

Data: 18/08/2017

NT – 41/2017

Solicitante: Juiz Dr. Carlos José Cordeiro

2ª Vara Cível da Comarca de Uberlândia

Número do processo: 5018801-74.2017.8.13.0702

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Ré: Unimed Uberlândia – Cooperativa Regional de Trabalho Médico Ltda

TEMA: Bretuximabe Vedotin no tratamento do Linfoma não-Hodgkin de células T periféricas, recidivante.

Sumário

1.Demanda	2
2.Contexto	2
3.Pergunta estruturada	3
4.Descrição da tecnologia solicitada	3
5.Revisão da literatura.....	4
6.Disponibilidade na ANS/SUS.....	4
7.Recomendação	4
Referências	5

1. Demanda

Segundo relatório médico, assinado pelo Dr. Virgílio Farnese – CRM 51372 – a Senhora [...], 60 anos, é portadora de linfoma de células T periféricas, não especificado localizado na base da língua. Recebeu tratamento quimioterápico de primeira linha com CHOEP, tendo apresentado recidiva e progressão da doença. Recebeu, então, novo esquema de quimioterápicos em segunda linha, DHAP e manifestou nova recidiva. Foi então recomendado o tratamento com bretuximabe vedotin, que, segundo o médico assistente, levou a uma taxa de resposta do tumor em 41% dos casos. Ainda segundo o relatório médico, a paciente apresentou importantes reações adversas (tóxicas) aos dois esquemas de quimioterápicos usados e não toleraria a aplicação de outros quimioterápicos em monoterapia ou em associação. Afirma, também, que a medicação indicada – bretuximabe vedotin – tem bom perfil de tolerância, foi aprovada pela ANVISA, para uso em linfoma de Hodgkin e linfoma T anaplásico. Por fim, o médico assistente reitera que a “paciente tem alto risco de morte nas próximas duas semanas, se a medicação não for iniciada com urgência”.

A operadora de planos de saúde Unimed Uberlândia – Cooperativa de Trabalho Médico Ltda negou o medicamento alegando tratar-se de “medicação off label; conforme contrato com beneficiário, medicações não descritas em bula, são consideradas experimentais”.

2. Contexto

A denominação “linfoma não Hodgkin” (LNH) consiste em uma série de tumores sólidos dos órgãos linfoides, derivados tanto de células progenitoras quanto dos linfócitos B e T maduros. Segundo a Organização Mundial de Saúde os linfomas podem ser classificados de acordo com o modo de apresentação e quanto à gravidade em linfomas indolentes ou de baixo grau e em linfomas agressivos ou de alto grau. Os linfomas indolentes ou de baixo grau têm apresentação insidiosa, cursando com crescimento lento de linfonodos, fígado e baço ou com redução das células sanguíneas (citopenias). Já os linfomas de alto grau (agressivos) em geral se apresentam de maneira aguda ou subaguda, através do surgimento de massas, de sintomas sistêmicos, como febre, suor noturno, perda de peso e/ ou níveis plasmáticos elevados de desidrogenase láctica ou ácido úrico.

O linfoma não Hodgkin (LNH) de células T periféricas é um tumor classificado como de alto grau ou agressivo.

Os pacientes portadores de LNH agressivo têm prognóstico ruim sem tratamento (meses de sobrevida). Entretanto, o tratamento com o regime terapêutico denominado CHOP

(ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) ou outro regime quimioterápico similar, pode permitir que 35-45% dos pacientes estejam livre da doença por até quatro anos. O transplante autólogo de células hematopoiéticas (transplante de medula óssea) não é recomendado como tratamento de primeira linha porque aumenta significativamente a morbidade dos pacientes e leva à mesma sobrevida daqueles submetidos à quimioterapia¹.

Já nos pacientes com doença recidivada ou refratária, o transplante de células hematopoiéticas é o único tratamento com possibilidade de aumentar a sobrevida. Administra-se quimioterapia sistêmica em altas doses visando preparar o paciente para o transplante. Para os pacientes que não são candidatados a transplante, o tratamento é apenas paliativo¹.

3. Pergunta estruturada

Paciente: portador de linfoma de células T periféricas, recidivado

Intervenção: uso de bretuximabe vedotin

Comparação: outros quimioterápicos; tratamento conservador

Desfecho: sobrevida global; qualidade de vida

4. Descrição da tecnologia solicitada

ADCETRIS® (bretuximabe vedotin) é um medicamento conjugado constituído por um anticorpo e um fármaco. O anticorpo é uma imunoglobulina monoclonal quimérica, direcionado para a proteína CD30, produzido pela tecnologia de DNA recombinante G1 [IgG1]. Esta imunoglobulina está ligada de forma covalente ao agente antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE), que constitui o segundo componente da fórmula.

Indicações de bula:

- 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.
- Tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) recidivado ou refratário.

5. Revisão da literatura

Foram feitas buscas no Uptodate, Prescrire, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e no PubMed.

O uso do brentuximabe vedotin foi avaliado em estudos não controlados, geralmente relatos de casos, que constituem evidências muito frágeis. Entre estes estudos, destacamos a publicação de Horwitz et al². Trata-se de um estudo fase II, aberto, que incluiu 34 portadores de linfoma não Hodgkin. Entre os pacientes incluídos no estudo, 13 eram portadores de linfoma não Hodgkin de células T periféricas CD 30 positivo. Brentuximabe vedotina foi administrado a cada 3 semanas na dose de 1,8mg/kg até que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de idade foi 64 anos. Dos 34 pacientes, 8 atingiram remissão completa. Para o subgrupo de pacientes portadores de linfoma não Hodgkin de células T periféricas CD 30 positivo, 5 evoluíram com remissão completa. O tempo livre de progressão foi de 6,7 meses.

Entre os eventos adversos observados neste estudo fase II relacionados ao uso do brentuximabe vedotin, há o risco de encefalopatia com manifestações neurológicas.

Não identificamos ensaios clínicos randomizados ou estudos comparativos/controlados que permitam definir um tratamento padrão para o linfoma de células T periféricas recidivante, ou seja, não é possível apontar superioridade de um regime de quimioterapia sobre os demais.

A NICE (National Institute for Health and Care Excellence)³ agência reguladora do Reino Unido não recomenda o brentuximabe vedotin no tratamento do linfoma não-Hodgkin de células T periféricas.

6. Disponibilidade na ANS/SUS

O brentuximabe vedotin não é disponibilizado pelo SUS.

Não consta no rol de procedimentos da ANS.

Não foi avaliado ainda pela Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CONITEC).

O brentuximabe tem registro na ANVISA, no entanto não consta em bula para finalidade solicitada.

7. Considerações/Recomendação

Não há estudos com qualidade metodológica que possam dar suporte ao uso do brentuximabe no tratamento de linfomas não Hodgkin de células T periféricas.

O estudo de fase II com muitas limitações metodológicas, inclusive com pequeno número de participantes provêm evidências de eficácia muito frágeis e não permite avaliar a segurança do medicamento.

Há necessidade de estudos fase III, com maior número de participantes, controlados para que se possa avaliar o benefício e os possíveis riscos associados a esta medicação.

Não há, na literatura médica científica, no momento, evidência para justificar o uso do brentuximabe vedotin no tratamento do linfoma não-Hodgkin de células T periféricas, recidivado.

O NATS não recomenda.

Referências

- 1) Jacobsen E, Freedman AS. Treatment of relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma. Literature review current through: Jul 2017. This topic last updated: Jun 15, 2017.
- 2) Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 2014;123(20):3095-3100.
- 3) Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. www.nice.org.uk/guidance/NG52/chapter/Recommendations#management-of-peripheral-tcell-lymphoma.
- 4) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125388s000,125399s000lbl.pdf.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al