Nota Técnica 74250

Data de conclusão: 29/04/2022 18:23:36

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 74250

CID: C84 - Linfomas de células T cutâneas e periféricas

Diagnóstico: Linfomas de células T cutâneas e periféricas

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Via de administração: EV

Posologia: brentuximabe vedotina 50mg/mL, administrar 118 mg (1,8mg/kg, peso do paciente 66kg) EV em infusão de 30 minutos a cada 3 semanas por um mínimo de 8 ciclos. Cada ciclo corresponde a 3 semanas.

Uso contínuo? -

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: os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos

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: 14.597,04

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, expressa na superfície das células tumorais. 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 (5). Entre os efeitos adversos preocupantes relacionados à medicação estão toxicidade medular e citopenias, pancreatite aguda, toxicidade hepática, reações infusionais e anafilaxia, neuropatia periférica, leucoencefalopatia multifocal progressiva e toxicidade pulmonar (5).
O uso da tecnologia pleiteada no tratamento dos LNH TC em situação de recaída/refratariedade foi avaliado no estudo de fase III ALCANZA (6,7). Neste estudo foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico de Micose Fungóide ou LAGCT-C, com expressão de CD30 em pelo menos 10% das células neoplásicas e que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico ou radioterapia. As opções para randomização eram Brentuximabe-vedotina (BV) ou melhor terapia convencional disponível (MTD) entre as alternativas Metotrexato (dose alvo 5-50 mg por semana) ou Bexacaroteno (dose alvo de 300 mg/m²). Administrava-se o anticorpo monoclonal conjugado a cada 3 semanas até o paciente apresentar toxicidade inaceitável, progressão da doença durante seu uso ou pelo período máximo de 16 ciclos. Pacientes com histórico de progressão da doença previamente durante o uso de metotrexate ou bexaroteno foram excluídos do estudo (6). O desfecho primário do estudo foi a taxa de resposta geral em 4 meses de seguimento (ORR4) (uma equipe de independente de dermatologistas, radiologistas e patologistas era responsável pela avaliação do desfecho principal do estudo). Desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, tempo para próxima terapia e qualidade de vida. Cento e trinta e um pacientes foram randomizados; após seguimento mediano de 22,9 meses (IC95% 18,4-26,1%), o desfecho primário foi superior no grupo intervenção com um aumento absoluto da chance de resposta geral de 43,8% (IC 95% 29,1 a 58,4%, $p < 0,001$). As taxas de resposta completa foram de 16% no grupo BV versus 2% no grupo MTD. A sobrevida mediana livre de progressão foi também superior no grupo BV, que apresentou hazard ratio (HR) para progressão 0,28 (IC 95% 0,18 a 0,49, $p < 0,001$), com mediana para progressão de 9,4 meses versus 2,3 meses nos grupos intervenção e controle respectivamente (6). Tempo para próximo tratamento foi maior entre pacientes que receberam BV com mediana para próxima linha de 14,2 meses versus 5,6 meses (HR 0,27 IC95% 0,17-0,42, $p < 0,001$) (7). Em 3 anos, a sobrevida geral foi 64,4% no grupo BV e 61,9% no grupo MTD, diferença não estatisticamente significativa.
A qualidade de vida relacionada a carga de sintomas foi avaliada através da escala Skindex-29 e qualidade de vida através das escalas FACT-G e EQ-5D, ambas consideradas escalas de desfechos reportados pelo paciente. Neste estudo a redução foi mais proeminente no grupo BV

com diferença na redução máxima de -18,9 pontos na escala (IC 95% -26,6 a -11,2) (6), o que contemplaria uma diferença minimamente significativa estipulada pela equipe de pesquisa de 12,2 pontos entre os dois grupos (8). A avaliação da qualidade de vida pela escala FACT-G e EQ-5D não demonstrou diferenças de pontuação minimamente significativas.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta geral em 4 meses, aumento da sobrevida livre de progressão e diminuição da carga de sintomas relacionados à doença.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A intervenção pleiteada apresenta benefício no controle dos Linfomas Cutâneos CD30+ refratários ou recidivados e no controle dos sintomas a eles relacionados. No entanto diversas limitações a sua aplicação neste caso devem ser ressaltados, como: a exclusão de pacientes que apresentaram progressão em uso de metotrexate no principal estudo disponível; o benefício apresentado no ensaio clínico ser de curta duração (15 meses); ausência de benefício em sobrevida geral. Ainda, o custo da medicação pleiteada é bastante elevado, e agências reguladoras de países com sistemas de saúde semelhantes ao nosso recomendaram a incorporação da medicação para esta indicação apenas mediante redução do seu custo.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Classification of primary cutaneous lymphomas - UpToDate [Internet]. [citado 13 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/classification-of-primary-cutaneous-lymphomas.
2. Lymphomatoid papulosis - UpToDate [Internet]. [citado 13 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lymphomatoid-papulosis
3. Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, de Haas ERM, Horvath B, van Rossum MM, et al. Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. fevereiro de 2020;34(2):260–6.
4. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma - UpToDate [Internet]. [citado 13 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/primary-cutaneous-anaplastic-large-cell-lymphoma
5. Brentuximab vedotin: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/brentuximab-vedotin-drug-information
6. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet Lond Engl. 5 de agosto

