
Nota Técnica – 78/2022

Data: 13/10/2022

Unidade: Hematologia/Oncologia

Tema: Brentuximabe para recidiva de Linfoma de Hodgkin após TMO

Sumário

1.Demanda	1
2.Contexto	2
3. Pergunta estruturada	4
4. Descrição da tecnologia solicitada.....	4
5. Regulação sanitária	6
6. Evidências encaminhadas	8
7. Aplicabilidade	15
8. Recomendações.....	15
9. Referências	16

1. Demanda

2. Contexto

Não enviado relatório médico. Dado em prontuário, consulta em 28/09/2022

“ 1) Linfoma de Hodgkin celularidade mista

Dx 04/04/2019 - Estadio II A

Tratamento inicial com AVD - 4 ciclos, resposta completa. Término em 12/11/2019.

- Recidiva em Março/2020.

PET 11/03/2020: Deauville 5

Tratamento 2º linha: GDP - seis ciclos

TMO autólogo em 29/10/2020 - H. Luxemburgo (condicionamento LEAM)

Iniciou vacinação pós TMO em 29/04/2021

- Recaída após TMO autólogo – Biopsia de linfonodo 19/08/2022 com proliferação linfoide atípica Imuno: **CD 15+ e CD 30 +** nas células neoplásicas PAX 5 positivo fraco CD20 e CD 3 negativo Ki67 1% - Linfoma de Hodgkin clássico

PROPEDEÚTICA

- PET (24/02/2022): Em relação ao estudo prévio (10/03/21) observa-se o surgimento de linfonodomegalias hipermetabólicas acometendo o compartimento supra diafragmático (Deauville 5) compatível com recidiva de doença linfoproliferativa de base. Cadeias cervicais IIA, IIB, IV (máximo 20x13mm) e cadeia mediastinal pré-vascular (26x18 mm). (EM CONTEXTO PÓS INFECCIOSO RECENTE POR COVID 19)

- PET (05/05/2022) Persistência de linfadenomegalias cervicais hipermetabólicas acometendo os níveis IIA, II B bilateralmente e IV a esquerda medindo 18 x 12 mm com SUV max 8,72. Persistência de linfonodos mediastinais hipermetabólicos acometendo cadeias mediastinal na cadeia pre vascular medindo até 18 mm com SUV max 11,1. Em relação ao estudo prévio de 24/02/2022 observa-se estabilidade relativa da linfadenomegalia hipermetabólicas que acometem cadeias cervicais e mediastinais (Deauville 5) sugestivo de doença linfoproliferativa de base.

COMORBIDADES:

1) Meningoencefalite herpética – maio/2020

Sequela: perda de memória recente, epilepsia.

2) Transtorno depressivo.

Em uso: nortriptilina 50mg MID, carbamazepina 200mg BID.

3) Quadro de covid-19 em fevereiro /2022

4) Dor pélvica crônica > já realizado tratamento empírico para ITU e uretrite, sem melhora > endometriose? Encaminhada a GO US pélvico transvaginal: sem alterações

AValiação:

Paciente retorna com relato de dor na região cervical e na coluna com necessidade de uso de dipirona diária. Suor noturna presente. Nega febre. Nega perda de apetite ou emagrecimento. Consultou com ginecologia, mantendo queixa de dor pélvica, orientado apenas uso de lubrificante.

Ao exame:

PA: 120x70 mmHg FC 86 bpm sat 96%

Sem linfonodomegalias palpáveis cervicais e axilares

ACV: RCR, dois tempos.

AR: MVF, sem RA.

Abdome livre. Sem visceromegalias.

IMPRESSÃO:

1) PET CT Deauville 5, em 05/05/2022 - > Recidiva tardia de linfoma de Hodgkin – Feito APAC para brentuximab

2) Dor pélvica crônica > já realizado tratamento empírico para ITU e uretrite, sem melhora > US abdominal sem alterações

CONDUTA:

Retorno em 15 dias com RL

Solicito APAC para Brentuximab

Solicito xerox da identidade dos irmãos (não é mesma mãe) e dos dois filhos – para avaliar TMO alogênico ”

Sobre a doença¹:

A maioria dos pacientes com linfoma de Hodgkin atingirá uma remissão completa após o tratamento inicial e alcançará o controle da doença a longo prazo (ou seja, cura). No entanto, a recidiva pode ocorrer em 10 a 15% dos pacientes com LH de prognóstico favorável precoce (estágios I a II) e em 15 a 30% dos pacientes com LH mais avançado. Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes têm doença refratária que não responde à terapia inicial ou progride após uma resposta parcial inicial.

