

NOTA TÉCNICA Nº 3741/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5000274-93.2025.4.03.6138
1.3. Data da Solicitação: 21/05/2025
1.4. Data da Resposta: 23/06/2025

2. Requerido:

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

- 3.1. Data de Nascimento/Idade: 12/06/1984 – 40 anos
3.2. Sexo: Feminino
3.3. Cidade/UF: Barretos/SP
3.4. Histórico da doença: Melanoma acral estágio IIIB, classificada no CID10 C437, com estágio clínico atual pT4apN1cM0.

4. 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.

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

Em 2022, a Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) recomendou a incorporação do pembrolizumabe para pacientes com melanoma metastático ou irresssecável.

(b) 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 pembrolizumabe é amplamente respaldado por estudos de alto nível na literatura científica. O estudo KEYNOTE-006, um ensaio clínico randomizado de fase III, demonstrou que o pembrolizumabe melhora significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em pacientes com melanoma avançado em comparação ao ipilimumabe, estabelecendo seu uso como uma das terapias padrão em diretrizes internacionais.

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

A não utilização do pembrolizumabe pode resultar na progressão contínua da doença, redução significativa da sobrevida e piora na qualidade de vida do paciente, devido à agressividade do melanoma metastático.

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?

Os anti-PD-1 tornaram-se padrão mundial para melanoma avançado desde a publicação do estudo de fase III KEYNOTE-006, que mostrou sobrevida global (SG) claramente superior ao ipilimumabe (HR 0,71; SG mediana 32,7 × 15,9 meses; SG em 10 anos = 34 % × 23,6 %).

No Brasil, o pembrolizumabe (Keytruda®) recebeu registro da Anvisa em 3 de outubro de 2016 para “qualquer fase do tratamento do melanoma avançado”.

A classe anti-PD-1 (pembrolizumabe e nivolumabe) foi incorporada ao SUS como tratamento de 1.ª linha para melanoma irresecável ou metastático pela Portaria SCTIE/MS nº 23, de 4 de agosto de 2020, após recomendação da Conitec.

Portanto, trata-se do fármaco normalmente utilizado para a doença da autora, com resultados de sobrevida de longo prazo já consolidados.

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

Dentro do SUS existe outra opção da mesma classe, o nivolumabe. Estudos de comparação indireta e análise em mundo real não encontraram diferenças significativas de eficácia ou segurança entre pembrolizumabe e nivolumabe em melanoma avançado.

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?

Eficácia: equivalência clínica, como acima.

Posologia/adesão: pembrolizumabe pode ser administrado 200 mg c/3 semanas ou 400 mg c/6 semanas; nivolumabe, 240 mg c/2 semanas ou 480 mg c/4 semanas. A possibilidade de infusões a cada 6 semanas com pembrolizumabe pode reduzir visitas hospitalares e exposição a infecções, fator relevante para pacientes idosos ou distantes do centro de referência.

Toxicidade: perfis muito semelhantes; não se espera evitar efeitos adversos relevantes escolhendo uma ou outra molécula. Assim, a principal consequência negativa seria maior carga de deslocamentos se for necessário usar esquemas de infusão mais frequentes.

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

Segundo comunicados recentes da própria agência, a bula brasileira de pembrolizumabe abrange, além de melanoma irresecável/metastático e adjuvante, NSCLC, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, esôfago, câncer gástrico HER2-negativo, câncer do colo do útero, linfoma de Hodgkin clássico, MSI-H/dMMR colorretal e tumores sólidos, carcinoma urotelial e renal, entre outros.

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?

Sub-análises de KEYNOTE-006 e um amplo estudo do NCI mostraram que a taxa de resistência diminui 13 % a cada década de vida, sugerindo resposta igual ou até melhor na população idosa.

Uma meta-análise holandesa recente indica que em pacientes ≥ 75 anos, o benefício adjuvante persiste, mas com leve queda na eficácia e maior risco de toxicidade cutânea, renal ou gastrointestinal.

Não há idade-limite formal; recomenda-se avaliar fragilidade e comorbidades, mas em geral o fármaco é usado em todos os adultos, inclusive muito idosos, quando clinicamente apropriado.

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

Contraindicação principal: hipersensibilidade grave prévia ao fármaco.

Eventos imuno-mediados (qualquer grau ~20-30 %): dermatite, tireoidite/hipotireoidismo, colite, hepatite, pneumonite, hipofisite e nefrite. Eventos grau 3-4 ocorrem em ~5-10 %. Bula de 2016 já orientava suspensão temporária e prednisona 1–2 mg/kg para toxicidades grau ≥ 3 . Profilaxia não é indicada; o manejo baseia-se em vigilância sérica (TSH, AST/ALT, creatinina) e diagnóstico precoce seguido de corticoide sistêmico, podendo adicionar imunossupressão (micofenolato, infliximabe) em casos refratários.

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

O PCDT/Conitec 2022 mantém a classe anti-PD-1 como primeira opção para doença avançada não cirúrgica, ressaltando pembrolizumabe como alternativa preferencial quando BRAF é selvagem ou a imunoterapia é priorizada. As NCCN 2025 (categoria 1,



TRIBUNAL DE JUSTIÇA DE SÃO PAULO
■ SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS
SGP 5 – Diretoria da Saúde

“preferred”) listam pembrolizumabe como monoterapia de escolha para estágio III irresecável/estágio IV, independentemente de PD-L1 ou mutação BRAF.



