



NOTA TÉCNICA NÚMERO 308

Solicitante: Juíza Dra. Nadia Maria Frota
Pereira da 09ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0148439-
44.2019.8.06.0001
Data: 09/08/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	3-5
4. Evidências científicas-----	5
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	5-6
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	6
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	7
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	7
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	7
10. Custo da medicação-----	7
11. Conclusões-----	8-9
12. Referências-----	10



1. Tema

Trata-se de V.L.F.S brasileira, solteira, agricultora, CPF. 025.871.073-00, residente Fortaleza, - CE, com diagnóstico de Doença de Hodgkin Clássico - CID 10 C 81.2, (HODGKIN CLASSICO) refratária, já submetida a três tratamentos quimioterápicos e radioterapia prévios. A mesma solicita o fornecimento da medicação BRENTUXIMABE VEDOTIN na dose de 1.8MG/KG/DIA por 16 ciclos.

2. Considerações teóricas

Linfomas são cânceres que se desenvolvem pela malignização de células de defesa, os linfócitos, e seus precursores, e podem se desenvolver em qualquer local do sistema linfático. Esse sistema, composto pelos linfonodos, ou gânglios linfáticos, órgãos e vasos linfáticos, é parte importante do sistema imune por ser responsável pela produção e circulação de células de defesa. Histologicamente, os linfomas podem ser separados em linfomas de Hodgkin e linfomas não Hodgkin. Nos linfomas de Hodgkin identifica-se a presença de células de Reed-Sternberg nos linfonodos afetados. Essas células grandes e multinucleadas são um tipo de linfócito B malignizado e encontram-se envoltas em um infiltrado inflamatório característico. O linfoma de Hodgkin tem baixa prevalência, correspondendo a aproximadamente 1% de todas as neoplasias. Ocorre ligeiramente mais em homens do que em mulheres. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o Brasil, estimam-se 1.480 casos novos de linfoma de Hodgkin em homens e 1.050 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 1,43 casos novos a cada 100 mil homens, sendo a 14ª neoplasia mais frequente. Entre as mulheres, há um risco estimado de 0,96 para cada 100 mil, ocupando a 17ª posição. A doença pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum por volta dos 25 anos e por volta dos 80 anos. A Organização Mundial da Saúde divide os linfomas de Hodgkin em dois tipos: clássico e predominante nodular linfocitário. Esse último se difere do linfoma de Hodgkin clássico por apresentar escassez de células de Reed-Sternberg habituais e presença de células "pipoca", variantes das primeiras. No tipo clássico, que representa mais de 90% dos casos, as células de Reed-Sternberg apresentam receptores CD15 e CD30 em suas membranas, i.e., são CD15 e CD30 positivas; e não apresentam receptor CD45. Os linfomas de tipo predominante nodular linfocitário são CD15 e CD30 negativos e



CD45 positivo. O tipo clássico é dividido em quatro subtipos com características e prognósticos diferentes. Comumente, pacientes com subtipo de depleção linfocitária e de celularidade mista tem pior prognóstico que pacientes com subtipo esclerose nodulares, e pacientes com subtipo de predomínio linfocitário tem o melhor prognóstico. Vale ressaltar que, de maneira geral, o linfoma de Hodgkin é um câncer de bom prognóstico. Mais de 80% dos pacientes diagnosticados em estádios iniciais e mais de 65% dos pacientes diagnosticados em estádios avançados alcançam longas remissões com o tratamento de primeira linha com quimioterapia associada ou não a radioterapia. Entretanto, cerca de 10% a 15% dos pacientes em estádios precoces, e 20% a 35% daqueles em estádios avançados, progridem após o tratamento de primeira linha, necessitando de tratamento adicional, que consiste de quimioterapia em alta dose (de resgate ou salvamento), seguida por transplante autólogo de células-tronco, quando não há contraindicação para esse procedimento. Essa segunda linha de tratamento induz remissão em longo prazo para aproximadamente 50% dos pacientes. Pacientes que são refratários ou progridem após o transplante em até um ano tem mau prognóstico com tempo mediano de sobrevida de aproximadamente 1,2 ano. As definições de refratário e recidivado são as seguintes: Doença Refratária= Melhor resposta alcançada com a terapia anterior mais recente: doença estável ou progressiva, e a doença progrediu. Doença Recorrente/Recidivante= Melhor resposta alcançada com a terapia anterior: remissão completa ou parcial, e a doença progrediu.

3. **Eficácia do medicamento**

A eficácia e segurança do brentuximabe vedotina foram avaliadas 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 correspon-

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

dente 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 ≥ 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 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

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



de microtúbulos dentro da célula, induz a suspensão do ciclo celular e resulta na morte, por apoptose, da célula tumoral que expressa CD30 (TAKEDA, 2015).

4. Evidências científicas

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 publicado de 1 de janeiro de 2012 a 1 de julho de 2015, investigando BV em HL recidivado / refratário. Os dados foram extraídos e revisados por dois pesquisadores então analisados usando o software abrangente de meta-análise versão 3. Os resultados mostraram que 22 de 4048 registros rastreados preencheram os critérios de elegibilidade. 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. Pode-se concluir que na grande coorte publicada, a BV produziu altas respostas com 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.

5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Quanto à sua disponibilização, cabe esclarecer que, no SUS, não existe uma lista oficial de medicamentos antineoplásicos para dispensação, uma vez que o Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde não fornecem medicamentos para o tratamento do câncer de forma direta (por meio de programas). Para atender de forma integral e integrada aos pacientes portadores das neoplasias malignas (câncer), o Ministério da Saúde estruturou-se através de unidades de saúde referência UNACONs e CACONs, sendo estas as responsáveis pelo tratamento como um todo, incluindo a seleção e o fornecimento de medicamentos antineoplásicos e ainda daqueles utilizados em concomitância à quimioterapia, para o tratamento de náuseas, vômitos, dor, proteção do trato digestivo e outros indicados

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



para o manejo de eventuais complicações. Elucida-se que o fornecimento dos medicamentos oncológicos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (Apac-SIA) 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. A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas que são descritas independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Assim, os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes. Destaca-se que a autora está sendo assistida no Hospital Geral de Fortaleza, unidade de saúde habilitada em oncologia e vinculada ao SUS como UNACON. Dessa forma, é de responsabilidade da referida unidade garantir para a autora o atendimento integral preconizado pelo SUS para o tratamento de sua condição clínica. Por fim, afirma-se que não há programa, nas três esferas governamentais que venham atender às necessidades terapêuticas referentes ao fornecimento do medicamento pleiteado Brentuximabe Vedotina.

6. **Sobre a liberação pela ANVISA**

O medicamento Brentuximabe Vedotina possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com indicação clínica que consta em bula para o tratamento do quadro clínico que acomete a autora, conforme laudo médico.

7. **Sobre a incorporação pela CONITEC**

O brentuximabe vedotina foi incorporado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e mediante negociação de preço, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

8. **Do fornecimento da medicação pelo SUS**

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Brentuximabe Vedotina não está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não há programa, nas três esferas governamentais que venham atender às necessidades terapêuticas referentes ao fornecimento do medicamento pleiteado.

9. **Sobre a presença de Diretriz Clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público**

Não existem diretrizes instituídas pelo Ministério da Saúde que se adequem a situação clínica do paciente em questão.

10. **Custo da medicação**

MEDICAMENTO	CUSTO DO MEDICAMENTO PMGV	QUANTIDADE DO MEDICAMENTO	VALOR DO TRATAMENTO ANUAL
BRENTUXIMABE VEDOTINA	10,902,4	16 ciclos com intervalos de 21 dias	Não teve acesso ao peso

11. **Conclusões**

EM RESPOSTAS AOS QUESTIONAMENTOS

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;

Resposta: Não existe uma lista oficial de medicamentos antineoplásicos para dispensação, uma vez que o Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde não fornecem medicamentos para o tratamento do câncer de forma direta (por meio de programas). Para atender de forma integral e integrada aos

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



pacientes portadores das neoplasias malignas (câncer), o Ministério da Saúde estruturou-se através de unidades de saúde referência UNACONS e CACONS, sendo estas as responsáveis pelo tratamento como um todo, incluindo a seleção e o fornecimento de medicamentos antineoplásicos e ainda daqueles utilizados em concomitância à quimioterapia, para o tratamento de náuseas, vômitos, dor, proteção do trato digestivo e outros indicados para o manejo de eventuais complicações. O fornecimento dos medicamentos oncológicos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (Apac-SIA) 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. Cada instituição elabora seu protocolo conforme estudos clínicos científicos nacionais e internacionais.

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: Sim. Como a autora já foi submetida a vários tratamentos sem resposta prévia, estudos clínicos mostraram eficácia comprovada do medicamento solicitado, quando usado em Linfoma de Hodgkin recidivado /refratário.

C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Resposta: Sim

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?

Resposta: Esta contra indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos componentes do medicamento e no uso combinado com bleomicina devido à toxicidade pulmonar.

E) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: A paciente já fez uso de varias medicações quimioterápicas de acordo com o relatório médico sem apresentar resposta satisfatória. O uso da medicação solicitada, por ser uma droga especifica para a célula do tumor que acomete a autora,



possibilitaria maiores taxas de resposta e até a realização do transplante autólogo de medula óssea, aumentando a possibilidades de cura.

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: Tem aprovação na ANVISA, mas não está incorporada ao SUS.

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: Considerando não ter havido resposta com os tratamentos quimioterápicos prévios, a medicação requerida constitui-se uma boa opção terapêutica aumentando as possibilidades de sobrevida livre de doença e de sobrevida global da parte autora.

H) 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.

Resposta: Podemos afirmar que a medicação requerida é uma opção terapêutica onde se verificou aumento de sobrevida livre de doença e de sobrevida global quando usada na situação que acomete a parte autora.

12. Referências

1. Bula Adcetris aprovada pela ANVISA em 19/12/2016.
2. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2018
3. Brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Hodgkin CD30+ refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco. Novembro de 2018. CONITEC- Relatório de Recomendação. Ministério da Saúde.
4. Oak E, Bartlett NL. A safety evaluation of brentuximab vedotin for the treatment of Hodgkin lymphoma. Expert Opin Drug Saf. 2016 Jun; 15(6):875-82.



5. Gravanis I, Tzogani K, van Hennik P, de Graeff P, Schmitt P, Mueller-Berghaus J, Salmonson T, Gisselbrecht C, Laane E, Bergmann L, et al. The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist*. 2016 Jan; 21 (1):102-9.
6. Garciaz S, Coso D, Peyrade F, Fürst S, Duran S, Chetaille B, Brenot-Rossi I, Devillier R, Granata A, Blaise D, Bouabdallah R. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol*. 2014 Dec;32(4):187-91.
7. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Mohty M, Castagna L, Peggs KS, Blaise D, Afanasyev B, Diez-Martin JL, Sierra J, et al. Brentuximab vedotin prior to allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Br J Haematol*. 2018 Apr; 181 (1):86-96.
8. Mediwake H, Morris K, Curley C, Butler J, Kennedy G. Use of brentuximab vedotin as salvage therapy pre-allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory CD30 positive lympho-proliferative disorders: a single centre experience. *Intern Med J*. 2017 May; 47 (5):574-578.
9. Deng C, Pan B, O'Connor OA *Clin Cancer Res*. 2013 Jan 1;19(1):22-7. Brentuximab vedotin.