

NOTA TÉCNICA Nº 8354/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº: 5001024-32.2024.4.03.6138
1.3. Data da Solicitação: 12/12/2024
1.4. Data da Resposta: 13/01/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 11/03/2003 - 21 anos
2.2 Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: São José do Rio Preto/SP
2.4. Histórico da doença: Linfoma de Hodgkin esclerose nodular – CID10 C81.9

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

1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a parte autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da parte autora e com que resultados?

2. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da parte autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

4. O medicamento possui registro na ANVISA para quais hipóteses/casos clínicos?

5. Existe correlação entre a eficácia do tratamento e a idade do paciente? Explicar. Em caso positivo, até que idade é mais recomendada sua aplicação?

6. Há contraindicações ao uso do medicamento ou efeitos adversos? Se houver, esclarecer quais e indicar possíveis meios para reduzi-los.

7. Há recomendação técnica de aplicação do medicamento ao caso da parte autora?

1.

O linfoma de Hodgkin é caracterizado pela identificação na biópsia linfonodal de linfoma com mistura de células de Reed Sternberg e células inflamatórias não cancerígenas. Sua apresentação clínica pode ser com achado de linfonodomegalia ou massa (conglomerado linfonodal) em imagem torácica em pacientes assintomáticos, assim como linfonodomegalias com disseminação contígua e sintomas B (febre, perda ponderal e sudorese), assim como prurido. Deve-se destacar que a progressão da doença é insidiosa.

O linfoma pode ser classificado de acordo com os critérios de Lugano:

- I - um linfonodo ou estrutura linfonodal (baço, timo ou anel de Waldayer);

- II - 2 ou mais regiões linfonodais ou estruturas na mesma posição em relação ao diafragma;
- III - envolvimento superior e inferior ao diafragma;
- IV - acometimento difuso ou disseminado com órgãos ou tecidos extranodais, além de possível acometimento linfonodal;

Uma das formas de se regular a divisão celular é a partir do sistema imune. Isto pode ser mediado pelo receptor de morte celular programada PD-1. Este receptor se liga aos ligantes PD-L1 e PD-L2 de modo a prevenir que o sistema imune rejeite a proliferação das células do câncer. Neste contexto biológico, foram criados dois agentes chamados nivolumab e pembrolizumab, os quais são anticorpos monoclonais, isto é, proteínas que bloqueiam o receptor PD-1, permitindo o sistema imune detectar células mutantes do câncer e frear sua progressão. No caso de doença metastática, não se discute cura e sim se o paciente tem condição clínica de receber terapia específica que leve a aumento de sobrevida global, sobrevida sem progressão de doença e qualidade de vida agregada.

O Pembrolizumabe já foi estudado em 3 ensaios clínicos fase II de pacientes com linfoma Hodgkin, portanto seu embasamento clínico deve ser considerado frágil. Apesar da sugestão de benefício clínico, inclusive com seguimento estendido por até 5 anos, não houve grupo controle para balizar o benefício clínico do medicamento em questão.

2. O SUS oferece os seguintes tratamentos para pacientes com linfoma de Hodgkin:
 - a. quimioterapia
 - i. doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina;
 - ii. bleomicina, etoposídeo, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona, fator estimulador de crescimento de colônia;
 - iii. ifosfamida, carboplatina e etoposídeo - esquema ICE;
 - iv. dexametasona, citarabina e cisplatina - esquema DHAP;
 - b. transplante autólogo de células tronco;
 - c. brentuximabe vedotina - agente antibulina;
 - d. radioterapia;
3. Não há respaldo para uso do pembrolizumabe em pacientes com linfoma de Hodgkin que permita dizer em piora de prognóstico ao não ser favorável ao seu fornecimento.
4. Medicamento pembrolizumabe registrado na ANVISA sob o código MS 1.0171.0209. A indicação do medicamento para linfoma de Hodgkin clássico com o linfoma de Hodgkin do subtipo esclerose nodular consta em bula.

5. Não há descrição de impacto de idade do paciente em relação ao uso de pembrolizumabe em pacientes com linfoma de Hodgkin clássico.
6. Entre os efeitos colaterais descritos dos fármacos anti-PD1 como o pembrolizumabe estão:
 - a. pneumonite (inflamação pulmonar);
 - b. colite (inflamação do intestino grosso);
 - c. hepatite;
 - d. disfunção da glândula tireoide;
 - e. nefrite ou disfunção renal
 - f. rash (pele avermelhada), prurido, fadiga, febre, náuseas, diarreia e alterações eletrolíticas.

A conduta em relação à toxicidade é dependente de sua gravidade. Grau 1, ou seja, toxicidade leve permite a progressão de tratamento. Toxicidade grau 2 pode tornar pertinente o uso de corticoide, com possível retorno da imunoterapia. Já toxicidades de maior gravidade como 3 ou 4 deve gerar interrupção do tratamento.

7. Conforme explanado no item 1, ausência de respaldo científico para uso do pembrolizumabe em pacientes com linfoma de Hodgkin clássico.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

PEMBROLIZUMABE 100MG

4.2. Princípio Ativo: PEMBROLIZUMABE

4.3. Registro na ANVISA: 1017102090017

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

O SUS oferece os seguintes tratamentos para pacientes com linfoma de Hodgkin:

- a. quimioterapia
 - i. doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina;
 - ii. bleomicina, etoposídeo, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona, fator estimulador de crescimento de colônia;
 - iii. ifosfamida, carboplatina e etoposídeo - esquema ICE;
 - iv. dexametasona, citarabina e cisplatina - esquema DHAP;
- b. transplante autólogo de células tronco;
- c. brentuximabe vedotina - agente antibulina;
- d. radioterapia;

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não

4.7. Custo da tecnologia:

- 4.7.1. Denominação genérica: PEMBROLIZUMABE
- 4.7.2. Laboratório: MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA.
- 4.7.3. Marca comercial: KEYTRUDA
- 4.7.4. Apresentação: 100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML
- 4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R 17.740,88
- 4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R 20.417,23
- 4.8. Tratamento mensal:
 - 4.8.1. Dose diária recomendada: 200 mg a cada 21 dias (16 ciclos ao ano)
 - 4.8.2. Custo anual - preço máximo de venda ao Governo: R 567.708,16
 - 4.8.3. Custo anual - preço máximo de venda ao Consumidor: R 653.351,36
- 4.9. Fonte do custo da tecnologia: Tabela CMED
- 4.10. Recomendações da CONITEC: não avaliado nesse contexto

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Respondido no item 3.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Respondido no item 3.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada: ausência de ensaios clínicos fase III com grupo controle que embasem a liberação do Pembrolizumabe em pacientes com linfoma de Hodgkin refratários ao tratamento padrão com quimioterapia convencional.

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. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, Timmerman JM, Collins GP, Ramchandren R, Cohen JB, De Boer JP, Kuruvilla J, Savage KJ, Trneny M, Shipp MA, Kato K, Sumbul A, Farsaci B, Ansell SM. 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. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793. Epub 2018 Mar 27. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2018 Sep 10;36(26):2748. PMID: 29584546; PMCID: PMC6075855.
2. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, Armand P, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruvilla J, Cohen JB, Collins G, Savage KJ, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker SM, Rodig S, Roemer MG, Ligon AH, Engert A. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27451390; PMCID: PMC5541855.
 3. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, Radford J, Ribrag V, Molin D, Vassilakopoulos TP, Tomita A, von Tresckow B, Shipp MA, Zhang Y, Ricart AD, Balakumaran A, Moskowitz CH; KEYNOTE-087. 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. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28441111; PMCID: PMC5791843.
 4. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, Armand P, Johnson NA, Brice P, Radford J, Ribrag V, Molin D, Vassilakopoulos TP, Tomita A, von Tresckow B, Shipp MA, Lin J, Kim E, Nahar A, Balakumaran A, Moskowitz CH. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019 Oct 3;134(14):1144-1153. doi: 10.1182/blood.2019000324. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31409671; PMCID: PMC6776792.
 5. Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, Johnson NA, Brice P, Radford J, Ribrag V, Molin D, Vassilakopoulos TP, Tomita A, von Tresckow B, Shipp MA, Herrera AF, Lin J, Kim E, Chakraborty S, Marinello P, Moskowitz CH. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2023 Sep 7;142(10):878-886. doi: 10.1182/blood.2022019386. PMID: 37319435; PMCID: PMC10624931.
 6. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do linfoma de Hodgkin - março de 2020 - CONITEC

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias

contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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

Equipe NAT-Jus/SP