

NOTA TÉCNICA Nº 3409/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5000241-06.2025.4.03.6138
1.3. Data da Solicitação: 13/05/2025
1.4. Data da Resposta: 10/06/2025

2. Requerido:

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

- [REDACTED]
3.1. Data de Nascimento/Idade: 27/06/1971 – 53 anos
3.2. Sexo: Masculino
3.3. Cidade/UF: Barretos/SP
3.4. Histórico da doença: Neoplasia maligna (câncer) do tipo melanoma conjuntival de oino esquerdo, CIDC10 C43, estadiamento atual metastático para pulmão - M1B ou IV, segundo classificação TNM 8ª edição e portador da mutação BRAFV600E.

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

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?

O melanoma é uma doença habitual de pele, no entanto existem formas mais raras como o melanoma primário de origem ocular, frequentemente, de origem uveal. O melanoma ocular possui prognóstico pior, assim como escassez de publicações científicas a seu respeito.

Para tratar o melanoma, uma das formas de se regular sua divisão celular é a partir do sistema imune. Isto pode ser mediado pelo receptor de morte celular programada PD-1. Este receptor se liga aos ligante PD-L1 e PD-L2 de modo prevenir que o sistema imune rejeite a proliferação das células do melanoma. Neste contexto biológico, foram criados dois agentes chamados nivolumab e pembrolizumab, os quais são anticorpos monoclonais, isto é, proteínas que bloqueiam o receptor PD-1, permitindo o sistema imune detectar células mutantes do melanoma e frear sua progressão. A medicação Nivolumab foi incorporada ao SUS e utilizada no paciente com progressão de doença a despeito de seu uso.

A terapia pode ser feita com imunoterapia (Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab), terapias alvo para BRAF quinase (Dabrafenib, Encorafenib, Vemurafenib) ou inibidores MEK (Trametinib, Bimemetinib, Cobimetinib), portanto a combinação de medicamentos solicitada é adequada para a indicação do paciente.

O pembrolizumabe possui respaldo científico insuficiente para tratamento de pacientes com melanoma ocular, restrito a séries de casos. Inclusive, os estudos citados como embasamento são o Keynote 001 e o Keynote 006. O estudo Keynote 001 era para tratamento de câncer de pulmão, ao passo que o estudo Keynote 006 era para melanoma, mas excluía pacientes com melanoma ocular. Dada a raridade da doença, pode-se considerar extrapolar de terapias para melanoma cutâneo.

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

Existe incorporação ao SUS de medicamentos antiPD1 nivolumabe e pembrolizumabe para melanoma cutâneo. Caso seja considerada adequada a realização de tratamento extrapolado de melanoma ocular com fármaco antiPD1, estes medicamentos são disponíveis no SUS, e não se deve considerar alternativas.

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?

Não se deve buscar alternativas.

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

Medicamento pembrolizumabe registrado na ANVISA sob o código MS 1.0171.0209. O medicamento possui indicação em bula para melanoma cutâneo (de pele).

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?

Tratamento oncológicos dependem da funcionalidade do paciente, ou seja, da sua capacidade de realizar atividades básicas e instrumentais da vida diária. Não se deve considerar a idade em si.

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

Não há contraindicações formais ao medicamento, exceto reação alérgica prévia. Os eventos adversos mais comuns com pembrolizumabe são:

- Cardiovascular: Arritmia cardíaca, edema periférico;

- Dermatológico: Prurido (coceira), erupção cutânea, vitiligo;
- Endócrino e metabólico: Diminuição do bicarbonato sérico, hipercalcemia, hiperlipidemia, hiperglicemia, hiperpotassemia, hipertireoidismo, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipotireoidismo, perda de peso
- Gastrointestinal: Dor abdominal, constipação, diminuição do apetite, diarreia, náusea, vômito;
- Geniturinário: Hematúria, infecção do trato urinário;
- Hematológico e oncológico: Anemia, hemorragia, aumento do INR, leucopenia, linfocitopenia, neutropenia, trombocitopenia;
- Hepático: Hiperbilirrubinemia, aumento da alanina aminotransferase sérica, aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da aspartato aminotransferase sérica
- Infecção: Infecção, infecção grave
- Sistema nervoso: Astenia, fadiga, dor de cabeça, dor, neuropatia periférica;
- Neuromuscular e esquelético: Artralgia, dor nas costas, dor musculoesquelética, mialgia;
- Renal: Lesão renal aguda, aumento da creatinina sérica;
- Respiratório: Tosse, dispneia, sintomas gripais, pneumonia, pneumonite (inflamação pulmonar), infecção do trato respiratório superior;
- Diversos: Febre.

Não há meio descrito para reduzir essas reações, algumas devem levar a descontinuação do medicamento.

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

Paciente do sexo masculino, 53 anos de idade, com melanoma ocular metastático para pulmão. Pode-se considerar pembrolizumabe para melanoma ocular, porém seria um benefício extrapolado do melanoma cutâneo, considerando a raridade do melanoma ocular.