de 2017;390(10094):555–66.
7. Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, Whittaker S, Duvic M, Kim YH, et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data. Blood Adv. 14 de dezembro de 2021;5(23):5098–106.
8. Dummer R, Prince HM, Whittaker S, Horwitz SM, Kim YH, Scarisbrick J, et al. Patient-reported quality of life in patients with relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma: Results from the randomised phase III ALCANZA study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. julho de 2020;133:120–30.
9. 1 Recommendations | Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 4 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta524/chapter/1-Recommendations
10. Stainthorpe A, Fleeman N, Houten R, Chaplin M, Boland A, Beale S, et al. Brentuximab Vedotin for Treating Relapsed or Refractory CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. PharmacoEconomics - Open. dezembro de 2020;4(4):563–74.
11. brentuximab vedotin (Adcetris) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 4 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brentuximab-vedotin-adcetris-nonsub-smc2085/
12. Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma or CD30-Expressing Mycosis Fungoides - Details | CADTH [Internet]. [citado 13 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.cadth.ca/brentuximab-vedotin-adcetris-primary-cutaneous-anaplastic-large-cell-lymphoma-or-cd30-expressing

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme relatório médico, paciente do caso em tela é portador de Linfoma T Cutâneo (Linfomatose Papuloide / Linfoma T Anaplásico) desde 2004. Desde então recebeu diversas linhas de tratamento como CHOP, CVP, fototerapia, radioterapia, interferon, gemcitabina e metotrexate, este último por mais tempo (4 anos, de 2016 a 2020). Como última linha de tratamento fez uso de ciclofosfamida 50 mg por dia por via oral e fototerapia duas vezes por semana, no entanto apresenta progressão da doença com lesões de pele difusas e prurido. Como intercorrências ao tratamento apresentou depressão maior com ideação suicida e pneumonite intersticial, possivelmente relacionados ao uso de interferon e metotrexate, respectivamente. Pleiteia o tratamento com Brentuximabe vedotina pelo período inicial de 8 meses.
Os linfomas não hodgkin cutâneos são um grupo de doenças neoplásicas dos linfócitos T ou B que acometem primariamente a pele, sem evidência de acometimento de outros órgãos e tecidos, ao diagnóstico. Uma progressão sistêmica com acometimento nodal, de baço, fígado e outros tecidos pode eventualmente acontecer. Os linfomas T representam até 80% de todos os linfomas cutâneos (LNH TC), e existem diversas formas classificadas de acordo com a análise histológica do tumor, os casos de Micose Fungóide e Linfomas Primariamente Cutâneos CD30+ (Linfoma Anaplásico de Grandes Células T Primariamente Cutâneo de Pele e Linfomatose Papuloide) representam 90% de todos os LNH TC (1).
A Linfomatose Papuloide (LiP) caracteriza-se pelo surgimento de lesões de pele pequenas únicas a múltiplas e apresenta um curso crônico com duração de anos a décadas, sendo que em muitos casos ocorre regressão espontânea da lesão em 3-8 semanas de

acompanhamento, de maneira que a decisão terapêutica nesses casos deve levar em conta a duração das lesões de pele e o risco de lesões cicatriciais com danos cosméticos (2). Entre pacientes com lesões em superfície restrita da pele e sem sintomas podem considerar tratamento com corticóides tópicos de altíssima potência. Já pacientes com acometimento de grandes áreas de pele ou com sintomas relacionados à LiP podem considerar tratamento com metotrexate e/ou fototerapia. Outras possibilidades terapêuticas são betacarotenos, interferon, fototerapia, radioterapia e brentuximabe-vedotina (2). Os pacientes com LiP apresentam um risco aumento em relação à população em geral de desenvolver outra neoplasia hematológica. Em estudo epidemiológico holandês observacional prospectivo (3), conduzido entre Outubro de 1985 e Fevereiro de 2018, foram avaliados indivíduos com diagnóstico de LiP: após um seguimento mediano de 120 meses (6-585 meses) de 514 pacientes (idade mediana 47 anos, relação masuclino:feminino 1.3:1), 15% desenvolveram neoplasia hematológica antes ou durante o seguimento do estudo, sendo a Micose Fungóide e o Linfoma Anaplásico de Células T Cutâneo as formas mais comumente apresentadas (31/78 e 29/78, respectivamente).

O Linfoma Anaplásico de Grandes Células T primariamente cutâneo (LAGCT-C) é marcado pelo surgimento de grandes lesões nodulares que progridem ao longo de semanas a meses e por vezes podem apresentar ulcerações de sua superfície (4). Regressão espontânea pode ocorrer, no entanto raramente ocorre resolução completa da lesão, acometimento extra-cutâneo ocorre em até 13% dos casos (4). Nos casos de doença de acometimento restrito da superfície corpórea, recomenda-se excisão cirúrgica e radioterapia, ainda que não seja terapia curativa e um percentual significativo dos pacientes apresentam recorrência de lesões tumorais. Já entre pacientes com múltiplas lesões a escolha terapêutica recai entre alternativas semelhantes às utilizadas na LiP – metotrexate oral, betacarotenos, interferon e brentuximabe-vedotina (4).

O prognóstico da LiP entre pacientes que não desenvolvem neoplasia adicional é semelhante ao da população em geral (2) e entre os que desenvolvem um segundo linfoma o risco de óbito relacionado à doença oncológica varia de 2-6% (2). O prognóstica do LAGCT-C é também bastante favorável com sobrevida em 10 anos de seguimento de paroximadamente 90%, acometimento das pernas parece apresentar um prognóstico desfavorável com sobrevida geral cerca de 20% menor do que dos pacientes sem acometimento das extremidades inferiores (4).