

**NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO
20/08/2021**

Pembrolizumabe (Keytruda®) para tratamento de Linfoma Hodgkin esclerose nodular

Esta nota técnica contém a análise farmacêutica (I) e a análise baseada em evidência científica (II).

I. ANÁLISE FARMACÊUTICA

1. O medicamento está registrado na ANVISA? () Não (X) Sim

Registro MS nº 1.0029.0196, desde 03/10/2016.

2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula?

• Linfoma de Hodgkin Clássico

- É indicado para o tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado.

- É indicado para o tratamento de pacientes pediátricos, com idade igual ou superior a 3 anos, com LHc refratário, ou LHc que recidivou após 2 ou mais linhas de terapia.

- Carcinoma de células renais
- Câncer de cabeça e pescoço
- Câncer esofágico
- Câncer Colorretal
- Melanoma
- Câncer de pulmão de células não pequenas
- Carcinoma urotelial
- Câncer gástrico

Data de publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 13/07/2021.

3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? () Não (X) Sim

4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? (X) Não () Sim, _____

Trata-se de fabricante exclusivo: KEYTRUDA® (MSD FARMACÊUTICA LTDA)

5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?

(X) Não () Sim, _____

6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.

() Não (X) Sim, _____

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto
Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 24, de 29 de dezembro de 2020

I. CID 10 contemplados nesta DDT:

- C81.0 Doença de Hodgkin, predominância linfocítica (predominância linfocítica-histocítica);
- **C81.1 Doença de Hodgkin, esclerose nodular;**
- C81.2 Doença de Hodgkin, celularidade mista;
- C81.3 Doença de Hodgkin, depleção linfocítica;
- C81.7 Outra forma da doença de Hodgkin;
- C81.9 Doença de Hodgkin, não especificada.

As opções terapêuticas previstas neste PCDT são radioterapia e quimioterapia inicial com ABVD¹. Para os pacientes com doença localizada desfavorável ou com doença avançada é sugerida outra combinação de medicamentos antineoplásicos, a BEACOPP². Para o caso de doença recaída ou refratária, as opções de tratamento com maior taxa de sobrevida para estes pacientes são a prescrição de altas doses de quimioterapia, utilizando esquemas de poliquimioterapia à base de platina, como ICE³ ou DHAP⁴, seguidos por um transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH), caso o paciente apresentar condições para se submeter a tal.

Pacientes com recidivas após o TCTH devem ser tratados com brentuximabe vedotina, que foi incorporado no SUS para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante de células tronco hematopoéticas, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 12, de 11 de março de 2019. O seu uso é compatível com o registro do procedimento de 3ª linha.

Preconiza-se também a obtenção de PET-CT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons - *Positron Emission Tomography – Computed Tomography*) para avaliar o perfil de risco do doente e a resposta ao tratamento. Pacientes de alto risco (por exemplo, com recidiva precoce ou recidiva extranodal) devem ser considerados para receber brentuximabe vedotina pós-transplante e radioterapia de consolidação.

Os procedimentos de quimioterapia do linfoma de Hodgkin são os seguintes:

03.04.06.001-1 Quimioterapia da doença de Hodgkin - 1ª linha

03.04.06.003-8 Quimioterapia da doença de Hodgkin - 2ª linha

03.04.06.004-6 Quimioterapia da doença de Hodgkin - 3ª linha

7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?

¹ Combinação de doxorubicina + bleomicina + vimblastina + dacarbazina.

² Combinação de bleomicina + etoposídeo + doxorubicina + vincristina + procarbazona + prednisona.

³ Combinação de ifosfamida, carboplatina e etoposídeo.

⁴ Combinação de dexametasona, citarabina e cisplatina.

A Política Nacional de Atenção Oncológica - Portaria GM/MS nº 874/2013 determina que os estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando nas modalidades: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

Os medicamentos estão contemplados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC - ONCO (autorização de procedimentos de alta complexidade) e estes procedimentos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento, mas são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas.

CACON e UNACON podem escolher, padronizar, adquirir e fornecer os medicamentos oncológicos registrando conforme o respectivo procedimento.

