



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 465/2021

Vitória, 06 de maio de 2021.

Processo nº [REDACTED]

impetrado por [REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de Laranja da Terra – MM. Juiz de Direito Dr. Luciano Antonio Fiorot– sobre: **Imunoterapia com o medicamento Pembrolizumabe (Keytruda®).**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial a Autora é usuária do Sistema Único de Saúde (SUS), foi diagnosticada portadora de Melanoma Metastático para Pulmões e Adrenal. Iniciou tratamento no Hospital Santa Rita de Cássia. Ocorre que ao ser consultada com outro profissional, foi indicada a realização de tratamento com IMUNOTERAPIA, o qual o SUS nega em realizar o tratamento no momento. Portanto, solicita a realização do tratamento de imunoterapia com médico especializado, de acordo com o que foi prescrito por profissional médico.
2. De acordo com laudo médico às fls. 16, não proveniente do SUS (em papel timbrado “Rede Meridional”) e emitido em 08/04/2021 pela Dr. Felipe Márcio A. Oliveira, trata-se de paciente com 49 anos, portadora de melanoma metastático para pulmões e adrenal. Devido presença de metástases pulmonares e em adrenal, com crescimento mostrado em exames de imagem acima, e devido à baixa eficácia de regimes de quimioterapia neste tipo de doença, a paciente se beneficia de tratamento com imunoterapia, dado o aumento de sobrevida e altas taxas de duração de reposta com a imunoterapia. Solicita, dessa forma, pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias, intravenoso, até toxicidade limitante ou progressão de doença. O estudo que embasa



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

esse tratamento é o keynote-006. Este estudo fase III comparou pembrolizumabe com ipilimumabe, observando aumento da sobrevida global (32,7 versus 15,9 meses; HR=0,73; IC de 95%: 0,61-0,88), sobrevida de livre de progressão (8,4 versus 3,4 meses; HR=0,57; IC de 95%: 0,48-0,67) e da taxa de reposta (42 versus 17%). Indica CID10: C43 (melanoma maligno).

3. Consta receituário médico, não proveniente do SUS (em papel timbrado “Rede Meridional”) e emitido em 18/03/2021 pelo médico supracitado, com prescrição de Pembrolizumabe 200 mg.
4. Constan diversos exames de imagem, realizados em laboratórios e clínicas particulares, assim como no Hospital Santa Rita de Cássia, que comprovam o quadro clínico exposto em laudo médico. Em exame realizado no laboratório Hermes Pardini foi identificada uma mutação no codon V600 do gene BRAF.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Atenção Oncológica do SUS foi instituída através da **Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005** como a Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.
2. A **Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005**, atualizada pela Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de Março de 2009, considerando a necessidade de garantir o acesso da população à assistência oncológica, definiu os serviços de atendimento a estes usuários, a saber:
 - 2.1 Unidade de **Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON)** é o hospital que possua condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais prevalentes no Brasil.

2.2 Centro de Assistência de **Alta Complexidade em Oncologia (CACON)** é o hospital que possua as condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos, diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer.

2.3 Centro de Referência de Alta Complexidade em Oncologia é o serviço que exerce o papel auxiliar, de caráter técnico, ao Gestor do SUS nas políticas de Atenção Oncológica.

3. **Os Serviços de Atendimento Oncológico tem como responsabilidade proporcionar Assistência Especializada e integral aos pacientes de câncer, atuando nas áreas de prevenção, detecção precoce, diagnóstico e tratamento de pacientes em acompanhamento, incluindo o planejamento terapêutico integral dos mesmos.**
4. De acordo com o Art. 14 Portaria SAS/MS nº 741/05: “As unidades e centros credenciados para prestar serviços assistenciais de alta complexidade em oncologia deverão submeter-se à regulação, fiscalização, controle e avaliação do Gestor estadual e municipal, conforme as atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.
5. O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos tem seu custeio financiado através do pagamento dos procedimentos realizados, incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS. O custo dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de quimioterapia para tumores malignos está incluído no valor dos procedimentos contidos na Tabela.
6. A **Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de março de 2009** estabelece que a Tabela de Habilitações de Serviços Especializados do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – SCNES define os complexos hospitalares e habilita os estabelecimentos de saúde de alta complexidade em oncologia.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DO PATOLOGIA

1. O **melanoma maligno**, simplesmente chamado de melanoma é, entre as neoplasias de pele, o de pior prognóstico. Forma-se a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo a pele seu principal sítio primário. A maioria desses tumores (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes. Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de protooncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas.
2. O tumor apresenta uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática.
3. O melanoma representa 4% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide. Importante fator de risco para o desenvolvimento de melanoma são os fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, indivíduos que apresentam pele, cabelos e olhos claros e se queimam facilmente ao invés de se bronzear. Outros fatores de risco são presença de lesões pigmentadas, como efélides, nevos atípicos ou grande número de nevos comuns (mais de 50), exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância), uso de camas de bronzeamento e melanoma cutâneo prévio. História familiar positiva tanto para melanoma como para múltiplos nevos atípicos também é fator relevante. Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado de 60%-90% para essa neoplasia.

DO TRATAMENTO

1. O **tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

estadiamento patológico do tumor primário.

2. **Tratamento cirúrgico:** após o diagnóstico e o estadiamento, quando o tumor não for metastático, é realizada excisão local para ampliação das margens, pois excisão com margens estreitas é acompanhada geralmente por recidiva local, já que lesões satélites são bastante comuns. A definição da margem a ser ampliada é definida pela espessura tumoral. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2011 mostra que não existe diferença significativa para a sobrevida livre de doença ou sobrevida global entre a realização de ampliação de margens amplas (com mais de 4-5 cm) ou reduzidas.
3. **Ressecção de metástase à distância:** A ressecção de metástases à distância pode ser recomendada para alguns casos selecionados. Baseia-se em relatos de séries de pacientes com metástase pulmonar, hepática ou cerebral única que, após a ressecção cirúrgica, apresentaram maior sobrevida em comparação com os não operados). Existem também relatos de casos de pacientes submetidos à ressecção de metástase isolada tardia com longa sobrevida e mesmo cura. A intenção de uma ressecção curativa de metástase pode ser considerada para pacientes com estado geral preservado, longo tempo de evolução livre de recidivas e tumores com comportamento biológico menos agressivo que possibilitem ressecção de menor morbimortalidade. Não há, porém, estudos de fase III que sustentem tal prática.
4. **Tratamento adjuvante sistêmico:** A maioria dos pacientes com melanoma cutâneo apresenta-se, por ocasião do diagnóstico, com a neoplasia em estádios iniciais I e IIA (tumor localizado ou com menos de 4 mm de espessura sem ulceração ou com até 2 mm de espessura com ulceração) tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos (1,7,10). Nesses pacientes, a cirurgia é curativa em 70%-90% dos casos. Em comparação, os pacientes com tumores em estágio IIB (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura sem ulceração ou com 2,01-4,0 mm de espessura com ulceração), em estágio IIC (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura com ulceração) ou em estágio III (acometimento linfático regional) têm um risco de 30%-80% de recorrência. Esses grupos de alto risco constituem o foco principal dos estudos que avaliaram a eficácia da terapia adjuvante. Os resultados mais promissores foram relatados com o



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

uso de alfa-interferona (a-IFN), que se tornou uma opção de tratamento na Europa e nos EUA para pacientes com melanoma ressecado com linfonodo positivo (estádio clínico III) e é considerado para pacientes com linfonodos negativos, cujo risco de recorrência é estimada em 30%- 40% ou mais (estádio IIB e IIC). No Brasil, a partir da deliberação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS – CONITEC, foi aprovado o uso de doses intermediárias de IFN para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III.

5. **Tratamento da Doença Metastática:** Entre os pacientes com melanoma metastático, em estágio IV, o tempo mediano de sobrevida estimado é em torno de 8 meses; menos de 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos desde o diagnóstico. A quimioterapia tem-se demonstrado inefetiva no aumento da sobrevida global desses pacientes, porém a palição de sintomas, as respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência podem ser atingidos com diversos medicamentos e acabam por beneficiar alguns pacientes cuidadosamente selecionados.
 - 5.1 Os quimioterápicos antineoplásicos mais comumente estudados são dacarbazina, temozolomida (análogo da imidazotetrazina estrutural e funcionalmente semelhante a dacarbazina), nitrosureias, os análogos da platina e os agentes com ação nos microtúbulos (alcaloides da vinca e taxanos). As taxas de resposta são semelhantes, e os efeitos colaterais e a tolerância ao tratamento variam de acordo com o medicamento escolhido. A dacarbazina é o quimioterápico mais amplamente utilizado no tratamento de melanoma metastático.
 - 5.2 **A primeira citocina recombinante utilizada no tratamento do melanoma metastático foi a IFN. A incorporação de uma molécula de polietilenoglicol a IFN (alfapeginterferona - PEG-IFN), que aumenta a meia-vida do IFN e permite sua administração menos frequentemente, parece ser também eficaz e segura.**
 - 5.3 A estratégia de bioquimioterapia, utilizando a associação de quimioterápicos como cisplatina, vimblastina e dacarbazina com IFN ou IL-2 (interleucina), aumenta as taxas de resposta, mas ainda não altera significativamente a sobrevida global em



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

comparação com a quimioterapia sozinha, segundo ECRs de fases II e III. No Brasil, os centros que adotam tal estratégia utilizam o esquema de cisplatina, dacarbazina, vimblastina, IL-2 e IFN. São descritas taxas de resposta da ordem de até 50% e sobrevida prolongada em cerca de 6% dos pacientes, em especial entre os que obtiveram resposta completa.

6. **Embora o tratamento curativo seja a cirurgia de ressecção completa da lesão primária, a radioterapia mantém-se útil para casos selecionados de tumores irresssecáveis, quando o resultado cosmético da cirurgia for desfavorável, principalmente em estruturas da região da face, da cabeça e do pescoço. A radioterapia permanece como uma modalidade de tratamento paliativo, principalmente no sistema nervoso central, na coluna vertebral e nos ossos. O uso de radioterapia adjuvante após ressecção linfática diminui a recidiva local, mas não aumenta a sobrevida global.**

DO PLEITO

1. **Pembrolizumabe (Keytruda®):** de acordo com bula registrada no site da ANVISA, é indicado em adultos para tratar:
 - câncer de pele chamado melanoma, em estágio avançado;
 - câncer de pulmão chamado câncer de pulmão de células não pequenas; um tipo de câncer de cabeça e pescoço chamado de carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas em adultos;
 - câncer chamado carcinoma urotelial, que inclui o câncer de bexiga;
 - câncer de estômago chamado adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica;
 - câncer chamado de Linfoma de Hodgkin clássico;



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- câncer de rim chamado carcinoma de células renais.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Primeiramente, cabe esclarecer que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, denominados de UNACON's e CACON's, conforme Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005, é que são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, **padronizam, adquirem e fornecem**, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.
2. **Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.**
3. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento é financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS, estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos.
4. Portanto, os CACON'S, são unidades hospitalares públicas ou filantrópicas que dispõem de todos os recursos humanos e tecnológicos necessários à assistência integral do paciente de câncer, sendo responsáveis pela confirmação diagnóstica dos pacientes, estadiamento, assistência ambulatorial e hospitalar, atendimento das emergências oncológicas e cuidados paliativos, e inclusive, pelo fornecimento de todos os medicamentos necessários aos pacientes portadores de câncer. Para tanto, há a necessidade de inserção do paciente em unidade de atendimento do SUS, pertencente à Rede de Atenção Oncológica, para haver acesso ao tratamento oncológico.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

5. **No presente caso, apesar de constar informação de que paciente é usuária do SUS (iniciou tratamento no Hospital Santa Rita de Cássia) e constar exames realizados nesse hospital, não é possível concluir de forma clara que a mesma esteja sendo acompanhada em um CACON/UNACON (como o Hospital Santa Rita de Cássia), pois os documentos de origem médica (laudo e prescrição) que solicitam o medicamento pleiteado Pembrolizumabe foram emitidos em papel timbrado da rede privada (Rede Meridional).**
6. Segundo os documentos remetidos a este Núcleo a paciente é portadora de melanoma metastático para pulmões e adrenal. Devido presença de metástases pulmonares e em adrenal, com crescimento mostrado em exames de imagem acima, e devido à baixa eficácia de regimes de quimioterapia neste tipo de doença, a paciente se beneficia de tratamento com imunoterapia, dado o aumento de sobrevida e altas taxas de duração de resposta com a imunoterapia. Foi solicitado então o medicamento pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias, intravenoso, até toxicidade limitante ou progressão de doença.
7. **Em 4 de agosto de 2020, a Portaria SCTIE/MS Nº 23, torna pública a decisão de incorporar a classe anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático, conforme o modelo da assistência oncológica, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.**
8. O relatório de recomendação da CONITEC nº 541, de junho/2020, que reporta a avaliação das Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapias (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe), atualmente disponíveis no Brasil para tratamento do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático, informa que todas as terapias-alvo e imunoterapias demonstraram superioridade, estatisticamente significativa, em relação à dacarbazina nos desfechos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, exceto dabrafenibe isolado. Para o desfecho de sobrevida livre de progressão, as terapias combinadas produziram maior benefício em



