

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível de Poços de Caldas

**COMARCA:** Poços de Caldas

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0004716

**IDADE:** 36 anos

**Sexo:** Masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10 C81

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento BRENTUXIMABE VEDOTINA

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Resposta ao tratamento

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 26.409

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Postergo a apreciação do pedido liminar, por se tratar de medicamento de alto custo, a consulta Natjus. Para tanto, proceda a Secretaria do Juízo através do servidor habilitado consulta técnica NATJUS nos termos do Ofício Circular da Saúde nº 01/2023, com advertência sobre a prioridade de tratamento de câncer.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, data de 11/10/2023 trata-se de RJS, **34 anos, com diagnóstico após biopsia de mediastino anterior em 24/11/2021, de linfoma de alto grau, perfil imunohistoquímico linfoma de Hodgkin clássico, subtipo esclerose nodular em mediastino** (proliferação linfoide atípica nodular, com intensa esclerose de permeio). **Submetido a quimioterapia ABVD 6 ciclos** (dezembro 21 a maio de 22). **PET-CT de 24/08/2022 sinais de atividade neoplásica** mediastinal, linfonodal, infardiafragmática e extranodal óssea, **demonstrando recaída da doença. Recebeu quimioterapia DHAP 2 ciclos** em novembro de 2022. **PET-CT de 01/02/2023 com sinais de atividade neoplásica** residual em linfonodos paraórticos, lesões ósseas pré existentes com redução do tamanho e numero das lesões, desaparecimento de vários linfonodos infradiafragmáticos e de lesão mediastinal. Surgimento de linfonodos

infradiafragmáticos (pélvico) e de lesões óssea na bacia e coluna vertebral. Mielograma de 21/03/2023 normocelular para idade. Biópsia de medula óssea ausência de sinais de linfoma na amostra. **Tratamento com quimioterapia GDP 2 ciclos, sendo o primeiro deles incompleto. PET-CT de 27/07/2023, evidenciando grande aumento de sinais de atividade neoplásica linfonodal supra e infradiafragmática e ósseas, tanto em numero quanto em valores de SUVs, compatível com Deauville 5, progressão da doença. Necessita de brentuximabe Vedotin 1,8mg/kg EV, em 30 minutos a cada 3 semanas.**

**Linfomas são cânceres** que se desenvolvem pela malignização **dos linfócitos e seus precursores**. Podem ocorrer em qualquer local do sistema linfático: linfonodos, órgãos e vasos linfáticos e **se diferenciam histologicamente em** linfomas de Hodgkin (**LH**) e linfomas não Hodgkin (**LNH**). Os LH, caracterizam-se pela presença de células de Reed-Sternberg nos linfonodos afetados. Essas células são um tipo de **linfócito B malignizado** a partir do centro germinativo, que se apresentam de volume aumentado, **multinucleadas e envoltas em infiltrado inflamatório característico**.

**Pode apresentar em qualquer idade**, mas predomina uma distribuição bimodal com o **pico mais comum por volta dos 20-25 anos e outro a partir dos 50 com predomínio na faixa dos 80 anos**. Normalmente os pacientes **queixam-se de massa indolor cervical, ou de sintomas gerais como febre, sudorese noturna, perda ponderal são os mais frequentes. Prurido e fadiga também são observados**. Na maioria dos casos, **o LH se inicia com linfonomegalia progressiva na região supradiafragmática, particularmente nas regiões laterais do pescoço**. Inicialmente a massa tende a se localizar dentro de uma única área, mas com o passar do tempo se espalha pelas áreas contíguas, alcançando, nos estágios tardios disseminação hematogênica. Os locais comuns que podem estar **envolvidos incluem baço, fígado, pulmões e medula óssea**.

A Organização Mundial da Saúde divide os LH em **dois tipos: o clássico, tipo mais comum (90% dos casos) que apresenta 4 subtipos:** predomínio linfocitário, **esclerose nodular**, depleção linfocitária e de celularidade mista e não clássico tipo predominante nodular linfocitário, que apresenta escassez de células de Reed-Sternberg habituais com presença de variação dessas células, as células “pipoca”. Além dessa diferença, no **tipo clássico as células de Reed-Sternberg, são positivas para os receptores CD15 e CD30**, já que apresentam os mesmos em suas membranas, e não apresentam receptor CD45. As não clássicas são CD15 e CD30 negativos e CD45 positivos.

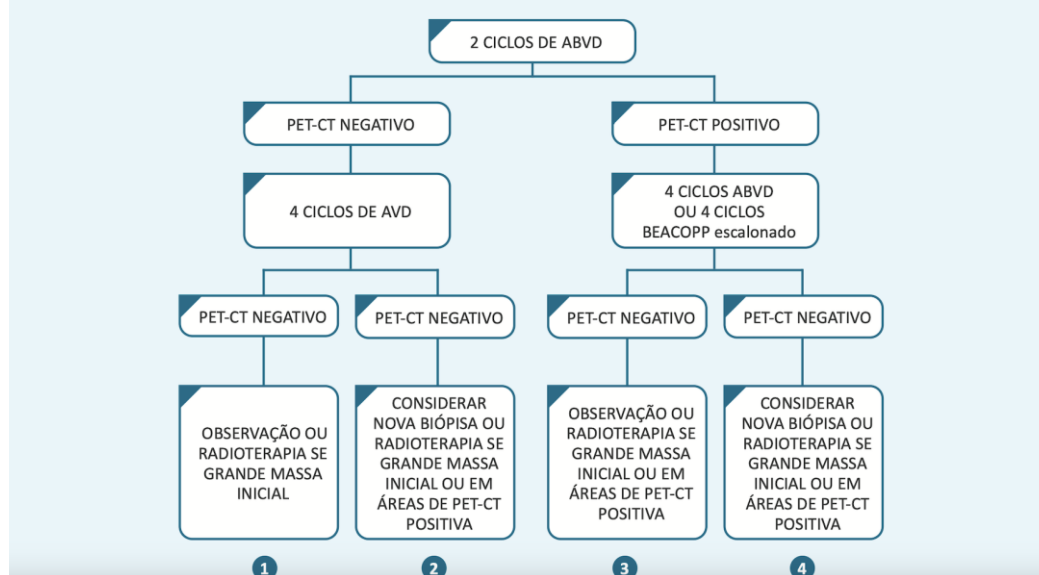
**O diagnóstico envolve hemograma, contagem de leucócitos, biópsia de linfonodo ou medula óssea** visando o achado das células de Reed-Sternberg e variantes, **tomografia computadorizada e PET-scan para determinar o estágio da doença e sua evolução. A presença de células Hodgkin e Reed-Sternberg nos achados histopatológicos e imuno-histoquímicos, é definidora de LH clássico.**

**Mais de 80% dos pacientes são diagnosticados em estádios iniciais e mais de 65% dos pacientes diagnosticados em estádios avançados alcançam longas remissões com o tratamento de primeira linha. Dependendo da fase da doença (inicial, intermediária ou avançada) e dos fatores prognósticos associados há variações sobre a dose, o número de ciclos de quimioterapia e da combinação de medicamentos prescritos. Nos dias atuais, a terapêutica do LH tem como alicerces principais a poliquimioterapia, radioterapia, anticorpos monoclonais e o transplante de células tronco hematopoiéticas (TACTH).O tratamento de primeira linha consiste na quimioterapia associada ou não a radioterapia. O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) inclui **ABVD** (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazine), **Stanford V** (doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, etoposido, vincristina, bleomicina e prednisona), **BEACOPP** (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona), **AVD** (doxorubicina,**

vimblastina e dacarbazina), também a radioterapia, e combinações desses no estadiamento I e II. No estadiamento III e IV esquemas de quimioterapia ABVD, Stanford V, BEACOPP com ou sem radioterapia, ou o brentuximabe vedotina em associação com o esquema AVD, assim como o SUS. O regime de ABVD tem sido recomendados como primeira escolha. Outros regimes com Stanford V ou BEACOPP usados com bons índices de resposta e redução da necessidade de radioterapia consolidava em campo envolvido, apresentam aumento da toxicidade e perda de vantagem de sobrevida. Ao final da quimioterapia um PET-CT orienta a necessidade de radioterapia naqueles que ainda apresentam massas localizadas. Mesmo assim, 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 de segunda linha, que consiste de quimioterapia de resgate ou salvamento em alta dose, seguida por TACTH com ou sem radioterapia, na ausência de contra-indicação para o transplante. A associação o brentuximabe vedotina e AVD deve ser realizado em 6 ciclos, estando indicada apenas para pacientes de categoria 2B ou categoria 2A, se o escore internacional de prognóstico for  $\geq 4$ , a bleomicina for contra-indicada, e sintoma de neuropatia não for conhecido., Essa segunda linha de tratamento induz remissão em longo prazo para aproximadamente 50% dos pacientes. Pacientes que são refratários ou progridem até 1 ano após o transplante, ou ainda aqueles inelegíveis ao transplante são submetidos a mais linhas de quimioterapia associada ou não a radioterapia, e/ou transplante alogênico de células-tronco ou apenas radioterapia se os dois a quimioterapia e o transplante forem contra-indicados. Se ainda assim o paciente tiver alto risco de recaída, o brentuximabe vedotina é uma opção (com período de tratamento de 1 ano) se a terapia de alta dose e TACTH, associados ou não à radioterapia falharam, ou se houve falha de ao menos duas a quimioterapia de multiagentes. Outro anticorpo monoclonal já tem seu uso proposto o

**nivolumabe para possível situação posterior:** recidiva ou progressão após terapia de alta dose, TACTH e brentuximabe vedotina pós-transplante. **Esses casos apresentam mau prognóstico com tempo mediano de sobrevivência de aproximadamente 1,2 ano.** A European Society for Medical Oncology (ESMO) refere que na maioria dos **pacientes com LH refratário ou recidivado**, o tratamento de escolha consiste em **quimioterapia de alta dose com ABVD e BEACOPP seguida de TACTH (nível I de evidência e grau A de recomendação)** e que nos **pacientes de alto risco há benefícios do TACTH consecutivos (nível III de evidência e grau B de recomendação)**. O tratamento pode ser consolidado com o uso do brentuximabe vedotina após quimioterapia de alta dose ou TACTH, para **pacientes com ao menos um fator de risco (como progressão primária da doença e recorrência precoce)**, sendo esse uso com nível II de

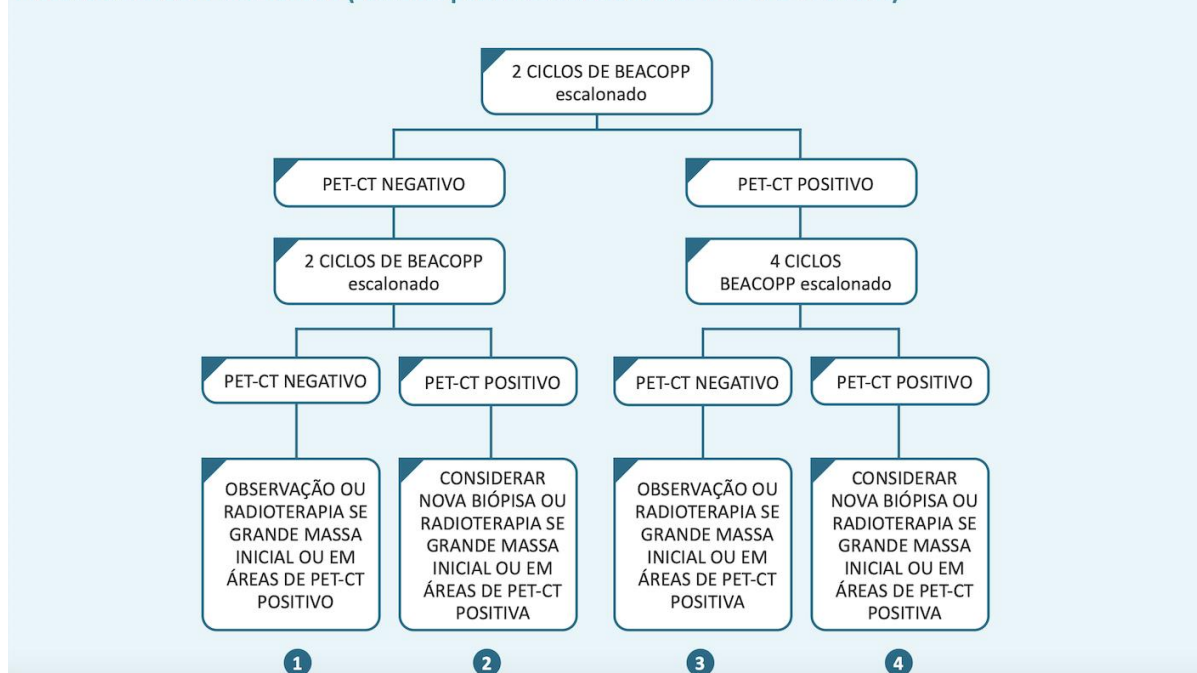
– Recomendação tratamento adaptado ao PET-CT para doença avançada em pacientes tratados inicialmente com Protocolo ABVD.



evidência e grau B de recomendação.

Após falha na última sequência terapêutica descrita, há indicação dos anticorpos monoclonais nivolumabe ou pembrolizumabe (nível III de evidência e B de recomendação). Ainda, com um nível de evidência comparativamente inferior (III) à outra indicação, pode-se recorrer ao brentuximabe vedotina como monoterapia antes da quimioterapia de

– Recomendação tratamento adaptado ao PET-CT para doença avançada em pacientes tratados inicialmente como Protocolo BEACOPP escalonado (somente pacientes selecionados: IPS  $\geq 4$  e  $< 60$  anos).



alta dose ou do transplante.

Recomenda-se **nova biópsia nos pacientes que apresentarem**, de acordo com os **Critérios de Deauville, um valor de 5 pontos (DV:5)**. Os pacientes que apresentarem biópsia positiva, devem ser tratados como doença refratária/recaída.

Todos pacientes com LH devem ser atendido e tratados em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia e minimamente naqueles com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o monitoramento laboratorial/acompanhamento. **Precisam ser acompanhados** quanto a história, exame físico e análise laboratorial regularmente a cada 3 meses no 1º ano após o tratamento, a cada 6 meses do 2º ao 4º ano e, posteriormente, anualmente. Geralmente o LH é um câncer de bom prognóstico. Nos estágios avançados a sobrevida é influenciada pelos seguintes fatores: estágio, idade, sexo, níveis de hemoglobina, albumina, glóbulos brancos e linfócitos. A cura é de 75% se houver até 2 desses fatores e de 55% quando há mais de 3 deles. Os subtipos clássico de depleção linfocitária e de celularidade mista apresentam

os piores prognósticos e o de predomínio linfocitário melhor prognóstico. **O prognóstico piora no idoso.** O tipo não clássico, o estágio inicial tem alto potencial de cura com a radioterapia e nos estágios avançados tem sobrevida longa, com repetidas recidivas após radioterapia.

**O brentuximabe vedotina é um Conjugado Anticorpo-Droga (CAD) composto por um anticorpo monoclonal dirigido para CD30** (imunoglobulina G1 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.** A atividade biológica de brentuximabe vedotina parece resultar da ligação do CAD ao CD30 na superfície celular que ao se movimentar para o lipossoma da célula, libera a monometil-auristatina E, que ao ligar 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. **Esse medicamento possui registro na ANVISA desde 2014 e está indicado para o tratamento de pacientes adultos com: LH CD30+ recidivado ou refratário após TACTH ou após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o TACTH ou a poliquimioterapia não for uma opção de tratamento; Linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) recidivado ou refratário; LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACTH. Sua ação nos LH foi demonstrada em estudo que apresentou taxa de resposta objetiva (remissão completa e resposta parcial) e global de 75% e 96%, respectivamente, após a mediana de 9 ciclos de tratamento, além de probabilidades de sobrevida global e livre de progressão foram de 41% e 22%, respectivamente em 5 anos.** Os estudos adicionais mostraram, no geral, superioridade de brentuximabe frente aos comparadores. **O CADTH e NICE recomendaram obrentuximabe para pacientes com recidiva após quimioterapia com altas doses e TACTH e para casos inelegíveis ao transplante. O PBAC**

**recomendou o medicamento apenas após TACTH.**

No Brasil, o SUS apresenta o Protocolo Clínico e diretrizes Terapêuticas do **que envolve tanto quimioterapia, radioterapia, transplantes de células-tronco tanto autólogo quanto alogênico e intercorrências para adultos, de acordo com estágio da doença.** O medicamento **brentuximabe vedotina, foi incorporado no âmbito do SUS, para o tratamento de pacientes adultos com LH refratário ou recidivado após TACTH, por meio da Portaria nº 12, de 11 de março de 2019, e também será fornecido por unidades de saúde credenciadas ao SUS e habilitadas em Oncologia (CACON e UNACON) seguindo o respectivo fluxo de medicamentos antineoplásicos, a partir da atualização do valor referente aos procedimentos de quimioterapia da Doença de Hodgkin.**

Conclusões: trata-se de **paciente de 34 anos com diagnóstico após biopsia de mediastino anterior em 2021, de linfoma de alto grau, perfil imunohistoquímico linfoma de Hodgkin clássico, subtipo esclerose nodular em mediastino. Submetido a quimioterapia ABVD 6 ciclos (dezembro 21 a maio de 22). PET-CT de 24/08/2022 sinais de atividade neoplásica mediastinal, linfonodal, infradiafragmática e extranodal óssea, demonstrando recaída da doença. Recebeu quimioterapia DHAP 2 ciclos em novembro de 2022. PET-CT de 01/02/2023 com sinais de atividade neoplásica. Surgimento de linfonodos infradiafragmáticos (pélvico) e de lesões óssea na bacia e coluna vertebral. Mielograma de 21/03/2023 normocelular para idade. Biópsia de medula óssea ausência de sinais de linfoma na amostra. Tratamento com quimioterapia GDP 2 ciclos. PET-CT de 27/07/2023, evidenciando grande aumento de sinais de atividade neoplásica linfonodal supra e infradiafragmática e ósseas, compatível com Deauville 5, progressão da doença. Necessita de brentuximabe Vedotin 1,8mg/kg EV, em 30 minutos a cada 3 semanas.**

**Os LH, são tumores do sistema imunológico de células B malignizadas chamadas de células de Reed-Sternberg envoltas em**

**infiltrado inflamatório característico. Pode ocorrer em qualquer idade, mas predomina uma distribuição bimodal com o pico mais comum por volta dos 20-25 anos e outro a partir dos 50 com predomínio na faixa dos 80 anos. Apresenta 2 tipos histológicos o clássico, que ocorre em 90% dos casos e não clássico. Geralmente tem bom prognóstico. Nos estágios avançados a sobrevida é influenciada pelo: estágio, idade, sexo, níveis de hemoglobina, albumina, glóbulos brancos e linfócitos. Seu tratamento envolve quimioterapia, radioterapia TACTH e uso de imunobiológicos, sendo de primeira linha a quimioterapia associada ou não a radioterapia. Em 10 a 35% dos casos a doença progride sendo necessário terapia de segunda linha com quimioterapia de resgate em alta dose, seguida por TACTH com ou sem radioterapia, com remissão da doença em 50% desses. Casos refratários ou que progridem até 1 ano após o transplante, ou inelegíveis ao transplante são submetidos a mais linhas de quimioterapia associada ou não a radioterapia, e/ou TACTH ou apenas radioterapia se os dois a quimioterapia e o transplante forem contra-indicados. Se ainda assim o paciente tiver alto risco de recaída, o brentuximabe vedotina é uma opção se a terapia de alta dose e TACTH, associados ou não à radioterapia falharam, ou se houve falha de ao menos duas quimioterapia de multiagentes.**

**O brentuximabe vedotina é um anticorpo monoclonal dirigido para CD30, que libera um agente antineoplásico, seletivamente em células tumorais que expressam CD30, resultando em morte celular por apoptose. Tem ação demonstrada nos LH com boa resposta objetiva e global além de probabilidades de sobrevida global 41% e livre de progressão de 22% em 5 anos. No Brasil, o SUS apresenta o Protocolo Clínico e diretrizes Terapêuticas do que envolve tanto quimioterapia, radioterapia, transplantes de células-tronco tanto autólogo quanto alogênico e intercorrências para adultos, de acordo com estágio da doença. O medicamento brentuximabe vedotina, foi incorporado no âmbito do SUS, para o tratamento de pacientes adultos com LH**

**refratário ou recidivado após TACTH, por meio da Portaria nº 12, de 11 de março de 2019, e também será fornecido por unidades de saúde credenciadas ao SUS e habilitadas em Oncologia (CACON e UNACON) seguindo o respectivo fluxo de medicamentos antineoplásicos, a partir da atualização do valor referente aos procedimentos de quimioterapia da Doença de Hodgkin.**

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Aprova Portaria SITEC 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 hematopoéticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. DOU. 2019; 49(1):34. Disponível em: [http://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/66747807/do1-2019-03-13-portaria-n-12-de-11-de-marco-de-2019-66747550](http://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/66747807/do1-2019-03-13-portaria-n-12-de-11-de-marco-de-2019-66747550).
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de recomendação novembro/2018. Brentuximabe Vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de hodgkin CD30+ refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco. Brasília, Novembro de 2018. 91p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio\\_Brentuximabe\\_Linfoma-Hodgkin\\_CP75\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Brentuximabe_Linfoma-Hodgkin_CP75_2018.pdf).
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório para Sociedade nº 131 de novembro/2018. Brentuximabe Vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de hodgkin CD30+ refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco. Brasília, Novembro de 2018. 5p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Temozolomida\\_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf).

4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Relatório de Recomendação nº 543. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto. Portaria conjunta no 24, de 29 de dezembro de 2020. Brasília, 2020. 69p. Disponível em: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2020/20201230\\_Relatorio\\_543\\_PCDT\\_Linfoma\\_de\\_Hodgkin.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2020/20201230_Relatorio_543_PCDT_Linfoma_de_Hodgkin.pdf).

5. Goldkuhle M, Dimaki M, Gartlehner G, Monsef I, Dahm P, Glossmann JP, Engert A, von Tresckow B, Skoetz N. Nivolumab for adults with Hodgkin's lymphoma (a rapid review using the software RobotReviewer). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2018, Issue 7. Art. No.: CD012556. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012556.pub2/epdf/full>.

**V – DATA:**

08/04/2024

NATJUS – TJMG