Já as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) em Oncologia são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica.

O Ministério da Saúde optou por adquirir centralizadamente alguns medicamentos oncológicos, enviando-os às Secretarias de Estado da Saúde para posterior distribuição aos CACON e UNACON. São eles:

- 1) Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia da Leucemia Mielóide Crônica, da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de crianças e adolescentes e do Tumor do Estroma Gastrointestinal do adulto;
- 2) Dasatinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL);
- 3) Nilotinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL;
- 4) Trastuzumabe para a quimioterapia prévia do câncer de mama localmente avançado e câncer de mama inicial;
- 5) Rituximabe, para Linfoma não Hodgkin de grandes células B e linfoma folicular.
- 6) Dactinomicina, para tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, tumor de células germinativas, neoplasia trofoblástica gestacional e sarcoma de Ewing.

8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?

(X) Não () Sim, _____

Até o momento não há, seja por parte do fabricante, órgãos públicos ou outros interessados, a solicitação de avaliação deste medicamento para o tratamento de linfoma de Hodgkin esclerose nodular (CID-10 C81.1).

9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?

Apresentação	PF (ICMS 18%)	PMVG (**) (ICMS 18%)	PMC
4 KEYTRUDA (ORGANON) 100 mg 4 mL solução injetável f.a. x 4 mL (*)	R\$ 16.684,92	R\$ 13.092,66	NC

Listas atualizadas em 09/08/2021.

Nota: PF = preço de fábrica com alíquota de ICMS para o Paraná. PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS para o Paraná. PMC = Preço Máximo ao Consumidor. NC = não consta na lista CMED.

(*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

(**) Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [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 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

A prescrição médica de 28/06/2021 solicita a administração de 200 mg via endovenosa, a cada 21 dias, totalizando 35 doses (dois anos de tratamento). Cada frasco contém 100 mg de pembrolizumabe, dessa forma serão necessários 70 frascos para contemplar o tratamento.

Se considerado o valor do preço fábrica (PF) da lista CMED o custo de uma administração será de até R\$ 33.369,84 e o custo total (35 administrações) poderá ser de até R\$ 1.167.944,40.

Segundo o fabricante, o medicamento deve ser utilizado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses.

10. Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.

Consta no SISMEDEX⁵ que o paciente recebeu no período de 2016 a 2018, Morfina 10mg e Codeína 30mg por meio do Programa Paraná Sem Dor da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Por determinação judicial foi fornecido o Brentuximabe 50 mg entre 2017 e 2018 e o Nivolumabe 100 mg/10mL a partir de 2018 com LME vigente até 30/09/2021. O relatório médico informa que **foi realizado transplante autólogo de medula óssea no paciente e posterior uso de brentuximabe vedotina.**

O pembrolizumabe, anticorpo monoclonal humanizado seletivo, desenhado para bloquear a interação entre a PD1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2, foi aprovado para comercialização com base nos resultados de eficácia (principalmente aumento da mediana de sobrevida global) e segurança de dois ensaios clínicos: o ensaio de fase II KEYNOTE-002 e o ensaio de fase III KEYNOTE-006 (FIALHO, 2017).

O PD-1 é 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. O pembrolizumabe 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 (EMA, 2020).

⁵ SISMEDEX - O Sismedex é um Sistema para gerenciamento e operacionalização do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e elenco complementar da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Não constam nesse sistema os medicamentos disponibilizados pelas Secretarias Municipais de Saúde.

No Reino Unido, o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) em seu guia sobre os cânceres de sangue e medula óssea (2021) aborda, para o tratamento do linfoma de Hodgkin clássico recidivante ou refratário, o uso de nivolumabe, brentuximabe vedotina e pembrolizumabe. Sobre o pembrolizumabe:

- não é recomendado para o tratamento de linfoma de Hodgkin clássico recidivante ou refratário em adultos que fizeram transplante autólogo de células-tronco e brentuximabe vedotina;

- é recomendado para uso (*com recursos do Fundo de Drogas do Câncer⁶*) como uma opção para o tratamento de linfoma de Hodgkin clássico recidivante ou refratário em adultos que usaram brentuximabe vedotina e não podem realizar transplante autólogo de células-tronco, somente se: o pembrolizumabe for interrompido após 2 anos de tratamento ou antes, se a pessoa fizer um transplante de células-tronco ou se a doença progredir. E se as condições do acordo para o acesso forem seguidas.

