Nota Técnica 265016

Data de conclusão: 24/09/2024 09:40:59

Paciente

Idade: 22 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª vara federal de Caxias do sul

Tecnologia 265016

CID: C81 - Doença de Hodgkin

Diagnóstico: Doença de Hodgkin.

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 100mg/4ml - Aplicar 1 ampola a cada 6 semanas por 24 meses.

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: O SUS tem disponíveis diversos fármacos quimioterápicos que podem ser utilizados no tratamento do LH, como radioterapia, também o transplante de medula óssea alogênico (1), assim como medidas de suporte e terapia paliativa.

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 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 exercendo efeito terapêutico ao facilitar a imunidade antitumoral.
Em ensaio clínico de fase 2, citado no processo, (denominado Keynote-087), Chen e colaboradores avaliaram a eficácia do pembrolizumabe no tratamento de LH refratário ou recorrente (5,6). 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 por até 24 meses. Não houve grupo controle, ou comparador. Após 2 anos de seguimento do estudo (6), 79% dos pacientes descontinuaram o tratamento do estudo, sendo as causas mais comuns progressão da doença (n=81, 44%), resposta completa (n=28, 13,3%) e eventos adversos (n=18, 8,6%). Entre todos os pacientes arrolados no estudo a taxa de resposta geral foi 71% e a taxa de resposta completa foi 27,6%. A sobrevida livre de progressão mediana foi 13,7 meses (IC95% 11,1 a 17 meses) e a sobrevida geral em 2 anos de seguimento estimada foi 90,9%. O evento adverso imunomediado mais frequente foi hipotireoidismo (15,7%). Dentre os eventos adversos graves, destaca-se neutropenia (grau 1 ou 2, 2,9% e grau 3, 2,4%), rash cutâneo (grau 1 a 2, 11%) e diarreia (grau 1 a 2, 7,1% e grau 3, 1,4%) (6). Avaliação concomitante a qualidade de vida dos participantes do estudo foi realizada (7) através das escalas EQ-5D e EORTC QLQ C30, durante recrutamento, a 3 semanas, 6 semanas, 9 semanas, 12 semanas e posteriormente a cada 3 meses até descontinuação do tratamento. Na coorte geral (n=206) de pacientes avaliados, em 12 semanas de seguimento ocorreu uma melhora na impressão de saúde global médio de 10,9 pontos (10 é considerado um ponto de coorte clinicamente relevante). No entanto 10-25% dos pacientes avaliados apresentaram piora da qualidade de vida pela escala 5Q-5D VAS (7).
Ensaio clínico randomizado de fase 3 comparou pembrolizumabe (anti-PD1, 200 mg a cada 3 semanas por até 35 ciclos) com brentuximabe vedotina (BV, anti-CD30 conjugado a caliqueamicina, 1,8 mg/Kg a cada 3 semanas por até 35 ciclos) entre pacientes com LH recaído ou refratário não candidatos a TATCH ou que apresentaram recaída após o TATCH (8). Trezentos e trinta e oito pacientes foram submetidos a randomização, aproximadamente 40% dos pacientes eram refratários (i.e. persistiam com doença detectável ao término na 1ª linha) e ~28% apresentaram recaída da doença menos de 12 meses do término da terapia, sendo que a maioria dos pacientes receberam pelo menos 2 linhas prévias de tratamento (~80%) (8). Resposta clínica objetiva foi observada em 68,2% (IC95% 60,1 a 75,5%) dos pacientes que receberam pembrolizumabe e 60,1% (IC95% 51,9 a 67,9%) que receberam BV. A mediana de sobrevida livre de progressão no grupo PD-1 foi 13,2 meses e 8,3 meses no grupo BV, HR 0,65 (IC95% 0,48 a 0,88, P=0,0027), o desfecho sobrevida geral não foi reportado.
Um follow up do estudo KEYNOTE-087 após > 5 anos de acompanhamento mediano, também

mencionado no processo (9) avaliou a durabilidade da resposta a longo prazo e o resultado nos pacientes que receberam um segundo ciclo de pembrulizumabe após a descontinuação do tratamento por resposta completa (RC). Pacientes em RC que interromperam o tratamento e posteriormente apresentaram doença progressiva foram elegíveis para o segundo ciclo de pembrolizumabe. Os desfechos primários foram a taxa de resposta objetiva e segurança. O acompanhamento médio foi de 63,7 meses. A taxa de resposta objetiva foi de 71,4% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 64,8-77,4; RC, 27,6%; resposta parcial, 43,8%). A duração mediana da resposta foi de 16,6 meses; a sobrevida livre de progressão mediana foi de 13,7 meses. Um quarto dos respondentes, incluindo metade dos respondentes completos, manteve uma resposta por ?4 anos. A sobrevida global mediana não foi alcançada.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML9 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.799,15	R$ 142.192,35

