Nota Técnica 429134

Data de conclusão: 10/11/2025 09:26:34

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Cachoeira do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 429134

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele (C43)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PEMBROLIZUMABE

Via de administração: IV

Posologia: Pembrolizumabe — 02 FRS. Aplicar intravenoso, em ambiente hospitalar, 200 mg até progressão de doença ou toxicidade a cada 21 dias, de forma CONTÍNUA.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento de melanoma (1). Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal, ou seja, é um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (chamada antígeno), que se encontra em determinadas células do organismo. O pembrolizumabe bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e ativando a imunidade antitumoral (5). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
Os fármacos anti-PD-1 já foram avaliados para o tratamento em primeira linha do melanoma metastático em ensaios clínicos com boa qualidade metodológica. Além disso, esses fármacos podem ser utilizados em segunda linha, caso a primeira linha de tratamento tenha sido realizada com alguma terapia com alvo molecular distinto como no caso de pacientes que possuem doença com mutação V600E no gene BRAF. No entanto, é recomendado que pacientes que tenham apresentado progressão do melanoma com o uso de anti-PD-1 não recebam novamente medicamentos com o mesmo mecanismo de ação como opção de segunda linha de tratamento e, portanto, não existem estudos avaliando o uso do pembrolizumabe em segunda linha de tratamento de melanoma metastático após o tratamento em primeira linha com outro medicamento da mesma classe, tal como o nivolumabe, como no cenário do caso em tela (3,6).
Já para o cenário do tratamento em primeira linha existem, atualmente, três reviso?es sistema?ticas com metana?lise em rede comparando as terapias-alvo e as imunoterapias em relação a? terapia disponível pelo SUS (dacarbazina) (7–9). Nelas, foram predominantemente incluídos ensaios clínicos randomizados, nos quais os participantes exibiam boa reserva funcional (ECOG 0-1), bem como melanoma em estágio avançado ou metastático (10,11). Ademais, foram excluídos participantes com comorbidades graves. Nesse documento vamos nos ater ao resultado de duas delas.
Zoratti e colaboradores (2019) avaliaram a eficácia de múltiplas terapias para o tratamento de primeira linha do melanoma metastático (7). O desfecho principal foi sobrevida global. Nivolumabe/pembrolizumabe em monoterapia prolongou a sobrevida livre da progressão da doença (OR 1,64; IC95% de 1,04 a 2,58) e sobrevida global (OR 2,39; IC95% de 1,89 a 3,03) quando comparado à dacarbazina. A taxa de sobrevida global em um ano foi de 70% para imunoterapia isolada com anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) em comparação com com taxa aproximada de 40% para dacarbazina (HR 0,33; IC95% de 0,24 a 0,47) (4). A sobrevida mediana dos pacientes em uso de anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) foi de 36 meses comparado a 11 meses proporcionado pelo tratamento com dacarbazina.
Pasquali e colaboradores (2018), em meta-análise do grupo Cochrane, avaliaram ensaios clínicos randomizados acerca de tratamentos quimioterápicos de primeira linha para melanoma avançado e metastático (9). Os desfechos principais foram eficácia (sobrevida global) e segurança (eventos adversos moderados a graves). Ao encontro dos resultados apresentados por Zoratti e colaboradores, em comparação com a quimioterapia padrão (dacarbazina), os anticorpos monoclonais anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) prolongaram sobrevida global (HR 0,42; IC95% de 0,37 a 0,48). Ademais, estudos de baixa qualidade metodológica indicaram que os anticorpos monoclonais anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe)

representariam menor toxicidade do que a quimioterapia padrão com dacarbazina (RR 0,55; IC95% de 0,31 a 0,97). A maioria dos participantes em uso de pembrolizumabe apresentou evento adverso (9). Dentre eles, cerca de 10% interrompeu o tratamento em decorrência dos eventos adversos. Os eventos adversos que ocorreram em mais de 10% dos participantes tratados com pembrolizumabe foram fadiga, prurido, diarréia, lesões de pele, dores articulares, náusea e hipotireoidismo.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML36 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.804,47	R$ 568,960,92

