

NOTA TÉCNICA Nº 5554/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Araraquara
- 1.3. Processo nº: 5002124-13.2023.4.03.6120
- 1.4. Data da Solicitação: 29/11/2023
- 1.5. Data da Resposta: 05.12.2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 23/10/1981 – 42 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Ribeirão Preto/SP
- 2.4. Histórico da doença: Linfoma de Células T-NK Nasal – CID10 C84.5 e Z94.8

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
BRENTUXIMABE-VEDOTINA 50MG
- 4.2. Princípio Ativo: o mesmo
- 4.3. Registro na ANVISA: Sim
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Poliquimioterapia + Radioterapia.
- 4.10. Recomendações da CONITEC: Não há avaliação específica da CONITEC para uso do brentuximabe vedotina no tratamento do Linfoma Não Hodgkin.

5. Discussão e Conclusão

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:
A maioria dos linfomas expressa em sua superfície uma proteína denominada CD30. O brentuximabe vedotina (BV) é um medicamento que conjuga um anticorpo monoclonal anti-CD30 com um quimioterápico, sendo, portanto, um conjugado anticorpo-droga. Assim, o BV liga-se às células tumorais que expressam o CD30 e permite que o quimioterápico aja somente elas. Segundo o site da ANVISA, as indicações constantes em bula do Brentuximabe são as seguintes:
 - Pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ estadio IV não tratados previamente em combinação com doxorubicina, vimblastina e dacarbazina.

- Pacientes adultos com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT.
- Pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivado ou refratário, após transplante autólogo de células-tronco (TACT) ou após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o TACT ou poliquimioterapia não for uma opção de tratamento.
- Tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) recidivado ou refratário.
- Tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células cutâneo primário ou micose fungoide que expressam CD30+ que receberam terapia sistêmica prévia.
- A nova indicação terapêutica para Brentuximabe vedotina é para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico sistêmico de grandes células T (sALCL) não tratados previamente, ou outros linfomas de células T periféricas (LCTP) CD30+ em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP).

Estudo inicial neste perfil de paciente foi conduzido por Horwitz et al. em um estudo fase II, aberto, que incluiu 34 portadores de linfoma não Hodgkin - 13 eram portadores de linfoma não Hodgkin de células T periféricas CD30 positivo. Brentuximabe vedotina foi administrado a cada 3 semanas na dose de 1,8mg/kg até que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de idade foi 64 anos. Dos 34 pacientes, 8 atingiram remissão completa no subgrupo de pacientes portadores de linfoma não Hodgkin de células T periféricas CD30+.

A eficácia e segurança do brentuximabe vedotina (BV) foram avaliadas em um estudo randomizado, duplo-cego, “double-dummy”, ativo-controlado, multicêntrico de 452 pacientes com LCTP não tratados previamente em combinação com ciclofosfamida [C], doxorrubicina [H] e prednisona [P] (CHP) denominado estudo ECHELON-2. Dos 452 pacientes, 226 foram randomizados para tratamento com BV+CHP e 226 pacientes foram randomizados para tratamento com CHOP (ciclofosfamida [C], doxorrubicina [H], vincristina [O] e prednisona [P]). A randomização foi estratificada por linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) positivo para ALK versus todos os outros subtipos e pela pontuação do índice Prognóstico Internacional (IPI). Os pacientes foram tratados com BV administrado como uma infusão intravenosa durante 30 minutos no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 6 a 8 ciclos + CHP. A mediana do número de ciclos recebidos foi de 6 (variação de 1 a 8 ciclos); 70% dos pacientes receberam 6 ciclos de tratamento e 18% receberam 8 ciclos de tratamento. A mediana da SLP por CRI foi de 48,2 meses no braço de BV + CHP versus 20,8 meses no braço CHOP. A razão de risco estratificada foi de 0,71 (IC 95%: 0,54; 0,93, P = 0,011), indicando uma redução de 29% no risco de eventos de SLP para BV + CHP versus CHOP.

Análise de resultados de 5 anos do estudo ECHELON-2 mostrou sobrevida livre de progressão (SLP) em 5 anos de 51.4% [95% confidence interval (CI): 42.8% to 59.4%] com

uso de BV+CHP versus 43.0% (95% CI: 35.8% to 50.0%) com uso isolado de CHOP (hazard ratio = 0.70; 95% CI: 0.53-0.91). A sobrevida global em 5 anos (OS) foi de 70.1% (95% CI: 63.3% to 75.9%) com Adcetris + CHP versus 61.0% (95% CI: 54.0% to 67.3%) com CHOP isolado (hazard ratio = 0.72; 95% CI: 0.53-0.99). Tanto a SLP quanto OS foram consistentes em ambos os subgrupos.

Um outro estudo denominado Estudo SG035-0004 avaliou a eficácia e a segurança do brentuximabe vedotina como agente único em pacientes portadores de Linfoma Anaplásico de Grandes Células (LAGC). Trata-se de estudo multicêntrico, de braço único, aberto, 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 foi tratado: 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%) tinham doença negativa para quinase do linfoma anaplásico (ALK). Os pacientes haviam recebido uma mediana de 2 quimioterapias sistêmicas prévias. Quinze pacientes (26%) haviam recebido um TACT anterior. A mediana do tempo do diagnóstico inicial de LAGCs até a primeira dose de brentuximabe vedotina foi de 16,8 meses. Os pacientes receberam até 16 ciclos de terapia; a mediana do número de ciclos recebidos foi igual a 7 (variação de 1 a 16). O desfecho primário, Taxa de Resposta Global, foi de 86,2%. Revisão publicada pela Agência Europeia de Medicamentos em 2016 avaliou o uso de Brentuximab Vedotina (Adcetris) para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratários ou recidivados CD30+ ou linfoma não Hodgkin sistêmico anaplásico de grandes células. Esta revisão mostrou que os estudos disponíveis neste grupo de pacientes mostraram respostas objetivas e de remissão completa estatisticamente significantes em benefício do grupo que recebeu a medicação Brentuximabe. Após esta revisão, este tratamento foi aprovado na União Europeia para o tratamento dos grupos de pacientes citados acima.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, com um perfil aceitável e tolerável de efeitos colaterais e que permita que o paciente seja submetido a um tratamento definitivo com transplante de medula óssea.

5.3. Parecer

- (X) Favorável
() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada: Paciente em tratamento de linfoma não Hodgkin de células T/NK tipo nasal sem resposta a várias linhas de tratamento, porém com resposta a Brentuximabe que demonstrou atividade em outros subtipos histológicos de PTCL positivo para CD30. Mostra-se imperativo esclarecer a dinâmica do tratamento oncológico. O esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial. O valor de reembolso será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento da neoplasia. A partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

(X) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. 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>
2. Jacobsen E, Freedman AS. Treatment of relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma. Literature review current through: Jul 2017. This topic last updated: Jun 15, 2017.
3. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. Blood. 2014;123(20):3095-3100
4. ANVISA - Bula do medicamento ADCETRIS (Brentuximabe vedotina) – disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/adcetris-brentuximabe-vedotina-nova-indicacao>

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP