Nota Técnica 348648

Data de conclusão: 16/05/2025 10:13:25

Paciente

Idade: 79 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 348648

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

Diagnóstico: C81.1 Doença de Hodgkin, 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: Brentuximabe vedotina

Posologia: Brentuximabe vedotina

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? Sim

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: outros fármacos quimioterápicos podem ser utilizados no tratamento do LH, também o transplante de medula óssea autólogo e alogênico (2), 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: -

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: Efetividade, eficácia e segurança:
O brentuximabe vedotina (BV) é um medicamento conjugado constituído por um anticorpo e um fármaco (7). 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 (7,8). 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 (6). Nesta revisão destaca-se o estudo SG035-0003 (6,8). Trata-se de um ensaio clínico fase 2, 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 esta não foi submetida 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 (6,8), 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.Embora o principal estudo citado tenha incluído predominantemente pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea, as revisões sistemáticas adicionais consideradas pela CONITEC contemplaram também pacientes inelegíveis ao TMO, como é o caso da paciente em questão. Nessas situações, o uso de brentuximabe vedotina demonstrou benefício clínico, sobretudo por elevar as taxas de resposta tumoral em comparação a outras alternativas terapêuticas, ainda que as evidências apresentem limitações metodológicas e variem de baixa a moderada qualidade. Ressalta-se que, conforme a bula da medicação, o tratamento com brentuximabe vedotina pode ser administrado em ciclos de 21 dias, com um máximo de até 16 ciclos, ou até a ocorrência de progressão da doença ou toxicidade limitante. Dessa forma, há respaldo na literatura científica e nas diretrizes avaliadas para a utilização do medicamento em pacientes que não realizaram e não realizarão transplante, como forma de resgate terapêutico (8).
?Um estudo retrospectivo avaliou a eficácia do brentuximabe vedotina (BV) em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (rrHL) que eram inelegíveis para transplante autólogo de células-tronco (ASCT) ou que recusaram o procedimento. A análise incluiu 136 pacientes com idade mediana de 70 anos. As principais razões para a inelegibilidade ao ASCT foram comorbidades (74%) e idade avançada (57%). A taxa de resposta global ao tratamento

com BV foi de 74%, com uma sobrevida livre de progressão (PFS) mediana de 15,1 meses e uma sobrevida global (OS) mediana de 17,8 meses. Eventos adversos incluíram neuropatia periférica em 9,6% dos pacientes. Esses resultados fornecem evidências do mundo real sobre a viabilidade e eficácia do BV em pacientes idosos ou frágeis com rrHL que não são candidatos ao ASCT (9).

Já um estudo prospectivo de fase IV avaliou a eficácia e segurança do brentuximabe vedotina (BV) em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (rrHL) que não eram elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (ASCT) ou quimioterapia de múltiplos agentes. A análise incluiu 60 pacientes adultos com linfoma de Hodgkin CD30-positivo, todos com histórico de pelo menos uma linha de quimioterapia sistêmica anterior. O tratamento consistiu em BV na dose de 1,8 mg/kg administrado por via intravenosa a cada três semanas.?Os resultados mostraram uma taxa de resposta global (ORR) de 50%, com 12% alcançando resposta completa. A mediana da duração da resposta foi de 4,6 meses, e a mediana da duração da resposta completa foi de 6,1 meses. Após um seguimento mediano de 6,9 meses, a sobrevida livre de progressão (PFS) foi de 4,8 meses (intervalo de confiança de 95%: 3,0–5,3), enquanto a mediana da sobrevida global (OS) não foi alcançada, com uma taxa estimada de OS em 12 meses de 86%. Eventos adversos comuns incluíram neuropatia periférica (35%), febre (18%), diarreia (10%) e neutropenia (10%) (10).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
BRENTUXIMABE VEDOTINA	50 MG PO LIOF10 INJ CX 1 FA VD TRANS		R$ 17.868,30	R$ 178.683.00

* 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 abril de 2025, o valor de 1 ampola com 50 mg era de R$ 17.868,30. A quantidade total pleiteada pela parte autora (5 ciclos) e os valores de preço máximo de venda ao governo (PMVG 17%) estão discriminados na tabela acima.