O objetivo do tratamento do LH recidivante ou refratário deve ser alcançar o controle da doença a longo prazo, limitando a toxicidade e as complicações da terapia. A quimioterapia de resgate pode alcançar uma resposta completa em mais da metade dos pacientes com primeira recidiva de LH ou doença refratária, mas a sobrevida livre de doença a longo prazo geralmente requer transplante autólogo de células hematopoiéticas (TCH).

3. Pergunta estruturada

P – Paciente: Paciente portador de linfoma de Hodgkin CD30+ recaída após TMO

I – Intervenção: Brentuximabe

C – Comparador: Cuidado padrão

O – Outcome (desfecho): Melhora de qualidade de vida, sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Pergunta descritiva: O uso de brentuximabe em paciente com recaída de linfoma de Hodgkin após TMO, é seguro e efetivo, levando melhora da qualidade de vida quando comparado ao cuidado padrão?

4. Descrição da tecnologia solicitadaⁱ

ADCETRIS®

brentuximabe vedotina

APRESENTAÇÕES

ⁱ <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ADCETRIS> Acesso em 05/10/2022

Pó liofilizado para concentrado para solução de infusão em frasco de uso único contendo 50 mg de brentuximabe vedotina.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

1. INDICAÇÕES em **Bula publicada em 01/09/2022**

ADCETRIS® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ estadio IV não tratados previamente em combinação com doxorubicina, vimblastina e dacarbazina.

ADCETRIS® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT (ver RESULTADOS DE EFICÁCIA).

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) não tratados previamente, ou outros linfomas de células T periféricas (LCTP) CD30+, em combinação com ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (CHP).

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

ADCETRIS® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células cutâneo primário ou micose fungoide que expressam CD30+ que receberam terapia sistêmica prévia.

5. Regulação sanitáriaⁱⁱ

Registro: 106390269 Vencimento do registro: 09/2029

Ministério da Saúdeⁱⁱⁱ: Incorporado 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, 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.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto:

“ 6.2. Tratamento de doença recaída ou refratária

Pacientes com recidivas após o TCTH devem ser tratados com brentuximabe vedotina (BV), anticorpo monoclonal direcionado a CD30 ligado à monometilauristatina E, um agente antitubulina.”

CONITEC: Relatório de incorporação nº 424 Março/2019: “Brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin CD30+, refratário ou recidivado, após transplante autólogo de células-tronco”.

“A CONITEC recomendou a não incorporação, ao SUS, do brentuximabe vedotina para tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin CD30+, refratário ou recidivado, após transplante autólogo de células tronco, visto que o tratamento não foi custo-efetivo em nenhum cenário avaliado, mesmo com o desconto no preço do medicamento oferecido pelo demandante.” **APÓS CONSULTA PÚBLICA** e nova proposta de desconto sobre o preço fábrica, a CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial e foi favorável à incorporação ao SUS.

Referências avaliadas pela CONITEC:

“ Bonthapally; Wu et al. (2015)

A revisão sistemática para avaliar estudos realizados em adultos com linfoma de Hodgkin resistente ou refratário que foram submetidos ao transplante autólogo de células-tronco, para comparar os benefícios incrementais do brentuximabe vedotina em relação à terapia convencional (quimioterapia sem brentuximabe vedotina).

ⁱⁱ <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351058806201395/?substancia=25371> Acesso 05/10/2022

ⁱⁱⁱ https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/sau.delegis/sctie/2019/prt0012_13_03_2019.html Acesso em 05/10/2022

Desfecho avaliado: taxa de remissão completa foi a medida utilizada na metanálise, que incluiu tanto ensaios clínicos quanto estudos observacionais publicados até fevereiro de 2013.

A taxa RC global dos estudos com brentuximabe vedotina foi de 11,1% (IC95% 7,0-17,6) e de 37,9% para pacientes em quimioterapia e/ou radioterapia (IC não informado).

Mesmo após a realização de três análises de sensibilidade diferentes, os valores encontrados não alteraram a relação anteriormente observada no grupo tratado com brentuximabe vedotina.

Limitações do estudo: amostras pequenas e grande variabilidade das características na linha de base dos pacientes, uso de comparações indiretas e apresenta variabilidade dos tratamentos empregados, com escassez de literatura que explique tal variabilidade. Ressalta-se também que essa revisão tem um número limitado de estudos que incluíram pacientes em tratamento com brentuximabe vedotina pós transplante autólogo de células-tronco (5 estudos, 383 pacientes).

Bonthapally; Yang et al. (2015)

A segunda revisão foi publicada pelo mesmo grupo de autores da revisão anterior, contudo o desfecho avaliado foi o tempo mediano de sobrevida global.

