Nota Técnica 87198

Data de conclusão: 28/07/2022 19:37:32

Paciente

Idade: 28 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Santa Rita/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 87198

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

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: aplicar 100 mg (2 frascos), EV, infundir em 30 min, a cada 3 semanas. Plano de 8 ciclos.

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: o SUS tem disponíveis diversos fármacos quimioterápicos que podem ser utilizados no tratamento do LH, como radioterapia, também o transplante de medula óssea autólogo e alogênico (1), assim como medidas de suporte e terapia paliativa.

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: 16.186,65

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 (BV) é um medicamento conjugado constituído por um anticorpo e um fármaco (6). O anticorpo é uma imunoglobulina monoclonal quimérica direcionado para a proteína CD30 expressa na superfície das células linfomatosas. 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 este agente antineoplásico, seletivamente em células tumorais que expressam CD30, resultando em morte celular por apoptose. Entre os efeitos adversos mais comumente atribuídos ao BV estão neutropenia (19%), febre, linfopenia, neuropatia periférica sensitiva (~40%) e motora (~10%) além de efeitos adversos gastrointestinais (6,7). Casos de leucoencefalopatia progressiva multifocal já foram descritos.
A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) em seu relatório de recomendação fez uma revisão sistemática do uso de brentuximabe vedotina em pacientes com LH (5). Nesta revisão destaca-se o estudo SG035-0003 (5,7). 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 na apreciação da CONITEC (5,7). 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.
Acerca especificamente da condição da parte autora, em que se vislumbra realização de novo transplante autólogo de células-tronco, foi encontrado estudo prospectivo multicêntrico de fase II, que 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 (8). 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). 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 (9). 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 durante o período de observação do estudo. 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, o brentuximabe foi utilizado em monoterapia e por 4 ciclos.
Acerca do uso de Brentuximabe vedotina como terapia de manutenção pós Transplante Autólogo de Medula Óssea foi avaliado no estudo multicêntrico AETHERA publicado em 2015 (10). Neste estudo, pacientes com adultos LHc RR candidatos a TACTH considerados de 'alto risco' para recaída (doença primariamente refratária, remissão inicial de menos de 12 meses de duração e acometimento extranodal) foram randomizados a receber BV na dose de 1,8 mg/Kg a cada 3 semanas por até 16 ciclos ou placebo. O desfecho primário do estudo foi sobrevida livre de evento, os desfechos secundários foram desfechos de segurança e sobrevida geral (10). Ao total, 329 pacientes foram randomizados em razão 1:1, neste estudo o uso de BV apresentou benefício no desfecho primário com HR 0,57 (IC95% 0,40-0,81, p = 0,0013). Quanto aos desfechos secundários, não foi observada diferença em sobrevida geral com HR = 1,15 (IC 95% 0,67-1,97, p = 0,62), ressaltamos que o tratamento mais utilizado após progressão no grupo controle foi BV (85%). Na avaliação de segurança da medicação, redução de dose foi necessária de maneira mais frequente nos pacientes recebendo BV do que entre pacientes recebendo placebo (32% vs 3%), o evento adverso mais importante foi neuropatia periférica, sendo que 23% dos pacientes do estudo necessitaram descontinuar a medicação por isto. Neutropenia também foi mais frequente entre pacientes em tratamento com BV, 29% dos pacientes recebendo a intervenção apresentaram neutropenia grau 3 ou maior (10). Desfecho qualidade de vida entre participantes deste estudo foi reportado posteriormente (11), os participantes responderam aos questionários EQ-5D e EQ VAS a cada 3 semanas durante a aplicação do tratamento e a cada 3 meses após o término da manutenção, a diferenças minimamentes para ambas escalas são 0,08 e 7 respectivamente. De maneira geral, durante todos os pontos de avaliação a qualidade de vida dos pacientes recebendo BV foi inferior, porém sem diferença clinicamente significativa pela escala EQ-5D (a não ser em um ponto, 15 meses pós-término do tratamento), essa diferença não foi observada pela escala EQ VAS (11).

O brentuximabe vedotina é produzido pela indústria farmacêutica Takeda Pharma sob o nome comercial Adcetris. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em abril de 2022, o valor de 1 ampola com 50 mg era de R$ 16.186,65. A quantidade total pleiteada pela parte autora e os valores de preço máximo de venda ao governo (PMVG 17%) estão discriminados na tabela acima, em sua segunda linha.
O National Institute for Health and Care Excellence recomendou a incorporação do anticorpo monoclonal conjugado em questão entre pacientes que apresentaram recaída após TMO autólogo ou com doença refratária a duas linhas de quimioterapia (12) desde que a companhia fabricante providenciasse redução de custos da droga em acordo financeiro confidencial.
O Scottish Medicines Consortium também referendou o reembolso do BV para pacientes com doença refratária a TMO autólogo ou a duas linhas de tratamento prévios (13). Todavia, em análise de custo efetividade fornecida pela companhia farmacêutica, entre pacientes não candidatos a transplante alogênico de medula óssea, o emprego de BV quando comparado com quimioterapia +/- radioterapia, apresentou custo incremental de £ 61.479 e incremento em QALY de 1,41, resultando em uma RCEI de £ 43.731. Incertezas a respeito do modelo foram levantadas referentes a ausência de dados comparativos. Esta RCEI usualmente não é considerada aceitável frente a limiares de disponibilidade a pagar do Reino Unido de £ 20.000-30.000/QALY.