5. Descrição da Tecnologia

5.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
PEMBROLIZUMABE 100mg	PEMBROLIZUMABE	1017102090017	Sim	Outras quimioterapias conforme Cacon e Unacom	Sim

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	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	Posologia: 2 ampolas de 100mg por ciclo, a cada 21 dias, por tempo indeterminado, até progressão da doença ou toxicidade limitante, por até no mínimo 35 ciclos completos.	R\$ 447.485,50
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 447.485,50		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Súmula Vinculante nº60 do STF

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 05/2025

5.3. Recomendações da CONITEC: Pembrolizumabe incorporado para melanoma avançado não cirúrgico e metastático em 2020.

6. Discussão e Conclusão

6.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O melanoma é uma doença habitual de pele, no entanto existem formas mais raras como o melanoma primário de origem ocular, frequentemente, de origem uveal. O melanoma ocular possui prognóstico pior, assim como escassez de publicações científicas a seu respeito.

Para tratar o melanoma, uma das formas de se regular sua divisão celular é a partir do sistema imune. Isto pode ser mediado pelo receptor de morte celular programada PD-1. Este receptor se liga aos ligante PD-L1 e PD-L2 de modo prevenir que o sistema imune rejeite a proliferação das células do melanoma. Neste contexto biológico, foram criados dois agentes chamados nivolumab e pembrolizumab, os quais são anticorpos monoclonais, isto é, proteínas que bloqueiam o receptor PD-1, permitindo o sistema imune detectar células mutantes do melanoma e frear sua progressão. A medicação Nivolumab foi incorporada ao SUS e utilizada no paciente com progressão de doença a despeito de seu uso.

A terapia pode ser feita com imunoterapia (Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab), terapias alvo para BRAF quinase (Dabrafenib, Encorafenib, Vemurafenibe) ou inibidores MEK (Trametinib, Bimenitibe, Cobimetinibe), portanto a combinação de medicamentos solicitada é adequada para a indicação do paciente.

Sobre o Pembrolizumabe

O Pembrolizumabe é um agente antineoplásico, um anticorpo monoclonal, cujo mecanismo de ação está relacionado ao PD-1, um checkpoint (receptor) imunológico que limita a atividade das células (linfócitos) T nos tecidos periféricos. A via PD-1 é um checkpoint de controle imunológico que pode ser acoplado pelas células tumorais para inibir a vigilância imunológica da célula T ativa. É um anticorpo de alta afinidade contra a PD-1, que exerce bloqueio ligante duplo da via PD-1, inclusive dos PD-L1 e PD-L2, no antígeno existente ou nas células tumorais. Ao bloquear a ligação entre PD-1 e seus ligantes, reativa os linfócitos T citotóxicos específicos do tumor no microambiente tumoral e a imunidade antitumoral. O nome comercial é Keytruda, fabricado pelo laboratório Merck Sharp e Dohme Farmacêutica, com a apresentação intravenosa de 100mg em 4ml.

As principais indicações de tratamento com Pembrolizumabe:

1. Linfoma de Hodgkin Clássico em recidiva ou refratário após Transplante Autólogo de Células-Tronco (TACT) seguido de tratamento com brentuximabe vedotina
2. Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático)
3. Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas
4. Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático.

5. Adenocarcinoma gástrico recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático
6. Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço
7. Carcinoma de células renais avançado ou metastático
8. Câncer esofágico localmente avançado e recorrente ou metastático.

O pembrolizumabe possui respaldo científico insuficiente para tratamento de pacientes com melanoma ocular, restrito a séries de casos. Inclusive, os estudos citados como embasamento são o Keynote 001 e o Keynote 006. O estudo Keynote 001 era para tratamento de câncer de pulmão, ao passo que o estudo Keynote 006 era para melanoma, mas excluía pacientes com melanoma ocular. Dada a raridade da doença, pode-se considerar extrapolar de terapias para melanoma cutâneo.

Existe incorporação ao SUS de medicamentos antiPD1 nivolumabe e pembrolizumabe para melanoma cutâneo. Caso seja considerada adequada a realização de tratamento extrapolado de melanoma ocular com fármaco antiPD1, estes medicamentos são disponíveis no SUS, e não se deve considerar alternativas.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora da sobrevida livre de progressão da doença.

6.3. Parecer

- () Favorável
(X) Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

Ausência de embasamento científico para uso do pembrolizumabe no cuidado de pacientes com melanoma ocular.

Caso opte por se realizar terapia off label com medicamento antiPD1 disponível no SUS, este deveria ser dispensado por centro ou atenção de alta complexidade em oncologia.

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

6.5. Referências bibliográficas:

1. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, Ott PA, Johnson DB, Hwang J, Daud AI, Sosman JA, Carvajal RD, Chmielowski B, Postow MA, Weber JS, Sullivan RJ. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1

- and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016 Nov 15;122(21):3344-3353. doi: 10.1002/cncr.30258. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27533448; PMCID: PMC5767160.
2. Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, Block MS, Villasboas Bisneto J, Pham AQ, Esplin BL, Dronca RS. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2016 Jun;26(3):300-3. doi: 10.1097/CMR.0000000000000242. PMID: 26848796.
 3. Zhao L, Xia W, Zhang Y, Zou P, Zhu Q, Zhang R. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Blockades in the Treatment of Ocular Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Dec 6;11:781162. doi: 10.3389/fonc.2021.781162. PMID: 34938661; PMCID: PMC8685375.
 4. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Lunceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25891174.
 5. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25891173.

6.6. 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.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo 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