosos ou serrilhados avançados.<sup>2</sup>*

*A detecção precoce é dividida em duas grandes estratégias: o diagnóstico precoce e o rastreamento. Diagnóstico precoce refere-se às estratégias para facilitar a investigação diagnóstica e posterior tratamento dos casos confirmados para os indivíduos com sinais e sintomas suspeitos.<sup>2</sup>*

*Os sinais e sintomas suspeitos de adenocarcinoma de cólon e reto são relativamente inespecíficos e incluem: mudanças de hábito intestinal, perda inexplicável de peso, anemia por deficiência de ferro, fezes escuras ou com sangue visível, massa abdominal e dor abdominal persistente.<sup>2</sup>*

*O rastreamento para o câncer de cólon e reto refere-se à realização de exames de rotina em indivíduos clinicamente assintomáticos. A estratégia mais utilizada para rastreamento é a detecção de sangue oculto nas fezes, que pode ser o sinal indicativo da presença de um pólipó, permitindo a sua remoção antes da sua transformação ou ainda, representar a detecção de um tumor maligno*

*em uma fase muito inicial. O rastreamento de base populacional se refere a programas organizados de rastreamento, nos quais a população-alvo é convidada para realização de exames de rastreamento na periodicidade e faixa etária indicadas, além de agregar diversos outros aspectos como, por exemplo, controle de qualidade dos exames. A Organização Mundial de Saúde recomenda que países que não possuem infraestrutura e recursos humanos suficientes para viabilizar o rastreamento populacional devem priorizar o uso desses recursos para facilitar a investigação diagnóstica de casos sintomáticos suspeitos. A avaliação da incorporação de um programa de rastreamento de câncer deve incluir avaliação rigorosa das evidências de efetividade, do balanço entre de riscos e benefícios, eficiência, impacto orçamentário e de diversos aspectos programáticos. A avaliação da incorporação de um programa de rastreamento do câncer colorretal está fora do escopo do presente PCDT e será tratada em documentos técnicos específicos.<sup>2</sup>*

O diagnóstico do adenocarcinoma de cólon e reto é confirmado por meio do estudo anatomopatológico de amostra do tumor primário ou de lesão de metástase relacionada. Uma vez confirmado o diagnóstico, o próximo passo é o estadiamento clínico, que tem como objetivo mapear a extensão da doença local (na topografia do tumor primário) e à distância (presença de metástase). Compreender o estadiamento patológico juntamente aos valores prognósticos é essencial para a tomada de decisão terapêutica.<sup>2</sup>

*“As taxas de sobrevida em 5 anos são de 90%, 72% e 15%, respectivamente, para a doença localizada, regional e metastática”.<sup>11</sup> Um dos fatores mais importantes para diminuição da morbimortalidade do câncer colorretal é o tempo de evolução da lesão. O estadiamento implica que tumores com a mesma classificação histopatológica e extensão apresentam evolução clínica, resposta terapêutica e prognóstico semelhantes. O diagnóstico de doença metastática no câncer colorretal implica aumento da morbidade e redução da sobrevida.*

A doença é tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. A

recorrência após o tratamento cirúrgico é um relevante evento clínico no curso da doença, constituindo-se nesses casos, em geral, na causa primária de morte.<sup>4</sup>

No câncer colorretal (CCR), a maioria das mortes são decorrentes da doença metastática, que ocorre quando as células do tumor primário proliferam em tecidos locais, regionais ou distantes, que podem ser linfonodos ou órgãos, através da disseminação linfática, sanguínea ou transcelômica. Cerca de 20% dos pacientes com CCR apresentam metástase já no diagnóstico, sendo a detecção precoce associada a maior sobrevida do paciente. Além disso, segundo um estudo epidemiológico sueco, com mais de 49 mil pacientes com CCR, a proporção de pacientes que apresenta metástase ao longo do curso da doença é de 30,5%, com 30% dos pacientes com sítio primário no colo e 31% no reto.<sup>4</sup>

O CCR desenvolve-se a partir de progressão ordenada com alterações genéticas distintas e cumulativas. Algumas características que diferenciam os tumores colorretais malignos com erros de replicação (MSI) das neoplasias colorretais estáveis para microssatélites devem ser investigadas. Os critérios clínicos de Amsterdam e Bethesda Lynch, orientam a indicação de investigação genética para pacientes com câncer colorretal.

*“Cada vez mais, a compreensão do CCR como uma doença heterogênea do ponto de vista molecular implica alterações prognósticas e terapêuticas, principalmente na doença metastática”.*<sup>11</sup>

Tumores com deficiência de enzimas de reparo (dMMR) e alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) constituem um subconjunto genético de câncer colorretal que é encontrado em 15% de todos os pacientes com câncer colorretal, sendo 12% casos esporádicos e 3% casos hereditários (síndrome de Lynch). Por outro lado, para câncer colorretal metastático a taxa de dMMR varia de 4 a 5%.<sup>4</sup>

O tratamento não medicamentoso do câncer de colón e reto inclui as seguintes abordagens: tratamento cirúrgico, radioterapia e métodos ablativos térmicos. As opções de tratamento para os casos metastáticos com alta

instabilidade de microssatélites incluem a terapia sistêmica e/ou ressecção cirúrgica. A cirurgia persiste ocupando o pilar central do tratamento curativo do adenocarcinoma de cólon e reto.

Pacientes com câncer colorretal metastático recém-diagnosticado podem ser tratados com quimioterapias padrão 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 terapias que bloqueiam o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou a sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a imunoterapia.

O sistema imune é capaz de diferenciar as células normais e as células anormais (como as células cancerígenas). As imunoterapias são o tratamento contra o câncer que usam o sistema imunológico contra as células cancerígenas. São fármacos que bloqueiam os checkpoints (pontos de verificação) imunológicos. O sistema imunológico usa o sistema de checkpoint para ajudar as células imunológicas a reconhecer as células normais.

Os checkpoints são as moléculas de controle das células imunológicas que precisam ser ativadas ou desativadas para iniciar uma resposta de defesa. As células cancerosas podem utilizar esses checkpoints para evitar driblar o sistema imune, e com isso evitar de serem combatidas, por isso os medicamentos imunoterápicos as tornam alvos.

As imunoterapias podem ser administradas isoladamente ou em combinação com outras terapias. Os principais tipos de imunoterapia atualmente utilizadas são: inibidores de checkpoint imunológico, transferência de células T adotivas, anticorpos monoclonais, vacinas e moduladores do sistema imune. O pembrolizumabe é um exemplo de inibidor de checkpoint imunológico. Os inibidores de checkpoint ativam as células imunológicas do sistema imune para destruir as células cancerígenas.

Os inibidores de checkpoint imunológico podem apresentar eficácia em cânceres que possuem um defeito nos genes responsáveis por um tipo de dano-DNA, conhecido como reparo de incompatibilidade de DNA. Os genes

“*Mismatch repair*” (MMR) reparam os danos no DNA, que ocorrem durante a divisão celular. Tumores com mutações em genes de reparo de *mismatch repair* são chamados de “MMR-deficientes” (dMMR). Esses tumores possuem uma anormalidade celular conhecida como instabilidade de microssatélites ou MSI-H. Mutações nos genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM estão associados a tumores dMMR. A instabilidade de microssatélites é definida como qualquer alteração no tamanho da sequência repetitiva de DNA por inserções e deleções.

Pacientes com câncer colorretal podem apresentar alterações genéticas em genes responsáveis pelo reparo do DNA (hMLH1, hMSH2, hMLH3, hMSH3, hMSH6, hPMS1 e hPMS2, com os dois primeiros representando cerca de 90% das situações clínicas). O câncer colorretal hereditário sem polipose (Síndrome de Lynch) constitui a principal síndrome hereditária de predisposição ao câncer colorretal, sendo responsável por 3% a 15% do total de neoplasias malignas colorretais. Pessoas com Síndrome de Lynch que desenvolvem câncer, são mais propensas a desenvolver cânceres com instabilidade de microssatélites alta MSI-H.

Quando se indica tratamento imunoterápico no câncer colorretal metastático, testar os tumores para dMMR/MSI-H é importante porque essas informações são relevantes para identificar quais são mais propensos a responder à imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico. O componente genético característico do CCR tem importante influência sobre o desempenho dos tratamentos entre os pacientes.

De acordo com as atuais recomendações das diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), o pembrolizumabe está indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com CCR metastático irresssecável. Em junho de 2020 o FDA aprovou o uso do pembrolizumabe como terapia inicial para câncer colorretal avançado. Esta aprovação foi estabelecida após os resultados do estudo KEYNOTE-177, primeiro estudo nesse cenário (pacientes virgens de tratamento para doença metastática).

O uso do pembrolizumabe em monoterapia para o tratamento de paciente adulto com diagnóstico de câncer colorretal metastático MSI-H (instabilidade de microssatélite alta) ou dMMR (*deficiência na reparação de combinação*), conforme determinado por um teste validado, foi aprovado pela ANVISA em 08 de julho de 2021 nos seguintes cenários:

- tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático;
- tratamento de câncer colorretal irressecável ou metastático após terapia prévia combinada a base de fluoropirimidina.<sup>8</sup>

O **pembrolizumabe** é uma imunoglobulina *kappa* IgG4 com um peso molecular aproximado de 149 kDa. É um agente antineoplásico, anticorpo monoclonal humanizado seletivo desenhado para bloquear a interação entre a PD1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2. O PD-1 é um *checkpoint* (receptor) imunológico que limita a atividade das células T (linfócitos) nos tecidos periféricos. Ao bloquear a ligação entre PD-1 e seus ligantes, o pembrolizumabe reativa os linfócitos T citotóxicos específicos do tumor no microambiente tumoral e a imunidade antitumoral.<sup>4</sup>

Há, atualmente, na bula do medicamento, indicações 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 e tratamento de câncer colorretal irressecável ou metastático após terapia prévia combinada a base de fluoropirimidina.

Na análise final do estudo Keynote-177, os autores concluíram que como terapia de 1ª linha para pacientes com MSI-H/dMMR mCCR, o pembrolizumabe versus quimioterapia forneceu uma mediana de sobrevida livre de progressão (SLP de 16,5 *versus* 8,2 meses) com menos eventos adversos. Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 79,7% *versus* 98,6% dos pacientes; sendo que em 21,6% *versus* 66,4% desenvolveram eventos de grau  $\geq 3$ , respectivamente.

Observou-se também uma tendência na redução da mortalidade, que não atingiu significância estatística, provavelmente devido à alta taxa de *crossover*, 36% dos participantes migraram de quimioterapia para terapias anti-

PD1/PD-L1. A sobrevida geral mediana não foi alcançada no grupo do pembrolizumabe e foi de 36,7 meses no grupo da quimioterapia.

No SUS o pembrolizumabe foi incorporado para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. Recentemente, em março de 2026 o Ministério da Saúde anunciou uma parceria (PDP) com o Instituto Butantan e a MSD para a produção nacional do medicamento, visando ampliar o acesso do pembrolizumabe a outros tipos de câncer. Fontes: Agência Brasil (26/03/2026); Ministério da Saúde (26/03/2026).

A sobrevida do paciente com CCR varia de acordo com o estadiamento da doença, sendo menor em pacientes com metástases. No contexto clínico proposto para o caso concreto, o que se busca com a imunoterapia paliativa de segunda/terceira linha é a obtenção do gerenciamento temporário da doença.

No contexto do uso do pembrolizumabe como primeira linha, os estudos mostram que o fármaco pode ser considerado uma opção para terapia inicial em pacientes com câncer colorretal metastático MSI-H-dMMR preferível à quimioterapia, tendo em vista o fato de que o tratamento com pembrolizumabe levou a uma sobrevida livre de progressão maior e a maior segurança, menos eventos adversos relacionados ao tratamento do que a quimioterapia.

Porém, mesmo como primeira linha de tratamento, uma avaliação individual criteriosa é importante, considerando o alto custo de um tratamento com finalidade paliativa e o fato de que a incidência do câncer colorretal vem aumentando ao longo dos anos.

Independentemente de qualquer modalidade terapêutica que seja proposta e instituída, não há possibilidade / expectativa de tratamento com finalidade curativa. Não há possibilidade de alteração do prognóstico. Infelizmente trata-se de neoplasia maligna em estágio avançado, incurável, em paciente apresentando status funcional / condições clínicas fragilizadas, desfavoráveis.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1) Portaria Conjunta SAES/SCTIE Nº 25, 17 de novembro de 2025. Aprova o

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Adenocarcinoma de Cólon e Reto.

2) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Adenocarcinoma de cólon e reto. Novembro de 2024.

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-944-cancer-de-colon-e-reto>

3) Portaria SECTICS/MS Nº 74, de 28 de dezembro de 2023. Torna pública a decisão de 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.

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2023/prt0074\\_29\\_12\\_2023.htm](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2023/prt0074_29_12_2023.htm)

4) Relatório de recomendação N. 863 CONITEC. Pembrolizumabe em primeira linha de tratamento em indivíduos com câncer de cólon ou reto metastático. Dezembro de 2023.

[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229\\_relatorio\\_863\\_pembrolizumabe\\_cancer\\_colon\\_reto.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_863_pembrolizumabe_cancer_colon_reto.pdf)

5) Pembrolizumabe para câncer colorretal avançado previamente tratado, com alta instabilidade de microssatélites/deficiência no reparo de erros de pareamento: análise final do estudo KEYNOTE-164.

Eur. J. Cancer. 2023 Jun;186:185-195. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.016. Epub 2023 Feb 24.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37141828/>

6) Pembrolizumabe no câncer colorretal avançado com alta instabilidade de microssatélites. Keynote-177. Published December 2, 2020. N. Engl. J. Med.2020;383:2207-2218. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699. VOL.383NO.23

Copyright © 2020

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2017699>

7) Pembrolizumabe versus quimioterapia para câncer colorretal metastático com alta instabilidade de microssatélites ou deficiência no reparo de erros de pareamento (KEYNOTE-177): análise final de um estudo randomizado, aberto,

de fase 3. Lancet Oncol. Manuscrito do autor; disponível no PMC: 1 de maio de 2023. Publicado na versão final editada como: Lancet. Oncol. 2022 Apr 12;23(5):659–670. doi: [10.1016/S1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00197-8)

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9533375/>

8) Keytruda®, bula profissional.

[https://saude.msd.com.br/wp-](https://saude.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/91/2022/12/keytruda_bula_pro.pdf)

[content/uploads/sites/91/2022/12/keytruda\\_bula\\_pro.pdf](https://saude.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/91/2022/12/keytruda_bula_pro.pdf)

9) Estudo de Pembrolizumab (MK-3475) versus Terapia Padrão em Participantes com Carcinoma Colorretal Estágio IV com Instabilidade Microssatélite Alta (MSI-H) ou Deficiência no Reparo de Pareamento Incorreto (dMMR) (MK-3475-177/KEYNOTE-177).

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02563002>

10) Câncer colorretal com reparo de erros de pareamento deficiente/alta instabilidade de microssatélites: paradigmas de tratamento atuais, limitações e perspectivas futuras. BMJ Oncol. 15 de fevereiro de 2026; 5(1):e000980. Doi: [10.1136/bmjonc-2025-000980](https://doi.org/10.1136/bmjonc-2025-000980)

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12911711/>

11) Medicamentos para Tratamento de Primeira Linha do Câncer Colorretal Metastático. Monitoramento de Tecnologias. CONITEC, fev.2022.

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_cancercolorretalmetastatico_final_022022.pdf)

[br/midias/radar/2022/informemht\\_cancercolorretalmetastatico\\_final\\_022022.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_cancercolorretalmetastatico_final_022022.pdf)

12) Câncer de Cólon, versão 3.2024, Diretrizes de prática clínica em oncologia da NCCN em: Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Volume 22: Edição 2D. Junho 2024. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0029>

<https://jnccn.org/view/journals/jnccn/22/2D/article-e240029.xml>

13) Cólon: doença Avançada. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC. 2022.

<https://sboc.org.br/images/Diretrizes-SBOC-2022---Clon-avanado-v9-FINAL-23.pdf>

14) ABC do Câncer. Abordagens Básica para o Controle do Câncer. Ministério da Saúde. INCA. 2011.

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc\\_do\\_cancer.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf)

15) Câncer colorretal em estágio avançado: a alta instabilidade de microssatélites no prognóstico Câncer avançado. Mestrado Integrado em Medicina. Ana Isabel Carneiro Santos. Universidade do Porto, Portugal. 2021.

<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/134477/2/479500.pdf>

16) A Influência da instabilidade de microssatélites e outros biomarcadores nos desfechos clínicos de pacientes com câncer colorretal metastático: um estudo caso-controle. Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São Paulo para Obtenção do título de Doutor em Ciências. São Paulo, 2016.

[https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-04082016-](https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-04082016-162725/publico/AlexandraKhichfyAlexVersaoCorrigida.pdf)

[162725/publico/AlexandraKhichfyAlexVersaoCorrigida.pdf](https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-04082016-162725/publico/AlexandraKhichfyAlexVersaoCorrigida.pdf)

17) Câncer de cólon com instabilidade de microssatélites, uma doença diferente. 2012. [https://sbcp.org.br/revista/nbr222/P139\\_144.htm](https://sbcp.org.br/revista/nbr222/P139_144.htm)

**V – DATA:**

30/04/2026

NATJUS – TJMG