

BRENTUXIMABE VEDOTINA PARA O
TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS
COM LINFOMA DE HODGKIN CD30+
REFRATÁRIO OU RECIDIVADO APÓS
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE
CÉLULAS-TRONCO

Novembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência

Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

CONTEXTO.....	1
SUMÁRIO	3
1. RESUMO EXECUTIVO	4
2. A CONDIÇÃO CLÍNICA	6
2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica	6
2.2 Tratamento recomendado para linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado em adultos.....	9
3. A TECNOLOGIA	16
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	20
4.1 Busca de evidência do demandante.....	20
4.2 Nova busca de evidência	21
4.3 Seleção das evidências do demandante	22
4.4 Nova seleção das evidências	22
4.5 Descrição da Evidência Clínica.....	24
4.5.1 Estudos incluídos pelo demandante e pela nova seleção	24
4.5.2 Estudos incluídos apenas pela nova seleção.....	31
4.6 Qualidade das Evidências	45
4.6.1 Qualidade do estudo incluído pelo demandante.....	45
4.6.2 Qualidade dos estudos incluídos na nova seleção.....	46
4.7 Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca	49
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	50
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	70
6.1 Limitações do estudo de impacto orçamentário	77
7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	81
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	82
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	83
10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	85
11. REFERÊNCIAS.....	85

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Brentuximabe vedotina (ADCETRIS®)

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco.

Demandante: Takeda

Contexto: O linfoma de Hodgkin é um câncer raro que acomete de crianças a idosos, sendo que o tipo clássico (CD30+) corresponde a 95% dos casos. Cerca de 35% dos pacientes não responde ao tratamento inicial com quimioterapia, sendo submetidos à quimioterapia seguida por transplante autólogo de células-tronco. Pacientes com falha ao transplante ou inelegíveis a ele são submetidos a mais linhas de quimioterapia associada ou não a radioterapia e/ou transplante alogênico de células-tronco. O SUS oferece todos esses procedimentos, entretanto, ainda não existe Diretriz Diagnóstica e Terapêutica. O fabricante solicitou a incorporação de brentuximabe para pacientes adultos refratários ou recidivados após o transplante autólogo de células-tronco.

Pergunta: Brentuximabe vedotina é eficaz e seguro em pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco?

Evidências científicas: A busca do demandante resultou na inclusão de um ensaio clínico sem grupo de comparação, o SG035-003. Esse estudo também foi incluído pela nova seleção de estudos, assim como três revisões sistemáticas e cinco estudos de coorte. O estudo SG035-003 mostrou taxa de resposta objetiva (remissão completa e resposta parcial) e global de 75% e 96%, respectivamente, após a mediana de 9 ciclos de tratamento. Em cinco anos, as probabilidades de sobrevida global e livre de progressão foram de 41% e 22%, respectivamente. As principais limitações deste estudo são a não inclusão de grupo de comparação e sua baixa qualidade metodológica. Os estudos adicionais incluídos mostraram, no geral, superioridade de brentuximabe frente aos comparadores. Vale ressaltar que a maioria dos estudos incluiu também pacientes com inelegibilidade ao transplante. A qualidade metodológica desses estudos foi de baixa a moderada.

Avaliação econômica: O demandante conduziu um estudo de custo-utilidade, sob a perspectiva do SUS, considerando o horizonte temporal de 40 anos, que comparou o tratamento com brentuximabe à quimioterapia associada ou não a radioterapia adjuvante (alternativa do SUS). Os resultados de eficácia e segurança foram retirados do estudo SG035-003 e da literatura. Os custos do tratamento foram calculados considerando o preço proposto para a incorporação do brentuximabe de R\$11.645,02 por frasco e os valores dos procedimentos fornecidos pelo SUS.

O tratamento com brentuximabe não foi considerado custo-efetivo em um limiar superestimado de 3 PIB *per capita* (razão de custo-efetividade incremental = R\$371.574,05). Foi estimado que o valor máximo do procedimento do SUS para tratamento com brentuximabe, mediante benefício ofertado, seria de R\$2.303,83 (R\$756,61 por frasco).

