

NOTA TÉCNICA Nº 5431/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5017951-56.2025.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 11/07/2025
- 1.4. Data da Resposta: 20/08/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 22/04/1961 – 64 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: CID C50 – Neoplasia Maligna de Mama.

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

"Requisite-se Nota Técnica ao NatJus para o caso em apreço em que sejam esclarecidas, dentre outras questões que se entender pertinentes, as seguintes indagações:

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

Sim. O pembrolizumabe é utilizado no tratamento do câncer de mama triplo-negativo (CMTN), uma forma agressiva e de difícil controle do carcinoma ductal invasivo. Ele foi incorporado à terapêutica após os resultados do estudo KEYNOTE-522, publicado inicialmente em 2020 e atualizado em 2022. Os principais resultados:

- Taxa de resposta patológica completa: 64,8% com pembrolizumabe vs. 51,2% com placebo
- Sobrevida livre de eventos em 3 anos: 84,5% com pembrolizumabe vs. 76,8% com placebo
- Redução de risco de recorrência à distância: 39%

2.O(s) medicamento(s) pleiteado(s) é(são) fornecido(s) pelo SUS? Houve estudo de sua inclusão nas listas do SUS? Ele(s) é(são) substituível(is) por outro(s) fornecido(s) pelo SUS, com eficiência equivalente?

Registro na ANVISA ocorreu desde maio de 2022; apresentou avaliação pela CONITEC positiva, com recomendação favorável para câncer de mama triplo-negativo localizado de alto risco.

Porém, ainda não está amplamente disponível no SUS em todos os CACON/UNACON, pois depende da padronização local e da inclusão nos protocolos ambulatoriais (APAC).

O pembrolizumabe pode ser substituído por nivolumabe, outro anti-PD-1 disponível no SUS, mas estudos mostram eficácia equivalente, não superior.

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 fármaco pretendido?

Nivolumabe. Embora nivolumabe tenha eficácia semelhante, há diferenças práticas:

- Posologia: Pembrolizumabe permite infusões a cada 6 semanas, reduzindo deslocamentos e risco de infecção
- Perfil de segurança: Ambos têm toxicidade semelhante, mas pembrolizumabe tem menor incidência de pneumonite e colite grave
- Adesão: Menor frequência de aplicação favorece pacientes idosos ou com mobilidade reduzida.

4. Existe comprovação da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do(s) medicamento(s) pleiteado(s)?

4.1. Sendo positiva a resposta, essa comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, está respaldada por evidências científicas de alto nível, ou seja, por ensaios clínicos randomizados, revisão sistemática ou meta-análise?"

O pembrolizumabe é respaldado por ensaios clínicos randomizados de fase III, como:

KEYNOTE-522: CMTN inicial de alto risco

KEYNOTE-355: CMTN metastático com PD-L1 positivo

KEYNOTE-119: CMTN em segunda linha (sem benefício significativo, mas com subgrupo responsivo)

Também há revisões sistemáticas e meta-análises que confirmam sua eficácia em subgrupos com alta expressão de PD-L1

4. Descrição da Tecnologia

4.1. 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 – 04 AMPOLAS, 01X A CADA 06 SEMANAS	PEMBROLIZUMABE	1017102090017	NÃO	Tratamento cirúrgico, quimioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia.	NÃO

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\$ 13117,71	200MG A CDA 03 SEMANAS, POR 17 CICLOS	R\$ 472.237,56
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 472.237,56		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE SUPLEMENTAR		

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

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 08/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: Apresentou avaliação pela CONITEC positiva, com recomendação favorável para câncer de mama triplo-negativo localizado de alto risco.

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres na maior parte do mundo. A extensão do câncer e sua disseminação no momento do diagnóstico determinam seu estágio, que é essencial para orientar as opções de tratamento e o prognóstico.

A maioria (81%) dos cânceres de mama é invasiva ou infiltrante. Destes, o tipo histopatológico invasivo mais comum é o carcinoma ductal infiltrante (CDI), observado em mais de 90% dos casos e o segundo mais comum é o carcinoma lobular infiltrante (CLI), observado em 5% a 10% dos casos. Na prática clínica, para a definição do tratamento do câncer de mama além dos critérios clínico-patológicos, utiliza-se principalmente o status dos receptores hormonais (RE e RP) e a avaliação do status do HER-2.

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem uma combinação de abordagens locais, como a cirurgia do tumor primário; avaliação do acometimento axilar e radioterapia; e o tratamento medicamentoso sistêmico, incluindo a quimioterapia e hormonioterapia. O tratamento sistêmico pode ser prévio à cirurgia do tumor primário (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). O uso de biomarcadores preditivos (HER-2 e RH) está bem estabelecido para auxiliar na escolha do tratamento.

Câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é um termo historicamente aplicado a cânceres que não expressam o receptor de estrogênio (ER), o receptor de progesterona (PR) e o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O CMTN tende a se comportar de forma mais agressiva do que outros tipos de câncer de mama. Ao contrário de outros subtipos de câncer de mama (ou seja, subtipos ER-positivo e HER2-positivo), não há tratamentos direcionados aprovados disponíveis, embora a imunoterapia (em combinação com quimioterapia) esteja disponível para pacientes com CMTN avançado que expressa o ligante 1 da morte celular programada (PD-L1). Os cânceres "triplo-negativo" apresentam <1% de expressão de ER e PR, conforme determinado por imuno-histoquímica (IHQ), e que são, para HER2, de 0 a 1+ por IHQ, ou IHQ 2+ e negativos (não amplificados) na hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica/Colégio de Patologistas Americanos (ASCO/CAP).

A terapia neoadjuvante refere-se ao tratamento sistêmico do câncer de mama antes da terapia cirúrgica definitiva (ou seja, terapia pré-operatória). Embora toda terapia sistêmica administrada para câncer de mama invasivo não metastático tenha como objetivo reduzir o risco de recorrência à distância, o objetivo de administrá-la antes da cirurgia é diminuir o estadiamento do tumor e fornecer informações sobre a resposta ao tratamento.

Em pacientes com câncer de mama triplo-negativo, o uso de imunoterapia em primeira linha demonstrou benefício em sobrevida livre de progressão nessa população. Os fármacos associados à maior efetividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorrubicina ou epirrubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel). Outros agentes quimioterápicos com atividade em doença metastática são: capecitabina, gencitabina, metotrexato, 5-fluorouracil, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, carboplatina, ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e a doxorrubicina lipossomal. Surgiram importantes estudos sobre tratamento de tumores triplo-negativos em contexto neoadjuvante e metastático de imunoterapia.

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.

No cenário neoadjuvante para câncer de mama inicial, temos:

O estudo de fase 3, Keynote 522, em que pacientes com câncer de mama triplo-negativo em estágio II ou III previamente não tratado foram randomizadas para receber terapia neoadjuvante com quatro ciclos de pembrolizumabe (na dose de 200 mg) a cada 3 semanas mais paclitaxel e carboplatina (784 pacientes; grupo pembrolizumabe-quimioterapia) ou placebo a cada 3 semanas mais paclitaxel e carboplatina (390 pacientes; grupo placebo-quimioterapia); os dois grupos receberam quatro ciclos adicionais de pembrolizumabe ou placebo, e ambos os grupos receberam doxorrubicina-ciclofosfamida ou epirrubicina-ciclofosfamida. Após a cirurgia definitiva, os pacientes receberam pembrolizumabe adjuvante ou placebo a cada 3 semanas por até nove ciclos. A porcentagem com resposta patológica completa foi significativamente maior entre aqueles que receberam pembrolizumabe mais quimioterapia neoadjuvante do que entre aqueles que receberam placebo mais quimioterapia neoadjuvante, sem aumento de toxicidade. Resposta patológica completa 64,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 59,9 a 69,5) no grupo de quimioterapia com pembrolizumabe e 51,2% (IC de 95%, 44,1 a 58,3) no grupo de quimioterapia com placebo (diferença estimada de tratamento, 13,6 por cento pontos; IC 95%, 5,4 a 21,8; $P < 0,001$). Após média de 15,5 meses, 7,4% no grupo de quimioterapia com pembrolizumabe e 11,8% no grupo de quimioterapia com placebo tiveram progressão da doença que impediu a cirurgia definitiva, teve recorrência local ou distante ou um

segundo tumor primário, ou morreu por qualquer causa (taxa de risco, 0,63; IC 95%, 0,43 a 0,93). Neste contexto, a adjuvância de pembrolizumabe também aumentou sobrevida livre de progressão.

Já há aprovação do FDA para pembrolizumabe em combinação com quimioterapia neoadjuvante e depois como agente único para tratamento adjuvante após cirurgia para pacientes com câncer de mama triplo-negativo em estágio inicial e de alto risco.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Aumentou sobrevida livre de progressão da doença.

6. Conclusão

6.1. Parecer

() Favorável

() Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada

Há o diagnóstico de carcinoma de mama triplo negativo localmente avançado e há benefício visto em literatura médica, bem como recomendação dos principais órgãos internacionais

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”.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

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

() NÃO

7. Referências bibliográficas

Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Arch Pathol Lab Med 2010; 134:e48.

Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28:2784.

Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31:3997.

Brasil, Ministerio da Saúde, agosto 2022. DDT carcinoma de mama.

Schmid, P., Cortes, J., Puztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., ... & O'Shaughnessy, J. (2020). Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. New England Journal of Medicine, 382(9), 810-821.

Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Puztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., ... & O'shaughnessy, J. (2022). Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. New England Journal of Medicine, 386(6), 556-567.

Shah M, Osgood CL, Amatya AK, Fiero MH, Pierce WF, Nair A, Herz J, Robertson KJ, Mixer BD, Tang S, Pazdur R, Beaver JA, Amiri-Kordestani L. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Patients with High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2022 Dec 15;28(24):5249-5253.

8. 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 COLOS 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