

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara Única

COMARCA: Caxambu

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0004606

IDADE: 54 anos

Sexo: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 C81.0

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Brentuximabe Vedotina 50 mg

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Sem este medicamento corre risco da doença retornar e posteriormente evoluir para o óbito.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 41.162

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

"Requisite-se parecer por meio do sistema e-Natjus acerca do medicamento pleiteado."

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de 21/09/2023, trata-se de JGP, 54 anos, diagnóstico de **linfoma Hodgkin clássico, celularidade mista, estágio IIIB**, diagnosticado em 07/2020. Realizou **quimioterapia 6 ciclos com esquema ABVD, evoluiu com doença refratária; 4 ciclos de ICE + RT aida com doença refratária; 2 ciclos de GOP apresentando doença refratária, 4 ciclos de DHAP obtendo resposta completa. Submetido a TMO autólogo em 09/2023, com resposta ? PETCT de 05/05/2021 resposta completa. Necessita urgente de Brentuximabe 64 frascos de 50mg, Sem este medicamento corre o risco da doença retornar e posteriormente evoluir para óbito. Teve negativa da Secretaria Municipal de Saúde de Caxambu sob alegação que este medicamento não faz parte dos Componentes Básicos, Especializados ou Estratégicos da Assistência Farmacêutica (CBAF, CEAF, CEASF).**

Linfomas são cânceres que se desenvolvem pela malignização dos **linfócitos e seus precursores**. Podem se desenvolver 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, com volume aumentado, **multinucleadas e envoltas em infiltrado inflamatório característico**. O linfoma não Hodgkin (**LNH**) **é uma forma de câncer do sangue, que surge no sistema linfático, acometendo estruturas linfonodais e extranodais**.

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**. Normalmente os pacientes queixam-se de massa indolor cervical, ou de sintomas gerais como febre, sudorese noturna, perda ponderal e prurido. 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.

A Organização Mundial da Saúde divide os LH em dois tipos: **o clássico, tipo mais comum (90% dos casos) que apresenta 4 subtipos LH**: 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, a 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. Os **LNH são divididos em 3 tipos, de acordo com o tipo de célula que atingem: linfomas de células B** (linfócitos B), **linfomas de células T** (linfócitos T) e **linfomas de células NK** (células natural killer ou exterminadoras naturais). **O LNH pode ser classificado em 4 estágios (I – IV) de acordo com o número de sítios envolvidos e a presença da doença acima ou abaixo do diafragma. Os de células B são os mais**

comuns, respondendo por 85% dos casos. Podem também ser classificados pela rapidez com que se disseminam em linfomas de baixo grau, grau intermediário e alto grau. O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), faz parte do grupo dos LNH de grau intermediário, sendo o mais comum entre os LNH agressivos. Caracteriza-se pela proliferação maligna de linfócitos encontrados em vários estágios durante o processo de maturação celular normal, formando um tumor de malignidade moderada a severa e com significativa heterogeneidade. É encontrado em locais extranodais nos estágios I ou II em 40% dos casos e 50% em estágio III ou IV.

O diagnóstico envolve hemograma, contagem de leucócitos, biópsia de linfonodo ou medula óssea visando o achado das células de Reed-Sternberg e variantes, imunohistoquímica em todos os casos de LNH, associado a pesquisa por FISH (ibridação in situ por Fluorescência) para MYC, BCL2 e BCL6 em todos os linfomas DGCB com perfil de centro germinativo, clinicamente agressivos, além de tomografia computadorizada e PET-scan para determinar o estágio da doença e sua evolução em qualquer caso de linfoma, devendo ser usado para orientar a necessidade de radioterapia naqueles que ainda apresentam massas localizadas.

Mais de 80% dos pacientes com LH são diagnosticados em estádios iniciais e mais de 65% dos pacientes diagnosticados em estádios avançados alcançam longas remissões com o tratamento de primeira linha. 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, vimblastina, 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 em associação com o esquema AVD. Outros regimes com Stanford V ou BEACOPP usados com bons índices de resposta e redução da necessidade de radioterapia consolidativa em campo envolvido, apresentam aumento da toxicidade e perda de vantagem de sobrevida. 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 transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) com ou sem radioterapia, na ausência de contra-indicação para o transplante. 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 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. 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 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 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 como monoterapia antes da quimioterapia de alta dose ou do transplante.**

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 é caracterizado por sobrevida longa, com repetidas recidivas após radioterapia.

O brentuximabe 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 libera um agente antineoplásico, seletivamente em células tumorais que expressam CD30, resultando em morte celular por apoptose.** A atividade biológica de brentuximabe 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 RC e resposta parcial e global de 75% e 96%, respectivamente, após a mediana de 9 ciclos de tratamento, além de probabilidades de SG 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 o medicamento para pacientes com recidiva após quimioterapia com altas doses e TACTH e para pacientes inelegíveis ao transplante. O PBAC recomendou o medicamento apenas após TACTH.

No Brasil, atualmente ainda não há Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicado pelo Ministério da Saúde para o LH e LNH. Contudo, em Março de 2019, a Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) tornou pública a decisão de incorporar o medicamento brentuximabe vedotina, no âmbito do SUS, para o tratamento de pacientes adultos com LH refratário ou recidivado após TACTH, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e mediante negociação de preço. Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de 180 dias.

Conclusões: trata-se de paciente 54 anos, diagnóstico de linfoma Hodgkin clássico, celularidade mista, estágio IIIB, diagnosticado em 07/2020. Realizou quimioterapia 6 ciclos com esquema ABVD, evoluiu com doença refratária; 4 ciclos de ICE + RT aida com doença refratária; 2 ciclos de GOP apresentando doença refratária, 4 ciclos de DHAP obtendo resposta completa. Submetido a TMO autólogo em 09/2023, com resposta ? PETCT de 05/05/2021 resposta completa. Necessita urgente de Brentuximabe 64 frascos de 50mg, Sem este medicamento corre o risco da doença retornar e posteriormente evoluir para óbito.

Negativa da Secretaria Municipal de Saúde de Caxambu sob alegação que este medicamento não faz parte dos CBAF, CEAF, CEASF.

Os Linfomas são tumores derivados da malignização dos linfócitos e seus precursores. Podem se desenvolver em qualquer local do sistema linfático: linfonodos, órgãos e vasos linfáticos e se diferenciam histologicamente em LH e 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, com volume aumentado, multinucleadas e envoltas em infiltrado inflamatório característico.

Os LH, 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 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 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.

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. O prognóstico piora no idoso. O tipo não clássico, o estágio inicial tem alto potencial de cura com a radioterapia e nos estágios avançados é caracterizado por sobrevida longa, com repetidas recidivas após radioterapia.

O brentuximabe é um CAD composto por um anticorpo monoclonal dirigido para CD30 que está ligado covalentemente ao agente anti microtúbulo monometil auristatina E, que leva morte celular por apoptose. 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; 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 RC e resposta parcial e global de 75% e 96%, respectivamente, após a mediana de 9 ciclos de tratamento, além de probabilidades de SG 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 o medicamento para pacientes com recidiva após quimioterapia com altas doses e TACTH e para pacientes inelegíveis ao transplante. O PBAC recomendou o medicamento apenas após TACTH.

No Brasil, atualmente ainda não há Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicado pelo Ministério da Saúde para o LH e LNH. No Brasil o medicamento brentuximabe, foi incorporado a lista do SUS em Março de 2019, conforme decisão SCTIE, para o tratamento de pacientes adultos com LH refratário ou recidivado após TACTH, mediante negociação de preço.

Vale ressaltar que a despeito do medicamento está incorporado ao SUS desde 2019 e poder ser usado no LH, conforme o relatório do SCTIE, as indicações não condizem com a requisição em tela

refratariedade e recidiva após TACTH, já que não há descrição da evolução da doença por TACTH e nem o risco da doença.

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.
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.
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.
4. 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>.

[CD 012556.pub2/epdf/full](#).

V – DATA:

12/09/2024

NATJUS – TJMG