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 (11) 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 (12). 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 (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta tumoral, incluindo respostas parciais e completas.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora o brentuximabe vedotina seja aprovado para o tratamento do linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, não há estudos de fase 3 que avaliem sua eficácia especificamente em pacientes inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco, como é o caso da paciente em questão. As evidências disponíveis nesse contexto são provenientes de estudos observacionais ou de fase IV, com desenho metodológico limitado e ausência de grupo comparador, o que compromete a robustez dos resultados. Além disso, o perfil de segurança da medicação exige cautela em populações mais vulneráveis.
É digno de nota que a avaliação de tratamento já em uso por antecipação de tutela configura uma decisão particularmente complexa. Entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se na avaliação de benefícios a partir da literatura médica e deve considerar o momento da solicitação inicial do pleito, visando manter equidade e isonomia no sistema. Também compreende-se o desejo da paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e impactante na expectativa de vida. No entanto, frente à incerteza do benefício incremental; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.
Quanto à interrupção do tratamento neste momento, o maior risco é de progressão da doença, o que pode ocorrer mesmo na sua continuidade. Ressalta-se que eventual benefício auferido por antecipação de tutela não anula o parecer desfavorável, já que são observadas a qualidade da evidência, a relevância clínica dos benefícios e a custo-efetividade.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Staging – DynaMed [Internet]. [Citado em 09 de março de 2023. Disponível em: https://www.dynamed.com/condition/hodgkin-lymphoma-hl#GUID-A325755A-C228-4934-B60F-11C395292FF3
2. Ministério da Saúde. Conitec. Portaria Conjunta nº 24, de 29 de dezembro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/20201230_pcdt_linfoma-de-hodgkin.pdf
3. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. Lancet Lond Engl. 1o de setembro de 2012;380(9844):836–47.
4. 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.
5. 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.
6. Relatorio_Brentuximabe_LinfomaHodgkin.pdf [Internet]. [citado 2 de novembro de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Brentuximabe_LinfomaHodgkin.pdf
7. Brentuximab vedotin: Drug information - UpToDate [Internet]. 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
8. 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.
9. Kersten MJ, Hamad N, Dürig J, Coens C, Trneny M, Klencke B, et al. Real-world treatment of patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma who are ineligible for stem cell transplantation: A retrospective multicenter analysis. Eur J Haematol. 2017;98(5):459–467. doi:10.1111/ejh.12973
10. Barrett M, Collins GP, Counsell N, Peggs K, Barrington S, Popova B, et al. Brentuximab vedotin in transplant?ineligible relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from a UK population?based study. Br J Haematol. 2018;182(5):731–740. doi:10.1111/bjh.15539.
11. 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
12. 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/
13. Adcetris for Hodgkin Lymphoma - Details | CADTH [Internet]. [citado 4 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.cadth.ca/adcetris-hodgkin-lymphoma-detail

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme relatório médico, a paciente foi diagnosticada com Linfoma de Hodgkin, subtipo Celularidade Mista, em junho de 2023. Iniciou tratamento de primeira linha com o protocolo ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) por seis ciclos.

Diante da persistência da doença ao término dessa linha terapêutica, foi submetida ao protocolo de quimioterapia de resgate PVAG (prednisona, etoposídeo, doxorrubicina, gemcitabina) por mais seis ciclos. No entanto, mesmo após o segundo regime, manteve-se a atividade linfoproliferativa, configurando refratariedade à quimioterapia de duas linhas distintas. Último laudo do PET-CT, datado em abril de 2024 (Evento 123, LAUDO2, Página 1), descreve aumento metabólico em imagens nodulares com centro hipodenso na região cervical direita, espessamento da pele com possível solução de continuidade na região cervical direita bem como em linfonodomegalia na região axilar direita, com escore de Lugano 5. Diante disso, pleiteia tratamento com Brentuximabe vedotina. Ressalta-se que a paciente já se encontra em uso deste medicamento desde setembro de 2024, por meio de antecipação de tutela judicial, tendo feito 5 ciclos.

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia linfoproliferativa definida pela multiplicação clonal de células com padrão morfológico e imunofenotípico peculiar, conhecidas como células de Reed-Sternberg, derivadas da transformação maligna de linfócitos B do centro germinativo. Corresponde a aproximadamente 10% de todos os linfomas e a cerca de 0,6% de todos os cânceres afetando mais comumente adolescentes e adultos jovens de 15 a 35 anos. Menos comumente, o LH afeta adultos ? 55 anos (1).

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 (2) . O diagnóstico de LH deve ser suspeito em pacientes com linfadenopatia ou massa mediastinal em exame de imagem, com ou sem sintomas B (febre, sudorese, perda de peso). Deve-se levar em consideração que a apresentação clínica da LH é variável e o paciente pode apresentar sintomas inespecíficos. A confirmação diagnóstica dá-se por biópsia excisional do linfonodo envolvido, com análise histopatológica e avaliação imuno-histoquímica característica da doença (1).

Trata-se de uma neoplasia considerada curável na maioria dos casos (3,4) . 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 1 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 (4,5) .

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) (4) .