Avaliação de Impacto Orçamentário (IO): Considerando o preço do frasco proposto pelo demandante em um tratamento de 16 ciclos e *market share* de 50%-70%, o IO em 5 anos seria de R\$87.274.144,18. Considerando o fornecimento do medicamento também para pacientes com contraindicação ao transplante, o IO seria de R\$274.445.977,60. Considerando o preço máximo do procedimento calculado a partir do benefício (R\$2.303,83), o IO em 5 anos seria de R\$4.260.276,74 para pacientes com falha após transplante, e de R\$13.396.080,00 para pacientes refratários ou recidivados após transplante ou inelegíveis a ele.

Experiência Internacional: O CADTH e NICE recomendaram o medicamento para pacientes com recidiva após quimioterapia com altas doses e transplante de células-tronco autólogas e para pacientes inelegíveis ao transplante. O PBAC recomendou o medicamento apenas após transplante autólogo de células-tronco.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Nas buscas no horizonte tecnológico foi detectada uma tecnologia para o tratamento de linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco, em estudo clínico de fase 3.

Considerações finais: Brentuximabe foi registrado na Anvisa para o tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin refratários ou recidivados após transplante autólogo de células-tronco ou inelegíveis ao procedimento. Entretanto, o demandante solicitou a incorporação apenas para pacientes com falha após o transplante. Os estudos incluídos apontam para benefício nesse contexto. No preço proposto, o medicamento não se mostrou custo-efetivo, e análise de preço baseado no valor terapêutico, ou no resultado apresentado, sugere que o custo deve ser reduzido.

Recomendação preliminar: Pelo exposto, a CONITEC, em sua 72ª reunião ordinária, no dia 07 de novembro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS do brentuximabe vedotina para pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco.

2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA

Linfomas são cânceres que se desenvolvem pela malignização de células de defesa, os linfócitos, e seus precursores, e podem se desenvolver em qualquer local do sistema linfático. Esse sistema, composto pelos linfonodos, ou gânglios linfáticos, órgãos e vasos linfáticos, é parte importante do sistema imune por ser responsável pela produção e circulação de células de defesa (“INCA - Câncer - Tipo - Linfoma de Hodgkin”, [S.d.]).

Histologicamente, os linfomas podem ser separados em linfomas de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin. Nos linfomas de Hodgkin identifica-se a presença de células de Reed-Sternberg nos linfonodos afetados. Essas células grandes e multinucleadas são um tipo de linfócito B malignizado e encontram-se envoltas em um infiltrado inflamatório característico (SHANBHAG; AMBINDER, 2018).

O linfoma de Hodgkin tem baixa prevalência, correspondendo a aproximadamente 1% de todas as neoplasias (SANTOS *et al.*, 2008). Ocorre ligeiramente mais em homens do que em mulheres. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o Brasil, estimam-se 1.480 casos novos de linfoma de Hodgkin em homens e 1.050 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 1,43 casos novos a cada 100 mil homens, sendo a 14ª neoplasia mais frequente. Entre as mulheres, há um risco estimado de 0,96 para cada 100 mil, ocupando a 17ª posição (“INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Síntese de Resultados e Comentários”, [S.d.]). A doença pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum por volta dos 25 anos e por volta dos 80 anos (“Risks and causes | Hodgkin lymphoma | Cancer Research UK”, [S.d.]).

A Organização Mundial da Saúde divide os linfomas de Hodgkin em dois tipos: clássico e predominante nodular linfocitário. Esse último se difere do linfoma de Hodgkin clássico por apresentar escassez de células de Reed-Sternberg habituais e presença de células “pipoca”, variantes das primeiras. No tipo clássico, que representa mais de 90% dos casos, as células de Reed-Sternberg apresentam receptores CD15 e CD30 em suas membranas, i.e., são CD15 e CD30 positivas; e não apresentam receptor CD45. Os linfomas de tipo predominante nodular linfocitário são CD15 e CD30 negativos e CD45 positivos (SHANBHAG; AMBINDER, 2018).

