

## **NOTA TÉCNICA Nº 1008/2024- NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Federal de Barueri
- 1.3. Processo nº 5007273-03.2023.4.03.6342
- 1.4. Data da Solicitação: 26/02/2024
- 1.5. Data da Resposta: 13/03/2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 07/09/1992 – 31 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Linfoma de Hodgkin – CID10 C81.1

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO  
**PEMBROLIZUMABE 100MG/4ML**
- 4.2. Princípio Ativo: especificado acima
- 4.3. Registro na ANVISA: sim
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não está disponível no SUS.
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina), Cisplatina, Citarabina e Dexamatesona, Gencitabina, Ifosfamida, Etoposideo e Carboplatina, Brentuximabe vedotin. Transplante de medula óssea autólogo.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: Não consta até o presente momento, demanda para analisar a incorporação do nivolumabe ou do pembrolizumabe para o tratamento do Linfoma de Hodgkin Clássico Multirefratário no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) pela CONITEC.

#### **5. Discussão e Conclusão**

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:  
O tratamento do LH pode envolver o uso de quimioterapia, radioterapia, cirurgia e transplante de células-tronco hematopoiéticas (células da medula óssea que dão origem às células do sangue). A opção da modalidade de tratamento é complexa e depende do estágio preciso da doença. O esquema inicial quimioterápico mais utilizado, na maioria dos estágios, é aquele composto pelas drogas adriamicina (doxorubicina), bleomicina,

vimblastina e dacarbazina, denominado esquema ABVD, associado ou não à radioterapia, conforme o caso. Outros esquemas de tratamento utilizados são: Brentuximabe Vedotina + Adriamicina + Vimblastina + Dacarbazina; Adriamicina + Vimblastina + Vincristina + Bleomicina + Etoposide + Prednisona; Bleomicina + Etoposide + Adriamicina + Ciclofosfamida + Vincristina + Procarbazina + Prednisona; Mechloretramina + Vincristina + Procarbazina + Prednisona. Imunoterapia, incluindo conjugados de medicamentos/anticorpos (Brentuximabe Vedotina) e inibidores de checkpoint (nivolumabe e pembrolizumabe), pode ser utilizada para consolidação da remissão ou para doença recaída. Deve-se considerar transplante autólogo com produtos de células-tronco periféricas para todos os pacientes fisiologicamente elegíveis com recidiva ou sem resposta ao tratamento de indução. No linfoma de Hodgkin clássico, a sobrevida livre da doença por 5 anos após terapia é considerada como cura. A recaída é muito rara após 5 anos. Quimioterapia com ou sem radioterapia atinge a cura em 70 a 80% dos pacientes. Maior potencial de recidiva depende de muitos fatores, como sexo masculino, idade > 45 anos, sinais de inflamação induzida pelo tumor (baixos níveis de albumina, anemia, leucocitose e linfopenia). Os pacientes que não alcançam a remissão completa ou que têm recaída em 12 meses exibem prognóstico pior. Para o LH Clássico (LHC) refratário, como é o caso da requerente, o tratamento consiste geralmente em quimioterapia de alta dose (QTAD), seguido por transplante autólogo de células tronco (TACT). A consolidação da terapia com brentuximabe vedotina é uma opção para pacientes com determinados fatores de risco ou que foram refratários ao TACT. Devido a refratariedade até então de todos os esquemas foi proposto o tratamento com inibidores do receptor PD-1, que é um tipo de imunoterapia, usando os medicamentos nivolumabe ou pembrolizumabe. A terapia de resgate é utilizada para reduzir a carga do tumor e mobilizar as células-tronco antes do QTAD e o TACT.

O Pembrolizumabe é um agente antineoplásico, um anticorpo monoclonal, cujo mecanismo de ação está relacionado ao PD-1, um checkpoint (receptor) imunológico que limita a atividade das células (linfócitos) T nos tecidos periféricos. A via PD-1 é um checkpoint de controle imunológico que pode ser acoplado pelas células tumorais para inibir a vigilância imunológica da célula T ativa. É um anticorpo de alta afinidade contra a PD-1, que exerce bloqueio ligante duplo da via PD-1, inclusive dos PD-L1 e PD-L2, no antígeno existente ou nas células tumorais. Ao bloquear a ligação entre PD-1 e seus ligantes, reativa os linfócitos T citotóxicos específicos do tumor no microambiente tumoral e a imunidade antitumoral. O nome comercial é Keytruda, fabricado pelo laboratório Merck Sharp e Dohme Farmacêutica, com a apresentação intravenosa de 100mg em 4ml.

As principais indicações de tratamento com Pembrolizumabe:

1. Linfoma de Hodgkin Clássico em recidiva ou refratário após Transplante Autólogo de Células-Tronco (TACT) seguido de tratamento com brentuximabe vedotina
2. Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático)
3. Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas

4. Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático.
5. Adenocarcinoma gástrico recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático
6. Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço
7. Carcinoma de células renais avançado ou metastático
8. Câncer esofágico localmente avançado e recorrente ou metastático.

