

## **NOTA TÉCNICA Nº 8184/2024 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5003393-10.2024.4.03.6102
- 1.3. Data da Solicitação: 06/12/2024
- 1.4. Data da Resposta: 16.12.2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 10/05/1987 - 37 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Ribeirão Preto/SP
- 2.4. Histórico da doença: Linfoma de Hodgkin clássico – CID C81

### **3. Descrição da Tecnologia**

- 3.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO  
**BRENTUXIMABE VEDOTINA 50MG**
- 3.2. Princípio Ativo: o mesmo
- 4.3. Registro na ANVISA: 106390269
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não está disponível no SUS, porém foi recomendado pela CONITEC nos casos de linfoma de hodgkin recidivado pós Transplante de medula óssea.
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:  
PORTARIA Nº 12, DE 11 DE MARÇO DE 2019: Torna pública a decisão de incorporar o brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não
- 4.7. Recomendações da CONITEC:  
Os membros da CONITEC presentes na 74ª reunião ordinária, no dia 06 de fevereiro de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS do medicamento brentuximabe vedotina para tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas, conforme protocolo do Ministério da Saúde e mediante negociação de preço.

### **4. Discussão e Conclusão**

- 4.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O linfoma de Hodgkin é caracterizado pela identificação na biópsia linfonodal de linfoma com mistura de células de Reed Sternberg e células inflamatórias não cancerígenas. Sua apresentação clínica pode ser com achado de linfonodomegalia ou massa (conglomerado linfonodal) em imagem torácica em pacientes assintomáticos, assim como linfonodomegalias com disseminação contígua e sintomas B (febre, perda ponderal e sudorese), assim como prurido. Deve-se destacar que a progressão da doença é insidiosa.

O linfoma pode ser classificado de acordo com os critérios de Lugano:

- I - um linfonodo ou estrutura linfonodal (baço, timo ou anel de Waldayer);
- II - 2 ou mais regiões linfonodais ou estruturas na mesma posição em relação ao diafragma;
- III - envolvimento superior e inferior ao diafragma;
- IV - acometimento difuso ou disseminado com órgãos ou tecidos extranodais, além de possível acometimento linfonodal;

O brentuximabe vedotina é um Conjugado Anticorpo-Droga (CAD) composto por um anticorpo monoclonal dirigido para CD30 (imunoglobulina G1 (IgG1) quimérica recombinante produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês) que está ligado covalentemente ao agente anti microtúbulo monometil auristatina E. O brentuximabe vedotina libera um agente antineoplásico, seletivamente em células tumorais que expressam CD30, resultando em morte celular por apoptose. Os dados não clínicos sugerem que a atividade biológica de brentuximabe vedotina resulta de um processo de múltiplas etapas. A ligação do CAD ao CD30 na superfície celular inicia a internalização do complexo CAD-CD30, que, então, se movimenta para o compartimento lisossomal. Dentro da célula, uma única parte ativa definida, monometil-auristatina E, é liberada através da clivagem proteolítica. A ligação da monometilauristatina E à tubulina rompe a rede de microtúbulos dentro da célula, induz a suspensão do ciclo celular e resulta na morte, por apoptose, da célula tumoral que expressa CD30.

Em uma meta-análise publicada no Expert Opinion on Biological Therapy foi avaliado o efeito do agente único brentuximabe vedotina (BV) em pacientes com linfoma de Hodgkin (HL) recidivado / refratário. Uma busca sistemática da literatura foi realizada e incluiu estudos publicados de 1 de janeiro de 2012 a 1 de julho de 2015, investigando BV em HL recidivado / refratário. Esses registros incluíam 903 pacientes. A idade mediana da coorte foi de 31 anos (variação: 26-45). 86% receberam e 3 linhas anteriores de terapia sistêmica. 529 (58,7%) e 232 (25,7%) foram submetidos a quimioterapia de alta dose: transplante autólogo e / ou alogênico antes de BV, respectivamente. A resposta global para o BV foi de 62,7% (variação: 30-100%). A resposta completa, resposta parcial, doença estável e as taxas progressivas de doença foram de 31,8%, 35,1%, 19,5% e 11,7%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão e sobrevida global estimada em um ano

foi de 47,6% e 79,5% respectivamente. A BV tem sugestão de melhora na sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com LH recidivantes / refratários. Estes resultados aumentaram a importância do papel da BV em pacientes com LH altamente pré-tratados.

A eficácia e segurança do brentuximabe vedotina foi avaliada em um estudo multicêntrico, de dois braços, controlado por placebo, duplo-cego, randomizado, em 329 pacientes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após transplante de células tronco autólogo (THCT). Dos 329 pacientes, 165 pacientes foram randomizados para o braço de tratamento e 164 pacientes foram randomizados para o braço de placebo. A população de segurança no braço do brentuximabe (N = 167) incluiu dois pacientes adicionais que receberam pelo menos uma dose de brentuximabe, mas que não foram randomizados para o braço de tratamento. No estudo, os pacientes deveriam receber a primeira dose após a recuperação do transplante de células tronco autólogo (entre os dias 30-45 após THCT). Os pacientes foram tratados com 1,8 mg/kg de brentuximabe ou placebo correspondente por via intravenosa, durante 30 minutos a cada 3 semanas por até 16 ciclos. O número médio de ciclos recebidos em ambos os braços foi de 15 ciclos. Os pacientes elegíveis precisavam ter, pelo menos, um dos seguintes fatores de risco:

- LH que foi refratário ao tratamento de primeira linha.
- Recidiva ou progressão de LH que ocorreu em menos de 12 meses após o fim do tratamento de primeira linha.
- Envolvimento extranodal no momento da recidiva pré-TACT, incluindo extensão extranodal de massas nodais em órgãos vitais adjacentes.

Análises de subgrupo pré-especificado da SLP por CRI foram realizadas por melhor resposta dos pacientes a terapia de resgate pré-THCT, estado do LH após a terapia de primeira linha, idade, sexo, peso inicial, estado do desempenho de ECOG inicial, número de tratamentos pré-THCT, região geográfica, estado do PET pré-THCT, estado do sintoma B após falha da terapia de primeira linha e estado da doença extranodal pré-THCT. As análises mostraram uma tendência consistente para benefício para os pacientes que receberam brentuximabe vedotina em comparação com pacientes que receberam placebo, com exceção dos pacientes  $\geq 65$  anos de idade (N = 8). No momento da análise primária da SLP, uma análise interina da SG foi realizada e não houve diferença significativa na SG entre os braços tratamento e placebo. Análises de subgrupo pré-especificado da SLP por CRI foram realizadas por melhor resposta dos pacientes a terapia de resgate pré-TCTH estado do LH após a terapia de primeira linha, idade, sexo, peso inicial, estado do desempenho de ECOG inicial, número de tratamentos pré-TCTH, região geográfica, estado do PET pré-TCTH, estado do sintoma B após falha da terapia de primeira linha e estado da doença extranodal pré-TCTH. Cinquenta e três pacientes tinham morrido; 28/165 pacientes no braço brentuximabe vedotina contra 25/164 pacientes no braço do placebo.

O medicamento foi incorporado ao SUS pela portaria número 12 de 11 de março de 2019 para pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco hematopoéticas, conforme protocolo do Ministério da Saúde e mediante negociação de preço. Algo que foi validado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do linfoma de Hodgkin de março de 2020. Em outros países, há incorporação do tratamento para paciente com transplante prévio ou duas linhas de quimioterapia.

#### 4.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Paciente do sexo feminino, 37 anos de idade, com linfoma de Hodgkin clássico já submetido a quatro linhas de quimioterapia:

- ABVD - adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina;
- GenDeCis - gencitabina, dexametasona e cisplatina;
- ICE - ifosfamida, carboplatina e etoposídeo;
- DHAP - dexametasona, citarabina e cisplatina;

Solicitado medicamento para paciente na ausência de realização de transplante autólogo de células hematopoéticas, por considerar que paciente não tem condição clínica para transplante.

#### 4.3. Parecer

( X ) Favorável à dispensação por CACON ou UNACON

( ) Desfavorável

4.4. Conclusão Justificada: medicamento brentuximabe vedotina com benefício análogo para pacientes com doença após transplante autólogo de células hematopoéticas versus paciente com linhas de quimioterapia prévias. Favorável à dispensação por centro (CACON) ou unidade de alta complexidade em Oncologia (UNACON).

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa

que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

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

( ) SIM, com potencial risco de vida

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

(X) NÃO

#### **4.5. Referências bibliográficas:**

1. Barbara Pro<sup>†</sup> & Guilherme Fleury Perini. Brentuximab vedotin in Hodgkin's lymphoma, Expert Opinion on Biological Therapy
2. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J, AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or

- progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853. Epub 2015 Mar 19.
3. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Viviani S, Bachanova V, Sureda A, McClendon T, Lee C, Lisano J, Sweetenham J. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132(25):2639. Epub 2018 Sep 28.
  4. ANGELOPOULOU, Maria K. et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. The Hellenic experience. *Hematological oncology*, v. 36, n. 1, p. 174–181, fev. 2018.
  5. ARAI, Sally et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leukemia & lymphoma*, v. 54, n. 11, p. 2531– 2533, 2013.
  6. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J, AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853. Epub 2015 Mar 19.
  7. Brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin CD30+, refratário ou recidivado, após transplante autólogo de células tronco - relatório de recomendação da CONITEC - novembro de 2018
  8. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do linfoma de Hodgkin - março de 2020 - CONITEC
  9. Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma - National Institute for Health and Care Excellence - junho de 2018

#### **4.6. Outras Informações – conceitos:**

##### **ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar**

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

##### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como

medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**CONITEC** – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

**RENAME** - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

**REMUME** - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

**ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o

acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento

medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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

**Equipe NAT-Jus/SP**