Superioridade do brentuximabe vedotina vs. outros tratamentos quimioterápicos, sendo a diferença encontrada entre os valores medianos de sobrevida global entre o grupo brentuximabe vedotina e o grupo em quimioterapia de 19 meses, (IC95% 12,9-25,1, p<0,0001)

Limitações do estudo: estudos com curto período de acompanhamento, não disponibilidade das características da linha de base dos pacientes (informações não estavam presentes nos artigos primários), e não ter incluído no grupo comparador em quimioterapia aqueles indivíduos que realizaram radioterapia associada.

Zinzani et al. (2015; 2016)

A revisão sistemática publicada por Zinzani e colaboradores (2016) foi uma atualização da revisão publicada um ano antes que avaliou a eficácia/efetividade e segurança do brentuximabe vedotina não somente para pacientes com linfoma de Hodgkin, mas também para o linfoma anaplásico de grandes células (cujos resultados não foram considerados para este parecer)

Todos os estudos incluídos descrevem coortes de pacientes que fizeram parte do Programa de Acesso Nominal ao Paciente, que foi um programa da indústria farmacêutica Takeda de fornecimento compassivo do brentuximabe vedotina a pacientes que cumprissem os critérios padronizados, nos Estados Unidos da América (EUA), e em aproximadamente 60 países além dos EUA e Canadá, até que o medicamento fosse aprovado nacionalmente em cada um deles

A taxa de resposta observada e a remissão completa não foram significativamente inferiores no grupo de pacientes onde todos foram submetidos ao transplante autólogo de células tronco em momento anterior, comparado à totalidade de pacientes que usaram o brentuximabe vedotina.

A segurança do medicamento, estava disponível em apenas 5 dos 29 artigos incluídos. Neles foi verificado que a maioria dos eventos adversos mais frequentes de qualquer grau foram: neuropatia sensorial periférica, fadiga, náusea e neutropenia.

A necessidade da redução da dose do brentuximabe vedotina foi descrita para 11% dos pacientes em 2 estudos. Apenas 1 estudo primário (França) apresentou todas as causas da descontinuação do tratamento, sendo elas: 54% progressão, 25% realização de transplante e 5% eventos adversos.

Limitações do estudo: Não foi possível determinar, para várias publicações, a extensão da sobreposição com dados anteriores do Programa de Acesso Nominal ao Paciente (PANP). Algumas publicações incluíram dados que não eram do PANP apresentados junto com os dados do PANP. Ademais pode ter ocorrido uma possível subnotificação de eventos adversos nas coortes. Considerando tais questões, podemos concluir que existe um potencial de viés na seleção dos estudos, assim como na apresentação dos resultados (que podem diferir da realidade), o que conseqüentemente limita as conclusões apresentadas.”

RENAME 2022^{iv}: Brentuximabe não consta na RENAME 2022.

6. Evidências encaminhadas

Não enviadas evidências.

Busca realizada no PubMed em 05/10/2022 em busca estudos publicados após parecer da CONITEC:

("brentuximab"[All Fields] AND ("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "hodgkin lymphoma"[All Fields]) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapse"[All Fields] OR "relapses"[All Fields] OR "relapsing"[All Fields] OR "relapsed"[All Fields] OR "relapser"[All Fields] OR "relapsers"[All Fields]) AND ("refractories"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2018:2022[pdat]))

Encontrados 10 estudos, selecionados:

Long-term survival outcomes of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis²

^{iv} <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf> Acesso 26/09/2022

Revisão sistemática e metanálise baseado em revisão com dados não comparativos, com objetivo de avaliar os benefícios a longo prazo do brentuximabe vedotin (BV) para o linfoma de Hodgkin clássico (cHL) refratário/recidivante (r/r) após TCTH autólogo. Desfechos avaliados: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) de 3 e/ou 5 anos.

Foram incluídos quatro estudos, num total de 383 pacientes: um estudo controlado randomizado (ECR), um estudo de braço único não controlado e dois estudos retrospectivos, série de casos, sem comparador.

Qualidade metodológica dos estudos: O ECR teve um alto risco de viés para alocação e ocultação. Os dois estudos de coorte retrospectivos não incluíram um grupo de comparação; portanto, a pontuação total da Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) foi modificada de nove para seis critérios (os critérios que avaliam o grupo comparação foram excluídos). Os estudos marcaram 6 pontos cada. O ensaio de braço único foi avaliado pelo Índice metodológico para estudos não randomizados (MINORS: escala de 8 pontos) e marcou 7/8 pontos. Não houve viés de publicação entre os estudos sobre SG, mas um viés de publicação foi observado para SLP, de acordo com o gráfico de funil.

A proporção de mulheres foi de 21%-89%. A idade mediana foi de 26-33 anos.

