

# Nota Técnica 62980

Data de conclusão: 03/02/2022 09:23:11

## Paciente

---

**Idade:** 25 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Santa Maria/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 3ª Vara Federal de Santa Maria

## Tecnologia 62980

---

**CID:** C81.1 - Doença de Hodgkin, esclerose nodular

**Diagnóstico:** Doença de Hodgkin, esclerose nodular

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico, exame anatomopatológico e imunohistoquímico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** BRENTUXIMABE VEDOTINA

**Via de administração:** IV

**Posologia:** brentuximabe vedotina 50 mg 48 frascos. Administrar 3 frascos IV a cada 21 dias por 16 ciclos (dose total de 48 frascos)

**Uso contínuo?** Sim

**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:** BRENTUXIMABE VEDOTINA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou 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). Inclusive o esquema de quimioterapia proposto (ICE), sem o brentuximabe, está disponível no SUS

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** BRENTUXIMABE VEDOTINA

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 14.698,98

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** BRENTUXIMABE VEDOTINA

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo: -**

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

**Fonte do custo da tecnologia: -**

## **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 anti microtúbulo 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 incluíram pacientes que haviam sido submetidos ao transplante de medula óssea ou que eram inelegíveis ao procedimento e mostraram, em geral, superioridade do brentuximabe frente aos comparadores. 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, com recidiva após 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.

Em ambos os estudos citados acima, o brentuximabe foi utilizado em monoterapia e não em adição ao esquema de segunda linha de quimioterapia (no caso o esquema proposto é o ICE), como proposto no caso em tela. Neste sentido, poucos dados estão disponíveis na literatura. Em um estudo observacional e retrospectivo, 14 pacientes com linfoma tratados com o esquema brentuximabe associado ao ICE (esquema BV-ICE) foram avaliados. A resposta global foi observada em quatro (29%) pacientes, e a resposta completa em dois (14%). Os eventos adversos mais frequentes foram infecções e citopenia. A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em 2 anos foram de 14% e 17,5%, respectivamente (8).

Um segundo estudo, este publicado somente como resumo em anais de congresso internacional, avaliou 42 pacientes com LH refratário ou recaído (9). Este é um estudo de fase I/II e novamente todos os pacientes foram tratados com o esquema BV-ICE por dois ou três ciclos. Todos os pacientes receberam os dois primeiros ciclos e 78,6% o terceiro ciclo. Eventos adversos de grau 3-4 foram encontrados em 35 pacientes (83%) principalmente devido à toxicidade hematológica (71%) seguida por infecção (21%) e distúrbios gastrointestinais (10%). Resposta metabólica completa foi observada em 27 pacientes (69,2%) e resposta metabólica parcial foi observada em 10 pacientes (25,6%). Três pacientes (7,7%) apresentaram doença progressiva durante a fase de tratamento. Dos 42 pacientes, 20 (47,6%) foram submetidos ao TMO. Um terceiro estudo, também publicado somente como resumo em anais de congresso internacional, avaliou 16 pacientes com LH recidiva ou refratário (10). Todos receberam quimioterapia inicial baseada em ABVD. A taxa de resposta geral para todos os pacientes inscritos foi de 94% (n=14), com 88% (n=14) e 69% (n=11) alcançando resposta completa avaliada pelo investigador e pela revisão radiográfica independente central, respectivamente. Doze pacientes (75%) puderam ser submetidos ao transplante de medula óssea imediatamente após este tratamento. Não foram encontrados estudos que fizessem a comparação do uso do esquema ICE isolado vs. o esquema BV-ICE.

Quando olhamos para o esquema ICE isoladamente, este parece ter taxas de resposta semelhantes às aquelas observadas nos estudos citados acima: em um estudo que avaliou 65 pacientes com LH refratário ou recaído a taxa de resposta de 88%, sobrevida livre de eventos de 58% (11). Sessenta e três dos 65 pacientes receberam ambos os ciclos de quimioterapia ICE, enquanto 2 pacientes apresentaram doença progressiva após o primeiro ciclo. Foi observada resposta ao tratamento em 57 pacientes (88%): 17 com resposta completa (26%), 38 com resposta parcial (58,4%) e 2 com resposta menor. Em 56 pacientes (86%) foi possível a realização de TMO. Após acompanhamento médio de 43 meses, as taxas de sobrevida livre de eventos e sobrevida global para este grupo de pacientes foram de 68% e 83%, respectivamente.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** resposta ao tratamento e, com isso, possibilidade de realizar o TMO.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Recomendada

---

## Conclusão

**Tecnologia:** BRENTUXIMABE VEDOTINA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** 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 um esquema quimioterápico preconizado para tratamento do LH (AVD), porém apresentou recaída e, por isso, não pode ser submetida ao transplante de medula óssea. A adição de brentuximabe ao esquema ICE (disponível no SUS) é baseado em escassa literatura científica e sem estudos comparativos das duas estratégias. Ao analisar a resposta ao tratamento das duas estratégias, não parece haver benefício inequívoco do esquema pleiteado (BV-ICE) em relação ao esquema disponível no SUS (ICE).

**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](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](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 - Van de Wyngaert Z, Coppo P, Cervera P, Fabiani B, Lemonnier MP, Corre E, Marjanovic Z, Aoudjhane M, Mohty M, Duléry R. Combination of brentuximab-vedotin and ifosfamida, carboplatina, etoposida in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. Eur J Haematol. 2021 Apr;106(4):467-472.

9 - Stamatoullas A, Ghesquieres H, Filliatre LC, Quittet P, Morschhauser F, Ribrag V, Edeline V, Brice P. Brentuximab Vedotin in First Refractory/Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma Patients Treated By Chemotherapy (ICE) before Autologous Transplantation. Final Analysis of Phase II Study. Blood. 2019; 134 (Supplement\_1): 132.

10 - Cassaday RS, Fromm J, Cowan AJ, Libby EN, Philip M, Behnia S, Nartea M, Press O, Gopal AK. Safety and Activity of Brentuximab Vedotin (BV) Plus Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (ICE) for Relapsed/Refractory (Rel/Ref) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): Initial Results of a Phase I/II Trial. *Blood* (2016) 128 (22): 1834.

11 - Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, Louie D, Gonzales M, Walits J, Coady-Lyons N, Qin J, Frank R, Bertino JR, Goy A, Noy A, O'Brien JP, Straus D, Portlock CS, Yahalom J. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001 Feb 1;97(3):616-23.

12 - Canadian Drug Expert Committee (CADTH). Adcetris for Hodgkin Lymphoma. Disponível em: <https://www.cadth.ca/adcetris-hodgkin-lymphoma-details>.

13 - 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>.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de linfoma de Hodgkin, forma clássica, subtipo esclerose nodular, com diagnóstico em setembro de 2018. Recebeu tratamento inicial com quimioterapia, protocolo AVD (doxorubicina, vimblastina e dacarbazina) e atingiu resposta completa. Em novembro de 2020, apresentou recidiva da doença. Neste contexto, é pleiteado o medicamento brentuximabe vedotina para ser utilizado em associação com o esquema ICE (ifosfamida, etoposide e carboplatina). O objetivo do tratamento é atingir remissão da neoplasia e permitir condições de submeter a 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 LH 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 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 multidroga à base de platina, como ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposide) ou DHAP (dexametasona, citarabina e cisplatina), seguidos por um transplante autólogo de células-tronco, se o paciente tiver indicação (3).