

## **NOTA TÉCNICA Nº 10125/2026 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000497-97.2025.4.03.6703
- 1.3. Data da Solicitação: 30/03/2026
- 1.4. Data da Resposta: 08/04/2026
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 15/10/1996 – 29 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Linfoma de Hodgkin – CID C81

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

No decorrer da instrução, foi acostada a Nota Técnica NAT-JUS nº 10125/2025. Contudo, a União apresentou impugnação à referida manifestação técnica, apontando fragilidades em suas conclusões, notadamente por ter se baseado em estudo de Fase II (KEYNOTE-087), em detrimento de evidências de maior robustez metodológica. Por sua vez, a parte autora, por meio de seu laudo médico particular, faz menção ao estudo clínico randomizado de Fase III (KEYNOTE-204).

b) A Nota Técnica NAT-JUS nº 10125/2025 subsidiou-se no estudo de Fase II (KEYNOTE-087), o que foi impugnado pela União. Considerando que o laudo da autora faz remissão ao estudo randomizado de Fase III (KEYNOTE-204), a complementação da análise técnica é medida que se impõe para sanar a fragilidade apontada, garantindo o contraditório e a higidez técnica da instrução, conforme diretrizes da Nota CLISP 25/2025.

O Órgão Técnico deverá se manifestar expressamente sobre:

- a) A viabilidade e a literatura científica aplicável à "falha de classe", analisando o prognóstico do uso de Pembrolizumabe após progressão documentada com Nivolumabe;
- b) O nível de evidência e as conclusões do ensaio clínico randomizado de Fase III (estudo KEYNOTE-204) frente ao quadro clínico do autor, sanando a omissão anterior que se baseou apenas em estudo de Fase II.

#### 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?
KEYTRUDA 100mg/4ml - 200mg a cada 21 dias, por 2anos	Pembrolizumabe	1017102090025	NÃO*	Dependente de protocolo do CACON e UNACON *	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
KEYTRUDA	KEYTRUDA	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA.	100 MG/ 4 ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 4 ML	R\$ 26.235,42	200mg a cada 21 dias	R\$ 472.237,56
<b>CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO</b>				<b>R\$ 472.237,56</b>		

\* 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 março/2026.

4.3. Recomendações da CONITEC: ( ) RECOMENDADO ( X ) NÃO RECOMENDADO ( ) NÃO AVALIADO

Não há incorporação do pembrolizumabe no SUS para linfoma de Hodgkin recidivado/refratário.

O SUS dispõe de opções limitadas em cenário de múltiplas recaídas.

## **5. Discussão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia**

O linfoma de Hodgkin clássico (LHc) apresenta forte dependência biológica da via PD-1/PD-L1, em razão da amplificação do locus 9p24.1 e da consequente superexpressão de PD-L1/PD-L2 nas células de Reed-Sternberg. Por isso, os inibidores de checkpoint imune, como nivolumabe e pembrolizumabe, tornaram-se terapias altamente ativas em doença recidivada/refratária. Em pacientes com LHc recidivado após múltiplas linhas, o pembrolizumabe mostrou eficácia consistente no estudo KEYNOTE-087, ensaio clínico fase II multicêntrico, aberto, que incluiu pacientes já expostos a transplante autólogo e/ou brentuximabe vedotina. Nesse estudo, a taxa de resposta global foi de 69%, com respostas observadas nas três coortes estudadas, e o perfil de segurança foi considerado aceitável. Em atualização posterior, com seguimento mais longo, a taxa de resposta global manteve-se em torno de 71,9%, com 27,6% de respostas completas, confirmando atividade clínica relevante em doença fortemente tratada.

A evidência comparativa de maior peso para pembrolizumabe em LHc recidivado/refratário vem do estudo KEYNOTE-204, ensaio clínico fase III randomizado, que comparou pembrolizumabe com brentuximabe vedotina em pacientes com recaída após TMO autólogo ou ineligíveis para transplante. O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante da sobrevida livre de progressão com pembrolizumabe em relação ao brentuximabe, levando os autores a considerá-lo opção preferencial nesse cenário. Além disso, análises de desfechos relatados pelos pacientes mostraram melhora de qualidade de vida com pembrolizumabe em comparação com brentuximabe. Esses dados consolidam a eficácia do pembrolizumabe em LHc recidivado/refratário e explicam sua ampla aceitação em diretrizes internacionais.

Entretanto, o ponto central do presente caso não é apenas o uso de pembrolizumabe em LHc recidivado, mas sim seu uso após falha de nivolumabe, ou seja, após progressão a um anti-PD-1 prévio. E é justamente aqui que a robustez da evidência cai de forma importante. Os estudos pivôs do pembrolizumabe, como KEYNOTE-087 e KEYNOTE-204, sustentam fortemente o fármaco em pacientes recidivados/refratários em geral, mas não foram desenhados especificamente para pacientes que já progrediram sob outro anti-PD-1. Portanto, a extrapolação para este caso não é direta.

Na prática clínica e na literatura recente, o cenário de retratamento ou “rechallenge” com bloqueio de PD-1 após exposição prévia vem sendo explorado, mas com evidência ainda limitada. Parte dos dados favoráveis diz respeito a pacientes que interromperam o anti-PD-1 em resposta completa e posteriormente recidivaram após suspensão, situação diferente da aqui descrita, em que houve nova progressão durante/apesar do nivolumabe. Um estudo sobre retratamento com anti-PD-1 em LH mostrou que o rechallenge pode ser eficaz em alguns pacientes que recaem após descontinuação de anti-PD-1, mas isso não equivale

a comprovação robusta de benefício em pacientes com resistência adquirida durante tratamento ativo.

Os dados mais recentes sobre rechallenge de checkpoint inibitor em LH sugerem que ainda há alguma atividade em certos contextos, mas a literatura é heterogênea e frequentemente envolve combinações ou pacientes muito selecionados. Uma revisão sistemática recente sobre rechallenge de ICI em LH recidivado/refratário mostra que o tema segue em evolução e inclui estudos com estratégias combinadas após progressão a anti-PD-1, como decitabina + anti-PD-1 ou outras abordagens de sensibilização tumoral. Isso sugere que, após falha a nivolumabe, a simples troca para pembrolizumabe em monoterapia possui plausibilidade biológica limitada e respaldo científico menos sólido do que quando o pembrolizumabe é usado antes de qualquer exposição prévia a outro anti-PD-1.

As revisões especializadas contemporâneas sobre LH recidivado/refratário reforçam que os melhores resultados atuais em resgate, inclusive como ponte para transplante, têm sido observados com estratégias combinadas contendo anti-PD-1, como pembrolizumabe + GVD, pembrolizumabe + ICE ou nivolumabe + ICE, com taxas de resposta completa muito altas em estudos de fase II e séries institucionais. Essas combinações têm sido empregadas principalmente em linhas anteriores ao transplante autólogo, mas mostram um conceito importante: em doença sensível ao eixo PD-1, a atividade parece ser mais forte quando o anti-PD-1 é integrado a quimioterapia ou a outras manobras terapêuticas, e não necessariamente quando se troca um anti-PD-1 por outro após progressão.

No caso concreto, o paciente de 29 anos apresenta doença extremamente refratária, tendo passado por ABVD sem resposta, IGV sem resposta, DHAP com resposta parcial, TMO autólogo, brentuximabe com nova progressão, nivolumabe com ótima resposta inicial, porém com nova progressão subsequente, e depois bendamustina sem resposta. Esse histórico demonstra que as opções convencionais foram amplamente esgotadas e que o tumor, ao menos inicialmente, mostrou sensibilidade ao bloqueio de PD-1, já que houve resposta clínica importante ao nivolumabe. Esse é o principal argumento a favor do uso de pembrolizumabe: a doença demonstrou dependência prévia do eixo PD-1, e o paciente permanece sem alternativa terapêutica efetiva disponível no SUS. No entanto, esse mesmo histórico também mostra que ocorreu progressão sob anti-PD-1, o que enfraquece a expectativa de benefício com outro agente da mesma classe em monoterapia.

Do ponto de vista de segurança, o pembrolizumabe mantém perfil toxicológico conhecido, com eventos adversos imuno-mediados como hipotireoidismo, colite, hepatite, pneumonite, rash, prurido e fadiga, em geral manejáveis com protocolos estabelecidos. Em pacientes já intensamente tratados, esse perfil costuma ser globalmente mais favorável que o de novas quimioterapias citotóxicas, embora isso não compense sozinho a limitação da evidência de eficácia no contexto específico pós-nivolumabe.

Em síntese, a melhor evidência disponível demonstra que o pembrolizumabe é altamente eficaz em linfoma de Hodgkin clássico recidivado/refratário em geral, com respaldo de estudo fase II (KEYNOTE-087) e fase III randomizado (KEYNOTE-204). Contudo, para o uso após progressão ao nivolumabe, a evidência é substancialmente mais fraca, derivando sobretudo de séries pequenas, dados indiretos, experiências de rechallenge e racional biológico, sem ensaio randomizado específico que valide claramente a troca de um anti-PD-1 por outro em monoterapia. Assim, neste caso, a indicação de pembrolizumabe possui plausibilidade clínica, sobretudo pela ausência de alternativas e pela resposta prévia ao nivolumabe, mas o seu nível de evidência é inferior ao observado quando o fármaco é usado antes de exposição prévia a outro anti-PD-1.

## 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Controle da doença;

Possibilidade de resposta suficiente para novo TMO;

Prolongamento da sobrevida;

Melhora clínica.

## 6. Conclusão

### 6.1. Parecer

( X ) Favorável

( ) Desfavorável

### 6.2. Conclusão Justificada

O paciente apresenta linfoma de Hodgkin clássico estágio IVB, altamente refratário, após múltiplas linhas terapêuticas, incluindo quimioterapia intensiva (ABVD, IGV, DHAP), TMO autólogo, brentuximabe vedotina, imunoterapia com nivolumabe (com resposta inicial) e bendamustina, evoluindo com progressão sucessiva da doença.

**As evidências científicas demonstram que o pembrolizumabe é altamente eficaz em linfoma de Hodgkin recidivado/refratário, com ganho relevante em controle de doença e sobrevida, conforme estudos KEYNOTE-087 e KEYNOTE-204. Contudo, no cenário específico de progressão após nivolumabe, o nível de evidência é mais limitado, sendo baseado principalmente em plausibilidade biológica, experiência clínica e ausência de alternativas terapêuticas eficazes.**

**No caso concreto, destacam-se dois pontos críticos:**

**O paciente apresentou resposta prévia significativa ao bloqueio de PD-1, indicando dependência da via imunológica;**

**Há esgotamento completo das opções terapêuticas disponíveis no SUS, sem alternativa equivalente.**

**Dessa forma, embora a evidência não seja de alto nível específico para pós-nivolumabe, a indicação do pembrolizumabe é tecnicamente plausível, clinicamente justificável e sustentada pelo contexto de doença refratária sem opções, podendo representar única estratégia terapêutica potencialmente eficaz.**

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( X ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( ) NÃO

#### **7. Referências bibliográficas**

1. Chen R et al.  
KEYNOTE-087.  
Journal of Clinical Oncology.
2. Kuruvilla J et al.  
KEYNOTE-204.  
Lancet.
3. NCCN Guidelines – Hodgkin Lymphoma.

#### **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://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2024.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.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.

**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.

**A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.**