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O imunobiológico pembrolizumabe é produzido pela empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Keytruda®, comercializado no Brasil pela Organon Farmacêutica LTDA na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frasco de 100 mg/4mL. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em outubro de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
Estudo de custo-efetividade, realizado no contexto de saúde norueguês, estimou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do pembrolizumabe, em comparação à dacarbazina, em € 129.162 por QALY (8). Concluiu-se que o valor do tratamento deveria ser reduzido em 64% para ser considerado custo-efetivo. Nessa linha, a Canada's Drug Agency , do governo canadense, e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, recomendaram o pembrolizumabe como uma opção para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) apenas mediante redução de preço (12,13).
Em relatório de recomendação da CONITEC, divulgado em julho de 2020, obteve-se proposta de reduc?a?o do custo mensal de R$ 28.954,80 para R$ 23.724 (ICMS 17%) ou R$ 19.690,02 (ICMS 0%) para o pembrolizumabe (4). Estimou-se, então, o RCEI do pembrolizumabe, comparado à dacarbazina, em R$ 231.326,69 por QALY ganho, o que representa um valor equivalente a 4,96 PIB per capita com um impacto orçamentário acumulado de R$ 1.357.399.172,00 em cinco anos. Logo, os valores mensais deveriam ser reduzidos de R$ 19.690,02 para R$ 4.300 e R$ 12.000 para alcanc?ar os limiares de 1 e 3 PIB per capita, respectivamente.
É importante ressaltar que não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o uso do pembrolizumabe em segunda linha de tratamento de melanoma metastático após o tratamento em primeira linha com outro medicamento da mesma classe, tal como o nivolumabe.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Como primeira linha de tratamento paliativo, na comparação com dacarbazina, espera-se ganho em sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida global. No entanto, benefício incerto para uso após progressão durante uso de nivolumabe.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário.
Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que pembrolizumabe é eficaz em vários desfechos, incluindo sobrevida global, quando utilizada como primeira linha de tratamento em pacientes com diagnóstico de melanoma metastático. Já em segunda linha, como no caso em tela, os dados são frágeis e não existem ensaios clínicos randomizados que sustentem essa prescrição.
Cabe ainda considerar as questões de custo-efetividade e de impacto orçamentário. No seu relatório, a CONITEC destaca que o parecer favorável à incorporação de terapias-alvo e imunoterapia no tratamento de primeira linha de melanoma avançado depende do atendimento da seguinte condição: "o custo mensal do tratamento de ambos os medicamentos deveriam ainda ser reduzidos conforme valor de refere?ncia de 3 PIB per capita para uma raza?o de custo-efetividade incremental favora?vel". Nessa linha, instituições internacionais, de países de alta renda, como a Inglaterra e o Canadá, também condicionaram seu parecer favorável para uso do fármaco à redução de custo da medicação. Reforça-se, contudo, que as análises de custo-efetividade supracitadas, recomendaram o uso do pembrulizumabe com essa condição, em cenários clínicos que diferem do caso em tela (segunda linha de tratamento).
No momento da elaboração da presente nota técnica, o custo do fármaco no cenário nacional e consequentemente sua relação de custo-efetividade seguem muito superiores aos limiares máximos sugerido pela OMS e os critérios propostos pela CONITEC para uso desse tratamento. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
É digno de nota que a avaliação de tratamento já em uso por antecipação de tutela configura uma decisão particularmente complexa. Entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se na avaliação de benefícios a partir da literatura médica e deve considerar o momento da solicitação inicial do pleito, visando manter equidade e isonomia no sistema. Também compreende-se o desejo da paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e impactante na expectativa de vida. No entanto, diante da estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável ao cenário brasileiro, da ausência de estudo desse