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

relação às terapias isoladas dentro das respectivas classes, terapia-alvo e imunoterapia. Considerando as imunoterapias, a redução do risco de progressão da doença foi de 74% (66% no pior cenário) com a combinação de nivolumabe e ipilimumabe, enquanto de 58% (47% no pior cenário) com o uso de anti-PD-165 (nivolumabe ou pembrolizumabe) e 36% (16% no pior cenário) com o uso de anti-CTLA-4 (ipilimumabe). A associação de dacarbazina ao ipilimumabe não produziu melhores estimativas na sobrevida livre de progressão. Considerando as terapias-alvo, a redução do risco de progressão da doença foi de 78% (aproximadamente 70% no pior cenário) com o uso dos esquemas combinados, enquanto entre 60-70% (entre 54-59% no pior cenário) com o uso dos esquemas isolados.

9. Ou seja, em relação as evidências sobre o tratamento da condição clínica em questão, **as evidências indicam que o medicamento Pembrolizumabe pode ser utilizado como um possível tratamento paliativo, ou seja, pode promover um aumento de sobrevida livre de progressão, porém não a cura da doença, sendo a responsabilidade pela utilização para cada caso específico de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.**
10. Considerando ainda que os documentos médicos juntados aos autos que solicitam o medicamento pleiteado foram emitidos por clínica médica particular, **entende-se que para receber todo o tratamento necessário (como, por exemplo, exames e medicamentos antineoplásicos) para a patologia que a acomete** é imprescindível que a paciente esteja cadastrada **e em tratamento em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, e que a prescrição seja originada do corpo clínico da referida unidade**, conforme protocolos clínicos previamente padronizados, cabendo a essa instituição o fornecimento de todo o tratamento necessário.
11. Assim caso a paciente esteja em tratamento em um CACON ou UNACON (como o Hospital Santa Rita de Cássia), e ainda não tenha sido incorporado o medicamento PEMBROLIZUMABE em seu estabelecimento, sugere-se que a autora verifique junto



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

ao médico prescritor, quanto a possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado, uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado.

12. **Por fim, esclarecemos que caso a paciente esteja em tratamento pelo Plano de Saúde, entende-se que cabe ao mesmo o custeio de todo o tratamento, incluindo o medicamento prescrito pelo médico assistente.**



REFERÊNCIAS

Pembrolizumabe. **Bula do medicamento Keytruda®**. Disponível em: file:///D:/SW_Users/PJES/Downloads/bula_1580921294008.pdf. Acesso em 06 maio 2021.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). **Parecer da Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica número 095/2009 [ANTINEOPLÁSICOS DIVERSOS: evidências para o tratamento oncológico.]**. Vitória, abril 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998**. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em: <http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa98/index.html>. Acesso em 06 maio 2021.

Ministério da Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia**. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos> clínicos diretrizes



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

terapeuticas oncologia.pdf. Acesso em 06 maio 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria N° 3219 de 20 de outubro de 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3219_20_10_2010.html>. Acesso em 06 maio 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n° 357, de 8 abril de 2013. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html>. Acesso em 06 maio 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf>. Acesso em 06 maio 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONITEC junho 2020. **Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático.** Disponível em: [Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf \(conitec.gov.br\)](#). Acesso em 06 maio 2021.

PORTARIA SCTIE/MS N° 23, DE 4 DE AGOSTO DE 2020. Disponível em: [Portaria SCTIE_22_05_08_2020.pdf \(conitec.gov.br\)](#). Acesso em 06 maio 2021.