Nota Técnica 276689

Data de conclusão: 28/10/2024 18:51:11

Paciente

Idade: 68 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 276689

CID: C84.5 - Outros linfomas de células T e os não especificados

Diagnóstico: Outros linfomas de células T e os não especificados.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, exames radiológicos, exames laboratoriais, 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: EV

Posologia: brentuximabe vedotina 50 mg - 18 ampolas (6 ciclos) - 130 mg administrado EV ao longo de 30 minutos a cada 3 semanas por 6 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? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

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: -

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. 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 (4). Entre os efeitos adversos preocupantes relacionados ao medicamento estão toxicidade medular e citopenias, pancreatite aguda, toxicidade hepática, reações infusionais e anafilaxia, neuropatia periférica, leucoencefalopatia multifocal progressiva e toxicidade pulmonar (4).
Estudo fase 2, multicêntrico, de braço único, aberto, avaliou a eficácia e a segurança do brentuximabe vedotina como agente único em 58 pacientes com LAGCs recidivado ou refratário. Todos os pacientes tinham doença expressando CD30 confirmada histologicamente e haviam recebido quimioterapia de primeira linha com intenção curativa. Um total de 58 pacientes foram tratados: 36 pacientes (62%) tinham LAGCs refratário primário, definido como uma falha para alcançar uma resposta completa para a terapia de primeira linha ou progressão dentro de 3 meses após completar este tratamento; 29 pacientes (50%) eram recidivados e 29 pacientes (50%) eram refratários para a terapia anterior mais recente; 42 pacientes (72%) eram ALK negativo (ALK-). O desfecho primário, taxa de resposta global, foi de 86%. Cinquenta e sete por cento dos pacientes obtiveram remissão completa e 29% remissão parcial com duração média de remissão de 12,6 e 13,2 meses, respectivamente (5).
Análise posterior, avaliou a segurança e eficácia do brentuximab vedotina em paciente com linfoma anaplásico de grandes células (LAGCs) sistémico recidivante ou refratário após um período mediano de observação de aproximadamente 6 anos a partir do primeiro tratamento. Foram examinados a duração da remissão, a sobrevida livre de progressão (SLP), a sobrevida global (SG) e os resultados de segurança dos pacientes tratados no estudo. Entre todos os pacientes incluídos (n = 58), nenhuma progressão foi observada após 40 meses. A sobrevida global estimada em 5 anos foi de 60% (IC 95%, 47%-73%) com mediana de SG não atingida (IC 95%, 21,3, não estimável). Os pacientes que obtiveram resposta completa (RC) (38 de 58, 66%) se saíram melhor com uma taxa estimada de SG em 5 anos de 79% (IC 95%, 65%-92%), com mediana de SG não atingida (desfechos de IC 95% não estimáveis). A taxa de SG em 5 anos para pacientes que não atingiram RC foi de 25% (IC 95%, 6%-44%). A taxa estimada de SLP em 5 anos para todos os pacientes incluídos foi de 39% (IC 95%, 25%-52%), com

mediana de 20 meses (IC 95%, 9,4%, NE). Dos 38 pacientes com RC, 16 receberam um transplante de medula óssea consolidativo (TMO) com SLP mediana não alcançada. Entre os pacientes que estavam em remissão no encerramento do estudo, 16 pacientes não haviam recebido nenhum novo tratamento após brentuximabe vedotina como agente único, além do TMO consolidativo. Entre este subconjunto de 16 pacientes, 8 receberam TMO e os 8 pacientes restantes (14% de todos os pacientes inscritos) permaneceram em remissão sustentada sem TMO consolidativo ou qualquer nova terapia anticâncer (6).

