

Nota Técnica 63246

Data de conclusão: 04/02/2022 16:39:20

Paciente

Idade: 39 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 63246

CID: C81.1 - Doença de Hodgkin, esclerose nodular

Diagnóstico: Doença de Hodgkin, esclerose nodular

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: pembrolizumabe 25mg/ml 68 frascos. Infundir 2 frascos (200ml) a cada 21 dias por 2 anos

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 2 ano(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: cuidados de suporte exclusivos

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: 13.001,22

Preço Máximo ao Consumidor: -

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. Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1. Ou seja, os medicamentos pembrolizumabe e nivolumabe (já utilizado pelo caso em tela) possuem mecanismos de ação equivalentes e, portanto, espera-se resposta similar (para o caso em tela, resposta parcial com progressão da doença).

Não foram encontrados estudos de eficácia específicos para o caso em tela, cuja doença foi refratária inclusive ao nivolumabe.

Em ensaio clínico de fase 2 (denominado Keynote-087), Chen e colaboradores (2017) avaliaram a eficácia do pembrolizumabe no tratamento de LH refratário ou recorrente [\(8\)](#). A maioria dos participantes era refratária a três ou mais linhas de tratamento quimioterápico (não se esclarece a quais esquemas especificamente) e apresentava boa reserva funcional (ECOG 0-2). Foi critério de exclusão o uso prévio de medicamentos anti-PD-1. Os 210 participantes foram tratados com pembrolizumabe 200 mg ao dia a cada três semanas. Não houve grupo controle, ou comparador. Depois da mediana de 13 ciclos de tratamento, a taxa de resposta em geral foi de 69,0% (intervalo de confiança de 95% de 62,3% a 75,2%) e a taxa de resposta completa foi de 22,4% (IC95% de 16,9% a 28,6%). O pembrolizumabe foi considerado seguro e bem tolerado (4,3% dos participantes interromperam o tratamento em decorrência de eventos adversos). O evento adverso mais frequente foi hipotireoidismo (12,4%). Dentre os eventos adversos graves, destaca-se neutropenia (2,4%), dispnéia (1%) e diarreia (1%).

Publicada em 2019, revisão sistemática e meta-análise analisou a eficácia de inibidores de PD-1 no tratamento de LH refratário ou recorrente [\(9\)](#). Foram encontrados nove ensaios clínicos prospectivos, somando 731 pacientes. As taxas de resposta completa e de resposta parcial foram 24% (IC95% 18% a 34%) e 48% (IC95% 41% a 55%) respectivamente. As taxas de sobrevida livre de progressão em 6 meses e de sobrevida global em 1 ano foram de 76% (IC95% 72% a 79%) e 93% (IC95% 90% a 96%) respectivamente. O risco combinado de eventos adversos em geral e de eventos adversos moderados a graves foram respectivamente 0,86 (IC95% 0,66 a 0,98) e 0,21 (IC95% 0,17 a 0,24). Constatou-se que não há evidência o bastante para embasar conduta médica. Ratificou-se a importância de se realizar ensaios clínicos randomizados bem desenhados ou, pelo menos, estudos não randomizados com comparador devem ser conduzidos para confirmar eficácia dos medicamentos anti-PD-1 no tratamento de LH refratário ou recorrente.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se parecer desfavorável por três motivos principais:

1. Atualmente, não há estudo comparando diretamente a eficácia de pembrolizumabe com quimioterapia padrão, ou mesmo com cuidados paliativos exclusivos.
2. Na ausência de descontos acordados com a empresa, o fármaco possui um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado.
3. Trata-se de um paciente jovem com apresentação atípica de doença rara. O caso em tela apresenta diagnóstico de LH refratária e recorrente a múltiplos esquemas quimioterápicos, incluindo ao próprio nivolumabe. Não há evidências que suportem a hipótese de que nova exposição à quimioterapia com medicamentos anti-PD-1 (tanto nivolumabe quanto pembrolizumabe) promoveria resposta suficiente para permitir realização do TCTH.