perfil no mesmo cenário do caso em tela, do alto impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, e da necessidade de redução do custo apontada pela CONITEC, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.
Quanto à interrupção do tratamento neste momento, o maior risco é de progressão da doença, o que pode ocorrer mesmo na sua continuidade. Ressalta-se que eventual benefício auferido por antecipação de tutela não anula o parecer desfavorável, já que são observadas a qualidade da evidência, a relevância clínica dos benefícios e a custo-efetividade.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2.pdf
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2021: Melanoma Cutaneous. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf
5. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.
6. Jeffrey A Sosman, Michael B Atkins, Melinda Yushak. Systemic treatment of metastatic melanoma lacking a BRAF mutation. UpToDate Waltham, MA: UpToDate [Internet]. 2024; Disponívelem:https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-of-metastatic-melanoma-lacking-a-braf-mutation
7. Zoratti MJ, Devji T, Levine O, Thabane L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. Cancer Treat Rev. 2019;
8. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. BMJ Open. 2017;7(8):e014880.
9. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(2).
10. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet Lond Engl. 21 de outubro de 2017;390(10105):1853–62.
11. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 25 de junho de 2015;372(26):2521–32.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta366
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda for Melanoma

Adjuvant Treatment - Stage II [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.cadth.ca/pembrolizumab-5

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico (Evento 1, LAUDO11, Página 1), a parte autora é portadora de melanoma cutâneo desde 2014 após ressecção cirúrgica da lesão primária. Em janeiro de 2019, apresentou recidiva tumoral, com infiltração difusa da derme por melanoma metastático?, sem envolvimento do mamilo. No período de 2020 a 2022, realizou tratamento sistêmico com nivolumabe (por 35 ciclos), com posterior necessidade de suspensão do agente imunoterápico devido à perda da função renal. Em 2021, foi submetida à radioterapia complementar. Em 2024, apresentou nova recidiva na região torácica anterior, entre as mamas, acompanhada de múltiplas nodulações cutâneas sugestivas de comprometimento linfonodal em trânsito. Nesse contexto, foi iniciada a imunoterapia com pembrolizumabe, em 1º de agosto de 2024. Segundo laudo médico de outubro de 2025 (Evento 1, LAUDO12, Página 1), a paciente encontra-se com doença metastática em estágio IV, porém com controle da progressão tumoral sob uso contínuo de pembrolizumabe. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe, já concedido mediante antecipação de tutela (Evento 31, DESPADEC1, Página 3) em julho de 2024 e revogado mediante sentença de agosto de 2025 (Evento 110, SENT1, Página 5).
O melanoma cutâneo é uma neoplasia que se forma a partir da transformação dos melanócitos, os quais são células produtoras de melanina originárias embriologicamente da crista neural. Além da pele, os melanócitos também estão presentes nos olhos (mucosas uveal e conjuntival), ouvidos, trato gastrointestinal (esôfago superior e mucosa anorretal), meninges e nas mucosas oral, nasofaríngea, anorretal e genital. O melanoma cutâneo é proveniente da pele, podendo ser maligno extensivo superficial, nodular, lentigo maligno e lentiginoso acral. Trata-se da forma mais agressiva e letal dos cânceres de pele e pode ser a causa de metástases de tumor primário desconhecido, quando há regressão espontânea (1).
Entre as neoplasias de pele, o melanoma apresenta o pior prognóstico. A estimativa mundial de sobrevida em cinco anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. O principal fator prognóstico do melanoma cutâneo é o estadiamento histopatológico, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura de Breslow) e da presença de ulceração. As lesões primárias localizadas nas extremidades do corpo são associadas com um melhor prognóstico em comparação àquelas centrais, em áreas como cabeça, pescoço ou tronco. Fatores prognósticos desfavoráveis são idade avançada, sexo masculino e padrão de crescimento nodular. Em pacientes com melanoma estádio IV, ter desidrogenase láctica sérica (DHL, também chamada lactatodesidrogenase LDH) elevada, doença visceral (com exceção do pulmão), maior idade no momento do diagnóstico, acometimento de mais de um órgão e mais de uma metástase foram fatores prognósticos associados com menor sobrevida (1,2).
O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento do caso. As modalidades terapêuticas do melanoma cutâneo incluem tratamento cirúrgico (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), tratamento adjuvante, terapia sistêmica e radioterapia. Sabe-se que o melanoma tem característica imunogênica e que pode haver regressão tumoral, possivelmente por resposta imunológica do hospedeiro. O tratamento do paciente com doença metastática

pode ser feito com cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica. Nesta última estão incluídas a imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor (2,3).