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	NÃO	Tratamento cirúrgico, quimioterapia, quimioterapia intraperitoneal associada à citorredução, cirurgia de resgate na recidiva tumoral, hormonioterapia, radioterapia.	Biológico

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
PEMBROLIZUMABE	KEYTRUDA	1017102090017	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	R\$ 11.712,24	(2 frascos de 100 mg/4ml por ciclo). aplicar endovenoso em 15 minutos. A aplicação deve ser aplicada no D1 de um ciclo de 3 semanas por um ano.	R\$ 281.093,76
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 281.093,76		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

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

5.3. Recomendações da CONITEC: Em 2022, a Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) recomendou a incorporação do pembrolizumabe para pacientes com melanoma metastático ou irresssecável.

:

6. Discussão e Conclusão

6.1 Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O melanoma é um tumor maligno da pele oriundo das células responsáveis pela pigmentação (melanócitos). É o câncer cutâneo de pior prognóstico, pois pode evoluir com metástases à distância e assim levar o paciente ao óbito. Manifesta-se principalmente por meio de manchas e pintas escurecidas na pele, que podem ou não se ulcerar. Se não tratado, o melanoma acaba invadindo estruturas mais profundas da pele e posteriormente acaba se espalhando, inicialmente para os linfonodos, depois para os órgãos internos (metástases).

Linfonodos, popularmente conhecidos como “ínguas”, são órgãos do sistema imunológico que drenam a linfa. Cada região da pele tem sua linfa drenada por um grupo específico de linfonodos. Por exemplo, a pele da face tem sua linfa drenada para os linfonodos cervicais, enquanto a pele dos membros superiores tem sua linfa drenada para os linfonodos axilares.

Um melanoma não tratado tende a emitir inicialmente metástases para os linfonodos que drenam a região da pele em que ele surgiu e posteriormente as metástases se espalham para os órgãos internos. Melanomas com metástases para linfonodos regionais e para órgãos internos são estadiados como III e IV, respectivamente. A base do tratamento do melanoma é a retirada cirúrgica das lesões cutâneas. Quando esta é realizada em tumores pequenos e localizados, a taxa de cura é alta. Assim, se diagnosticados e tratados precocemente, os melanomas têm um bom prognóstico. No entanto, se ele já estiver muito profundo na pele ou metastatizado para linfonodos regionais ao diagnóstico, as chances de cura com o tratamento cirúrgico são menores, pois há uma chance significativa de recidiva tumoral após a cirurgia inicial. Melanomas com metástases para órgãos internos são incuráveis na maioria dos casos.

O melanoma com metástases para órgãos internos é uma doença incurável e fatal na maioria dos casos, tendo um prognóstico reservado. Em geral, é tratado de maneira paliativa com quimioterapia ou imunoterapia. Estudos mais antigos conduzidos em pacientes com melanoma em épocas nas quais não havia disponível imunoterapia para o seu tratamento mostraram uma sobrevida mediana de 8 meses entre os pacientes com doença metastática.

Embora drogas quimioterápicas possam ser utilizadas no tratamento paliativo de pacientes com melanomas metastáticos, elas não se mostraram capazes de aumentar a sobrevida nesse grupo de doentes. O quimioterápico mais utilizado no tratamento do melanoma metastático é a dacarbazina, sendo ela indicada como medicação de primeira linha nessa situação pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicados em 2013 pelo Ministério da Saúde. No entanto, essa mesma diretriz reconhece que as taxas de resposta com a dacarbazina são pequenas e, quando ela tem algum efeito, este é somente

transitório. É único medicamento disponível no SUS para tratar o melanoma metastático, é muito limitado e às custas de toxicidade significativa.

Outro grupo de medicamentos que pode ser utilizado no tratamento paliativo de melanomas metastáticos são os imunoterápicos, fármacos capazes de aumentar a vigilância e a atuação do sistema imunológico do próprio paciente contra as células tumorais.

Pembrolizumabe

a. Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)

Agentes antineoplásicos.

b. Indicações

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal que inibe a via PD1/PD1 ligante. Ele tem ação imunoterápica que aumenta a atuação do sistema imunológico do próprio indivíduo doente contra as suas células tumorais.

O pembrolizumabe é amplamente respaldado por estudos de alto nível na literatura científica. O estudo KEYNOTE-006, um ensaio clínico randomizado de fase III, demonstrou que o pembrolizumabe melhora significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em pacientes com melanoma avançado em comparação ao ipilimumabe, estabelecendo seu uso como uma das terapias padrão em diretrizes internacionais.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão.

6.3. Parecer

(x) Favorável

() Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

Existem evidências científicas de aumento da 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

6.5. Referências bibliográficas:

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.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Melanoma Maligno Cutâneo. Portaria SAS/MS nº 357, de 8 de abril de 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de recomendação: Terapia-alvo para tratamento de melanoma metastático com mutação BRAF V600 – dabrafenibe + trametinibe. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. (Relatório nº 541). Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_541_terapiaalvo_melanoma_final_2020.pdf

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