O Canadian Drug Expert Committee do CADTH recomenda o reembolso do medicamento brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin que atenda a pelo menos um dos seguintes critérios de elegibilidade: 1- Recidiva após quimioterapia com altas doses e transplante de células-tronco autólogas; 2- Recidiva após esquema ABVD ou tratamento equivalente em pacientes inelegíveis para transplante; 3- Doença não controlada por radiação de campo envolvida, vinblastina, lomustina, gemcitabina e bendamustina (14).
Quanto ao uso da terapia como manutenção pós TMO autólogo, a relação de custo efetividade foi avaliado em estudo conduzido por Hui e colaboradores (15). Este estudo usou modelo de Markov com horizonte analítico até o final da vida e perspectiva de realidade estadunidense, demonstrou um incremento de QALY de 1,07 anos, porém um incremento significativo de custos U$ 159.071, o que resultou em uma RCEI de U$ 148.664 por QALY adicional. Considerando o limiar de disponibilidade a pagar daquele país de U$ 50.000 seria necessária a redução de 38% no preço da medicação (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: como ponte para o transplante, aumento da taxa de resposta geral e completa, possibilitando a realização de transplante de medula óssea. Como manutenção após transplante melhora da taxa de sobrevida livre de progressão porém possível piora em qualidade de vida.

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 somente em pacientes com doença refratária ou recidivada após transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.
Cabe considerar que há um estudo em pacientes que não responderam a um primeiro esquema quimioterápico em que o uso do brentuximabe vedotina por 4 ciclos 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 poderia ser uma “terapia de ponte” para permitir a realização do transplante para pacientes refratários a resgate com poliquimioterapia, o que não se aplica ao caso em tela. No entanto, a evidência científica sobre essa condição específica é escassa, e o uso da terapia pleiteada não está previsto por recomendação nacional nem em recomendações internacionais no cenário proposto.
O uso como terapia de manutenção quando comparado como terapia de recaída pós TMO autólogo (como preconizado pela recomendação da CONITEC) apresenta benefício em sobrevida livre de evento. Todavia ressaltamos que esse benefício não se traduz em melhora da sobrevida geral, além apresentar uma relação de custo efetividade desfavorável em país de alta renda (Estados Unidos).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. 20201230_pcdt_linfoma-de-hodgkin.pdf [Internet]. [citado 1o de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/20201230_pcdt_linfoma-de-hodgkin.pdf
2. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. Lancet Lond Engl. 1o de setembro de 2012;380(9844):836–47.
3. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. Blood. 21 de janeiro de 2016;127(3):287–95.
4. Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, Savage KJ, Sehn LH, Connors JM. Chemoresistance can be overcome with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma†. Ann Oncol. 1o de novembro de 2014;25(11):2218–23.
5. Relatorio_Brentuximabe_LinfomaHodgkin.pdf [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Brentuximabe_LinfomaHodgkin.pdf
6. Brentuximab vedotin: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/brentuximab-vedotin-drug-information?search=brentuximab%20vedotin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~51&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
7. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 20 de junho de 2012;30(18):2183–9.
8. Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, et al. 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 J Am Soc Blood Marrow Transplant. dezembro de 2015;21(12):2136–40.
9. Herrera AF, Palmer J, Martin P, Armenian S, Tsai NC, Kennedy N, et al. Autologous stem-cell transplantation after second-line brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1o de março de 2018;29(3):724–30.
10. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 9 de maio de 2015;385(9980):1853–62.
11. Ramsey SD, Nademanee A, Masszi T, Holowiecki J, Abidi M, Chen A, et al. Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. dezembro de 2016;175(5):860–7.
12. 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
13. 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-fullsubmission-84512/
14. Adcetris for Hodgkin Lymphoma - Details | CADTH [Internet]. [citado 4 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.cadth.ca/adcetris-hodgkin-lymphoma-details
15. Hui L, von Keudell G, Wang R, Zeidan AM, Gore SD, Ma X, et al. Cost-effectiveness analysis of consolidation with brentuximab vedotin for high-risk Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Cancer. 1o de outubro de 2017;123(19):3763–71.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela é paciente diagnosticado com Linfoma de Hodgkin, conforme laudo médico e exame anatomopatológico adequado. Recebeu tratamento em primeira linha com protocolo usual, ABVD (doxorrubicina + blemocina + vimblastina + dacarbazina) por 6 ciclos. Apresenta-se atualmente em tratamento com o protocolo de resgate ICE com plano de administrar 04 ciclos do quimioterápico. O plano terapêutico atual do caso em tela é o de Brentuximabe vedotina (BV) como terapia de ponte para transplante e após o transplante de medula óssea.
O Linfoma de Hodgkin (LH) é um câncer raro do sistema linfático. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o Brasil, foram estimados 1.480 casos novos de em homens e 1.050 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019 (1). O LH origina-se por acumulação de linfócitos malignos nos gânglios linfáticos, podendo também atingir o sangue ou infiltrar outros órgãos, para além do tecido linfóide.
Trata-se de uma neoplasia considerada curável na maioria dos casos (2,3). Apesar de uma alta probabilidade de sucesso com o tratamento de primeira linha, cerca de 10-20% dos pacientes com LH desenvolvem recaída ou doença refratária. As opções de tratamento com maior taxa de sobrevida para estes pacientes são altas doses de quimioterapia (do inglês, High Dose ChemoTherapy ou HDCT), utilizando esquemas de poliquimioterapia (como ICE, DHAP, IGEV) seguidos por um transplante autólogo ou alogênico de células-tronco, inclusive no cenário de doença refratária (3,4). Entre pacientes não candidatos a terapias intensivas, quimioterápicos em monoterapia (vinorelbine, doxorrubicina lipossomal, gencitabina, etc) apresentam resultado modesto conforme diversos estudos de braço único (taxas de resposta completa de 14 a 51% e sobrevida livre de progressão mediana de 5-8 meses) (3). O caso em tela apresenta doença refratária a 1 regime de tratamento (ABVD) e recebe primeiro protocolo de resgate que pode apresentar resposta oncológica adequada.