A SG de 3 anos estava disponível para um estudo e foi de 41% em pacientes com r/r cHL com BV após TCTH (OR = 0,41, IC 95%: 0,16-0,67).

A SG de 5 anos estava disponível em dois estudos e foi de 34% em pacientes com r/r cHL com BV após TCTH (OR = 0,34, IC 95%: 0,19-0,48). Resultados limitados pela heterogeneidade, ($I^2=74,4\%$, $p=0,048$).

A SLP de 5 anos estava disponível para três estudos e foi de 31% em pacientes com r/r cHL com BV após TCTH (OR = 0,31, IC 95%: 0,02-0,61). Resultados limitados pela heterogeneidade, ($I^2=97,3\%$, $p<0,001$).

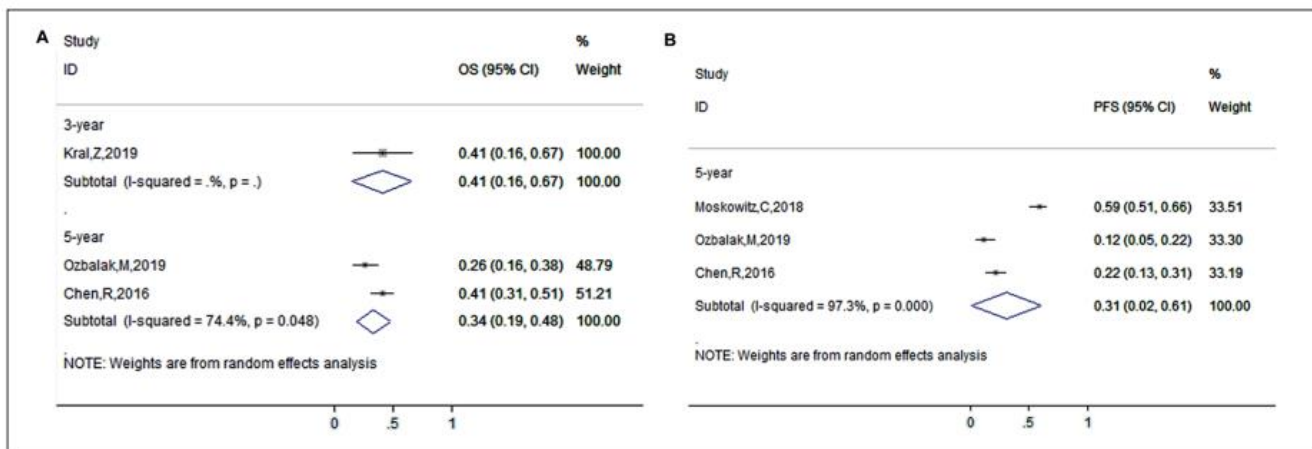


Figure 2. A, OS. B, PFS.

Conclusões dos autores: A SG de 5 anos em pacientes com r/r cHL tratados com BV após TCTH foi de 34% (95 CI: 19%-48%). A SLP de 5 anos em pacientes com cHL r/r tratados com BV após TCTH foi de 31% (95 CI: 2%-61%). RCTs de grande amostra devem

ser conduzidos para investigar o resultado de sobrevida a longo prazo em pacientes com LH r/r e determinar o melhor tratamento. Estudos de longo prazo de BV em comparação com outras terapias no tratamento LH r/r devem ser realizados.

Effectiveness of brentuximab vedotin monotherapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis³

Revisão sistemática e metanálise com objetivo determinar a eficácia do brentuximabe vedotina (BV) no linfoma de Hodgkin clássico recidivante/refratário (CHL R/R) na prática clínica usando os resultados mais recentes.

Um total de 32 estudos observacionais (13 estudos originais, 17 resumos, uma carta aos editores e um website) relatando padrões de tratamento, taxa de resposta global (ORR), taxa de resposta completa (RC), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e eventos adversos foram encontrados.

ORR e RC de 62,6% (IC 95%: 56,0-68,9; $I^2 = 9,7\%$) e 32,9% (IC de 95%, 20,8-46,3, $I^2 = 64,8\%$), respectivamente.

A SLP em 1 ano variou de 52,1% a 63,2%; em 2 anos variou de 45,2% a 56,2% e em 5 anos variou de 31,9% a 33,0%, respectivamente.

As taxas de SG em 1 ano variou de 68,2-82,7%; em 2 anos variou de 58,0-81,9% e em 5 anos variou de 58,0-62,0%, respectivamente.

