

Nota Técnica 26276

Data de criação: 04/02/2021 08:56:05

Data de conclusão: 04/02/2021 08:59:11

Paciente

Idade:

19 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Santa Maria/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Santa Maria

Diagnóstico

Diagnóstico:

Doença de Hodgkin, celularidade mista.

CID:

C81.2 - Doença de Hodgkin, celularidade mista

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

BRENTUXIMABE VEDOTINA

Via de administração:

INTRAVENOSA

Posologia:

Brentuximabe vedotina 50 mg 3 ampolas por ciclo. Aplicar 141 mg IV em 30 minutos a cada 21-28 dias, por 16 ciclos. Total de ampolas do tratamento = 48 ampolas.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

16 mês(es)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

BRENTUXIMABE VEDOTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

O SUS tem disponíveis diversos fármacos quimioterápicos que podem ser utilizados na condição clínica do paciente, radioterapia e também o transplante de medula óssea (1). Porém, frente ao quadro de não resposta a três esquemas de quimioterapia, o paciente esgotou as possibilidades de tratamento disponíveis e como alternativa restaria somente o tratamento paliativo.

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

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

BRENTUXIMABE VEDOTINA

Laboratório:

TAKEDA PHARMA LTDA.

Marca Comercial:

Adcetris

Apresentação:

BRENTUXIMABE 50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

14.115,57

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

BRENTUXIMABE VEDOTINA

Dose Diária Recomendada:

141mg/dia

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

BRENTUXIMABE VEDOTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O brentuximabe vedotina é um medicamento conjugado constituído por um anticorpo e um fármaco. O anticorpo é uma imunoglobulina monoclonal quimérica direcionado para a proteína CD30. Esta imunoglobulina está ligada de forma covalente ao agente antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE), que constitui o segundo componente da fórmula. O brentuximabe vedotina libera um agente antineoplásico, seletivamente em células tumorais que expressam CD30, resultando em morte celular por apoptose.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) recentemente em seu relatório de recomendação fez uma revisão sistemática do uso de brentuximabe vedotina em pacientes com LH (4). Nesta revisão destaca-se o estudo SG035-0003 (5). Trata-se de um ensaio clínico fase II sem grupo de comparação, multicêntrico (Estados Unidos, Canadá e Europa), que incluiu pacientes com 12 anos de idade ou mais, com linfoma clássico (CD30+) refratário ou recidivado após quimioterapia em alta dose seguida de transplante autólogo de células-tronco, condição que difere do paciente em tela, uma vez que este ainda não foi submetido ao transplante. Sumariamente, os resultados demonstraram taxa de resposta objetiva (remissão completa e resposta parcial) e global de 75% e 96%, respectivamente, após

a mediana de 9 ciclos de tratamento. Em cinco anos, as probabilidades de sobrevida global e livre de progressão foram de 41% e 2%, respectivamente. Além desse estudo, foram incluídas quatro publicações de revisões sistemáticas, sendo uma delas a atualização de outra. Estes estudos adicionais também só incluíram pacientes que haviam sido submetidos ao transplante de medula óssea e mostraram, em geral, superioridade do brentuximabe frente aos comparadores. Vale ressaltar que a maioria dos estudos incluiu também pacientes com inelegibilidade ao transplante. A qualidade metodológica desses estudos foi de baixa a moderada (2).

Para avaliar o uso do brentuximabe vedotina na condição clínica da parte autora (LH, refratário à quimioterapia e prévio ao transplante de medula óssea) nós realizamos uma nova busca na literatura. Um estudo prospectivo multicêntrico de fase II examinou a atividade e a tolerabilidade do brentuximabe vedotina como terapia de segunda linha em pacientes com LH recidivados ou refratários após a terapia de indução (6). Administrou-se brentuximabe vedotina por 4 ciclos e depois os pacientes procederam ao transplante autólogo de células hematopoiéticas, se elegíveis, com ou sem terapia adicional de resgate, com base no estado de remissão após brentuximabe vedotina. O desfecho primário foi a taxa de resposta geral. Dos 37 pacientes incluídos no estudo, a taxa de resposta geral foi de 68% (13 remissão completa, 12 remissão parcial). O regime foi bem tolerado com poucos eventos adversos de grau 3/4, incluindo linfopenia (1), neutropenia (3), erupção cutânea (2) e hiperuricemia (1). Trinta e dois pacientes (86%) foram capazes de prosseguir para o transplante autólogo, com 24 pacientes (65%) em remissão completa no momento do transplante.

O mesmo grupo de autores do estudo anterior publicou posteriormente um segundo estudo com o mesmo racional, com um número de pacientes maior (n=56) e maior seguimento após este tratamento (7). Neste estudo a taxa de resposta geral foi de 75% com 43% de resposta completa. Vinte e oito (50%) pacientes prosseguiram diretamente para o transplante sem quimioterapia adicional, e um total de 50 (89%) pacientes prosseguiram para o transplante. Após o transplante, a sobrevida livre de progressão em dois anos e a sobrevida global foram de 67% e 93%, respectivamente.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Favorável

Conclusão:

Favorável ao fornecimento de 4 ciclos de tratamento.

