Nota Técnica 395517

Data de conclusão: 27/08/2025 14:21:13

Paciente

Idade: 23 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Alegrete/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 395517

CID: C85.1 - Linfoma de células B, não especificado

Diagnóstico: C85.1 Linfoma de células B, não especificado

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: Pembrolizumabe 200 mg. Aplicar 200 mg EV a cada 3 semanas,

contínuo

Posologia: Pembrolizumabe 200 mg. Aplicar 200 mg EV a cada 3 semanas, contínuo

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: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona

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 bloqueia a ligação entre PD-L1 (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.
Estudos na literatura são escassos para a indicação de pembrolizumabe no tratamento de LNH.
Análises prévias do estudo de fase II denominado KEYNOTE - 170 já havia demonstrado atividade antitumoral efetiva e segurança aceitável de pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas durante 35 ciclos (aproximadamente 2 anos) em pacientes com Linfoma de células B mediastinal recidivante/refratário (R/R) cuja doença progrediu após ou que não eram elegíveis para transplante autólogo de células-tronco. Preliminarmente, foi realizado o estudo de fase 1b KEYNOTE-013 (NCT01953692), em pacientes Linfoma de células B mediastinal recidivante/refratário (R/R) tratados com o inibidor de PD-1 pembrolizumabe (6). Em seguida, foi realizado o estudo aberto de fase II não comparativo KEYNOTE-170 (NCT02576990) de monoterapia com pembrolizumabe em pacientes com Linfoma de células B mediastinal recidivante/refratário (R/R) para confirmar essas descobertas. (7) Os principais critérios de elegibilidade foram pacientes com pelo menos 18 anos de idade que apresentaram progressão da doença após ou inelegibilidade para (após pelo menos duas linhas de terapia anteriores) transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCH). Os pacientes receberam 200 mg de pembrolizumabe por infusão intravenosa a cada 3 semanas por até 35 ciclos (2 anos) ou progressão da doença documentada pela avaliação do investigador, toxicidade inaceitável ou abstinência do paciente. Cinquenta e três pacientes foram incluídos neste estudo. A duração mediana do acompanhamento, definida como o tempo desde a primeira dose do estudo até a data de corte dos dados, foi de 48,7 meses (variação: 41,2- 56,2). A taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 41,5% (resposta completa, 20,8%; resposta parcial, 20,8%). A TRO mediana não foi atingida; nenhum paciente que atingiu uma resposta completa progrediu no ponto de corte dos dados. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 4,3 meses; a taxa de SLP em 4 anos foi de 33,0%. A sobrevida global (SG) mediana foi de 22,3 meses; a taxa de SG em 4 anos foi de 45,3%. No ponto de corte dos dados, 30 pacientes (56,6%) apresentaram eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento de qualquer grau; os mais comuns foram neutropenia, astenia e hipotireoidismo. Os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3/4 ocorreram em 22,6% dos pacientes; nenhum EA de grau 5 ocorreu. Após 4 anos de acompanhamento, o pembrolizumabe continuou a fornecer respostas duráveis, com tendências promissoras para sobrevida em longo prazo e segurança aceitável nesses pacientes (8). Ressalta-se que os resultados foram avaliados em um grupo pequeno de pacientes, não houve comparação com outras tecnologias, o que por si já demonstram pouca robustez na evidência.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML34 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.804,47	R$ 537.351,98

* 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 agosto de 2025 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para todo o tratamento solicitado.
O Canadá 's Drug Agency publicou uma atualização em 24 de julho de 2024, informando que o fabricante não havia realizado a submissão para indicação do pembrolizumabe para o tratamento de adultos e crianças com linfoma de células B primária mediastinal (9).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: maior controle da doença de base, benefício incerto frente a sobrevida livre de progressão quando comparado com opções disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem estudos randomizados avaliando o pembrolizumabe no tratamento do Linfoma de células B mediastinal recidivante/refratário. Além disso, conforme caso em tela, não foram descritos os tratamentos prévios da parte autora.
Adicionalmente, 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 à ausência de avaliação pela

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde para a indicação clínica pleiteada, 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. **Ministério da Saúde. Portaria nº956, de 26 de setembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B [Internet].2014. Disponível em: ddt_LinfomaDifusoB 26092014%20(2).pdf**

2. **De Albuquerque Melo, Vinícius Couto et al. Perfil epidemiológico dos casos de linfoma não Hodgkin no Brasil. Research, Society and Development, v. 13, n. 4, p. e4013445502-e4013445502, 2024**

3. **Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.**

4. **Horwitz, Steven M., et al. "T-cell lymphomas, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology." Journal of the National Comprehensive Cancer Network 20.3 (2022): 285-308.**

5. Ivashko IN, Kolesar JM. Pembrolizumab and nivolumab: PD-1 inhibitors for advanced melanoma. Am J Health Syst Pharm. 2016;73(4):193–201.

