

Nota Técnica 92919

Data de conclusão: 30/08/2022 17:18:19

Paciente

Idade: 19 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Esteio/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 92919

CID: C81.0 - Doença de Hodgkin, predominância linfocítica

Diagnóstico: Doença de Hodgkin, subtipo esclerose nodular

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, administrar 108mg (1,8mg/kg) EV a cada 3 semanas por 6 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: diversos fármacos quimioterápicos que podem ser utilizados no tratamento do Linfoma de Hodgkin, bem como radioterapia, transplante de medula óssea autólogo e alogênico (1), 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: -

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.

Estudo de fase II conduzido por Younes e colaboradores (7) avaliou 102 pacientes com LH clássico que apresentaram recaída após transplante autólogo de medula óssea. Neste estudo pacientes receberam brentuximab 1,8 mg/Kg a cada 3 semanas por até 16 ciclos. A mediana de ciclos recebida por paciente foram 9. A taxa de resposta completa (CR) foi de 34% e a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 5,6 meses (7), a sobrevida mediana dos pacientes após sua inclusão no estudo foi de 22,4 meses.

Em estudo de fase III que avaliou o medicamento pembrolizumab entre pacientes com LH recaída/refratário, o grupo controle foi BV (8). Diferentemente do estudo de fase II, neste BV era administrado até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Neste estudo a taxa de resposta completa, entre os 153 pacientes randomizados para o grupo controle, foi 24% no grupo BV, após mediana de 7 ciclos, e sobrevida mediana livre de progressão foi 8,3 meses (IC 95% 5,7-8,8).

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.

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 julho 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 análise econômica submetida à CONITEC para indicação de BV para LH em recaída após TMO autólogo, o demandante apresentou estudo de custo utilidade, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde e horizonte de tempo até o final da vida. O modelo de Markov imputado com dados de custo efetividade oriundos do estudo SG035-0003 (7) teve resultante Razão de Custo Efetividade Incremental de R\$ 371.574,05 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho e de R\$ 436.308,59 por ano de vida ganho (AVG) (5), com impacto orçamentário anual estimado de R\$ 111.407.413,95. Em parecer inicial houve recomendação de não incorporação, considerando que o tratamento não foi custo-efetivo em nenhum cenário avaliado mesmo aplicando-se o desconto oferecido pelo demandante, e que a incorporação com o valor proposto acarretaria um gasto sete vezes superior por ano de vida ajustado pela qualidade quando comparado com o atualmente dispensado no SUS no tratamento vigente. No entanto, após consulta pública, o demandante realizou uma nova proposta de desconto sobre o preço de fábrica, com redução da razão de custo-efetividade incremental para R\$ 312.927,02

por QALY e R\$ 367.444,24 por AVG (5). Assim, houve deliberação de recomendar a incorporação no SUS do medicamento brentuximabe vedotina para tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas, conforme protocolo do Ministério da Saúde e mediante negociação de preço.

O Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomendou o de BV para pacientes que recaíram após transplante de medula óssea autólogo com ECOG 0-1, apenas se houvesse redução de custos do medicamento a níveis aceitáveis (9). Considerando a ausência de estudos randomizados, o comitê julgou elevada a incerteza acerca da eficácia do medicamento, com potencial do RCEI calculado (CA\$ 111.752/QALY) ser substancialmente mais alto; ainda assim, a estimativa central de RCEI já estaria acima dos limiares de disponibilidade a pagar usuais no Canadá (3 vezes PIB per capita ou CA\$ 50.000).

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 (10) desde que a companhia fabricante providenciasse redução de custos da droga em acordo financeiro confidencial. Adicionalmente, ressalta que a custo-efetividade do tratamento entre pacientes não candidatos a TMO é menos clara.

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 (11). 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 também não é aceitável frente a limiares de disponibilidade usuais no Reino Unido de £20.000-30.000/QALY.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta objetiva e melhora dos sintomas; sem evidências disponíveis para estimar a magnitude de efeito em comparação a outros esquemas de quimioterapia.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar de ser ativo para o tratamento do LH em monoterapia, o caso em tela não apresenta recomendações conforme recomendação vigente da CONITEC (5). Ressaltamos que este tratamento é oneroso, mesmo em decisão individual. A incorporação em países desenvolvidos ocorreu apenas mediante acordo financeiro confidencial. Ademais, existem alternativas disponíveis no SUS que ainda podem ser exploradas como protocolos de quimioterapia seguidos de transplante autólogo de medula óssea com potencial curativo.

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](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/20201230_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. [Kuruville J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. 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. abril de 2021;22\(4\):512–24.](#)

9. [Adcetris for Hodgkin Lymphoma - Details | CADTH](#) [Internet]. [citado 4 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/adcetris-hodgkin-lymphoma-details>

10. [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>

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-fullsubmission-84512/>

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 (Evento 1 - LAUDO7) descrevendo ser portadora de linfoma de Hodgkin, subtipo esclerose nodular com doença estágio clínico IV B com diagnóstico em outubro de 2021. Foi tratada com 6 ciclos de dexametasona, doxorubicina, vinblastina, bleomicina e dacarbazina, porém com PET-CT ao final do tratamento ainda com evidência de doença. Nessa situação pleiteia tratamento com brentuximabe vedotina.

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 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 de células-tronco, inclusive no cenário de doença refratária (3,4). Entre pacientes não candidatos a terapias intensivas, quimioterápicos em monoterapia (vinorelbine, doxorubicina 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).