Importante salientar que o Reino Unido possui sistema de saúde mundialmente reconhecido como modelo de eficiência e o NICE tem papel determinante neste sucesso.

II. ANÁLISE DE ESPECIALISTA EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Médicos e Farmacêuticos com formação em SBE

Quais as evidências sobre o impacto da tecnologia (descrever quais os estudos – Medicina Baseada em Evidências – e referência bibliográfica), seus níveis de evidência e grau de recomendação de acordo com os estudos utilizados?

Com o objetivo de averiguar a melhor evidência científica para o caso em questão foi realizada uma busca de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises sobre a eficácia do pembrolizumabe no tratamento do linfoma de Hodgkin com falha após transplante autólogo de medula óssea e uso de brentuximabe vedotina, conduzida por meio do PubMed em 13/08/2021. Os seguintes estudos foram considerados mais relevantes:

a) KEYNOTE-204 (2021): Os pacientes com linfoma de Hodgkin clássico recidivante ou refratário que evoluem após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH) têm prognóstico ruim, com sobrevida global mediana de 2,4 anos, de acordo com dados históricos. Um ensaio clínico de fase 3, randomizado e aberto, com pacientes com 18 anos ou mais teve como objetivo comparar pembrolizumabe com brentuximabe vedotina para o tratamento do linfoma de Hodgkin clássico recidivante ou refratário, em pacientes ineligíveis ou que tiveram recidiva após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Os pacientes foram designados aleatoriamente (1:1) para pembrolizumabe 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas (153 pacientes) ou brentuximabe vedotina 1,8 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas (151 pacientes). Os desfechos primários avaliados na população

⁶ O “Cancer Drugs Fund (CDF)” é uma fonte de financiamento para medicamentos contra o câncer na Inglaterra. O NICE avalia e determina critérios para a utilização dos medicamentos. Fonte: <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>

com intenção de tratar (ITT⁷) foram a sobrevida livre de progressão (SLP)⁸ e a sobrevida geral (os resultados não foram apresentados neste artigo). Houve diferença estatisticamente significativa para o desfecho sobrevida livre de progressão, cuja mediana foi de 13,2 meses (IC 95% 10,9–19,4) para pembrolizumabe versus 8,3 meses (5,7–8,8) para brentuximabe vedotina (razão de risco 0,65 [IC 95% 0,48-0,88]; p = 0,027). Não foram avaliados dados de utilização do pembrolizumabe após o brentuximabe vedotina. Os conflitos de interesse dos pesquisadores com o fabricante foram declarados (KURUVILLA et al, 2021).

b) **KEEPING et al, 2018**: Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e não randomizados, para avaliar o pembrolizumabe como possível opção em pacientes com recidiva e refratários do linfoma de Hodgkin clássico, que falharam em várias linhas de terapia incluindo brentuximabe vedotina (BV). Foi comparada a SLP entre o tratamento padrão versus pembrolizumabe em pacientes com recidiva e refratários previamente tratados com BV. Foi identificado somente um estudo observacional com tratamento padrão adequado para comparação com o ensaio clínico KEYNOTE-087 (principal ensaio clínico). Os dados sobre SLP de 175 pacientes refratários ou com recidiva após o tratamento com BV (69 da Coorte 1, 80 da Coorte 2 e 25 da Coorte 3) do KEYNOTE-087 e 83 pacientes do estudo observacional. Análises estatísticas diversas foram realizadas para verificar a compatibilidade das amostras para comparação. Na análise primária, o tratamento padrão foi inferior ao pembrolizumabe na melhora da SLP em ambas as comparações: a integral (HR 5,00 [intervalo de confiança de 95% (IC) 3,56-7,01]) e a comparação ajustada por análises de subgrupos (HR 6,35 [IC 95% 4,04-9,98]). Os conflitos de interesse dos pesquisadores com o fabricante foram declarados.

