

Data: 20/03/2017

NT – 10/2017

Solicitante: Juíza de Direito Cláudia Aparecida Coimbra Alves

Número do processo: 5118605-46.2016.8.13.0024

Autor: O.S.M.J.

Ré: Unimed-BH

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TEMA: Brentuximabe em linfoma não-Hodgkin - enteropatia associada ao linfoma de células “T”

Sumário

1.Demanda	2
2.Contexto	7
3.Pergunta estruturada	8
4.Descrição da tecnologia solicitada	8
5.Revisão da literatura.....	10
6.Considerações	14
7.Conclusão	15
Referências	15

1.Demanda



PODER JUDICIÁRIO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

GABINETE DA JUÍZA DA DÉCIMA PRIMEIRA VARA CÍVEL
Comarca de Belo Horizonte - Fórum Lafayette
Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar - Barro Preto - Belo Horizonte - MG

OFÍCIO

PROCESSO Nº 5118605-46.2016.8.13.0024
CLASSE: PROCEDIMENTO COMUM (7)
ASSUNTO: [Planos de Saúde, Práticas Abusivas]
AUTOR:
RÉU: UNIMED BH

Belo Horizonte, 07 de fevereiro de 2017

Senhor(a) Diretor(a)

Nos autos da Ação de PROCEDIMENTO COMUM que tramita nesta 11ª Vara Cível sob nº 5118605-46.2016.8.13.0024, SOLICITO a V. S.ª que, no prazo de 05 (cinco) dias, apresente a este juízo parecer técnico, baseado em estudos científicos, sobre a eficácia e os riscos do tratamento experimental com a utilização do medicamento *bretuximabe vedotin*, Adcertis para tratamento do linfoma NÃO Hodgkin de Célula T.

Atenciosamente,

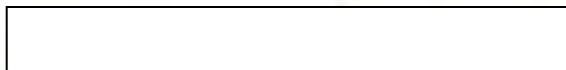
Cláudia Aparecida Coimbra Alves
Juíza de Direito

Ilmo(a) Sr(a) Diretor(a)
NATS – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da UFMG
Hospital das Clínicas – UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 123
30.140-060 – Belo Horizonte / MG

Relatórios Médicos



- . Hematologia
- . Oncologia
- . Hematologia Pediátrica
- . Transplante de Medula Óssea
- . Nutrição



24/10/2016 10:58:54

RELATÓRIO MÉDICO

O PACIENTE [REDACTED] 7 ANOS, TEM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE CÉLULAS T INTESTINAL E DOENÇA CELÍACA. APRESENTOU QUADRO DE OBSTRUÇÃO INTESTINAL POR DUAS OCASIÕES, SENDO LEVADO À CIRURGIA DE URGÊNCIA DEVIDO À AGRESSIVIDADE DO TUMOR. NÃO É CANDIDATO A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, JÁ AVALIADO EM 02 SERVIÇOS DE HEMATOLOGIA E TRANSPLANTE. FEZ USO DO BRENTUXIMABE EM OUTRA INSTITUIÇÃO POR DOIS CICLOS E MAIS OUTROS DOIS CICLOS NO NÚCLEO DE HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA. O PET-CT DE 06/10/16 DEMONSTROU UMA REDUÇÃO SIGNIFICATIVA DA MASSA LINFONODAL ADERIDA À PAREDE DA ALÇA JEJUNAL INDICANDO BOA RESPOSTA AO TRATAMENTO. POR ESSE MOTIVO, ESSE PACIENTE DEVE PROSSEGUIR O TRATAMENTO E SER REESTADIADO EM TRÊS MESES.

ATT,

Dr(a) Ana Carolina G. de Castro
Oncologia
UFMG 25/10/16

Ana Carolina Guimarães de Castro - CRM 35043

Belo Horizonte, 26 de julho de 2016.

RELATÓRIO MÉDICO

O paciente [REDACTED] é portador de um Linfoma Não-Hodgkin de Células T intestinal, com imunexpressão positiva para CD-30 nas células neoplásicas, CID 83, várias metástases com diagnóstico confirmado por biópsia em 2011, associado com enteropatia - DOENÇA CELÍACA. A partir do diagnóstico o paciente se submeteu a cirurgia para ressecção de parte do intestino delgado, devido à obstrução intestinal ocasionada pelo tumor. Foi em seguida tratado com quimioterapia -, 06 ciclos de esquema CHOP, de agosto 2011 até janeiro de 2012. Obteve resposta ao tratamento e manteve controle regularmente.