O tipo clássico é dividido em quatro subtipos com características e prognósticos diferentes (Quadro 1). Comumente, pacientes com subtipo de depleção linfocitária e de celularidade mista

tem pior prognóstico que pacientes com subtipo esclerose nodular, e pacientes com subtipo de predomínio linfocitário tem o melhor prognóstico. Vale ressaltar que, de maneira geral, o linfoma de Hodgkin é um câncer de bom prognóstico (SHANBHAG; AMBINDER, 2018).

Quadro 1. Subtipos de linfoma de Hodgkin clássico.

Subtipo	Definição e características
Esclerose Nodular	Representa 70% dos casos de linfoma de Hodgkin clássico. Ocorre principalmente em adolescentes e adultos jovens. Tende a começar nos linfonodos do pescoço ou tórax.
Celularidade Mista	Representa 20% dos casos de linfoma de Hodgkin clássico. Subtipo comum em pessoas vivendo com HIV. Pode ocorrer em crianças e idosos. Pode começar em qualquer linfonodo, mas na maioria das vezes ocorre na metade superior do corpo.
Predomínio linfocitário	Subtipo menos comum (5%). Ocorre geralmente na metade superior do corpo e raramente é encontrado em mais do que alguns linfonodos.
Depleção linfocitária	Subtipo menos comum (5%). Ocorre principalmente em pessoas idosas e pessoas vivendo com HIV. A doença tem maior probabilidade de ser diagnosticada em estágio avançado. Acomete principalmente linfonodos do abdômen, baço, fígado ou medula óssea. Pior prognóstico quando comparado

Fonte: (VASSALLO, JOSÉ *et al.*, 2005; "What Is Hodgkin Lymphoma?" [S.d.]

O sistema de estadiamento do linfoma de Hodgkin atualmente aceito pela oitava edição do manual de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* é a Classificação de Lugano (Quadro 2) (CHESON *et al.*, 2014). Entretanto, o sistema de estadiamento Ann Arbor ainda é utilizado (Quadro 3).

Quadro 2. Sistema de estadiamento de linfoma de Hodgkin conforme Classificação de Lugano

Estádio	Envolvimento	Status extranodal
Doença limitada		
I	Um linfonodo ou um grupo de linfonodos adjacentes	Lesões extranodais únicas sem comprometimento linfonodal
II	Dois ou mais grupos linfonodais de um mesmo lado do diafragma	Estádio I ou II por extensão linfonodal com envolvimento extranodal contíguo limitado
II “volumoso”*	II como acima com doença “volumosa”	Não aplicável
Doença avançada		
III	Linfonodos em ambos os lados do diafragma; gânglios linfáticos acima do diafragma com envolvimento do baço	Não aplicável
IV	Envolvimento extra-linfático não contíguo adicional	Não aplicável

Nota: A extensão da doença é determinada pela tomografia por emissão de pósitrons - tomografia computadorizada (PET-CT) para linfomas ávidos e tomografia computadorizada para histologias não-ávidas. Amígdalas, anel de Waldeyer e baço são considerados tecido linfonodal

* A doença volumosa do estágio II pode ser tratada como doença limitada ou avançada, dependendo da histologia e outros fatores prognósticos.

Fonte: Tradução livre de (CHESON *et al.*, 2014)

Quadro 3. Estadiamento de linfoma de Hodgkin segundo Classificação de Ann Arbor

Estádio	Descrição
I	Envolvimento de uma única região ou estrutura linfóide (anel de Waldeyer, timo ou baço) (I); ou Envolvimento localizado de um único órgão ou local extralinfático na ausência de qualquer envolvimento linfonodal (IE).
II	Envolvimento de duas ou mais regiões do linfonodo no mesmo lado do diafragma (II); ou Envolvimento localizado de um único órgão ou sítio extralinfático em associação com o envolvimento linfonodal regional com ou sem envolvimento de outras regiões do linfonodo de um mesmo lado do diafragma (IIE).
III	Envolvimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma (III), que também pode ser acompanhado por extensão extralinfática em associação com comprometimento linfonodal adjacente (IIIE) ou por envolvimento do baço (IIIS) ou ambos (IIIE, S).
IV	Envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extralinfáticos, com ou sem envolvimento linfonodal associado; ou Envolvimento de órgão extralinfático isolado na ausência de envolvimento linfonodal regional adjacente, mas em conjunção com doença em local(is) distante(s). O estágio IV inclui qualquer envolvimento do fígado ou da medula óssea, pulmões (que não sejam de extensão direta de outro local) ou líquido cefalorraquidiano.