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. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin. 2020; Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/DDT_Linforma_de_Hodgkin_CP_11_2020.pdf
2. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. The Lancet. 2012;380(9844):836–47.
3. Kaseb H, Babiker HM. Cancer, Hodgkin Lymphoma. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2019.
4. Ann S LaCasce, Andrea K Ng, Jon C Aster. Clinical presentation and diagnosis of classic Hodgkin lymphoma in adults [Internet]. Uptodate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-classic-hodgkin-lymphoma-in-adults?search=Esclerose%20Nodular&topicRef=4732&source=see_link
5. George P Canellos, Andrea K Ng. Overview of the treatment of classic Hodgkin lymphoma in adults [Internet]. Uptodate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-classic-hodgkin-lymphoma-in-adults?search=Esclerose%20Nodular&topicRef=4688&source=see_link
6. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6).
7. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin Lymphoma (Adult and AYA) [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
8. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(19):2125.
9. Zhang X, Chen L, Zhao Y, Yin H, Ma H, He M. Safety and efficacy in relapsed or refractory classic Hodgkin's lymphoma treated with PD-1 inhibitors: a meta-analysis of 9 prospective clinical trials. BioMed Res Int. 2019;2019.

10. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta462>
11. Grimm SE, Fayter D, Ramaekers BL, Petersohn S, Riemsma R, Armstrong N, et al. Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2019;1–13.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta540/resources/pembrolizumab-for-treating-relapsed-or-refractory-classical-hodgkin-lymphoma-pdf-82606954688197>
13. Tan M, Lozano-Ortega G, Szabo S, Johnston K, Connors JM, Chen C, et al. Cost Effectiveness of Nivolumab for the Treatment of Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) after Failure of Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) and Treatment with Brentuximab Vedotin (BV) Treatment in Australia. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2166–2166.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED5, Página 1), o caso em tela, com 36 anos de idade, possui diagnóstico de Linfoma Hodgkin do tipo Clássico Esclerose Nodular desde 2015. Realizou tratamento inicialmente com quimioterapia, protocolo ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) em 2015, sem resposta. Seguiu-se tratamento com protocolo ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposide) e ESHAP (cisplatina, etoposide, metilprednisolona, citarabina) em 2016; GVD (gemcitabina, vinorelbina, dexametasona) em 2017; brentuximabe em 2017; GVD associado a brentuximabe de 2017 a 2019; GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplatina) em 2019; e nivolumabe associado a GDP em 2020. Houve resposta parcial com progressão mesmo na vigência dos múltiplos protocolos utilizados. Busca-se utilização de pembrolizumabe com vistas à realização de Transplante de Medula Óssea Autólogo.

O Linfoma de Hodgkin (LH) é um câncer raro do sistema linfático. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o Brasil, estimam-se 1.480 casos novos de LH em homens e 1.050 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019 (1). O LH origina-se por acumulação de linfócitos malignos nos gânglios linfáticos, podendo também atingir o sangue ou infiltrar outros órgãos, para além do tecido linfóide (2,3). A Organização Mundial da Saúde divide os linfomas de Hodgkin em dois tipos: clássico e predominante nodular linfocitário (4).

Trata-se de uma neoplasia considerada curável na maioria dos casos (2,5). Apesar de uma alta probabilidade de sucesso com o tratamento de primeira linha, cerca de 10% dos pacientes com LH desenvolvem recaída ou doença refratária. As opções de tratamento com maior taxa de sobrevida para estes pacientes são altas doses de quimioterapia (do inglês, High Dose ChemoTherapy ou HDCT), utilizando esquemas multidroga a base de platina, como ICE ou DHAP (dexametasona, citarabina e cisplatina), seguidos por um transplante autólogo de células-tronco, se o paciente tiver indicação (6). O caso em tela, contudo, apresenta doença refratária a múltiplos regimes de quimioterapia, incluindo brentuximabe. Nessas situações, a conduta não é clara e depende de diversos fatores (5). A quimioterapia com medicamentos anti-PD-1 (como

o nivolumabe e o pembrolizumabe) não é prevista em diretriz nacional, divulgada em 2020 pelo Ministério da Saúde [\(1\)](#); contudo, em diretriz internacional, aparece como alternativa para pacientes com doença refratária ou recorrente a, pelo menos, dois regimes quimioterápicos [\(7\)](#).