Nota Técnica 441273

Data de conclusão: 04/12/2025 18:07:51

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Dom Pedrito/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 441273

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: Pembrolizumab 200 mg a cada 21 dias por 1 ano (realizar 3 aplicações antes da cirurgia e completar 1 ano após cirurgia).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: Segundo DDT, está disponível no SUS o uso de doses intermediárias de interferon como quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III (2).

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, que 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 melhorando a imunidade antitumoral (5). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.
O ensaio S1801 da Southwest Oncology Group (SWOG) avaliou se a administração de pembrolizumabe antes e depois da cirurgia resultaria em melhores desfechos do que a administração da mesma terapia somente após a cirurgia (6). Trata-se de um ensaio de fase 2, que incluiu pacientes com melanoma estágio IIIB a IVC, clinicamente detectável e mensurável. Os participantes foram randomizados em dois grupos: um grupo recebeu três doses de pembrolizumabe neoadjuvante, seguido de cirurgia e 15 doses de pembrolizumabe adjuvante (grupo neoadjuvante-adjuvante), enquanto o grupo apenas adjuvância foi submetido a cirurgia seguida de pembrolizumabepor aproximadamente 1 ano ou até que ocorresse recidiva da doença ou fossem observados efeitos tóxicos inaceitáveis. O desfecho primário foi a sobrevida livre de eventos na população por intenção de tratar. Com um seguimento mediano de 14,7 meses, o grupo neoadjuvante-adjuvante (n=154) teve sobrevida livre de eventos significativamente mais longa do que o grupo apenas adjuvância (n=159) (P= 0,004 pelo teste log-rank). A sobrevida livre de eventos em 2 anos foi de 72% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 64 a 80) no grupo neoadjuvante-adjuvante e 49% (IC 95%: 41 a 59) no grupo apenas adjuvância. A porcentagem de pacientes com eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou superior durante a terapia foi de 12% no grupo neoadjuvante-adjuvante e 14% no grupo apenas adjuvância.
O ensaio clínico randomizado EORTC 1325-MG / KEYNOTE-054 avaliou o tratamento adjuvante para o tratamento de pacientes com melanoma com estadiamento clínico III (7). Nele, pacientes com melanoma estágio III completamente ressecado foram designados aleatoriamente para receber 200 mg de pembrolizumabe (514 pacientes) ou placebo (505 pacientes) por via intravenosa a cada 3 semanas, para um total de 18 doses (aproximadamente 1 ano) ou até que ocorresse recorrência da doença ou efeitos tóxicos inaceitáveis. Após um acompanhamento mediano de 15 meses, pembrolizumabe foi associado a uma sobrevida livre de recorrência significativamente mais longa do que o placebo na população geral: taxa de um ano de sobrevida livre de recorrência de 75,4% (intervalo de confiança (IC) de 95% de 71,3 a 78,9) versus 61,0% (IC95% de 56,5 a 65,1) com hazard ratio (HR) para recorrência ou morte de 0,57 (IC95% de 0,43 a 0,74).
Resultados finais para um dos desfechos secundários de eficácia (sobrevida livre de metástases à distância) e uma atualização dos resultados de sobrevida livre de recorrência foram publicados posteriormente (8): após seguimento de 3,5 anos, a sobrevida livre de recorrência permaneceu maior no grupo pembrolizumabe (59,8%; IC95% de 55,3 a 64,1) do que no grupo placebo (41,4%; IC95% de 37,0 a 45,8), HR de 0,59 (IC95% 0,49 a 0,70). Ainda, em um acompanhamento médio geral de 42,3 meses (intervalo interquartil 40,5 a 45,9), a sobrevida livre de metástases à distância foi maior no grupo de pembrolizumabe do que no

grupo de placebo: 65,3% (IC95% de 60,9 a 69,5) versus 49, 4% (IC95% de 44,8 a 53,8), HR 0,60 (IC95% de 0,49 a 0,73). O seguimento do estudo será mantido para avaliar o desfecho de sobrevida global.

Já o ensaio clínico randomizado KEYNOTE-716 avaliou o tratamento adjuvante com pembrolizumabe por um ano versus placebo em 954 pacientes com melanoma estágio IIB e IIC (9). Após seguimento mediano de 20,9 meses 72 (15%) pacientes apresentaram recorrência ou morte no grupo pembrolizumabe contra 115 (24%) pacientes no grupo placebo (HR de 0,61; IC95% de 0,45 a 0,82).

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$ 568.90,92

* 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. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em dezembro de 2025 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para todo o tratamento solicitado.

Não foram identificadas avaliações de custo-efetividade do uso de pembrolizumabe no tratamento neoadjuvante do melanoma, tanto no cenário nacional quanto em avaliações de agências internacionais.

O Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, avaliou a incorporação do pembrolizumabe para tratamento adjuvante de melanoma ressecado com alto risco de recorrência (estágio III) em 2022. O comitê descreveu que houve incerteza nas razões de custo-efetividade incremental (RCEI) fornecidas pelo fabricante, que estimava um custo de £9.357 a £26.493 por anos de vida ajustados para a qualidade (QALY). O comitê recomendou o uso do medicamento para pacientes com melanoma completamente ressecado em estágio III após desconto confidencial (10). A mesma recomendação foi feita para pacientes com melanoma ressecado em estágio IIB ou IIC (11).

O Canadian Drug 's Agency (CDA), do sistema canadense, avaliou em 2019 o uso de pembrolizumabe como tratamento adjuvante de pacientes com melanoma em estágio III após a ressecção linfonodal (12). O comitê entendeu que haveria benefício clínico do uso da terapêutica, com aumento de sobrevida livre de recidiva em comparação com tratamento usual (observação e seguimento). No entanto, considerando a incerteza de benefício em sobrevida global, o comitê considerou que pembrolizumabe não seria custo-efetivo no preço proposto, e ainda que haveria dificuldade de implementação do uso da tecnologia devido ao elevado

impacto orçamentário (com alto custo por paciente). Dessa forma, a decisão final do comitê foi de incorporação de tecnologia apenas mediante redução de preço que melhorasse o perfil de custo-efetividade do fármaco. O CDA também avaliou o tratamento adjuvante com pembrolizumabe para pacientes com melanoma em estágio II de doença (13) sendo também favorável ao seu reembolso apenas mediante redução de preço, o que reduziria seu RCEI para abaixo de $50.000 tornando a tecnologia custo-efetiva.
Não existem análises econômicas conduzidas para o cenário clínico em tela no contexto nacional. Existe parecer da CONITEC, divulgado em julho de 2020, sobre o uso de pembrolizumabe no tratamento de primeira linha do melanoma avanc?ado na?o-ciru?rgico e metasta?tico (4). Nesse relatório, estimou-se, o RCEI do pembrolizumabe, comparado à dacarbazina, em R$ 231.326,69 por QALY, o que representa um valor equivalente a 4,96 PIB per capita, e estimou-se o impacto orçamentário acumulado em cinco anos em R$ 1.357.399.172,00. O custo mensal do medicamento deveria ser reduzido de R$ 19.690,02 para R$4.300 ou para R$12.000 para alcanc?ar os limiares de 1 ou de 3 PIB per capita, respectivamente.
Por fim, cabe mencionar que existe procedimento específico para quimioterapia adjuvante de melanoma cutâneo operado em estádio III, na tabela de procedimentos do SUS - SIGTAP (03.04.05.032-6 - Quimioterapia do melanoma maligno). O valor mensal repassado para este procedimento é de R$ 1.251,64 e inclui diversos itens relacionados ao tratamento, desde consulta médica, medicamentos antitumorais e outros medicamentos em concomitância à quimioterapia, além de materiais médico-hospitalares, estrutura, limpeza e manutenção do serviço (14).
O financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS. Contudo, o financiamento é repassado como procedimento para o atendimento aos centros de atenção que possuem autonomia na escolha da melhor relação custo-efetividade, para cada situação clínica.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento de sobrevida livre de recorrência e sobrevida livre de metástases para o tratamento adjuvante. Aumento de 23% na taxa de sobrevida livre de eventos em 2 anos em relação a realização de tratamento apenas em regime adjuvante.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora existam evidências de efetividade do pembrolizumabe no tratamento adjuvante de melanoma cutâneo na sobrevida livre de progressão e livre de metástases, ainda se desconhece o impacto da terapêutica na sobrevida global de pacientes nesse contexto clínico. Em relação ao tratamento neoadjuvante, as evidências disponíveis ainda são limitadas, provenientes apenas de um estudo de fase 2. Esse estudo demonstrou aumento de 23% na taxa de sobrevida livre de eventos em 2 anos, no entanto não há evidência desse benefício em sobrevida global.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções

em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação deste tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. 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.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave, no entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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. Flynn JP, Gerriets V. Pembrolizumab. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponível em: http://wPatel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only
6. Pembrolizumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2023;388(9):813-823. doi:10.1056/NEJMoa2211437ww.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546616/
7. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 10 de maio de 2018;378(19):1789–801.
8. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. maio de 2021;22(5):643–54.
9. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 30 de abril de 2022;399(10336):1718–29.
10. Overview | Pembrolizumab for adjuvant treatment of completely resected stage 3

melanoma. Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta766
11. Recommendations | Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta837/chapter/1-Recommendations
12. Keytruda for Melanoma Adjuvant Treatment – Details | CADTH [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/keytruda-melanoma-adjuvant-treatment-details
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
14. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0304050326/05/2025>. Acesso em 27 de maio de 2025.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma cutâneo (Evento 1, EXMMED13, Página 1), localmente avançado, envolvendo membro inferior esquerdo, com indicação de tratamento cirúrgico que, devido a sua agressividade, pode estar associado a amputação para obtenção de margens adequadas. Nessa situação, pleiteia tratamento neoadjuvante e, após a realização da cirurgia, sua continuidade em regime adjuvante até completar duração de 1 ano
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 (1,2).
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).