* 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 pembrolizumabe é produzido pela empresa Merck Sharp & Dome e comercializado com o nome Keytruda® em frascos-ampola contendo 100 mg do produto para administração intravenosa. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento de uso.
Não foram encontrados estudos de custo efetividade para a realidade brasileira.
A incorporação do pembrolizumabe ao National Institute of Health Care and Excellence (NICE) britânico para o tratamento de LH é restrita às seguintes condições: pacientes em recaída após TMO autólogo que não receberam brentuximabe vedotina ou para pacientes submetidos a duas linhas de tratamento prévio e não podem receber TATCH. Além disso, é necessário que o pembrolizumabe seja fornecido através de acordo comercial (patient access scheme, PAS) com redução do preço do medicamento (10). O Scottish Medical Consortium e o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (11,12) apresentam restrições semelhantes e da mesma forma requerem negociação do preço do medicamento para melhora da razão de custo efetividade incremental apresentada para incorporação da medicação ao sistema de saúde.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Maior controle da doença de base, porém benefício incerto quanto à sobrevida livre de progressão quando comparado com opções disponíveis no SUS. Sem evidência quanto à sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de uma paciente jovem com doença agressiva e refratária a diversos protocolos quimioterápicos, com recaída após transplante de medula autólogo em vigência da medicação brentuximabe. Nesse cenário de gravidade e refratariedade, o benefício do tratamento é incerto.
Apesar da limitação dos dados atualmente disponíveis (dados disponíveis de estudos de fase 2 ou comparação em fase 3 com brentuximabe vedotina apenas), é razoável supor que pembrolizumabe apresente benefício clínico para casos refratários diversas linhas de terapia. Todavia, é difícil estimar a magnitude do benefício; em estudo não comparado, apenas 13,3% dos pacientes apresentaram resposta completa com uso de pembrolizumabe (sem grupo comparador).
Além de benefício modesto, 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 não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram 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.

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. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto. [Internet]. 2020 [citado 27 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/20201230_pcdt_linfoma-de-hodgkin.pdf
2. Hodgkin's lymphoma in adults - The Lancet [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60035-X/fulltext
3. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. Blood. 21 de janeiro de 2016;127(3):287–95.
4. Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, Savage KJ, Sehn LH, Connors JM. Chemoresistance can be overcome with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma†. Ann Oncol [Internet]. 1o de novembro de 2014 [citado 27 de agosto de 2024];25(11):2218–23. Disponível em: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)36775-4/fulltext
5. 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 [Internet]. 1o de julho de 2017 [citado 27 de agosto de 2024];35(19):2125–32. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791843/
6. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Pembrolizumab in

relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. Blood [Internet]. 3 de outubro de 2019 [citado 27 de agosto de 2024];134(14):1144–53. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6776792/
7. von Tresckow B, Fanale M, Ardeshna KM, Chen R, Meissner J, Morschhauser F, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-087, a phase 2 study of pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma [Internet]. 19 de setembro de 2019 [citado 27 de agosto de 2024];60(11):2705–11. Disponível em: https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1602262
8. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol [Internet]. 1o de abril de 2021 [citado 27 de agosto de 2024];22(4):512–24. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00005-X/abstract
9. Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, Johnson NA, Brice P, Radford J, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood [Internet]. 7 de setembro de 2023 [citado 27 de agosto de 2024];142(10):878–86. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10624931/
10. 1 Recommendations | Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after stem cell transplant or at least 2 previous therapies | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [citado 27 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta772/chapter/1-Recommendations
11. Pembrolizumab (Keytruda) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-fullsubmission-129618/
12. Pembrolizumab (Keytruda) classical Hodgkin Lymphoma – Details | CADTH [Internet]. [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/pembrolizumab-keytruda-classical-hodgkin-lymphoma-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 19 anos, apresenta laudo médico com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin (CID C81.9) comprovado por biópsia linfonodal e estudo imunohistoquímico. Realizou tratamento com protocolo ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) em 4 ciclos, com início em 10/2022, após segundo ciclo, realizou PET-CT interino, com presença de doença em atividade. Realizou nova biópsia de linfonodo compatível com mesmo padrão patológico. Optado por trocar de protocolo para ICE (etoposide, carboplatina e ifosfamida), nos meses de junho e julho de 2023, e, em reavaliação após 3 ciclos, apresentava novamente doença refratária - PET-CT escore de lugano 5. Devido a agressividade da doença, foi encaminhada para transplante de células tronco hematopoéticas autólogo, em Santa Maria/RS. O transplante ocorreu em 29/11/2023, com pega de neutrófilos em 12/12/2023. Após o transplante, iniciou tratamento com brentuximabe vedotina. Porém, em 12/06/2024, apresentou nova recidiva, apresentando PET-CT com linfonodos hipermetabólicos em cadeias cervicais e mediastinais. Nesse contexto, pleiteia tratamento com pembrolizumabe para controle da doença.

O Linfoma de Hodgkin (LH) é um câncer raro do sistema linfático. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o Brasil, foram estimados 1.480 casos novos 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.

Trata-se de uma neoplasia considerada curável na maioria dos casos (2,3). Apesar de uma alta probabilidade de sucesso com o tratamento de primeira linha, cerca de 10-20% 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 de poliquimioterapia (como ICE, DHAP, IGEV) seguidos por um transplante autólogo ou alogênico de células-tronco, inclusive no cenário de doença refratária (3,4). Entre pacientes não candidatos a terapias intensivas, quimioterápicos em monoterapia (vinorelbine, doxorrubicina lipossomal, gencitabina, etc) apresentam resultado modesto conforme diversos estudos de braço único (taxas de resposta completa de 14 a 51% e sobrevida livre de progressão mediana de 5-8 meses) (3).