

NOTA TÉCNICA Nº 5432/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5017472-30.2025.4.03.0000
- 1.3. Data da Solicitação: 11/07/2025
- 1.4. Data da Resposta: 21/08/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 18/05/1988 – 37 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: CID C81 - Linfoma de Hodgkin

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

(...) ao NatJus para elaboração de Nota Técnica em que se avalie a urgência e a necessidade da medicação de alto custo solicitada, considerado o quadro clínico do paciente.



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?
PEMBROLIZUMABE 100MG	PEMBROLIZUMABE	1017102090017	NÃO	Conforme CACON e UNACON	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
PEMBROLIZUMABE	KEYTRUDA	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA.	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	R\$ 13.117,71	200MG A CADA 21 DIAS	R\$472.237,56
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 472.237,56		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE SUPLEMENTAR		

* 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 08/2025.

4.3. Recomendações da CONITEC: Até o momento, a CONITEC não avaliou o pembrolizumabe para tratamento do linfoma de Hodgkin. A medicação está incorporada ao SUS apenas para melanoma avançado, câncer de pulmão e carcinoma urotelial, conforme pareceres técnicos prévios.

() RECOMENDADO () NÃO RECOMENDADO (x) NÃO AVALIADO

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Os linfomas são tumores malignos que se desenvolvem a partir de células de defesa do organismo (linfócitos e seus precursores) e podem ocorrer em qualquer local do corpo que contenha tecidos linfáticos. Se subdividem em dois tipos, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin.

Os linfomas de Hodgkin (LH) são tumores raros, representando aproximadamente 1% de todos os cânceres. Podem acometer desde crianças até idosos. Manifestam-se principalmente por meio do crescimento tumoral de linfonodos, em especial daqueles localizados no pescoço e no tórax. Febre, perda ponderal e fadiga são sintomas comuns. Com a progressão da doença, outros linfonodos e órgãos do sistema linfático, tais como baço e medula óssea, acabam sendo envolvidos, e o doente inexoravelmente evoluirá para óbito caso não seja tratado.

O LH é um tumor potencialmente curável. Mais de 80% dos pacientes que recebem o diagnóstico de LH na sua fase inicial e mais de 65% daqueles que são diagnosticados com doença já em fase avançada respondem ao tratamento quimioterápico de primeira linha, alcançando cura e/ou longas remissões.

Aqueles que não respondem ao tratamento quimioterápico de primeira linha necessitarão de quimioterapia de resgate seguida por transplante de medula óssea (TMO) autólogo. Cerca de 50% dos pacientes alcançam remissão prolongada com a terapia de segunda linha. Os pacientes que a ela não respondem apresentam doença refratária e de mal prognóstico, com sobrevida mediana de 1,2 ano.

O linfoma de Hodgkin clássico (LHC) é uma neoplasia hematológica curável em sua maioria com esquemas de primeira linha como ABVD. No entanto, uma parcela dos pacientes apresenta doença recidivada ou refratária, sendo o transplante autólogo de medula óssea (TMO-A) a principal estratégia de resgate. Em casos que recidivam após o TMO-A e falham a múltiplas linhas, como no caso em questão (ABVD → ICE → TMO-A → GEMOX), a sobrevida é limitada e o prognóstico reservado.

Pembrolizumabe

a. Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)

Agentes antineoplásicos.

b. Indicações

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal que inibe a via PD1/PD1 ligante. Ele tem ação imunoterápica que aumenta a atuação do sistema imunológico do próprio indivíduo doente contra as suas células tumorais.

O ensaio clínico fase II KEYNOTE 087 mostrou que o pembrolizumabe pode ser eficaz no tratamento de pacientes com LH refratário ou recidivado. Nele, 210 pacientes com LH

refratário ou recidivado (progressão da doença após transplante autólogo de medula óssea e brentuximabe, ou progressão da doença após quimioterapia de resgate e brentuximabe vedotina em pacientes inelegíveis ao transplante, ou progressão de doença após o transplante autólogos sem uso de brentuximabe) foram selecionados para receberem pembrolizumabe. Os resultados desse estudo mostraram que, após um tempo mediano de seguimento de 27,6 meses, a taxa de resposta objetiva com pembrolizumabe foi de 71,9%, com 27,6% dos pacientes alcançando remissão completa.

Os resultados desse trabalho também mostraram que o tempo mediano da duração de resposta foi de 16,5 meses e que efeitos colaterais graves (grau 3 ou 4) foram evidenciados em 12% dos pacientes tratados com pembrolizumabe.

Assim, os resultados do estudo KEINOTE 087 confirmaram a efetividade da ação antitumoral, a durabilidade de resposta e a segurança do pembrolizumabe em monoterapia no tratamento de pacientes com LH refratários/recaídos.

O pembrolizumabe tem eficácia amplamente demonstrada no tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado/refratário, especialmente após falha de múltiplas linhas e transplantes. A evidência central vem do estudo clínico KEYNOTE-087, publicado por Chen R et al. no Journal of Clinical Oncology (2017).

Esse estudo multicêntrico, fase II, incluiu 210 pacientes com linfoma de Hodgkin refratário, a maioria após transplante autólogo e uso de brentuximabe. Os principais resultados foram:

- Taxa de resposta global (ORR): 69% (incluindo 22% de resposta completa);
- Sobrevida livre de progressão em 12 meses: 52%;
- Sobrevida global em 12 meses: 86%;
- Perfil de toxicidade favorável, com eventos adversos imunomediados controláveis com corticoterapia.

