

NOTA TÉCNICA Nº 0143/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº: 5000828-50.2024.4.03.6142
1.3. Data da Solicitação: 07/01/2025
1.4. Data da Resposta: 28/01/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 26/01/1973 - 52 anos
2.2 Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: Marília/SP
2.4. Histórico da doença: Melanoma maligno da pele / CID-10 C43
Tratamento já realizado: Exérese de melanoma tendo como anatomopatológico Melanoma Nodular Ulcerado

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

TEMA 6 E. STF

(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;

Não

(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;

Sim

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

Não

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

Pembrolizumabe (Keytruda)

Solução injetável intravenosa em frasco-ampola. Dose: 200mg a cada 21 dias por 1 ano

4.2. Princípio Ativo: **PEMBROLIZUMABE**

4.3. Registro na ANVISA: **1017102090017**

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: **Sim, medicamentos oncológicos são disponibilizados através do SUS conforme protocolos médicos internos nas instituições de saúde especializadas.**

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: **Tratamento cirúrgico, tratamento adjuvante (alfainterferona), tratamento da doença metastática (dacarbazina, nivolumabe), radioterapia.**

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: **Não há.**

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: **PEMBROLIZUMABE**

4.7.2. Laboratório: **MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA.**

4.7.3. Marca comercial: **KEYTRUDA**

4.7.4. Apresentação: **100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML**

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 12.785,30**

4.8. Tratamento anual:

4.8.1. Dose diária recomendada: **200mg a cada 21 dias por 1 ano**

4.8.2. Custo anual - preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 460.270,80**

4.9. Fonte do custo da tecnologia: **Lista de preços da ANVISA/CMED. Referência janeiro/2025. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>**

4.10. Recomendações da CONITEC:

Avaliado com decisão favorável a incorporação no SUS para tratamento de primeira linha do melanoma avançado **não cirúrgico e metastático.**

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O melanoma constitui câncer de pele e como todo câncer deve ser classificado quanto à disseminação local e a distância. Uma das formas de se regular a 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 ligantes PD-L1 e PD-L2 de modo a 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.

O tumor pode ser classificado de acordo com sua lesão primária (T), acometimento linfonodal (N) e presença ou ausência de metástases (M). Em caso de tumores com características de mau prognóstico T3b (acima de 2mm e com ulceração ou acima de 4mm sem ulceração) ou mais avançados, porém com ressecção cirúrgica completa, na ausência de acometimento linfonodal ou metástases, considera-se o tumor IIB ou IIC. Pacientes com melanoma IIB ou IIC foram estudados em ensaio clínico randomizado publicado na revista Lancet no ano de 2022 chamado KEYNOTE-716. O estudo foi positivo para o desfecho primário de sobrevida livre de recorrência de doença, definido como recorrência de doença ou morte. Não há respaldo científico para afirmar benefício em sobrevida global. Não há evidência científica que suporte ganho em qualidade de vida.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias ao SUS (CONITEC) incorporou no ano de 2020 a classe farmacológica anti-PD1 para tratamento de melanoma conforme parecer citado nas referências. A classe inclui Nivolumabe ou Pembrolizumabe. Ambos os medicamentos são considerados adequados para tratamento do melanoma metastático ou avançado não cirúrgico com respaldo em literatura. Uma das duas alternativas deve ser disponibilizada por centro ou unidade de alta complexidade em Oncologia. O mesmo não se pode afirmar para terapia adjuvante em melanoma IIB ou IIC que teve ressecção cirúrgica adequada.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Paciente do sexo feminino, 51 anos de idade, possui melanoma com estadiamento T3bN0M0, ou seja, ausência de doença não cirúrgica ou metastática, critérios para os quais pembrolizumabe havia sido incorporado ao SUS.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Ausência de respaldo científico de ganho de sobrevida global ou de qualidade de vida para uso de pembrolizumabe como adjuvante após ressecção cirúrgica de melanoma IIB.

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:

1. 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.
2. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph R, Weber JS, Dronca R, Mitchell TC, Patnaik A, Zarour HM, Joshua AM, Zhao Q, Jensen E, Ahsan S, Ibrahim N, Ribas A. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):582-588. doi: 10.1093/annonc/mdz011. PMID: 30715153; PMCID: PMC6503622.
3. Relatório de recomendação - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático – Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS – número 541 – julho 2020
4. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA, Scolyer RA, Krijgsman O, Sikorska K, Eriksson H, Broeks A, van Thienen JV, Guminski AD, Acosta AT, Ter Meulen S, Koenen AM, Bosch LJW, Shannon K, Pronk LM, Gonzalez M, Ch'ng S, Grijpink-Ongering LG, Stretch J, Heijmink S, van Tinteren H, Haanen JBAG, Nieweg OE, Klop WMC, Zuur CL, Saw RPM, van Houdt WJ, Peeper DS, Spillane AJ, Hansson J, Schumacher TN, Long GV, Blank CU. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):948-960. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30151-2. Epub 2019 May 31. PMID: 31160251.
5. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, Huang AC, Tetzlaff MT, van de Wiel BA, Lo S, Tarhini AA, Burton EM, Pennington TE, Saw RPM, Xu X, Karakousis GC, Ascierto PA, Spillane AJ, van Akkooi ACJ, Davies MA, Mitchell TC, Tawbi HA, Scolyer RA, Wargo JA, Blank CU, Long GV. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med*. 2021 Feb;27(2):301-309. doi: 10.1038/s41591-020-01188-3. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33558722.
6. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, de la Cruz Merino L, Khattak MA, Schadendorf D, Long GV, Ascierto PA, Mandala M, De Galitiis F, Haydon A, Dummer R, Grob JJ, Robert C, Carlino MS, Mohr P, Poklepovic A,

- Sondak VK, Scolyer RA, Kirkwood JM, Chen K, Diede SJ, Ahsan S, Ibrahim N, Eggermont AMM; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35367007.
7. Khattak MA, Luke JJ, Long GV, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Robert C, Grob JJ, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Carlino MS, Mohr P, De Galitiis F, Ross MI, Eroglu Z, Chen K, Jiang R, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C, Eggermont AMM, Kirkwood JM. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. *Eur J Cancer*. 2022 Nov;176:207-217. doi: 10.1016/j.ejca.2022.08.004. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36202690.
 8. Long GV, Luke JJ, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Kirkwood JM, Robert C, Grob JJ, de Galitiis F, Schadendorf D, Carlino MS, Mohr P, Dummer R, Gershenwald JE, Yoon CH, Wu XL, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C, Eggermont AMM, Ascierto PA; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Nov;23(11):1378-1388. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00559-9. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36265502.

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.

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