Nota Técnica 385996

Data de conclusão: 06/08/2025 11:28:19

Paciente

Idade: 31 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 385996

CID: C81.9 - Doença de Hodgkin, não especificada

Diagnóstico: doença de Hodgkin, não especificada (C81.9)

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 em dose inicial de 50 mg, em aplicação endovenosa de 150 mg (3 frascos) a cada 3 semanas, durante 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. 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.
Para o tratamento do Linfoma de Hodgkin (LH), o brentuximabe pode ser utilizado em diversas situações. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) já avaliou e recomendou sua incorporação para o tratamento de pacientes adultos com LH refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (6). Por sua vez, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Linfoma de Hodgkin no Adulto, prevê o uso de brentuximabe em duas hipóteses: 1) aquela avaliada pela Conitec com parecer pela incorporação ao SUS; 2) Pacientes de alto risco (por exemplo, com recidiva precoce ou recidiva extranodal) devem ser considerados para receber brentuximabe vedotina pós-transplante e radioterapia de consolidação, esta situação não avaliada pela Conitec (2). No caso específico da parte autora, a indicação é para a primeira hipótese prevista no PCDT, isto é, com o uso do brentuximabe para refratariedade após quimioterapia em alta dose seguida de transplante autólogo de células-tronco.
No caso específico da parte autora, a indicação é para a segunda hipótese prevista no PCDT, isto é, com o uso do brentuximabe para a consolidação após o transplante de medula óssea (TMO). Sobre essa indicação, um ensaio clínico randomizado de fase III (AETHERA) publicado em 2016 avaliou o uso de brentuximabe após TMO autólogo em pacientes com Linfoma de

Hodgkin (LH) de alto risco para recidiva, e porém sem evidência de progressão da doença. O estudo randomizou 329 pacientes, dividindo-os entre um grupo de manutenção com brentuximabe (165 pacientes) e um grupo placebo (164 pacientes). Observou-se uma sobrevida livre de progressão (SLP) significativamente maior no grupo do brentuximabe comparado ao grupo placebo (HR 0,57; IC95% 0,40 a 0,81; p=0,0013). Contudo, essa melhora na SLP não se traduziu em maior sobrevida geral (9). Uma atualização publicada em 2018 confirmou o benefício da medicação para esse subgrupo de alto risco, mantendo a SLP superior após 5 anos (59% para brentuximabe vs. 41% para placebo; HR 0,521; IC95% 0,37 a 0,72), mas novamente não demonstrou impacto na sobrevida geral (10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
16 ciclos de Tratamento				
BRENTUXIMABE VEDOTINA	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS	3 frascos por ciclo	R$ 17.868,30	R$ 857.678,40

* 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 julho de 2025 e dados da receita médica foi construída a tabela de custos acima. Os valores foram discriminados para o tratamento a cada 3 semanas, por 16 ciclos, conforme prescrição médica (Evento 1, ANEXO14, Página 1).

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: ganho de sobrevida livre de progressão em relação ao placebo. Sem impacto na sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. Ainda que o uso de brentuximabe vedotina no tratamento do Linfoma de Hodgkin para a consolidação após o transplante de medula óssea (TMO) esteja estabelecido na literatura médica, com indicação de algum ganho de sobrevida livre de progressão, mas não de sobrevida global (10), bem como conste do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (2), essa situação específica não foi avaliada pela CONITEC. Conforme o próprio Relatório (6), a recomendação se limitou ao LH recidivado ou refratário após o TMO.
Cumpre destacar que a incorporação desse medicamento - para LH recidivado ou refratário após o TMO - estava condicionada à negociação de preço, uma questão que permanece sem resolução até hoje. A esse respeito, no parecer da CONITEC de 2019 para casos de doença recidivada pós-transplante, o laboratório Takeda, fabricante do medicamento, apresentou como proposta para incorporação o valor de R$ 11.645,02 por frasco. Considerando o benefício clínico limitado obtido com o medicamento como terceira linha de tratamento, a CONITEC estimou que o preço máximo do frasco deveria ser de R$ 756,61, resultando em uma recomendação preliminar pela não incorporação do fármaco. Posteriormente, o laboratório propôs um novo valor, de R$ 9.840,86 por frasco. Ainda assim, a recomendação final da CONITEC foi pela incorporação, mas mediante negociação de preço.
Considerando o benefício clínico limitado, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo da paciente e mesmo da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença progressiva e impactante, e para a qual há necessidade de novas opções terapêuticas. No entanto, frente ao modesto benefício incremental e à estimativa de perfil de

custo-efetividade desfavorável, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável. Sobre eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído restam incertezas clínicas. Não há evidências sobre tais efeitos. Tampouco identificamos necessidade de suspensão gradual. O principal risco com a suspensão do tratamento é o de progressão da doença, risco este que também pode ocorrer na vigência do tratamento, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que qualquer melhora clínica observada seja inequivocamente causada pelo tratamento.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 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
8. Younes A, Gopal AK, Smith SE, 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, 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. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 20 de dezembro de 2018;132(25):2639–42.
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: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (LAUDO10 - Página 2) descrevendo que foi diagnosticado em março de 2021 com Linfoma de Hodgkin clássico, estadiamento IVB, apresentando o subtipo de celularidade mista. Inicialmente, foi submetido a seis ciclos do protocolo quimioterápico ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) no período de março a setembro de 2021, sem obtenção de resposta clínica satisfatória. Em abril de 2023, a recidiva da doença foi confirmada por meio de biópsia histopatológica. Na sequência, recebeu três ciclos de quimioterapia de resgate com esquema ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposídeo), seguidos por três ciclos do protocolo GDP (gemcitabina, dexametasona e cisplatina) entre outubro e novembro de 2023, alcançando resposta parcial. Em dezembro de 2023, foi submetido a transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Apesar desses tratamentos, apresentou doença refratária, com progressão ativa antes do transplante. Nessa situação, pleiteia tratamento de manutenção com brentuximabe vedontina, já concedido através de antecipação de tutela desde janeiro de 2024 (Evento 8 - DESPADEC1).
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).