Nota Técnica 362954

Data de conclusão: 13/06/2025 11:29:25

Paciente

Idade: 34 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/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 362954

CID: C81.9 - Doença de Hodgkin, não especificada

Diagnóstico: C81.9 Doença de Hodgkin, não especificada

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 100 mg/frasco. Aplicar 400 mg EV 1x ao dia a cada 6

semanas por 24 meses

Posologia: pembrolizumabe 100 mg/frasco. Aplicar 400 mg EV 1x ao dia 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 (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 a cada três semanas por até 24 meses. Não houve grupo controle, ou comparador. Após 5 anos de seguimento do estudo (7), 78,1% dos pacientes descontinuaram o tratamento do estudo, sendo as causas mais comuns progressão da doença (n=67, 41%), resposta completa (n=21, 13,3%) e eventos adversos (n=14, 8,6%). Entre todos os pacientes arrolados no estudo, a taxa de resposta geral foi 71,4% e a taxa de resposta completa foi 27,6%. A sobrevida livre de progressão mediana foi 13,7 meses (IC95% 11,1 a 19,4 meses) e a sobrevida geral em 5 anos de seguimento estimada foi 70,7%. O evento adverso imunomediado mais frequente foi hipotireoidismo (14.3%). Dentre os eventos adversos graves, destaca-se neutropenia (grau 1 ou 2, 5,2% e grau 3 ou 4, 2,4%), rash cutâneo (grau 1 a 2, 11%) e diarreia (grau 1 a 2, 8,1% e grau 3, 1%) (7). Avaliação concomitante a qualidade de vida dos participantes do estudo foi realizada (8) 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 (8).
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 transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) ou que apresentaram recaída após o TACTH (9). 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% apresentavam 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%) (9). 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.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
PEMBROLIZUMABE	100 MG/ 4 ML18 SOL INJ CT 2 FA VD INC X 4 ML		R$ 30.807,94	R$ 554.542,92

* 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 maio de 2025 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento.

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 a pacientes submetidos a pelo menos 2 linhas de tratamentos prévios e que não podem receber TACTH. Nesse contexto, é recomendado apenas se uso prévio de brentuximabe vedotina e, a interrupção de pembrolizumabe deve ser feita após 2 anos de tratamento ou antes (em caso de transplante ou progressão da doença). Além disso, é necessário que o pembrolizumabe seja fornecido através de acordo comercial com redução do preço do medicamento (10).

O Scottish Medical Consortium e o Canada´s Drug Agency (11,12) apresentam restrições semelhantes (exceto pela indicação de uso prévio de brentuximabe vedotina) e da mesma forma requerem negociação do custo 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: 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: Justifica-se parecer desfavorável por dois motivos principais.

Primeiro, 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 a duas linhas de terapia. Todavia, não há estudo comparando diretamente a eficácia da tecnologia com quimioterapia padrão e a magnitude do seu efeito é, portanto, incerta.
Segundo, 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. Em países de alta renda (Reino Unido e Canadá) sua incorporação só foi possível mediante desconto no preço do medicamento para melhora da relação de custo-efetividade incremental.
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 na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, 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? Sim

Justificativa: Com risco potencial de vida

Referências bibliográficas: 1. Ministério da Saúde. Portaria conjunta SAES/SECTICS/MS no 24 de 29 de dezembro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto [Internet]. 2020 dez [citado 13 de maio de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/l/linfoma-de-hodgkin-no-adulto/view
2. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. Lancet Lond Engl. 1o de setembro de 2012;380(9844):836–47.
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 Off J Eur Soc Med Oncol. novembro de 2014;25(11):2218–23.
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 Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de julho de 2017;35(19):2125–32.
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. 3 de outubro de 2019;134(14):1144–53.
7. 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. 7 de setembro de 2023;142(10):878–86.
8. 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. novembro de 2019;60(11):2705–11.
9. 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. abril de 2021;22(4):512–24.

10. National Institute for Health and Care Excellence. 1 Recommendations | Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma in people 3 years and over | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2024 [citado 13 de maio de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta967/chapter/1-Recommendations
11. Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumab (Keytruda) https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2380/.
12. Canada´s Drug Agency. Pembrolizumab (Keytruda) classical Hodgkin Lymphoma – Details | CDA-AMC [Internet]. [citado 13 de maio de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.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: Conforme documento médico apresentado pela parte autora (Evento 1, LAUDO11), trata-se de paciente do sexo masculino, com 33 anos de idade, com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, confirmado por biópsia linfonodal e estudo imunohistoquímico. Como tratamento de primeira linha, foi submetido à quimioterapia com o protocolo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina), por um total de 6 ciclos. Ao término do tratamento, o exame PET-CT demonstrou refratariedade da doença. Foi então realizada uma nova biópsia, cujo resultado confirmou o mesmo padrão histopatológico. Iniciou, devido a isso, tratamento de segunda linha com o protocolo GDP (gemcitabina, dexametasona e cisplatina), também em 6 ciclos. Contudo, ao final desse regime, novo PET-CT evidenciou atividade metabólica persistente, com escore 5 de Lugano, indicando novamente doença refratária. Não apresenta comorbidades e apresenta bom estado funcional. Atualmente, encontra-se em acompanhamento pela equipe de transplante de medula óssea. Está internado para realização de nova quimioterapia, visando o controle da doença até obter liberação de uso de pembrolizumabe através de via judicial. Neste contexto, pleiteia o uso de pembrolizumabe para tratamento de Linfoma de Hodgkin refratário.
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).