c) **KEYNOTE-087 (2017)**: ensaio clínico de braço único, fase 2, do pembrolizumabe em três coortes de pacientes com linfoma de Hodgkin clássico recidivante ou refratário, definidos com base na progressão do linfoma após:

(1) transplante autólogo de células-tronco (TCTH) e subsequente brentuximabe vedotina (BV) – 69 pacientes;

(2) quimioterapia de resgate e BV e, portanto, ineligível para TCTH por causa de doença quimiorresistente – 81 pacientes; e

(3) TCTH, mas sem BV após o transplante – 60 pacientes.

Os pacientes receberam 200 mg de pembrolizumabe uma vez a cada 3 semanas. A resposta foi avaliada a cada 12 semanas com 13 ciclos de tratamento. Os desfechos primários foram ORR⁹ e segurança. A ORR foi de 69,0% (IC de 95%, 62,3% a 75,2%), e a taxa de resposta

⁷ *Intenção-de-tratar:.....Nesta abordagem, os indivíduos são analisados de acordo com o seu grupo de alocação original, independentemente do tratamento real recebido, evitando o viés de confusão causado pela exclusão de pacientes não aderentes (análise por-protocolo). Ou seja, um paciente randomizado para o tratamento será analisado como tratamento mesmo se não tiver realizado o tratamento; assim como um paciente randomizado para controle será analisado como controle mesmo se tiver cruzado para tratamento. Parece contraintuitivo, mas é o melhor método para evitar perda do efeito da randomização (CORREIA, 2019. <http://medicinabaseadaevidencias.blogspot.com/2019/07/intencao-de-tratar-incompreendida.html>).*

⁸ Sobrevida livre de progressão - SLP (Progression-Free Survival [PFS]): É o tempo entre a randomização e a progressão objetiva do tumor ou morte do paciente por qualquer causa.

⁹ Taxa de Resposta Objetiva (*Objective Response Rate*[ORR]) é " A taxa de resposta objetiva é definida como a proporção de pacientes com redução do tamanho do tumor em uma dimensão pré-definida e por um período de tempo mínimo. O tempo de duração da resposta é usualmente definido como tempo desde a detecção da resposta até a progressão tumoral documentada. As respostas parciais e as respostas completas são consideradas como resposta. A estabilização da doença não conta como componente da resposta objetiva, A TRO não é considerada um desfecho primário para estudos clínicos de fase III, devido aos vieses de avaliação inerentes à análise de desfechos baseados na avaliação do tumor, à falta de clareza quanto a

completa foi de 22,4% (IC de 95%, 16,9% a 28,6%). Por coorte, as ORRs foram 73,9% para a coorte 1, 64,2% para a coorte 2 e 70,0% para a coorte 3. Trinta e um pacientes tiveram uma resposta ≥ 6 meses. Os conflitos de interesse dos pesquisadores com o fabricante foram declarados (CHEN et al, 2017).

d) Coorte de 2 anos do estudo KEYNOTE-087 (2019): Os pesquisadores apresentam os resultados do acompanhamento por dois anos do estudo KEYNOTE-087, com uso de pembrolizumabe em 210 pacientes. Com um acompanhamento médio de 27,6 meses, a ORR foi de 71,9% (IC de 95%, 65,3-77,9), a taxa de resposta completa (CRR) foi de 27,6% e da resposta parcial (PR) foi de 44,3%. A duração média da resposta foi de 16,5 meses em todos os pacientes, 22,1 meses na coorte 1, 11,1 meses na coorte 2 e 24,4 meses na coorte 3. Entre os pacientes que alcançaram resposta completa (n = 58), 84,5% ocorreu após ≥ 6 meses de tratamento e 63,8% após ≥ 12 meses de tratamento. A mediana da SLP foi de 13,7 meses (IC de 95%, 11,1-17,0) em todos os pacientes, 16,4 meses na coorte 1, 11,1 meses na coorte 2 e 19,4 meses na coorte 3. Os conflitos de interesse dos pesquisadores com o fabricante foram declarados (CHEN et al, 2019).

