Nota Técnica 310058

Data de conclusão: 07/02/2025 14:42:39

Paciente

Idade: 41 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Carazinho/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 310058

CID: C85.9 - Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin de tipo 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: EV

Posologia: pembrolizumabe - aplicar 200 mg via endovenosa, a cada 21 dias por até 2 anos.

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: radioterapia, transplante autólogo e transplante alogênico de medula óssea, assim como terapia de suporte exclusiva (cuidados paliativos).

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 (6).

No estudo de fase I KEYNOTE-013, avaliou-se a eficácia e segurança do uso de pembrolizumabe em monoterapia entre 18 pacientes portadores de LNHBM em situação de recaída ou refratariedade (7). Neste estudo, 7 pacientes (41%) apresentaram alguma resposta ao tratamento (resposta completa = 2, resposta parcial = 5). Sessenta e um por cento dos pacientes apresentou algum evento adverso relacionado a medicação do estudo, sendo que 1 paciente apresentou evento grau 3 (neutropenia) e 1, evento grau 4 (doença veno-oclusiva hepática após transplante alogênico de medula óssea) (7). Após seguimento mediano de 11,3 meses a sobrevida mediana da coorte não foi atingida. Nenhum dos pacientes arrolados neste estudo recebeu transplante autólogo de medula óssea.

Em estudo posterior de fase II KEYNOTE-170, um número maior de pacientes (n = 53) recebeu pembrolizumabe para tratamento de LNHBM refratário por um período máximo de 35 ciclos ou 2 anos. Os critérios de inclusão foram idade maior do que 18 anos, ECOG 0 ou 1, funções orgânicas adequadas, com exclusão de pacientes portadores de doença acometendo sistema nervoso central ou portadores de doenças autoimunes com necessidade de terapia sistêmica nos últimos 2 anos ou histórico de pneumonite (8). O desfecho primário deste estudo foi resposta objetiva avaliada por um comitê central, conforme critérios radiológicos bem estabelecidos, os critérios de Lugano. Neste estudo, 21% apresentaram resposta completa, após uma mediana de tempo de 2,9 meses. Aproximadamente 76% dos respondedores mantinham resposta após 12 meses de seguimento (8). Eventos adversos de graus 3 ou 4 ocorreram em 23% dos pacientes. Três óbitos ocorreram durante o período de observação do estudo, estes foram considerados não relacionados à terapia (1 aspergilose, 1 tamponamento cardíaco e 1 infarto do miocárdio).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário*	Valor Total
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	36	R$ 15.799,15	R$ 568.769,40

* 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. Em consulta à lista da CMED disponível no site da ANVISA em janeiro de 2025 e com base nos relatórios médicos calculamos o custo total do tratamento pleiteado (2 anos).
Não foram encontradas análises de custo efetividade pertinentes à tecnologia e a indicação terapêutica da parte para o cenário brasileiro.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não tem avaliação do pembrolizumabe para a situação em tela e a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) também não emitiu parecer já que a empresa que o fornece não apresentou evidências para sua avaliação.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução ou estabilidade da doença em exames de reavaliação.

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A indicação pretendida da tecnologia pleiteada carece de ensaios clínicos randomizados, portanto faltam evidências de que seu uso implique em aumento de sobrevida global, ou até mesmo sobrevida livre de doença (desfecho substituto de relevância clínica questionável) na comparação com outras terapias, ou placebo. Existe evidência de um estudo de fase II sem comparador que incluiu 50 pacientes e que demonstrou 21% de resposta completa em uma avaliação com mediana de acompanhamento de 3 meses com o uso de pembrolizumabe para o tratamento do linfoma B do mediastino. É importante ressaltar que a fabricante não submeteu evidências do uso desse medicamento para essa condição para avaliação de órgãos de países com sistemas de saúde semelhantes ao nosso tais como o Reino Unido ou Canadá. Considerando a limitação da evidência científica disponível torna-se despropositada qualquer discussão de custo efetividade pela falta de um numerador claro de benefício clínico para inclusão em tal avaliação. E, por fim, destacamos que o pleito em tela tem altíssimo custo, e que mesmo uma decisão isolada tem impacto relevante para a política pública de saúde.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 8 de dezembro de 2017;2017(1):298–303.
2. Andreopoulou E, Pectasides D, Dimopoulos MA, Nikolaides C, Fountzilas G, Valsami S, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: clinical study of a distinct clinical entity and treatment outcome in 20 patients: review of the literature. Am J Clin Oncol. junho de 2004;27(3):312–6.

3. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, Gianni AM, Devizzi L, Federico M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. Haematologica. dezembro de 2002;87(12):1258–64.
4. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. Blood. 23 de agosto de 2018;132(8):782–90.
5. Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansuinelli M, Johnson PWM. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. maio de 2017;113:318–27.
6. Pembrolizumab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pembrolizumab-drug-information?search=pembrolizumabe&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
7. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 20 de julho de 2017;130(3):267–70.
8. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de dezembro de 2019;37(34):3291–9.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATESTMED6) descrevendo ser portadora de linfoma não hodgkin (C85.9) com diagnóstico em fevereiro de 2024. Iniciou quadro clínico com emagrecimento de 15 kg, sudorese noturna e febre associado a surgimento de massa na região torácica esquerda. Iniciou tratamento com quimioterapia utilizando o protocolo R-CHOP, porém apresentou progressão de doença após o quarto ciclo. Também apresentou progressão de doença quando foi submetido ao tratamento com RDHAP em associação com radioterapia. Realizou nova biópsia de sua lesão que confirmou o diagnóstico inicial. Internou por piora clínica em dezembro de 2024 e realizou novos exames de reavaliação de doença. Nesses exames não demonstrava infiltração medular pelo linfoma, porém apresentava doença bulky (massas de grande volume) mediastinal e abdominal. Iniciou, então, tratamento com IVAC (quimioterapia em altas doses), com melhora clínica, porém com complicações infecciosas após esse tratamento. Em nova biópsia com avaliação imuno-histoquímica apresentava perfil compatível com linfoma não Hodgkin de grandes células B primário de mediastino. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com pembrolizumabe.
Os linfomas B do mediastino (LNHBM) representam 10% de todos os linfomas difusos de grandes células B, no entanto essa fração é maior quando consideramos pacientes mais jovens (1). Do ponto de vista genômico este linfoma é muito semelhante ao Linfoma de Hodgkin Clássico, além do microambiente tumoral ser caracterizado por ‘evasão’ do sistema imunológico (com downregulation do complexo de histocompatibilidade maior) e alta expressão do ligante de morte programada 1 (PDL1) (1).
Clinicamente estes pacientes apresentam ao diagnóstico grande massa mediastinal (65%) e envolvimento extranodal (75%), uma minoria apresenta síndrome de veia cava superior, uma emergência oncológica que requer tratamento imediato (2). Em estudos mais antigos, que avaliaram a evolução clínica de pacientes tratados com protocolos de quimioterapia tipo ‘CHOP’ e protocolos de ‘terceira geração’ (como MACOP-B, VACOP-B, etc) a sobrevida

geral estimada em 10 anos foi de 44% e 71% respectivamente (3).
Como se trata de uma doença rara o seu tratamento é controverso, regimes pediátricos, hoje obsoletos, como o LMB 96 apresentava taxas de sobrevida livre de eventos em 3 anos de 66% (4) enquanto que o uso de esquemas em primeira linha como MACOP-B/R-CHOP seguido de consolidação com radioterapia induziam sobrevidas livre de eventos em 3 anos de 75-85% (5). Mais modernamente, tratamentos baseados no protocolo R-DA-EPOCH atingiram taxas de sobrevida livre de eventos que variaram de 69% a até 92% sem uso de radioterapia (4).
Os casos resistentes apresentam refratariedade e progressão já durante o tratamento de primeira linha ou evidência de recaída em até 12 meses do tratamento inicial (1) na maioria dos casos. Nas recaídas com acometimento mediastinal isolado o uso de radioterapia pode ser curativo. Outros tratamentos de segunda linha podem ser protocolos de resgate semelhantes aos usados para tratar os Linfomas Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B (LNHDGCB) como R-DHAP e R-ICE seguido de transplante autólogo de medula óssea. Quando há doença refratária 'quimiossensível' o uso de TMO autólogo apresenta uma sobrevida livre de progressão de 61% em 4 anos (1).