

NOTA TÉCNICA Nº 1191/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5000083-48.2025.4.03.6138
1.3. Data da Solicitação: 26/02/2025
1.4. Data da Resposta: 17/03/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 13/06/1955 – 69 anos
2.2. Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: Barretos/SP
2.4. Histórico da doença: Adenocarcinoma do pulmão, estágio clínico IV, com metástase pleural, adrenal e pulmão contralateral – CID C34

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa; Não

(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;

O paciente já recebeu duas linhas de tratamento padrão para carcinoma de pulmão não pequenas células (CPNPC) metastático, incluindo quimioterapia baseada em platina (carboplatina + paclitaxel) e uma segunda linha com docetaxel.

Para pacientes com CPNPC avançado e alta expressão de PD-L1 ($\geq 50\%$), a imunoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1 (como pembrolizumabe, nivolumabe ou atezolizumabe) tem se mostrado superior à quimioterapia na terceira linha ou posterior.

No SUS, a imunoterapia ainda não está amplamente disponível para terceira linha em CPNPC. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do SUS atualmente contempla pembrolizumabe na primeira linha para pacientes com PD-L1 $\geq 50\%$, mas não como resgate após falha de duas linhas de quimioterapia.

Dado que o paciente já recebeu quimioterapia padrão, não há substituto eficaz disponível no SUS para o cenário de terceira linha.

(c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;

O estudo KEYNOTE-010 demonstrou que pembrolizumabe melhora sobrevida global e qualidade de vida na segunda linha em pacientes com PD-L1 \geq 1%, com benefício maior em pacientes com PD-L1 \geq 50%. Em uma publicação posterior, o benefício se sustentou após cinco anos.

(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;

O paciente já falhou em duas linhas de quimioterapia e apresenta PD-L1 de 70%, indicando alta probabilidade de resposta à imunoterapia. Sem tratamento ativo, a sobrevida esperada do paciente é muito baixa, e novas opções terapêuticas são fundamentais.

Solicite-se ao corpo médico responsável pela elaboração da Nota Técnica que aborde os seguintes questionamentos:

1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?

Sim, imunoterápicos (nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe) são recomendados em diretrizes internacionais como tratamento padrão para CPNPC avançado em segunda e terceira linha. Foram aprovados pela ANVISA entre 2016 e 2018 para esse uso e têm demonstrado benefícios de sobrevida.

2. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Não. O SUS não disponibiliza imunoterapia como terceira linha. A única alternativa seria quimioterapia adicional, que tem eficácia inferior e maior toxicidade.

3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Quimioterapia citotóxica (ex.: gemcitabina ou erlotinibe) pode ser oferecida, mas tem benefício de sobrevida reduzido e maior toxicidade em comparação à imunoterapia.

4. O medicamento possui registro na ANVISA para quais hipóteses/casos clínicos?

A ANVISA aprovou pembrolizumabe, nivolumabe e atezolizumabe para CPNPC metastático em segunda e terceira linhas.

5. Existe correlação entre a eficácia do tratamento e a idade do paciente? Explicar. Em caso positivo, até que idade é mais recomendada sua aplicação?

A imunoterapia pode ser eficaz independentemente da idade, mas idosos podem ter respostas reduzidas devido a menor função imunológica.

6. Há contraindicações ao uso do medicamento ou efeitos adversos? Se houver, esclarecer quais e indicar possíveis meios para reduzi-los.

Sim, podem ocorrer eventos autoimunes como pneumonite, colite e hepatite. No entanto, são manejáveis e ocorrem em menor frequência do que os eventos adversos da quimioterapia.

7. Há recomendação técnica de aplicação do medicamento ao caso da autora?

Sim, diretrizes internacionais (NCCN, ASCO, ESMO) recomendam imunoterapia como tratamento após falha da quimioterapia, especialmente em pacientes com PD-L1 \geq 50%.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

| Medicamento | Princípio Ativo | Registro na ANVISA | Disponível no SUS? | Opções disponíveis no SUS | Existe Genérico ou Similar? |
|---|-----------------|--------------------|--------------------|--|-----------------------------|
| Pembrolizumabe 100mg/4ml – 400mg endovenoso a cada 6 semanas) | Pembrolizumabe | 1017102090017 | não | Medicamentos oncológicos são disponibilizados através do SUS conforme protocolos médicos internos nas instituições de saúde especializadas. * | não |

| Medicamento | Marca Comercial | Laboratório | Apresentação | Preço Máximo de venda ao Governo | Dose | Custo Anual |
|---|-----------------|--|--|----------------------------------|------------------------------------|-------------|
| Pembrolizumabe | KEYTRUDA | MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA. | 100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML | R\$ 12.785,30 | 400mg endovenoso a cada 6 semanas) | |
| CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO | | | | | | |
| MÉDICO PRESCRITOR | | | | SAÚDE PÚBLICA | | |

Os medicamentos oncológicos pertencem a Assistência Oncológica, dessa forma não integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) são os responsáveis pela escolha de medicamentos e protocolos a serem ofertados à população.