O uso brentuximabe vedotina no tratamento do LH está bem estabelecido e aprovado pela CONITEC em pacientes com doença refratária ou recidivada após transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas, diferente do caso em questão.

A parte autora já fez uso de três esquemas quimioterápicos preconizados para tratamento do LH sem resposta (atualmente no terceiro) e, por isso, não pode ser submetida ao transplante de medula óssea. Ainda que a evidência científica sobre essa condição específica seja escassa, há um estudo em pacientes que não responderam a um primeiro esquema

quimioterápico em que o uso do brentuximabe vedotina permitiu que cerca de 86% dos pacientes fossem submetidos ao transplante, com chance de cerca de 90% de sobrevida em longo prazo. Dessa forma, o uso do brentuximabe vedotina neste caso seria uma “terapia de ponte” para permitir a realização do transplante. Neste estudo foram utilizados quatro ciclos de tratamento, por isso o nosso posicionamento é favorável a esta dose.

Apesar de eletivo, o tratamento requer brevidade. Cabe à equipe médica assistente avaliar a resposta do paciente após o tratamento para proceder a realização do transplante.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

- 1 - BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin. Março de 2020. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/DDT_Linfoma_de_Hodgkin_CP_11_2020.pdf
- 2 - Brockelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(31-32):535-40.
- 3 - Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD009411.
- 4 - BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de hodgkin cd30+ refratário ou recidivado após transplante autólogo de Células-tronco. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Brentuximabe_LinfomaHodgkin.pdf
- 5 - Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, Vos S, Forero-Torres A, Moskowitz CH, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Kennedy DA, Sievers EL, Chen R. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2012, 30(18):2183-9.
- 6 - Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, Popplewell L, Siddiqi T, Thomas SH, Mott M, Sahebi F, Armenian S, Leonard J, Nademanee A, Forman SJ. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy Before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2015, 21(12): 2136-2140.
- 7 - Herrera AF, Palmer J, Martin P, Armenian S, Tsai N-C, Kennedy N, Sahebi F, Cao T, Budde LE, Mei M, Siddiqi T, Popplewell L, Rosen ST, Kwak LW, Nademanee A, Forman SJ, Chen R. Autologous Stem-Cell Transplantation After Second-Line Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. Ann Oncol 2018, 29(3): 724-730.
- 8 - Canadian Drug Expert Committee (CADTH). Adcetris for Hodgkin Lymphoma. Disponível em: <https://www.cadth.ca/adcetris-hodgkin-lymphoma-details>.
- 9 -National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma Technology appraisal guidance [TA446] Published date: 28 June 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta446>.

NATS/NAT-Jus Responsável:

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de linfoma de Hodgkin. Inicialmente foi tratado com o protocolo de quimioterapia OEPA-COPDAC, de setembro de 2019 a março de 2020, com resposta inicial, porém com recaída posterior e progressão da doença. Foi então submetido a segunda linha de tratamento com o esquema ICE, de abril de 2020 a junho de 2020, com melhora dos sintomas, mas ainda com exame de PET-CT mostrando doença residual. Atualmente está em tratamento com a terceira linha de tratamento com o protocolo IGEV, iniciado em julho de 2020. Ainda não foi realizada nova avaliação da doença após o início deste esquema terapêutico, porém em contato com a prescritora foi relatado que clinicamente não houve redução das adenomegalias. Neste contexto, é pleiteado o medicamento brentuximabe vedotina (quarta linha de tratamento) com o objetivo de atingir remissão da neoplasia e permitir condições de submeter o paciente ao tratamento curativo (transplante de medula óssea).

O Linfoma de Hodgkin (LH) é um câncer raro do sistema linfático considerado curável na maioria dos casos, que se origina por acumulação de linfócitos malignos nos gânglios linfáticos, podendo também atingir o sangue ou infiltrar outros órgãos, para além do tecido linfóide. A Organização Mundial da Saúde divide os linfomas de Hodgkin em dois tipos: clássico e predominante nodular linfocitário. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o Brasil, estimam-se 1.480 casos novos de linfoma de Hodgkin em homens e 1.050 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019 (1).

Apesar de uma alta probabilidade de sucesso com o tratamento de primeira linha, cerca de 10% dos pacientes com LH desenvolvem doença recaída ou refratária. Doença refratária é definida como progressão ou não resposta durante o tratamento de indução ou dentro de 90 dias após o término do tratamento, enquanto a doença recorrente, ou de recaída é definida como o reaparecimento da doença após o tratamento inicial e a resposta completa no local da doença anterior e/ou em novos locais (2). As opções de tratamento com maior taxa de sobrevida para estes pacientes é a prescrição de altas doses de quimioterapia (do inglês, High Dose ChemoTherapy - HDCT), utilizando esquemas multidrogas à base de platina, como ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposídeo) ou DHAP (dexametasona, citarabina e cisplatina), seguidos por um transplante autólogo de células-tronco, se o paciente tiver indicação (3).