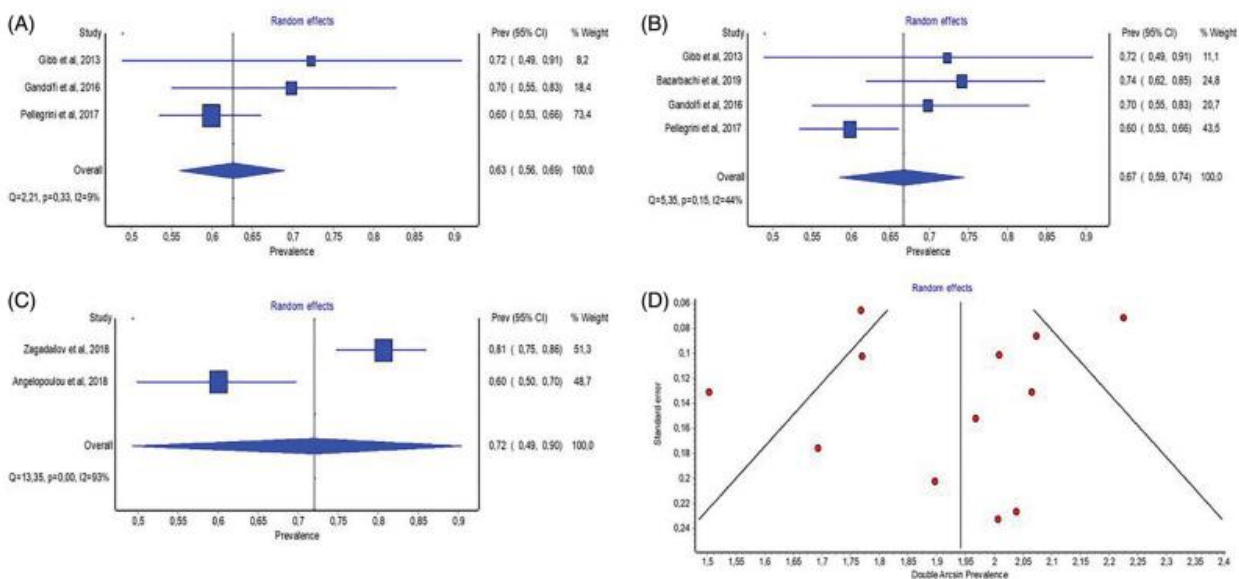


Figure 2. Meta-analysis of overall response rates. (A) Forest plot of estimates of overall response rates after 4 cycles of treatment with BV (1st subgroup); (B) forest plot of estimates of overall response rates after 4–6 cycles of treatment with BV (2nd subgroup); (C) forest plot of estimates of overall response rates after 6 or more cycles of treatment with BV (3rd subgroup); (D) funnel plot of full-text publications reporting overall response rate estimates ($n = 12$ publications).

Os eventos adversos mais comuns foram toxicidades hematológicas (neutropenia: 13,3-23%, anemia: 8,8-39,0% e trombocitopenia: 4-4,6%) e neuropatia periférica grau ≥ 3 (3,3-7,3%).

Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma⁴

Estudo ECHELON-1

Estudo aberto, multicêntrico, randomizado (2012 a 2016) de fase 3 envolvendo pacientes com linfoma de Hodgkin clássico estágio III ou IV não tratados previamente, no qual 664 foram designados para receber brentuximabe vedotina, doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina (A+AVD) e 670 foram designados para receber doxorrubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD).

Desfecho primário: sobrevida livre de progressão modificada (tempo para progressão, morte ou resposta incompleta e uso de terapia anticâncer subsequente), conforme julgado por um comitê de revisão independente. Desfecho secundário: sobrevida global. Desfecho secundário: sobrevida global.

Pacientes: maiores de 18 anos, portadores de linfoma de Hodgkin clássico avançado confirmado histologicamente (estágios III ou IV de Ann Arbor), que não haviam sido previamente tratados com quimioterapia ou radioterapia sistêmica. Os pacientes deveriam ter um status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0, 1 ou 2, função hematológica, hepática e renal preservadas. Pacientes com linfoma de Hodgkin nodular predominantemente linfocitário foram inelegíveis, assim como aqueles com neuropatia sensorial ou motora periférica, teste de gravidez positivo, doença cerebral ou meníngea conhecida, qualquer evidência de doença residual de outro câncer, diagnóstico de outro câncer dentro de 3 anos antes da primeira dose, ou quaisquer condições cardiovasculares clinicamente relevantes.

Características: No geral, 58% dos pacientes eram homens, 64% tinham doença em estágio IV, 62% tinham envolvimento extranodal ao diagnóstico, 59% tinham sintomas B (ou seja, perda de peso, sudorese noturna e febre) e a idade média foi de 36 anos (34% dos pacientes tinham ≥ 45 anos de idade). As características basais foram geralmente bem equilibradas entre os dois grupos.

Acompanhamento médio de 24,6 meses;

- Taxas de sobrevida livre de progressão modificada em 2 anos nos grupos A+AVD e ABVD foram de 82,1% (IC 95%, 78,8 a 85,0%) e 77,2% (IC 95%; 73,7 a 80,4%), (HR 0,77; 95% CI, 0,60 a 0,98; $p=0,04$), avaliado por comitê independente.

-A sobrevida global (análise interina) em 2 anos para o grupo A+AVD foi de 96,6% (IC 95%, 94,8 a 97,7) e a do grupo ABVD foi de 94,2% (IC 95%, 92,0 a 95,9), HR, 0,73; IC 95%, 0,45 a 1,18; $P=0,20$, o que correspondeu a uma redução no risco de morte de 27% a favor do regime A+AVD (não estatisticamente significativo).

- Houve 28 mortes com A+AVD e 39 com ABVD (HR 0,73 [IC 95%, 0,45 a 1,18]; $p = 0,20$).

- A neutropenia ocorreu em 58% dos pacientes que receberam A+AVD e em 45% daqueles que receberam ABVD e neutropenia febril foi relatada em 19% e 8%, respectivamente. No grupo A+AVD, a taxa de neutropenia febril foi menor entre

os 83 pacientes que receberam profilaxia primária com fator estimulador de colônia de granulócitos do que entre aqueles que não receberam (11% vs. 21%).

- Em ambos os grupos, a incidência de neutropenia febril foi maior entre pacientes com 60 anos ou mais do que entre aqueles com menos de 60 anos (37% vs. 17% no grupo A+AVD e 17% vs. 6% no grupo grupo ABVD). A incidência de neutropenia febril também foi maior em ciclos mais precoces do que posteriores de terapia em ambos os grupos (9% no ciclo 1 vs. 1 a 6% nos ciclos 2 a 6 no grupo A+AVD e 4% no ciclo 1 vs. ≤1% nos ciclos 2 a 6 no grupo ABVD).

- A incidência de descontinuação de qualquer medicamento em estudo devido a neutropenia ou neutropenia febril foi de 1% ou menos em ambos os grupos.

- Nenhum valor de p reportado para eventos adversos.

- Entre as mortes que ocorreram durante o tratamento, 7 de 9 no grupo A+AVD foram associadas à neutropenia e 11 de 13 no grupo ABVD foram associadas à toxicidade pulmonar.

Table 4. Summary of Adverse Events in the Safety Population.^a

Events	A+AVD (N=662)	ABVD (N=659)
	no. (%)	
Adverse events		
Any adverse event	653 (99)	646 (98)
Grade ≥3 adverse event	549 (83)	434 (66)
Serious adverse event	284 (43)	178 (27)
Adverse event resulting in drug discontinuation	88 (13)	105 (16)
Death during treatment†	9 (1)	13 (2)
Death due to drug-related adverse events	8 (1)	7 (1)
Hospitalizations	242 (37)	186 (28)
Common adverse events‡:		
Neutropenia		
Any grade	382 (58)	295 (45)
Grade ≥3	357 (54)	260 (39)
Constipation		
Any grade	279 (42)	241 (37)
Grade ≥3	11 (2)	4 (<1)
Vomiting		
Any grade	216 (33)	183 (28)
Grade ≥3	23 (3)	9 (1)
Fatigue		
Any grade	211 (32)	211 (32)
Grade ≥3	19 (3)	7 (1)

Conclusões dos autores: A+AVD teve eficácia superior ao ABVD no tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin em estágio avançado, com risco combinado de progressão, morte ou resposta incompleta 4,9 pontos percentuais menor e uso de terapia anticâncer subsequente em 2 anos.

Financiado por Millennium Pharmaceuticals e Seattle Genetics.

Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial⁵

Atualização da análise do estudo ECHELON-1 em 5 anos.

Objetivo: avaliar a segurança e eficácia do esquema A+AVD (brentuximabe vedotin, doxorubicina, vinblastina e dacarbazina) vs. ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) em pacientes com linfoma de Hodgkin clássico estágio III ou IV não previamente tratados.

Incluídos 1.334 pacientes que foram aleatoriamente designados para receber A+AVD (n=664) ou ABVD (n=670), não tratados anteriormente, com idade ≥ 18 anos e ECOG ≤ 2 , com estágio III ou IV clássico. Os fatores de estratificação incluíram a região (Américas vs Europa vs Ásia) e grupo de risco do *International Prognostic Score* (risco baixo, intermediário ou alto). Todos os doentes tinham doença com expressão de CD30 confirmada histologicamente. Sessenta e dois por cento dos doentes tinha envolvimento extraganglionar. O número mediano de ciclos recebidos foi 6 (intervalo: 1 a 6 ciclos). Não houve diferenças relevantes nas características dos doentes nem da doença entre os dois braços.

Desfecho primário: sobrevida livre de progressão modificada; sobrevida livre de progressão conforme avaliação do investigador na população com intenção de tratar (embora a análise de 5 anos tenha sido não especificado no protocolo).

Em um acompanhamento médio de 60,9 meses (IQR 52,2-67,3):

- sobrevida livre de progressão de 5 anos foi de 82,2% (IC 95% 79,0–85,0) com A+AVD e 75,3% (71,7–78,5) com ABVD (taxa de risco [HR] 0,68 [IC 95% 0,53–0,87]; $p=0,0017$).

- entre os pacientes com PET scan negativos, a sobrevida livre de progressão em 5 anos foi maior com A+AVD do que com ABVD 84,9% [IC 95% 81,7–87,6] vs 78,9% [75,2–82,1]; HR 0,66 [IC 95% 0,50–0,88]; $p=0,0035$.

- sobrevida livre de progressão em 5 anos para pacientes positivos para PET foi de 60,6% (IC 95% 45,0-73,1) com A+AVD vs. 45,9% (32,7-58,2) com ABVD (HR 0,70 [IC 95% 0,39–1,26]; $p=0,23$).

	A+AVD group		ABVD group		HR (95% CI)	p value
	Number of patients	Progression-free survival (95% CI)	Number of patients	Progression-free survival (95% CI)		
All-patient analyses						
All patients	664	82.2% (79.0-85.0)	670	75.3% (71.7-78.5)	0.68 (0.53-0.87)	0.0017
PET-2-negative patients	588	84.9% (81.7-87.6)	578	78.9% (75.2-82.1)	0.66 (0.50-0.88)	0.0035
PET-2-positive patients	47	60.6% (45.0-73.1)	58	45.9% (32.7-58.2)	0.70 (0.39-1.26)	0.23
Patients <60 years						
All patients	580	84.3% (81.0-87.1)	568	77.8% (74.0-81.1)	0.67 (0.51-0.88)	0.0034
PET-2-negative patients	521	86.6% (83.3-89.3)	493	81.5% (77.7-84.7)	0.68 (0.49-0.93)	0.014
PET-2-positive patients	42	63.1% (46.4-75.9)	50	49.3% (34.7-62.3)	0.70 (0.37-1.33)	0.27
Patients ≥60 years						
All patients	84	67.1% (55.1-76.5)	102	61.6% (50.9-70.7)	0.82 (0.49-1.36)	0.44
PET-2-negative patients	67	71.9% (59.0-81.3)	85	64.9% (53.5-74.2)	0.72 (0.40-1.29)	0.27
PET-2-positive patients	5	40.0% (5.2-75.3)	8	25.0% (3.7-55.8)	0.92 (0.23-3.72)	0.91

p values were calculated with a log-rank test to compare progression-free survival between the two treatment groups. HRs (A+AVD vs ABVD) and 95% CIs were based on a Cox's proportional hazard regression model with treatment as the explanatory variable in the model. The all-patient analyses were stratified by region and IPS risk group; subgroup analyses were unstratified. A+AVD=brentuximab vedotin in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine. ABVD=doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. HR=hazard ratio. PET-2=PET scan after two cycles of therapy. IPS=International Prognostic Score.

Table 2: Progression-free survival per investigator assessment at 5 years by PET-2 status and age in the intention-to-treat population

- a neuropatia periférica continuou a melhorar ou resolver ao longo do tempo tanto com A+AVD (375 [85%] de 443 pacientes) quanto ABVD (245 [86%] de 286 pacientes); mais pacientes tinham neuropatia periférica em curso no grupo A+AVD (127 [19%] de 662) do que no grupo ABVD (59 [9%] de 659).

- menor número de malignidade secundária foram relatadas com A+AVD (19 [3%] de 662) do que com ABVD (29 [4%] de 659). Mais nascidos vivos foram relatados no grupo A+AVD (n=75) do que no grupo ABVD (n=50).

Conclusão dos autores: Com 5 anos de seguimento, A+AVD apresentou melhora robusta e duradoura na ausência de progressão versus ABVD, independentemente do resultado do PET, e um perfil de segurança consistente. Com base nessas descobertas, A+AVD deve ser preferível a ABVD para pacientes com estágio III ou IV clássico não tratado anteriormente linfoma.