RÉU: SAÚDE PÚBLICA

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 03/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: Não avaliada.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O câncer de pulmão é o terceiro tipo mais comum de neoplasia maligna em homens e mulheres no Brasil. Em homens, é o primeiro em todo o mundo desde 1985, tanto em incidência quanto em mortalidade. Entre as mulheres, só perde para o câncer de mama.

Cerca de 13% de todos os casos novos de câncer são de pulmão. O tabagismo e a exposição passiva ao tabaco são importantes fatores de risco para o desenvolvimento dessa neoplasia. Em cerca de 85% dos casos diagnosticados, o câncer de pulmão está associado ao consumo de derivados de tabaco.

Geralmente, os sintomas do câncer de pulmão aparecem apenas quando a doença já está avançada. Por isso, a minoria dos casos é diagnosticada em fase inicial.

Os tipos de câncer de pulmão são divididos de acordo com o tipo de células presentes no tumor (aspecto histopatológico), e cada tipo de câncer se desenvolve e tem tratamento diferente. Os dois principais são o câncer de células não pequenas, que é o mais comum (80-85% dos casos), e o câncer de células pequenas (10-15% dos casos).

O câncer de pulmão de não pequenas células, dependendo da célula da qual se originou, está dividido em três subtipos: adenocarcinoma, carcinoma espinocelular e o carcinoma de grandes células (indiferenciado). Cerca de 30% dos tumores apresentarão alterações específicas em seu material genético chamadas de mutações patogênicas. As mais comuns são mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (gene EGFR), que ocorrem em cerca de 15% dos pacientes.

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente.

Estágio IV ou doença avançada é considerada incurável e o tratamento com quimioterapia está associado a sobrevida de cerca de 9 meses, em muitos estudos. A quimioterapia padrão para o tratamento da doença é a associação de cisplatina (ou carboplatina) com um segundo agente antineoplásico. Porém, a resposta a determinado quimioterápico depende principalmente do perfil molecular do tumor e do tipo histológico.

Para doença avançada, em serviços onde é possível realizar o teste genético, antes de se iniciar o tratamento, o tumor é testado para as mutações patogênicas, como os genes EGFR, ALK, ROS1 ou BRAF. Se um desses genes está mutado nas células cancerígenas, o primeiro tratamento pode ser direcionado para a mutação específica (terapia alvo).

Exemplos de medicamentos imunoterápicos que podem ser usados como primeiro tratamento em doenças avançadas de acordo com as mutações:

- Alteração do gene ALK: crizotinibe, ceritinibe ou o alectinibe;
- Alterações no gene EGFR: os medicamentos anti-EGFR (inibidores de tirosina quinase – TKI) como erlotinibe, gefitinibe, afatinibe, dacomitinibe ou osimertinibe;
- Alterações no gene ROS1: pode ser utilizado um inibidor de ALK, como o crizotinibe; e
- Alteração no gene BRAF: pode ser usada uma combinação das terapias alvo dabrafenibe e trametinibe.

As células tumorais também podem ser testadas para a proteína PD-L1. Os tumores com níveis mais elevados de PD-L1 são mais propensos a responder a determinados medicamentos imunoterápicos, portanto o tratamento com pembrolizumabe ou atezolizumabe pode ser opção como primeiro tratamento associados a quimioterapia.

Quando a doença progride durante o tratamento quimioterápico ou durante a fase de manutenção, os pacientes podem se beneficiar com uma terapia sistêmica adicional direcionada a pacientes com metástases localizadas. Geralmente, opta-se por uma quimioterapia com agente único, normalmente sem incorporação de imunoterapia no tratamento de linha subsequente para pacientes que receberam imunoterapia como primeira linha. A seleção do quimioterápico subsequente dependerá da histologia e do tratamento prévio.

Segundo o PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado, publicado em 2014, o esquema terapêutico padrão para a quimioterapia prévia ou adjuvante é a associação de cisplatina com o etoposido. A quimioterapia adjuvante confere maior sobrevida para pacientes com doença localizada operados. Alguns pacientes com doença localmente avançada logram benefício com quimioterapia prévia à cirurgia, tratamento associado ou não à radioterapia. Em pacientes com doença avançada ou metastática ao diagnóstico, a quimioterapia paliativa resulta em modesto incremento na sobrevida mediana, com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura.

O estudo KEYNOTE-010 demonstrou que pembrolizumabe melhora sobrevida global e qualidade de vida na segunda linha em pacientes com PD-L1 $\geq 1\%$, com benefício maior em pacientes com PD-L1 $\geq 50\%$. Em uma publicação posterior, o benefício se sustentou após cinco anos.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento de sobrevida livre de progressão de doença.

5.3. Parecer

() Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Medicamento com aumento de sobrevida global.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência

Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550.

Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, Han JY, Majem M, Forster MD, Monnet I, Novello S, Gubens MA, Boyer M, Su WC, Samkari A, Jensen EH, Kobie J, Piperdi B, Baas P. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021 Oct;16(10):1718-1732.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o

recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP