



Medicamento	X
Material	

## NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 182

**Solicitante:** Juíza Joriza Magalhães Pinheiro da 9<sup>a</sup>. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

**Número do processo:** 0173947-26.2018.8.06.0001

**Data:** domingo, 25 de novembro de 2018.

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
Tema -----	02
Quesito 1 -----	02
Quesito 2 -----	02
Quesito 3 -----	02
Quesito 4 -----	03
Quesito 5 -----	03
Quesito 6 -----	03
Quesito 7 -----	03 a 05
Quesito 8 -----	06
Conclusões -----	07
Bibliografia -----	08

## NOTA TÉCNICA

- 1) Tema:** Uso do Brentuximabe Vedotina (Adcetris) e do Plerixafor Mozobil no tratamento de um caso de Linfoma de Hodgkin refratário à terapia convencional em uma criança de 12 anos.

Esta nota técnica se destinará a responder os quesitos solicitados pela magistrada do caso. A seguir os quesitos e as respectivas respostas.

- 2) Quesito 1** - Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso?

O tratamento disponibilizado pelo SUS para o paciente desta ação é a quimioterapia. Particularmente, neste caso específico, a paciente já fora submetida a dois esquemas quimioterápicos distintos, com resposta insatisfatória a ambos e alta toxicidade constatada ao final do segundo ciclo do segundo esquema quimioterápico.

As opções terapêuticas disponibilizadas pelo SUS são bastante tóxicas, considerando a gravidade do quadro clínico atual da criança, e bem menos efetivas que a o tratamento proposto.

- 3) Quesito 2** - Os fármacos requeridos nesta ação se apresentam como indicados e eficientes para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Sim. O tratamento proposto com o Brentuximabe vedotina é bem mais eficaz e bem menos tóxico que a opção por uma terceira tentativa de quimioterapia. E pode, sim, ser ministrado de forma eficaz nesse caso específico. A terapia proposta tem o objetivo de preparar a paciente para um transplante de medula óssea.

- 4) Quesito 3** - Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Sim. A literatura médica demonstra a adequação da terapia proposta. Estes estudos estão especificados no quesito 7.

- 5) **Quesito 4** - Há possibilidade de contra-indicação para algum tipo de paciente?  
Ou: a medicação é contraindicada para o caso da autora?

Este medicamento não parece ser contraindicado para a paciente do caso em questão.

- 6) **Quesito 5** - Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Existem esquemas quimioterápicos alternativos disponibilizados pelo SUS, mas cuja toxicidade é bastante elevada e a possibilidade êxito bastante remota.

- 7) **Quesito 6** - As medicações requeridas neste processo são aprovadas pela ANVISA e estão incorporadas ao SUS?

Sim, as medicações propostas têm seu uso aprovado pela ANVISA, inclusive com a indicação específica para o caso em questão. Estas tecnologias, entretanto, ainda não foram apreciadas pela CONITEC no sentido de incorporá-las ao SUS.

- 8) **Quesito 7** - Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Sim, apesar disso, antes das observações adicionais, o conhecimento de alguns termos técnicos se farão necessários para uma melhor compreensão dos esclarecimentos que se seguem. São estes os termos:

**Resposta global (OR)** - OR é definida como a proporção de pacientes com redução do tamanho do tumor de um valor pré-definido e por um período de tempo mínimo. A duração da resposta é geralmente medida a partir do momento da resposta inicial até a progressão tumoral documentada.

**Remissão completa (RC)** - é o termo utilizado em Medicina para designar a fase da doença em que não há sinais de atividade dela, mas não é possível concluir pela cura.

**Transplante autólogo de medula óssea** - nesta técnica são utilizadas as próprias células tronco do paciente, que são tratadas com altas doses de radiação ou quimioterapia para garantir que não existam células cancerígenas.

**Transplante alogênico de medula óssea** – nesta técnica são utilizadas células tronco de um doador saudável.

**Doença refratária** - que não respondeu ao tratamento instituído.

**Doença recidivante** – se diz do reaparecimento de uma doença ou de um sintoma, após período de desaparecimento mais ou menos longo; recorrência.

A seguir, os esclarecimentos propriamente ditos:

O medicamento brentuximabe vedotina (BV) (Adcetris®) é um anticorpo anti-CD30 conjugado ao potente agente anti-microtúbulo monometil auristatina E.

Nos Estados Unidos e na Europa, o BV é aprovado para o tratamento de pacientes com Linfoma de Hodgkin após falência de transplante de medula óssea autólogo ou após falha de pelo menos dois regimes de quimioterapia prévios (linfoma refratário ou recidivante) em pacientes que não são candidatos ao transplante de medula óssea.

Um subconjunto de pacientes alcançou remissões sustentadas (porém não mantidas), mesmo na ausência de transplante, enquanto outros pacientes conseguiram prosseguir com transplante alogênico de medula óssea de intensidade reduzida<sup>1</sup>, o que parece ser a intenção do tratamento neste caso específico.

Uma meta-análise de seis estudos (302 pacientes) relatou uma taxa de 61% de resposta global (OR) e 38% de remissão completa (RC) para o agente único BV<sup>2</sup>. O BV também parece eficaz quando combinado com outros agentes quimioterápicos (por exemplo, BV mais bendamustina)<sup>3,4</sup>.

Os resultados de outros estudos informam:

- Um estudo multicêntrico de fase II relatou 75% de OR (com 34% RC) entre 102 pacientes com Linfoma de Hodgkin R/R (refratário ou recidivante) após transplante autólogo que receberam BV<sup>5,6,7</sup>. Para os 34% de pacientes que obtiveram RC, as taxas estimadas de cinco anos de sobrevida global e de sobrevida livre da doença foram 64% e 52%, respectivamente. Treze desses pacientes (do grupo de 38% de pacientes que alcançaram RC) permaneceram em remissão até o final do estudo, incluindo nove pacientes que permaneceram em remissão sustentada sem qualquer outra terapia antineoplásica ou transplante alogênico.

- Estudos de fase I / II que trataram pacientes com Linfoma de Hodgkin refratário ou recidivante com BV mais bendamustina relataram altas taxas de OR (93 e 78%) e RC (74 e 43%)<sup>3,4</sup>.

Quanto ao medicamento PLERIXAFOR MOZOBIL, este é um fármaco destinado a aumentar a captação de células da medula óssea com vistas à obtenção de material adequado para o transplante de medula óssea (terapia final e curativa proposta para a paciente). Estes fármacos são indicados para potencializar a mobilização de células estaminais hematopoiéticas para o sangue periférico, para colheita e subsequente transplante autólogo em doentes com linfoma em que a mobilização de células seja difícil.

9) **Quesito 8** - Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Sim, o fármaco requerido parece imprescindível para o sucesso da terapia definitiva planejada (transplante de medula óssea) para o caso em questão. As demais opções disponibilizadas pelo SUS, como terapia de terceira linha, apresentam elevada toxicidade e provável resposta terapêutica insatisfatória. A terapia proposta pode influenciar decisivamente (de forma positiva) no desfecho final do caso em questão.

## **10) Conclusões**

- A terapia proposta, ainda que dispendiosa, parece indicada de forma adequada à paciente do caso em questão.
- O SUS não oferece alternativas terapêuticas adequadas - para este caso específico - em virtude do estado bastante debilitado da paciente e também por se tratar de uma doença maligna (Linfoma de Hodgkin) recidivante e refratária às terapêuticas disponibilizadas atualmente pelo SUS.
- As terapias alternativas disponibilizadas pelo SUS (quimioterapia) possuem alto potencial de toxicidade e resposta terapêutica bastante limitada.
- A terapia proposta pelos médicos assistentes tem grande potencial de beneficiar a criança, com chances bastante razoáveis de propiciar um incremento relevante do seu tempo de sobrevivência e até mesmo de preparar a criança para a terapia definitiva proposta (o transplante de medula óssea) com chances bastante razoáveis de cura.
- Os custos da terapia proposta já foram disponibilizados pela defesa da paciente.

## 11) Bibliografia

1. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119:6379.
2. Chen R, Wang F, Zhang H, Chen B. Brentuximab vedotin for treatment of relapsed or refractory malignant lymphoma: results of a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:2277.
3. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018; 132:40.
4. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:257.
5. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128:1562.
6. 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* 2012; 30:2183.
7. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125:1236.