Nota Técnica 352020

Data de conclusão: 22/05/2025 15:20:56

Paciente

Idade: 21 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São José do Norte/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: A do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 352020

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Via de administração: intravenosa

Posologia: brentuximabe Vedotina 50 mg - Aplicar 100 mg, via intravenosa, ao longo de 30 minutos, a cada 21 dias, por 16 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 (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: 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 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 (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 considerada baixa a moderada.
Acerca especificamente da condição da parte autora, em que se vislumbra realização de 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 (9). 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 (10). 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. 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.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
4 ciclos de Tratamento				
BRENTUXIMABE VEDOTINA	50 MG PO LIOF8 INJ CX 1 FA VD TRANS		R$ 17.862,29	R$ 142.898,32
16 ciclos de Tratamento				
BRENTUXIMABE VEDOTINA	50 MG PO LIOF32 INJ CX 1 FA VD TRANS		R$ 17.862,29	R$ 571.593,28
Total:	R$ 714.491,6			

* 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 março de 2025 e dados da receita médica foi construída a tabela de custos acima. Os valores foram discriminados para o tratamento por 4 ciclos, conforme a literatura, e por 16 ciclos, conforme prescrição médica.

O National Institute for Health and Care Excellence recomendou a incorporação do anticorpo monoclonal conjugado em questão para pacientes que apresentaram recaída após TMO autólogo ou com doença refratária a duas linhas de quimioterapia desde que a companhia fabricante providenciasse redução de custos da droga em acordo financeiro confidencial (11). 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 brentuximabe vedotina 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 brentuximabe vedotina 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: aumento da taxa de resposta geral e completa, possibilitando a realização de transplante de medula óssea.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O uso brentuximabe vedotina no tratamento do LH está bem estabelecido e aprovado pela CONITEC em pacientes com doença refratária ou recidivada após transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.
Ainda que a evidência científica sobre a situação da parte autora (Linfoma de Hodgkin em uso de brentuximabe em monoterapia como ponte para Transplante de Medula Óssea) seja escassa, 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 brentuximabe vedotina funcionaria como ponte para a realização do transplante.
Recomenda-se, portanto, o fornecimento do fármaco por quatro ciclos. Apesar de eletivo, o tratamento não deve ser postergado. Cabe à equipe médica assistente avaliar a resposta do paciente após o tratamento para proceder a realização do transplante.

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. 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
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]. [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
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. 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.
10. 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.
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-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1 - LAUDO 8 e ATESTMED9) trata-se de paciente jovem com linfoma de Hodgkin com diagnóstico em agosto de 2022, com estadiamento clínico IVA, com comprometimento medular. A parte autora foi inicialmente tratada com protocolo LHBRA 2015 e esquema inicial OEPA em outubro e novembro de 2022, e posteriormente iniciando esquema COPDAC, de dezembro de 2022 a março de 2023. Apresentou inicialmente resposta parcial, porém com progressão em setembro de 2023 verificada por PET-CT. Iniciou, então, esquema ICE em julho de 2024, sem resposta de acordo com novo exame de imagem. Nesse contexto, o medicamento brentuximabe vedotina foi pleiteado para tratamento prévio e após transplante de células tronco hematopoéticas autólogo (TCTH)(consolidação).
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, 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 suspeitado 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 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).