Em Junho de 2015, teve recidiva do tumor, que se apresentou com uma massa no mesentério, sendo então novamente submetido a um tratamento cirúrgico devido a abdome agudo obstrutivo devido à presença extensa do tumor. Foi então novamente submetido à quimioterapia, desta vez com o esquema GEMOX (GENCITABINA E OXALIPLATINA), DE 20/01/2016 até 28/04/2016.

Devido à nova progressão tumoral foi novamente submetido a uma cirurgia de descompressão em 31/05/2016. O laudo anatomopatológico e imunohistoquímico conformou novamente a presença de linfoma de células T CD-30 positivo. Por isso, por se tratar de um linfoma agressivo e já refratário a 2 linhas de quimioterapia, foi indicado de acordo com a Literatura o tratamento com BRENTUXIMABE, pois trata-se no momento da última alternativa para o tipo de Linfoma Não Hodgkin de Células T, com imunexpressão positiva para CD-30 nas células neoplásicas, pois a quimioterapia convencional não se mostra

mais eficiente, portanto sendo o BRENTUXIMABE a alternativa potencialmente efetiva de tratamento

O medicamento é apresentado em frascos de 50 mg, e a dosagem utilizada será de 3 (três) frascos a cada três semanas, uso contínuo.

Cumprir informar que o paciente necessita do uso do quimioterápico BRENTUXIMABE por tempo indeterminado, ou seja, enquanto for necessário ao tratamento.

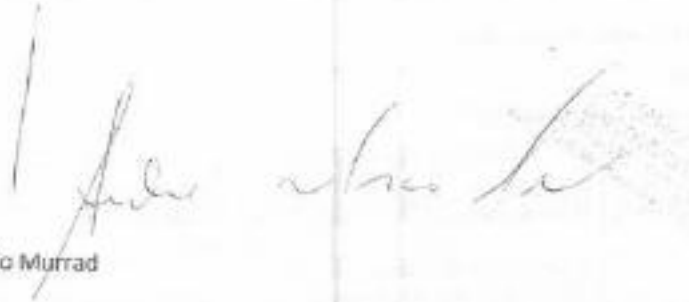
Este medicamento, BRENTUXIMABE®, apresenta baixa toxicidade e é eficaz no tratamento de pacientes que apresentam o referido quadro clínico, não podendo ser suspenso ou até mesmo interrompido face ao risco que tal conduta pode acarretar.

Imperioso informar que não há, até o presente momento, NÃO EXISTE nenhum outro tratamento eficaz para conter o tumor no caso do paciente e, ainda, este medicamento NÃO apresenta similar que possa ser substituído.

Há indicação para o tratamento deste caso específico e o BRENTUXIMAB® é aprovado pela ANVISA.

Este tratamento é o ÚNICO que pode ajudar a paciente neste momento.

Atenciosamente,



Dr. André Marcio Murrad

01/02/2017 09:08.23

RELATÓRIO MÉDICO

O PACIENTE [REDACTED] 77 ANOS, TEM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NH INTESTINAL DE CÉLULAS T ASSOCIADO À DOENÇA CELÍACA. PASSADO DE CIRURGIAS DEVIDO A OBSTRUÇÃO INTESTINAL PELO LINFOMA E PROGRESSÃO DE DOENÇA EM VIGÊNCIA DO USO DE QUIMIOTERAPIA SISTÊMICA. INICIOU O BRENTUXIMABE EM 21/09/16, DESDE ENTÃO, HOVE MELHORA CLÍNICA E GANHO PONDERAL. REALIZOU EXAMES DE IMAGEM EM NOVEMBRO DE 2016 E A TOMOGRAFIA EVIDÊNCIOU ÓTIMA RESPOSTA AO TRATAMENTO EMPREGADO E SINAIS DE MICROPERFURAÇÃO INTESTINAL. OPTADO POR TRATAMENTO CONSERVADOR COM ANTIBIOTICOTERAPIA A NÍVEL HOSPITALAR E O PACIENTE APRESENTOU MELHORA CLÍNICA E LABORATORIAL. ÚLTIMO CICLO REALIZADO EM 26/01/17 QUANDO FOI SOLICITADO UM PET-CT PARA VERIFICAR A NÍVEL DOS EXAMES DE IMAGEM A RESPOSTA TERAPÉUTICA DO TRATAMENTO (O CONTROLE DE IMAGEM É TRIMESTRAL). ESTÁ APRESENTANDO UM BENEFÍCIO CLÍNICO COM A MEDICAÇÃO. ESTÁ INDICADO MANTÊ-LA ATÉ O RESULTADO DO PET-CT. EM CASO DE RESPOSTA FAVORÁVEL NESTE EXAME, SERÁ MANTIDO O TRATAMENTO POR MAIS TRÊS MESES COM PROGRAMAÇÃO DE REAVALIAÇÃO A SEGUIR.