Prescreve^v: Avaliou apenas o uso do Brentuximabe imediatamente após TMO:

“O brentuximabe vedotin recebeu autorização da UE em 2012 para adultos com doença de Hodgkin recidivante, apesar de seu incerto balanço de benefícios e danos e sem evidências de que prolonga a expectativa de vida. Em 2016, o brentuximabe vedotina também foi aprovado como tratamento imediatamente após o transplante autólogo de células-tronco em pacientes com doença de Hodgkin com alto risco de recaída. Nesta situação, os resultados do ensaio clínico não mostram aumento da expectativa de vida em comparação com o monitoramento sem tratamento. Atualmente, não se justifica expor pacientes em remissão ao brentuximabe vedotina, que traz muitos efeitos adversos, às vezes fatais.”

^v <https://english.prescrire.org/en/Search.aspx> Acesso 05/10/2022

Cochrane^{vi}: sem revisões sobre brentuximabe.

7. Aplicabilidade

Processo 23537.025276/2022-61

Interessados: CFT, NATS.

A Farmácia Setorial, representada pelo farmacêutico Lucas Hofstadler, no uso de suas atribuições, encaminha informações para parecer de liberação de aquisição e uso do medicamento conforme Solicitação (Externo) Brentuximabe - D.T.P. ([24659880](#)):

QUANTIDADE EM ESTOQUE	QUANTIDADE A SER ADQUIRIDA	PREÇO UNITÁRIO	VALOR CICLO
Indisponível	64 frascos 4 frascos/ciclo (21 dias)	conforme 24660424 R\$14.920,03	R\$59.680,12
OBSERVAÇÃO CAF			
Medicamento não padronizado e, portanto, sem processo de aquisição vigente. Pesquisa de preços realizada em https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais , considerando as aquisições na modalidade dispensa de licitação dos últimos 12 meses. Os 2 (dois) primeiros resultados do documento 24660424 foram desconsiderados por tratarem de erros de cotação (outro medicamento).			

APAC ressarcimento: R\$ 5.767,33/mês

Valor de cada ciclo (21/21 dias): 4 frascos por ciclo: R\$ 59.680,12 (déficit mensal estimado em R\$ 53.912,79)

Total para tratamento: solicitados 16 ciclos (64 frascos): R\$ 954.881,92

8. Recomendações

A presente solicitação baseia-se na refratariedade em duas linhas prévias de tratamento e recaída do Linfoma de Hoddgkin após transplante de medula óssea. O uso do brentuximabe em linfoma de Hodgkin sem tratamento prévio, baseia-se em estudo aberto, multicêntrico, randomizado de fase 3, com 5 anos de seguimento, com resposta sustentada do seu uso na sobrevida livre de progressão (evidência indireta para a PICO aplicada ao caso em pauta).

^{vi} <https://www.cochranelibrary.com/search> Acesso 05/10/2022

Para uso em linfoma de Hodgkin recidivado, as evidências são frágeis em estudos com alto risco de viés, portanto, as estimativas de efeito apresentadas podem não refletir a realidade. Há revisões sistemáticas e metanálises que incluíram estudos com baixo nível de evidência, que evidenciaram aumento de SG de 19 meses com uso de brentuximabe, e sobrevida global em 5 anos variando entre 34% a 62% com sobrevida livre de progressão de 31% em 5 anos.

O brentuximabe solicitado não é padronizado no HC-UFMG, não possui processo de aquisição vigente e não consta na RENAME 2022. Seu uso é recomendado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto do SUS. Foi inicialmente não incorporado pela CONITEC em análise de 2019, por ser considerado não custo-efetivo, mas após consulta pública e nova oferta de preço de fábrica, entenderam haver argumentos suficientes para modificar a decisão. Foi então incorporado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco hematopoéticas, por meio da Portaria nº 12, de 11 de março de 2019. Possui indicação em bula para a condição pleiteada (ver detalhamento no item 5. “Regulação Sanitária”). Paciente possui APAC vigente com ressarcimento mensal de R\$ 5.767,33 . O custo por ciclo (a cada 21 dias) do brentuximabe é de R\$ 59.680,12, tendo sido solicitado um total de 16 ciclos (ver detalhamento de custos no item “7. Aplicabilidade”).

9. Referências

1. LaCasce AS. Treatment of relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma. *UptoDateAll Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Comple Lit Rev Curr through Sep 2022 | This Top last Updat Dec 18, 2020.*
2. Wang Z, Sun K, Zhu Z-M, et al. Long-term survival outcomes of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(7):2941-2948. doi:10.26355/eurrev_202104_25547
3. Plattel WJ, Bergamasco A, Trinchese F, et al. Effectiveness of brentuximab vedotin monotherapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(14):3320-3332. doi:10.1080/10428194.2021.1957865
4. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin’s Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(4):331-344. doi:10.1056/NEJMoa1708984
5. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(6):e410-e421. doi:10.1016/S2352-3026(21)00102-2