Revisão sistemática realizada em 2020 analisou quatro ensaios clínicos randomizados com um total de 2.225 pacientes no intuito de avaliar os eventos adversos associados ao uso do medicamento brentuximabe vedotina em pacientes com linfoma. Comparativamente com o grupo de pacientes que não receberam BV, o grupo que recebeu BV apresentou um aumento significativo no risco de eventos adversos em todos os graus e também em eventos graves. O grupo brentuximabe vedotina aumentou significativamente o risco de neuropatia sensorial periférica de todos os graus (RR 2,29; IC95% 1,23 a 4,26), febre (RR 1,23; IC95% 1,05 a 1,44), náusea (RR 1,51; IC95% 1,05 a 2,18), vômito (RR 1,54; IC95% 1,08 a 2,19), diarreia (RR 1,69; IC95% 1,44 a 1,98) e alopecia (RR 1,18; IC95% 1,00 a 1,39), respectivamente (7).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
BRENTUXIMABE VEDOTINA	50 MG PO LIOF18 INJ CX 1 FA VD TRANS		R$ 17.093,10	R$ 307.675,80

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

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 dezembro de 2023 o valor de 1 ampola com 50 mg era de R$17.093,10. A quantidade total pleiteada pela parte autora e os valores de preço máximo de venda ao governo (PMVG 17%) estão discriminados na tabela acima.

O Canadian Drug Expert Committee (CADTH) recomenda o uso do brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes portadores de linfoma não Hodgkin anaplásico de grandes células (LAGC) refratário ou recidivado, que falharam a pelo menos 1 esquema de quimioterapia e que apresentem um bom status funcional (ECOG de 0 ou 1), desde que haja um acordo de redução de preço. Essa recomendação foi baseada no fato de os estudos mostraram uma melhora da sobrevida livre de progressão de doença e uma excelente taxa de resposta completa e duradoura. Eles consideraram que um estudo randomizado e controlado não seria plausível, visto o curso clínico muito agressivo dos LAGCs, por ser uma doença rara com poucos pacientes acometidos e não existirem outras opções terapêuticas disponíveis quando a doença se torna refratária (8).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), recomenda o uso do brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes portadores de linfoma não-Hodgkin anaplásico de

grandes células (LAGC) refratário ou recidivado desde que o paciente apresente bom status funcional (ECOG 0 ou 1) e que haja um acordo comercial do fabricante com o sistema de saúde inglês (NHS) (9).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O LACG é uma doença rara, agressiva e de evolução rápida. Pacientes em recidiva ou refratários possuem um prognóstico ruim e as opções terapêuticas disponíveis nesse contexto são escassas. Existem evidências científicas de qualidade moderada apontando benefícios em desfechos significativos (sobrevida livre de progressão e sobrevida global) para pacientes portadores de LAGC refratário ou recidivado. Nesse perfil de pacientes ainda é possível realizar a consolidação da remissão com a realização do transplante de medula óssea tanto em pacientes que obtiveram resposta completa quanto resposta parcial com uso do medicamento pleiteado.
Colocando estas evidências sob a luz do caso em tela, evidenciamos que a paciente apresenta doença refratária a um esquema quimioterápico, apresenta status funcional consoante com o perfil de pacientes avaliados nos estudos disponíveis na literatura e, por fim tem como plano realização de TMO como terapia consolidativa após remissão.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - Freedman AS, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL). UpToDate. 2023. Topic 4705. Version 26.0.
2 - Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, Dobashi A, Takeuchi K. Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects. J Clin Exp Hematop. 2017;57(3):120-142. doi: 10.3960/jslrt.17023. PMID: 29279550; PMCID: PMC6144189.
3 - Fox, C.P. et al. Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol, 2022, 196: 507-522. https://doi.org/10.1111/bjh.17951
4- Brentuximab vedotin: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/brentuximab-vedotin-drug-information
5- Barbara Pro et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2190-6. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0402. Epub 2012 May 21.
6- Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Fenton K, Huebner D, Pinelli JM, Kennedy DA, Shustov A. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large

cell lymphoma. Blood. 2017 Dec 21;130(25):2709-2717. doi: 10.1182/blood-2017-05-780049. Epub 2017 Oct 3. Erratum in: Blood. 2018 Jul 26;132(4):458-459. PMID: 28974506; PMCID: PMC5746164.
7 - Gao S, Zhang M, Wu K, Zhu J, He Z, Li J, Chen C, Qiu K, Yu X, Wu J. Risk of adverse events in lymphoma patients treated with brentuximab vedotin: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2020 May;19(5):617-623. doi: 10.1080/14740338.2020.1718103. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31955620.
8- . CADTH - Adcetris for systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma –Details. (Last Updated: December 20, 2013) – disponível em https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-adcetris-salcl-fnrec.pd
9- NICE Brentuximab vedotin for treating relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma - Technology appraisal guidance [TA478] Published: 04 October 2017 https://www.nice.org.uk/search?q=Brentuximab+vedotin+for+treating+rel
apsed+or+refractory+systemic+anaplastic+large+cell+lymphoma