6. **Kuruvilla, John et al. Pembrolizumab for patients with non-Hodgkin lymphoma: phase 1b KEYNOTE-013 study. Leukemia & lymphoma, v. 64, n. 1, p. 130-139, 2023.**

7. **Zinzani, Pier Luigi, et al. "Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170." Blood, The Journal of the American Society of Hematology 142.2 (2023): 141-145.**

8. **Merck Sharp & Dohme Corp. Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with relapsed or refractory primary mediastinal large b- cell lymphoma or relapsed or refractory richter syndrome (MK-3475-170/KEYNOTE-170) 2019 [updated June 29]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576990**

9. **Canadian Drug Agency (CDA). Keytruda for Primary mediastinal B-cell lymphoma Disponível em: https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-16.**

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme atestado, datado de 10/0/2025, a parte autora é portadora de linfoma não Hodgkin primário de mediastino (CID 10 C83), com diagnóstico em 13/07/2023, sendo que exames mostram progressão hepática, óssea, pulmonar e pancreática da doença. Foi realizada radioterapia em junho de 2025 não havendo resposta clínica (Evento 1, LAUDO4, Página 3). Consta exame de tomografia computadorizada de abdome total, datado de 26/06/2025 com descrevendo metástases hepáticas, pancreáticas e inclusive renais (Evento 1, LAUDO4, Página 1). Relatório de exame de tomografia computadorizada de tórax, datado de 10/06/25 consta formação expansiva centrada no mediastino superior, com leve realce ao meio de contraste, medindo cerca de 10,9x 9,3 x 8,8 cm (CC x LL x AP) relacionada à neoplasia mediastinal conhecida. Esta lesão envolve os ramos arteriais e venosos supra-aórticos, pericárdio e traqueia, esta última apresentando desvio para a esquerda, sem estenose significativa (Evento 1, LAUDO4, Página 3). Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe.

Os linfomas (doença de Hodgkin e Linfomas não Hodgkin) constituem um grupo de doenças neoplásicas malignas que se originam de células do sistema imunológico. O linfoma não Hodgkin (LNH) é um tipo de câncer que se origina no sistema linfático e compreende mais de 50 neoplasias diferentes com origem nos linfócitos. Pode se manifestar nos nódulos linfáticos, órgãos linfáticos ou tecido linfático extranodal (1,2).

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número estimado de casos novos de LNH para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 12.040 casos, o que corresponde a um risco estimado de 5,57 por 100 mil habitantes, sendo 6.420 casos em homens e 5.620 casos em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 6,08 casos novos a cada 100 mil homens e 5,08 a cada 100 mil mulheres. (3). A taxa de mortalidade do linfoma não-Hodgkin no Brasil é de 7,89%. Os idosos, faixa etária mais acometida, tendem a ser afetados pelos linfomas indolentes, cuja sobrevida é alta, porém a progressão é lenta e insidiosa, tendo resposta escassa ao tratamento, com inexorável êxito letal. Os agressivos, por sua vez, acometem mais os adultos, e os muito agressivos, a faixa pediátrica. Estes, se não tratados, podem levar a óbito em semanas. (3).

O diagnóstico de LNH é baseado em uma combinação de história clínica, exames físicos, exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal), biópsia de tecido, imunofenotipagem, análise genética e molecular além de exames de imagem (1-4).

O tratamento pode incluir quimioterapia, radioterapia e, em alguns casos, terapia alvo ou imunoterapia. A escolha do tratamento depende de vários fatores, incluindo a idade do paciente, a saúde geral e a extensão da doença. Em muitos casos, a combinação de diferentes modalidades de tratamento pode ser necessária para obter os melhores resultados (1,3).

Entre os principais fatores de risco, estão sistema imune comprometido em consequência de doenças genéticas hereditárias, transplante de órgãos, doenças autoimunes ou infecção pelo HIV, uso de drogas imunossupressoras, presença do vírus Epstein-Barr (EBV), do vírus linfotrópico de células-T humanas do tipo 1 (HTLV-1), ou da bactéria Helicobacter pylori. Ter parentes de primeiro grau com linfoma aumenta o risco de desenvolver a doença. Os riscos ocupacional e ambiental estão associados à exposição a substâncias químicas (pesticidas, benzeno), radiação ionizante e radiação ultravioleta (2,4).