

NOTA TÉCNICA Nº 4080/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5001440-67.2023.4.03.6127
1.3. Data da Solicitação: 28/05/2025
1.4. Data da Resposta: 12/06/2025

2. Requerido:

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

- [REDACTED]
3.1. Data de Nascimento/Idade: 08/08/1961 – 63 anos
3.2. Sexo: Masculino
3.3. Cidade/UF: Mogi-Guaçu/SP
3.4. Histórico da doença: Neoplasia Maligna dos Cólon – CID C18

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) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;

Ausência de documento anexo que comprove negativa.

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

Medicamento já avaliado pela CONITEC, tendo sido deliberado pela não incorporação do pembrolizumabe para câncer colorretal.

(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;

Tumores sólidos podem ser avaliados para disfunção dos genes de reparo (mismatch repair deficient - dMMR) e a presença de instabilidade de microssatélites (microsatellite instability - MSI) associada. Existem evidências científicas que sugerem que tumores que possuem este problema de reparo associado a mutações genéticas não apresentam resposta satisfatória à quimioterapia convencional.

No ano de 2015, pacientes com tumores colorretais com MSI ou dMMR com doença previamente tratada com quimioterapia convencional foram expostos a pembrolizumabe. Houve sugestão de benefício clínico. Esse estudo foi expandido para outros subtipos histológicos de tumores, assim como foi replicado um estudo fase II com Nivolumabe que pertence à mesma classe farmacológica.

No ano de 2020, foram publicados os primeiros resultados do estudo KEYNOTE-177, um ensaio clínico fase III que avaliou o uso de pembrolizumabe com tumor colorretal avançado com mesmo perfil genético, porém em pacientes virgens de tratamento. O estudo identificou ganho de sobrevida livre de progressão de doença. Em achados publicados no Lancet Oncology no ano de 2022, ficou clara a ausência de respaldo científico para afirmar ganho de sobrevida global. Na mesma revista no ano de 2021, foram publicados achados sugerindo ganho de qualidade de vida identificado com o medicamento no mesmo ensaio clínico em análise de desfecho secundário.

Com esses dados aqui descritos, o Reino Unido e o Canadá sugeriram incorporação do medicamento, dada sugestão de ganho clínico e qualidade de vida.

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

Paciente do sexo masculino, 63 anos de idade, possui adenocarcinoma colorretal com deficiência de MMR, ou seja, com instabilidade de microssatélite e já foi submetido à ressecção cirúrgica com colectomia esquerda e posterior quimioterapia com esquema XELOX (capecitabina e oxaliplatina). Diante de toxicidade medular, quimioterapia foi interrompida. Solicitado tratamento com pembrolizumabe, porém este não pode ser caracterizado como imprescindível.



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/4mL - 200mg (2 ap.) EV a cada 3 semanas (21 dias), por 3 anos ou até toxicidade limitante. Quantidade total de ampolas para completar tratamento. 102 ampolas	PEMBROLIZUMABE	1017102090025	não	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)	não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
PEMBROLIZUMABE	KEYTRUDA	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA.	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT 2 FA VD INC X 4 ML	29095,05	200mg a cada 3 semanas	494.615,85
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				494.615,85		
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 maio de 25

5.3. Recomendações da CONITEC: Não incorporação

6. Discussão e Conclusão

6.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Tumores sólidos podem ser avaliados para disfunção dos genes de reparo (mismatch repair deficient - dMMR) e a presença de instabilidade de microssatélites (microsatellite instability - MSI) associada. Existem evidências científicas que sugerem que tumores que possuem este problema de reparo associado a mutações genéticas não apresentam resposta satisfatória à quimioterapia convencional.

No ano de 2015, pacientes com tumores colorretais com MSI ou dMMR com doença previamente tratada com quimioterapia convencional foram expostos a pembrolizumabe. Houve sugestão de benefício clínico. Esse estudo foi expandido para outros subtipos histológicos de tumores, assim como foi replicado um estudo fase II com Nivolumabe que pertence à mesma classe farmacológica.

No ano de 2020, foram publicados os primeiros resultados do estudo KEYNOTE-177, um ensaio clínico fase III que avaliou o uso de pembrolizumabe com tumor colorretal avançado com mesmo perfil genético, porém em pacientes virgens de tratamento. O estudo identificou ganho de sobrevida livre de progressão de doença. Em achados publicados no Lancet Oncology no ano de 2022, ficou clara a ausência de respaldo científico para afirmar ganho de sobrevida global. Na mesma revista no ano de 2021, foram publicados achados sugerindo ganho de qualidade de vida identificado com o medicamento no mesmo ensaio clínico em análise de desfecho secundário.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Com esses dados aqui descritos, o Reino Unido e o Canadá sugeriram incorporação do medicamento, dada sugestão de ganho clínico e qualidade de vida.

6.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

Há publicação com descrição de ganho de qualidade de vida, e o medicamento já foi incorporado pelo Reino Unido e pelo Canadá. Porém, foi avaliado para incorporação no Brasil e teve com parecer negativo da CONITEC em dezembro de 2023 devido a impacto orçamentário.

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. Pembrolizumabe em primeira linha de tratamento em indivíduos com câncer de cólon ou reto metastático - Relatório de recomendação CONITEC número 863
2. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Lubner BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255; PMCID: PMC4481136.
3. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Lubner BS, Wong F, Azad NS, Rucki AA, Laheru D, Donehower R, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten TF, Duffy AG, Ciombor KK, Eyring AD, Lam BH, Joe A, Kang SP, Holdhoff M, Danilova L, Cope L, Meyer C, Zhou S, Goldberg RM, Armstrong DK, Bever KM, Fader AN, Taube J, Housseau F, Spetzler D, Xiao N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Eshleman JR, Vogelstein B, Anders RA, Diaz LA Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409-413. doi: 10.1126/science.aan6733. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28596308; PMCID: PMC5576142.
4. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran SE, Boland PM, Crocenzi T, Atreya CE, Cui Y, Dai T, Marinello P, Diaz LA Jr, André T. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31725351; PMCID: PMC7031958.
5. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledezne JM, Maglinte GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. Epub 2017 Jul 19. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):e510. PMID: 28734759; PMCID: PMC6207072.
6. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced

- Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.
7. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fourchardiere C, Rivera F, Elez E, Le DT, Yoshino T, Zhong WY, Fogelman D, Marinello P, Andre T; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022 May;23(5):659-670. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427471; PMCID: PMC9533375.
 8. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, Smith D, Garcia-Carbonero R, Sevilla I, De La Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Diaz LA Jr, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui M, Le DT. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):665-677. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33812497.
 9. Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency - National Institute for Health and Care Excellence - junho de 2021
 10. Aguiar-Ibáñez R, Hardern C, van Hees F, Lee D, Patel A, Chhabra N, Baluni G, Amonkar M, Lai Y, Xu R, Massaad R, Fogelman D. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H/dMMR colorectal cancer in the United States. J Med Econ. 2022 Jan-Dec;25(1):469-480. doi: 10.1080/13696998.2022.2043634. PMID: 35184650.
 11. Pembrolizumabe - CADTH Reimbursement Review - setembro de 2021

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