ATENCIOSAMENTE,

Ana Carolina Guimarães de Castro CRM 38143

Ana Carolina G. de Castro
Dra. P. Carolina G. de Castro
Hematologista
R. João José

2.Contexto

Breve histórico (retirado dos autos):

- ✓ 2011 – Diagnóstico
- ✓ 08/2011 até 01/2012 – seis ciclos de Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina (Oncovin), Prednisona (CHOP)
- ✓ Até final de 2014 – doença estável
- ✓ Junho/2015 – recidiva com abdome agudo obstrutivo – ressecção total de intestino delgado
- ✓ 20/01/2016 até 28/04/2016 - quimioterapia com gemzar + oxaliplatina (GEMOX) – **2ª linha**
- ✓ Junho de 2016 – imunohistoquímica de delgado/jejuno – LINFOMA NÃO-HODGKIN DE CÉLULAS “T”, com imunoexpressão positiva para CD-30
- ✓ Paciente, fraco, anêmico, com perda da memória, em função da doença.

SOBRE A DOENÇA e PROGNÓSTICO

A enteropatia associada ao linfoma de células “T”, do inglês, *Enteropathy associated T cell lymphoma (EATL)*, é um tipo de linfoma que tem origem no trato gastrointestinal e está altamente associada à doença celíaca (enteropatia sensível ao glúten).¹

Trata-se de um tumor raro, responsável por menos de 5% de todos os linfomas gastrointestinais e menos de 1% de todos os linfomas não-Hodgkin. É mais comum em adultos de áreas geográficas com alta incidência de doença celíaca, tais como parte ocidental da Irlanda, Itália, França e norte da Europa. Nos países baixos, por exemplo, a incidência de EATL é de aproximadamente 0,10 para cada 100.000 pessoas/ano. A idade média de diagnóstico varia entre 60 a 65 anos, e cerca de 55% a 65% dos casos são diagnosticados em homens. ¹

A EATL é um linfoma agressivo associado a um péssimo prognóstico e a maioria dos pacientes morre por causa de complicações como múltiplas perfurações intestinais, devido a úlceras malignas refratárias. ¹

Uma série internacional de 62 pacientes com EATL e seguimento médio de 10,5 meses, apresentou sobrevida global (SG) de 10 meses e sobrevida livre de progressão (SLP) de seis meses.² As taxas de SG e SLP com cinco anos são de 20% e 4%, respectivamente.¹

3. Pergunta estruturada

P – Paciente de 77 anos, masculino, com linfoma de células “T” intestinal, e quadro obstrutivo por duas vezes, politratado e com recidiva da doença

I – Brentuximabe

C – Melhores cuidados suportivos

D – Sobrevida, qualidade de vida

4. Descrição da tecnologia solicitada

BRENTUXIMABE VEDOTINA

(Adcetris®)

Apresentação: FA com pó liofilizado contendo 50 mg.

Classificação terapêutica: conjugado anticorpo-fármaco/anti-CD30.

Mecanismo de ação: brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco (CAF) direcionado ao CD30 que consiste de três componentes: o anticorpo quimérico IgG1 cAC10, específico para o antígeno humano CD30; o inibidor de microtúbulos MMAE e um ligante de protease clivável, que liga covalentemente MMAE ao cAC10. A atividade antineoplásica do brentuximabe vedotina é presumivelmente devida à ligação do CAF às células que expressam CD30, seguida pela internalização do complexo CAF-CD30 e a liberação do MMAE via clivagem

proteolítica. MMAE liga-se à tubulina, interrompendo a rede de microtúbulos, o que levar à apoptose e à parada do ciclo celular.

Indicação de bula

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém:

Brentuximabe vedotina 50 mg

Excipientes: trealose di-hidratada, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico monoidratado e polissorbato 80

INDICAÇÕES

ADCETRIS® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivado ou refratário:

- Após transplante autólogo de células-tronco (TACT) ou
- Após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o TACT ou poliquimioterapia não for uma opção de tratamento.

ADCETRIS® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) recidivado ou refratário.

5. Revisão da literatura

Bases	Termos (estratégia de busca)	Resultados	Estudos Selecionados
Sumário <i>point-of-care uptodate</i>	<i>relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma</i> <i>enteropathy-associated T cell lymphoma</i>	2	2
MEDLINE (via PubMed): www.ncbi.nlm.nih.gov	"enteropathy-associated T cell lymphoma"[All Fields] AND brentuximab[All Fields]	3	3

Referências enviadas pela médica solicitante:

1 - ***ECHELON-2: A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas (ECHELON-2).***^a

Trata-se de em ensaio clínico fase III, EM ANDAMENTO, que não está mais recrutando pacientes, entretanto, não foi concluído. O desfecho primário procurado é SLP e não SG. Ainda não foram divulgados resultados sobre este estudo, com data estimada para término em dezembro de 2019.

^a <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01777152>
Acesso em 20/03/2017



A Phase III Study of Brentuximab Vedotin plus CHP versus CHOP Therapy for Patients with Previously Untreated CD30-Positive Peripheral T-Cell Lymphoma

Full Title

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin and CHP (A+CHP) Versus CHOP in the Frontline Treatment of Patients with CD30-positive Mature T-cell Lymphomas

Purpose

Brentuximab vedotin is approved in the United States for the treatment of systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and Hodgkin lymphoma. In this study, researchers are evaluating its effectiveness for treating newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma (PTCL) when it is given in combination with three standard chemotherapy drugs.

The most common initial treatment for PTCL is CHOP, a combination of the drugs cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine (Oncovin), and prednisone. Patients in this study will be randomly assigned to receive CHOP, or brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, and prednisone (CHP).

Brentuximab has two parts: one (an antibody) that attaches to a protein on the surface of cancer cells called CD30, and another (an anticancer drug called monomethyl auristatin E) that kills the cancer. Patients in this study must have PTCL that contains the CD30 protein.

Eligibility

To be eligible for this study, patients must meet several criteria, including but not limited to the following:

- Patients must have previously untreated PTCL that contains the CD30 protein.
- Patients should be able to be ambulatory for more than half of their normal waking hours.
- This study is open to patients age 18 and older.

For more information about this study and to inquire about eligibility, please contact **Dr. Steven M. Horwitz** at 212-639-3045.

Protocol

13-055

Phase

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01911395>

1/2

14292010 - A Phase III Study of Brentuximab Vedotin plus CHOP versus CHOP Therapy for Patients with Previously Untreated CD20-Positive Peripheral T-Cell...

III

Investigator

Steven M. Horwitz

Co-Investigators

Alison J. Moskowitz

Diseases

Lymphoma - Non-Hodgkin's Lymphoma

Locations

Memorial Hospital

Memorial Sloan Kettering Commack

Memorial Sloan Kettering Basking Ridge

Memorial Sloan Kettering Rockville Centre

Memorial Sloan Kettering Sleepy Hollow

ClinicalTrials.gov

Visit ClinicalTrials.gov for full clinical trial description

2 – Guia de Protocolos e Medicamentos para tratamento em Oncologia e Hematologia do hospital israelita Albert Einstein (referido no processo em sua íntegra).

Na página 573/872 do processo na íntegra enviado via CD, que trata sobre o tratamento de Linfoma de células “T” periférico **não foi sequer mencionado o uso do brentuximabe.**

Referências da busca NATS da literatura:

1 – Segundo o **sumário *point-of-care uptodate***, infelizmente, a maioria dos pacientes que se submetem ao tratamento de linfoma periférico de células “T”, (*peripheral T cell lymphoma – PTCL*), não alcançam a remissão ou irão recidivar. Há uma escassez de dados na literatura científica sobre o tratamento desses pacientes. Pode ser oferecido a estes pacientes transplante alogênico de medula óssea (TMO). Aos pacientes que não são candidatos ao transplante, aos que não respondem à segunda linha de esquema quimioterápico ou aos que apresentam recidiva após transplante, o **tratamento é geralmente paliativo**. Os dados da literatura suportam que a maioria

dos tratamentos são limitados. A melhor terapia para PTCL refratário ou recidivado para estes pacientes seria, se possível, entrarem como participantes em estudos clínicos.³

2 – Busca na base de dados científica PubMed

A busca livre, sem limites de tempo, ou tipo de publicação, retornou somente TRÊS referências, descritas a seguir:

- ***Enteropathy-associated T-cell lymphoma: improving treatment strategies.*** Trata-se de estudo de revisão narrativa, que relata que, infelizmente, o prognóstico de EATL permanece ruim; 5 anos de sobrevida varia de 8% a 60% dependendo da elegibilidade para receber etapas adicionais da terapia. Novas estratégias de tratamento são urgentemente necessárias para um melhor prognóstico desta complicação letal da doença celíaca.⁴
- ***Brentuximab in the treatment of CD30-positive enteropathy-associated T-cell lymphoma.*** Trata-se de estudo relato de caso sobre linfoma de células T associado à enteropatia (EATL), que é um linfoma agressivo raro que confere um mau prognóstico com as estratégias de tratamento atuais. Dada a raridade desta doença, os ensaios prospectivos randomizados são limitados e, portanto, uma estratégia de tratamento padrão validada está faltando. Este relato apresenta o curso da doença de um paciente com EATL que foi tratado com brentuximabe vedotina de agente único, um anticorpo conjugado anti-CD30.⁵
- ***Peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and treatment options. Proceedings from a live roundtable, August 17, 2011, Kauai, Hawaii.*** Trata-se de estudo de revisão narrativa. O diagnóstico preciso é necessário para permitir um tratamento adequado, como exemplificado por pacientes com linfoma anaplásico de células grandes que expressam altos níveis de CD30, que têm altas taxas de resposta ao brentuximabe vedotina. Os doentes com linfoma periférico de células T devem ser inscritos em ensaios clínicos sempre

que possível. Novos medicamentos devem ser incorporados em terapias em ensaios clínicos bem concebidos para desenvolver dados adequados de segurança e eficácia.⁶

6. Considerações

Considerando:

- ✓ Não existem estudos na literatura científica que comprovem que o brentuximabe aumenta a sobrevida ou melhora a qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin de células “T” intestinal politratado e recidivado;
- ✓ O primeiro estudo enviado pela médica solicitante está em fase de andamento, não chegou a nenhuma conclusão, não tem como objetivo principal verificar sobrevida global (desfecho clínico relevante para o paciente) e sim sobrevida livre de progressão - tempo desde a distribuição aleatória dos pacientes nos grupos do estudo, até que ocorra progressão da doença ou morte (desfecho substituto sem relevância para o paciente) - e o término do estudo ainda está previsto para dezembro de 2019;
- ✓ O segundo estudo enviado pela médica solicitante é um *guideline* (protocolo), considerado como um dos mais baixos níveis de evidência científica (vide anexo 1 - pirâmide das evidências), e que nem sequer foi mencionado o uso do Brentuximabe como opção de tratamento;
- ✓ O quadro clínico deteriorado do paciente (informado nos autos);
- ✓ O avançado estágio da doença, em paciente que não respondeu ao tratamento cirúrgico e nem a duas linhas de tratamento quimioterápico;
- ✓ Que a droga é *off-label* (sem indicação de bula) para ANVISA;
- ✓ Que não há descrito nenhuma referência aos cuidados paliativos necessários para o paciente.

7. Conclusão

O NATS não recomenda, pois não há nenhum respaldo da literatura científica o uso de brentuximabe em paciente com linfoma de células “T” intestinal, estando configurado o caráter experimental do tratamento.

Enfatizamos aqui a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado paliativo, com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis com tratamento quimioterápico equivocado.

Referências

1. Freedman AS, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of enteropathy-associated T cell lymphoma. *uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Feb 2017 | This Top last Updat Oct 28, 2016*. 2017.
2. Delabie J, Holte H, Vose JM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood*. 2011;118(1):148–155. doi:10.1182/blood-2011-02-335216.
3. Jacobsen E, Freedman AS. Treatment of relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma. *uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Feb 2017 | This Top last Updat Mar 17, 2016*. 2017.
4. Nijeboer P, Malamut G, Mulder CJ, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: improving treatment strategies. *Dig Dis*. 2015;33(2):231–235. doi:10.1159/000369542.
5. Khalaf WF, Caldwell ME, Reddy N. Brentuximab in the treatment of CD30-positive enteropathy-associated T-cell lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(2):137–40; quiz 140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411380>.
6. Cheson BD, Horwitz SM, Weisenburger DD. Peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and treatment options. Proceedings from a live roundtable, August 17, 2011, Kauai, Hawaii. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011;9(11 Suppl 26):1-14-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22362328>.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al