O pembrolizumabe também foi comparado diretamente com brentuximabe vedotina no estudo de fase III KEYNOTE-204, publicado em 2021, demonstrando:

- Melhor sobrevida livre de progressão: mediana de 13,2 meses com pembrolizumabe vs. 8,3 meses com brentuximabe (HR 0,65; p=0,0027);
- Maior duração de resposta;
- Menor toxicidade neurológica.

As diretrizes internacionais reconhecem seu uso:

- NCCN Guidelines (Hodgkin Lymphoma, v.1.2024): recomendam pembrolizumabe como opção preferencial em pacientes com recidiva após transplante e brentuximabe ou inelegíveis a este último (categoria 1 de evidência);
- ESMO 2020: reconhece pembrolizumabe como tratamento padrão para doença refratária pós-transplante;

- UpToDate (2025): inclui pembrolizumabe entre as principais estratégias em casos refratários após quimioterapia intensiva e transplante.

Trata-se de tecnologia com nível de evidência 1A, respaldada por estudos clínicos robustos e diretrizes internacionais.

O mecanismo de ação do pembrolizumabe é especialmente eficaz no LHC devido à superexpressão do ligante PD-L1, causada por alteração genética comum no subtipo clássico da doença (ganhos no cromossomo 9p24.1), o que o torna particularmente sensível aos inibidores de checkpoint imune.

Dessa forma, o pembrolizumabe configura-se como opção de alto valor terapêutico em pacientes com LHC refratário a múltiplas linhas, como o caso em questão, com nível de evidência A e grau elevado de recomendação em diretrizes internacionais.

Além disso, outras diretrizes internacionais apoiam sua utilização:

NCCN Guidelines v2.2024 (Hodgkin Lymphoma): pembrolizumabe é categoria 2A para pacientes com recidiva pós-TMO e falha ao brentuximabe vedotina;

ESMO 2023: reconhece pembrolizumabe como opção válida em LHC refratário, com base em resposta sustentada e benefício clínico prolongado em pacientes sem opção curativa;

UpToDate 2024: recomenda o uso de inibidores de checkpoint (pembrolizumabe ou nivolumabe) para pacientes com LHC refratário pós-TMO-A e múltiplas linhas, especialmente sem acesso a terapias como brentuximabe ou CAR-T.

Portanto, a evidência científica é robusta, baseada em estudo clínico prospectivo com resultados favoráveis em sobrevida, resposta e segurança, apoiada por diretrizes internacionais. O nível de evidência é A, com grau de recomendação 1.

O pembrolizumabe é atualmente um dos principais agentes imunoterápicos aprovados para o tratamento de linfoma de Hodgkin clássico recidivado ou refratário, particularmente após falha de transplante autólogo de medula óssea. A superexpressão dos ligantes PD-L1 e PD-L2 no linfoma de Hodgkin confere uma justificativa biológica clara para a eficácia dos bloqueadores de PD-1.

A principal evidência de eficácia e segurança do pembrolizumabe nesse contexto vem do ensaio clínico de fase II KEYNOTE-087, que avaliou 210 pacientes com linfoma de Hodgkin clássico recidivado/refratário após transplante autólogo e/ou falha com brentuximabe vedotina. Os resultados foram os seguintes:

Taxa de resposta global (ORR): 69%

Taxa de resposta completa (CR): 22%

Mediana de sobrevida livre de progressão (PFS): 13,8 meses

Perfil de toxicidade favorável, com eventos grau 3 ou superior em menos de 15% dos pacientes.

Importante destacar que não há alternativas disponíveis no SUS com eficácia comparável nesse cenário clínico

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O uso do pembrolizumabe em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado após transplante tem como benefícios clínicos esperados:

Alta taxa de controle de doença, com até 70% de resposta objetiva, mesmo após múltiplas linhas de tratamento.

Taxa de resposta completa em aproximadamente 22% dos casos, o que pode permitir remissão prolongada e sobrevida significativa.

Prolongamento da sobrevida livre de progressão (PFS) com mediana de até 13,8 meses, mesmo em pacientes altamente refratários.

Possibilidade de reindução de resposta clínica com toxicidade inferior à quimioterapia, o que é relevante para pacientes pós-TMO.

Melhora da qualidade de vida, com controle de sintomas sistêmicos e linfonodais, menor risco de infecções graves associadas à quimioterapia intensiva, e menor mielotoxicidade.

No contexto de recidiva precoce pós-transplante, a expectativa de benefício com pembrolizumabe é alta, e a imunoterapia representa a única alternativa com suporte científico para controle clínico duradouro da doença.

6. Conclusão

6.1. Parecer

(X) Favorável

() Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada:

Do ponto de vista técnico-científico, é favorável o fornecimento de pembrolizumabe ao paciente de 37 anos, com linfoma de Hodgkin clássico recidivado após transplante autólogo, com histórico de falha terapêutica prévia aos esquemas ABVD e IGEV. O pembrolizumabe é respaldado por ensaios clínicos randomizados (fases II e III), com resultados clínicos consistentes, nível de evidência A e forte recomendação em diretrizes internacionais como NCCN, ESMO e UpToDate. A ausência de alternativas eficazes disponíveis no SUS, associada à progressão da doença após TMO, caracteriza situação de risco clínico grave e urgente, com clara indicação de tratamento

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento

de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

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. Pembrolizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 2 study. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2125-2132. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1316
2. Kuruvilla J et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2021;8(3):e185–e196. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30422-6
3. NCCN Guidelines – Hodgkin Lymphoma. Version 1.2025.
4. ESMO Clinical Practice Guidelines – Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2023.

5. UpToDate. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Last updated 2024.

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://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.

PROTOS COLOS 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