Os estudos para avaliar a eficácia do pembrolizumabe para o tratamento do LH, A indicação terapêutica para o medicamento imuno-oncológico pembrolizumabe para o Linfoma de Hodgkin clássico (LH) recidivado ou refratário tem fundamentação baseada nos resultados dos estudos KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013, que avaliaram pacientes com LH que não haviam respondido ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACT) nem ao brentuximabe vedotina (BV); que não eram elegíveis ao TACT; refratários ao BV ou refratários ao TACT que não receberam BV. Em ambos os ensaios clínicos, 19% e 22% dos pacientes apresentaram taxa de remissão completa (quando não há sinais da doença, porém, não é possível concluir como cura) respectivamente. A taxa de resposta objetiva (quando os pacientes respondem ao tratamento) foi de 58% no estudo Keynote-013 e subiu para 69% no estudo Keynote-087, enquanto isso, 39% dos pacientes apresentaram remissão parcial da doença durante o estudo Keynote-013 e o número aumentou para 47% durante o estudo Keynote-087. Os pacientes receberam KEYTRUDA® 10mg/kg a cada 2 semanas (n=31) ou 200 mg a cada 3 semanas (n=210) até toxicidade inaceitável ou progressão documentada da doença. Recentemente, em 2020, a monoterapia com pembrolizumabe demonstrou melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) quando comparada com brentuximabe vedotina (BV) em pacientes com linfoma de Hodgkin clássico ou recidivado refratário, de acordo com os resultados apresentados no programa científico virtual de Reunião Anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO). O estudo KEYNOTE-204 comparou o Pembrolizumabe ao BV em pacientes que não eram elegíveis ou recidivaram após um transplante autólogo de células-tronco (TACT). Um total de 304 pacientes foram incluídos no estudo KEYNOTE-204 de fase III, randomizado e aberto, com 151 pacientes designados para o braço do Pembrolizumabe e 153 designados para receber BV. Todos os pacientes tinham idade  $\geq 18$  anos e estavam pós-TACT ou inelegíveis para TACT. Tanto os pacientes já expostos a BV quanto os que não tinham usado ainda a BV eram elegíveis para o estudo. Pembrolizumabe melhorou significativamente a PFS em comparação com o BV em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado e refratário. Este estudo atingiu seu objetivo primário de PFS em 12 meses. Os pacientes tratados com Pembrolizumabe tiveram um SFP de 53,9% em 12 meses, em comparação com os pacientes tratados com B, que atingiram apenas um SFP de 35,6%. Este foi um resultado estatisticamente e clinicamente significativo, que suporta o uso de Pembrolizumabe nesse grupo de pacientes. Análises adicionais de subgrupos demonstraram que a PFS foi melhor em todos os subgrupos, incluindo aqueles com exposição prévia ao BV, ou independentemente da elegibilidade para o TACT. Além de atingir seu objetivo primário,

os pacientes tratados com Pembrolizumabe relataram eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 e acima. No geral, o Pembrolizumabe demonstrou uma melhor eficácia antitumoral e um perfil de toxicidade aprimorado, necessário para os pacientes mais frágeis nessa linha de tratamento. Dada a falta de uma terapia estabelecida no cenário não elegível para transplante e na recidiva/refratária à TACT, os dados do KEYNOTE-204 indicam o potencial de Pembrolizumabe de se estabelecer temporariamente no paradigma de tratamento para esses pacientes. No entanto, ainda não está claro se apenas a monoterapia seria suficiente para a Pembrolizumabe manter esse status.

#### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Parece estar associado a um perfil de segurança favorável e a benefícios a longo prazo em um amplo espectro de pacientes com LH clássico recidivado/refratário, principalmente no que tange a sobrevida livre de progressão da doença.

#### 5.3. Parecer

( X ) Favorável

( ) Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

Considerando que o paciente tem diagnóstico de LH refratário a várias linhas de tratamento incluindo terapias disponíveis e não disponíveis no SUS; E que o paciente necessita de terapia de resgate para reduzir a carga tumoral. Considerando a pequena quantidade de estudos com dados disponíveis sobre o uso do pembrolizumabe no tratamento do LH concluímos por considerar a demanda como JUSTIFICADA, visto que, apesar da pequena quantidade e baixo nível de evidência dos estudos, o paciente pode se favorecer da terapia, a fim de suprimir a progressão da doença.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( x ) NÃO

#### 5.5. Referências bibliográficas:

1. Ansell, SM, Lesokhin, AM, Borrello I et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372:311-319.
2. Armand P, Chen YB, Redd RA, Joyce RM, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2019 Jul 4;134(1): 22-29.
3. Armand P, Shipp, MA, Ribrag, V. et al Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Long-Term Efficacy from the Phase 1b Keynote-013 Study. *Blood*, 2016, Dec. 128(22):1108-1108
4. Armand, P et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1428-1439.

5. Bekoz, H; Karadurmus N.; Paydas S., et al. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience. *Annals of Oncology*, 2017, 28:2496–2502.
6. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2125-2132.
7. Herbaux, C., Gauthier, J., Brice, P., et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2017 May 4;129(18):2471-2478.
8. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 8005). Presented as part of the ASCO20 Virtual Scientific Program. May 29-31, 2020
9. von Tresckow B, Fanale M, Ardeshta KM, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE087, a phase 2 study of pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Lymphoma*. 2019 Nov;60(11):2705-2711.
10. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016, Sep. 17(9):1283-94.

#### 5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**