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, trata-se de uma paciente com diagnóstico de linfoma não Hodgkin anaplásico de grandes células (LAGC), CD 30+/ALK+, estadiamento clínico IV B diagnosticado por meio de biópsia em 29/03/2023. Segundo o laudo inicial, apresentava-se com doença em estágio avançado a qual lhe conferia importante debilidade e redução da capacidade física, sendo classificada como ECOG 3 (que significa que a paciente é capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinada ao leito ou cadeira mais de 50% das horas). Estava em tratamento com o esquema quimioterápico CHOP e pleiteava o medicamento brentuximabe vedotina como adjuvante a esse tratamento em primeira linha. Contudo, laudos complementares foram anexados ao processo (Evento 46, LAUDO2) e (Evento 55, LAUDO6) contendo informações atualizadas sobre o caso em tela. Segundo informações contidas nos laudos, a paciente vem recuperando status funcional com ganho de peso e atualmente é classificada como ECOG 1. Ainda consta que houve refratariedade à primeira linha quimioterápica com CHOP (término em 31/08/2023), com doença em PET-CT de 24/10/23. Iniciou, então, protocolo GDP devido à refratariedade e nesse novo cenário pleiteia a terapia alvo anti-CD30 brentuximabe para obter melhor resultado no tratamento de segunda linha, tendo como plano a terapia de transplante de medula óssea ao entrar em remissão.
Os linfomas periféricos de células T (LCTP) são um grupo heterogêneo de neoplasias geralmente agressivas que constituem menos de 15% de todos os linfomas não-Hodgkin em adultos. O Linfoma anaplásico de grandes células (LAGC) pertence ao subgrupo de linfomas não-Hodgkin de células T periférico e é responsável por aproximadamente 2% dos linfomas não-Hodgkin adulto. É o segundo ou terceiro subtipo histológico mais comum de LCTP em adultos, dependendo da série analisada (1).
Os pacientes com LAGC sistêmico geralmente se apresentam de forma semelhante a outros linfomas agressivos com adenopatia rapidamente progressiva (periférica ou retroperitoneal) e sintomas sistêmicos como febre, sudorese noturna e perda de peso. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam doença no estágio III ou IV, e o envolvimento extranodal da pele, fígado, pulmão e osso é comum (1). Existem quatro formas distintas de LAGC reconhecidas com base em características clínicas e caracterização molecular. LAGC ALK-positivo (LAGC ALK*+), que é o tipo mais comum; LAGC ALK-negativo (LAGC ALK*-); LACG

primariamente cutâneo (LAGCpc); LACG associado a implantes mamários, que é um tipo de linfoma extremamente raro. O diagnóstico de LAGC é realizado por biópsia excisional ou biópsia por agulha grossa, mais comumente de linfonodo acometido. A avaliação é feita por meio de características morfológicas e padrões imuno-histoquímicos característicos, incluindo anticorpo Ki-1, que reconhece CD30. Em 1994, o receptor de fusão tirosina quinase do receptor de nucleofosmina (NPM)-anaplásico linfoma quinase (ALK) foi identificado em um subconjunto de pacientes, levando à subdivisão desta doença em ALK+ e ALK- (2).
O tratamento envolve quimioterapia ou quimioterapia associada à imunoterapia (nesse caso utilizando o anticorpo monoclonal brentuximabe). Também é possível utilizar radioterapia ou transplante de medula óssea (TMO). Dentro os esquemas terapêuticos disponíveis encontram-se CHOP, CHOEP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, etoposídeo, prednisona). Diretrizes atuais internacionais recomendam esquema contento brentuximabe vedotina em primeira linha no esquema BV-CHP (brentuximabe vedotina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona) para estágios avançados (3).