Nenhum dos estudos apresentou resultado com o desfecho tempo de sobrevida global¹⁰.

O profissional que atua em sua prática clínica baseando-se nas melhores evidências disponíveis está claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e disponibilizando tratamento mais correto e ético.

Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas científicas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência, as revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos controlados (nível 1A). A evidência decresce passando por resultados de ensaios clínicos randomizados individuais (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5). Para melhor compreensão vide o anexo I que traz os detalhes da classificação dos níveis de evidência científica, segundo o Centro Oxford de MBE, para Tratamento/Prevenção/Etiologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos, 2015. Disponível em: <<https://www.fdanews.com/ext/resources/files/10-15/10-15-Anvisa-Guide1.pdf?1507630793>>. Acesso em 17/08/2021.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 17/08/2021.

sua relevância clínica e à fraca predição quanto ao benefício de sobrevida (ANVISA. Guia para desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos, 2015).

¹⁰ Sobrevida global de câncer: Tempo transcorrido entre o diagnóstico de câncer e o óbito do paciente em razão desse câncer. Notas: i) É um conceito epidemiológico. ii) O câncer pode ter sido tratado ou não. Fonte: Glossário temático : controle de câncer / Ministério da Saúde. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto. 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20201230_PCDT_Linfoma-de-Hodgkin.pdf>. Acesso em 17/08/2021.

CHEN R, ZINZANI PL, FANALE MA, ARMAND P, JOHNSON NA, BRICE P, RADFORD J, RIBRAG V, MOLIN D, VASSILAKOPOULOS TP, TOMITA A, VON TRECKOW 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.

CHEN R, ZINZANI PL, LEE HJ, ARMAND P, JOHNSON NA, BRICE P, RADFORD J, RIBRAG V, MOLIN D, VASSILAKOPOULOS TP, TOMITA A, VON TRECKOW 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.

FIALHO, I.I.B. Imunoterapia do Melanoma Metastático. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia. 2017. Disponível em: <http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36025/1/MICF_Ines_Fialho.pdf>. Acesso em 17/08/2021.

KALIKS, R.A. Avanços em oncologia para o não oncologista. *Einstein*. 2016;14(2):294-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v14n2/pt_1679-4508-eins-14-2-0294.pdf>. Acesso em 22/10/2020.

KEEPING S, WU E, CHAN K, MOJEBI A, FERRANTE SA, BALAKUMARAN A. Pembrolizumab versus the standard of care for relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma progressing after brentuximab vedotin: an indirect treatment comparison. *Expert Rev Hematol*. 2018 Jun;11(6):503-511. doi: 10.1080/17474086.2018.1475226. Epub 2018 May 23. PMID: 29764245.

KEYTRUDA®. Pembrolizumabe. Solução injetável 100 mg / 4mL Farmacêutico responsável: Fernando C. Lemos. Importado por: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., Campinas/SP. Fabricado por: MSD International GmbH T/A MSD, Carlow, Irlanda. 2021.

KURUVILLA J, RAMCHANDREN R, SANTORO A, PASZKIEWICZ-KOZIK E, GASIOROWSKI R, JOHNSON NA, FOGLIATTO LM, GONCALVES I, DE OLIVEIRA JSR, BUCCHERI V, PERINI GF, GOLDSCHMIDT N, KRIACHOK I, DICKINSON M, KOMARNICKI M, MCDONALD A, OZCAN M, SEKIGUCHI N, ZHU Y, NAHAR A, MARINELLO P, ZINZANI PL; KEYNOTE-204 investigators. 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*. 2021 Apr;22(4):512-524. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00005-X. Epub 2021 Mar 12. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):e184. PMID: 33721562.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. 2018. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta540. Acesso em: 17/08/2021.

Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica

Declaramos não possuir conflitos de interesse

ANEXO I

Quadro 1 –Nível de Evidência Científica por “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” para estudos sobre tratamento/prevenção/etiologia.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (<i>outcomes research</i>)	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controle	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controle	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Fonte: CONITEC. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf.