



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50074974120198130433

SECRETARIA: 2ª vara empresarial

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: M. D. S. N.

IDADE: desconhecida

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos: Brentuximabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 82

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento de Linfoma de Hodgkin Clássico
Esclerose Nodular Estágio IV

REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR: CRM 22.982

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2019.0001330

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Informações sobre o medicamento
BRENTUXIMABE, no prazo de 03 (três) dias.

III- CONSIDERAÇÕES:

Conforme relatório médico datado de 22/05/2019, trata-se de MDSN, **idade desconhecida, com diagnóstico de neoplasia maligna linfoma de Hodgkin refratário estágio IV B, tratado em 2013, com primeira linha de quimioterapia com ABVD, mas apresentou progressão da doença, sendo iniciado segunda linha de quimioterapia DHAP, realizado 4 ciclos, porém apresentando recaída da doença. Em 2016, terceira linha quimioterapia com GDP sem resposta tentado quarta linha de quimioterapia com ILE.** Assim



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

evoluiu sem resposta ao tratamento, após tentativa com todas as alternativas disponíveis no SUS. Necessita do medicamento incorporado ao SUS e não disponibilizado ainda, **Brentuximabe 80mg de 21 em 21 dias, 16 ciclos.**

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, que se apresentam de volume aumentado, **multinucleadas e 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**. 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:** 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.

O diagnóstico envolve hemograma, contagem de leucócitos, biópsia



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

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.

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. 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 vedotina em associação com o esquema AVD**. A associação **o brentuximabe vedotina e AVD** devendo ser realizado em 6 ciclos, é indicada apenas para pacientes de categoria 2B ou categoria 2A, se o escore internacional de prognóstico for ≥ 4 , a bleomicina for contra-indicada, e sintoma de neuropatia não for conhecido. 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 consolidativa 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**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

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 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 sobrevida 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 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

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 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 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 monometilauristatina 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**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

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 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. Contudo, existem procedimentos registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Meios Auxiliares de Locomoção (OPM) do Sistema Único de Saúde (SUS) (SIGTAP), envolvendo tanto quimioterapia, radioterapia, transplantes de células-tronco tanto autólogo quanto alogênico e intercorrências para adultos, autorizados para o tratamento do LH. 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 linfoma de Hodgkin 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 cento e oitenta dias.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Conclusões: trata-se de paciente de **25 anos, com linfoma de Hodgkin,** desde **2013, tratado com terapia padrão** inicialmente com **resposta completa e recidiva agressiva em 2017,** e **grave intolerância auditiva ao tratamento padrão, sendo necessário terapia de segunda linha, com remissão parcial.** Submetida em **2018 a TACTH** permanecendo **doença residual em tórax, tratada com radioterapia em campo envolvido, com boa resposta.** Evoluindo bem, mas o novo **controle de abril de 2019** mostrou **recidiva em linfonodos axilares,** principalmente a direita. **Necessita de tratamento urgente com Brentuximabe para controle da recidiva e progressão da doença.**

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 transplante alogênico de células-tronco ou apenas radioterapia se os dois a quimioterapia e o transplante forem contraindicados. Se ainda assim o **paciente tiver alto risco de recaída, o**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

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.

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. Indicado para ser incorporado ao SUS em março de 2019 para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após TACTH, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e mediante negociação de preço.

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/>



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

[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.CD012556.pub2/epdf/full>.

V – DATA:

05/08/2019

NATJUS - TJMG