Designações para qualquer estágio:

A: Nenhum sintoma

B: Febre (temperatura > 38°C), sudorese noturna, perda inexplicável de > 10% do peso corporal nos 6 meses anteriores.

C: Envolvimento de um único local extranodal que é contíguo ou proximal ao sítio nodal conhecido.

D: Envolvimento esplênico.

Fonte: Tradução livre de (PDQ PEDIATRIC TREATMENT EDITORIAL BOARD, 2018)

Mais de 80% dos pacientes diagnosticados em estádios iniciais e mais de 65% dos pacientes diagnosticados em estádios avançados alcançam longas remissões com o tratamento de primeira linha com quimioterapia associada ou não a radioterapia. Entretanto, 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, que consiste de quimioterapia em alta dose (de resgate ou salvamento), seguida por transplante autólogo de células-tronco, quando não há contraindicação para esse procedimento (SANTOS *et al.*, 2008). Essa segunda linha de tratamento induz remissão em longo prazo para aproximadamente 50% dos pacientes. Pacientes que são refratários ou progridem após o transplante em até um ano tem mau prognóstico com tempo mediano de sobrevivência de aproximadamente 1,2 ano (ARAI *et al.*, 2013). As definições de refratário e recidivado são dadas abaixo:

- Doença Refratária: Melhor resposta alcançada com a terapia anterior mais recente: doença estável ou progressiva, e a doença progrediu.
- Doença Recorrente/Recidivante: Melhor resposta alcançada com a terapia anterior: remissão completa ou parcial, e a doença progrediu.

2.2 TRATAMENTO RECOMENDADO PARA LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO REFRATÁRIO OU RECIDIVADO EM ADULTOS

Considerando o tipo de Linfoma de Hodgkin, o estadiamento, a realização de tratamentos anteriores e as características do paciente (como idade e resultado de exames), são recomendados os tratamentos por diferentes órgãos e instituições. A NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), composta por especialistas de 26 países, estabeleceu protocolo de tratamento para cada estágio, tanto do Linfoma de Hodgkin clássico quanto para o predominante nodular linfocitário (“NCCN Global Programs - International Adaptations and Translations”, [S.d.]).

Os principais tratamentos de primeira linha recomendados pelo protocolo da NCCN para o Linfoma de Hodgkin clássico são:

Estadiamentos I e II:

- Esquemas de quimioterapia como o ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), sendo este o principal esquema de tratamento,

- Stanford V (doxorubicina, vimblastina, mecloretamina, etoposido, vincristina, bleomicina e prednisona),
- BEACOPP (bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona), AVD (doxorubicina, vimblastina e dacarbazina), também a radioterapia, e combinações destes.

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.

Este último esquema foi introduzido na última atualização do protocolo da NCCN, devendo ser realizado em 6 ciclos, apenas para pacientes de categoria 2B ou categoria 2A em pacientes selecionados, se o escore internacional de prognóstico for ≥ 4 , a bleomicina for contra-indicada, e sintoma de neuropatia não for conhecido (“NCCN Global Programs - International Adaptations and Translations”, [S.d.]).

Como segunda linha de tratamento (doença refratária) para o Linfoma de Hodgkin clássico, são recomendados pela NCCN terapia de alta dose e transplante de células-tronco autólogas (com ou sem radioterapia), ou apenas radioterapia se os outros dois tratamentos mencionados 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 transplante de células-tronco autólogas falharam (associados ou não à radioterapia), ou pelo menos dois esquemas anteriores de quimioterapia multiagentes falharam. Outro anticorpo monoclonal já tem seu uso proposto (nivolumabe) para possível situação posterior: recidiva ou progressão após terapia de alta dose/transplante de células-tronco autólogas e brentuximabe vedotina pós-transplante (“NCCN Global Programs - International Adaptations and Translations”, [S.d.], “NCCN Global Programs - International Adaptations and Translations”, [S.d.]).

Outro grupo internacional que estabeleceu diretrizes para o tratamento do linfoma de Hodgkin é o ESMO (*European Society for Medical Oncology*), cuja publicação em 2018 apresenta, para cada recomendação, o nível da evidência e o grau de recomendação (EICHENAUER *et al.*, 2018). Para os estadiamentos iniciais do linfoma de Hodgkin clássico, a ESMO recomenda alguns dos mesmos esquemas quimioterápicos da NCCN (como ABVD e BEACOPP) e a possibilidade da

radioterapia. Já no caso do diagnóstico ocorrer em estágio avançado, recomenda-se ciclos de ABVD ou BEACOPP, podendo ser seguido por novos ciclos dos mesmos esquemas ou ainda AVD. Para a maioria dos pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado, o tratamento de escolha consiste em quimioterapia de alta dose seguida de transplante de células-tronco autólogas (nível I de evidência e grau A de recomendação). Os pacientes de alto risco podem se beneficiar de transplantes de células-tronco autólogas consecutivos (nível III de evidência e grau B de recomendação) (EICHENAUER *et al.*, 2018).

O tratamento pode ser consolidado com o uso do brentuximabe vedotina após quimioterapia de alta dose ou transplante de células-tronco autólogas, para pacientes com pelo 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 vedotina como monoterapia antes da quimioterapia de alta dose ou do transplante. Embora notória a importância e influência de tal diretriz e da sociedade em questão (ESMO), é relevante considerar que 5 dos 8 autores desse documento declaram conflito de interesses, entre outras, com a indústria farmacêutica Takeda (fabricante do ADCETRIS®, brentuximabe vedotina) (EICHENAUER *et al.*, 2018).

Como apontado pelas diferentes recomendações mencionadas, a avaliação da resposta clínica em cada etapa de tratamento é crucial para a escolha pela manutenção, interrupção ou troca da terapia vigente. Para tal, os principais exames utilizados para o acompanhamento são a tomografia por emissão de pósitrons (do inglês - *Positron Emission Tomography* - PET), a PET utilizando FDG ([¹⁸F]fluorodesoxiglicose) e a tomografia computadorizada (do inglês - *Computed Tomography* - CT). Assim, os principais critérios de resposta são (CHESON *et al.*, 2007):

- Remissão completa: desaparecimento de todas as evidências da doença;
- Remissão parcial: regressão de doença mensurável e sem novos sítios;
- Doença estável: falha em atingir a remissão completa/remissão parcial ou progressão da doença; e
- Doença recidivada ou progressão da doença: qualquer nova lesão ou aumento de 50% dos sítios anteriormente envolvidos.

Além dos critérios acima apresentados, dois desfechos primários de eficácia recebem destaque:

sobrevida global (morte como resultado de qualquer causa) e sobrevida livre de progressão (progressão da doença ou morte como resultado de qualquer causa) (CHESON *et al.*, 2007).

No Brasil, atualmente ainda não há Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicado pelo Ministério da Saúde para o Linfoma de Hodgkin. 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 SUS (Sigtap), envolvendo tanto quimioterapia, radioterapia e intercorrências para adultos, autorizados para os CIDs:

- C810 - Doença de Hodgkin, predominância linfocítica,
- C811 - Doença de Hodgkin, esclerose nodular,
- C812 - Doença de Hodgkin, celularidade mista,
- C813 - Doença de Hodgkin, depleção linfocítica,
- C817 - Outra forma da doença de Hodgkin,
- C819 - Doença de Hodgkin, não especificada.

Já os transplantes de células-tronco tanto autólogo quanto alogênico são autorizados para os CIDs C810, C811, C812 e C813 (Quadros 4 e 5).

Quadro 4. Procedimentos quimioterápicos, radioterápicos e atendimento de intercorrências registrados para o tratamento de linfoma de Hodgkin em adultos no Sigtap (competência 09/2018)

Nome do Procedimento (código Sigtap)	Descrição
Quimioterapia da doença de Hodgkin - 1ª linha (03.04.06.001-1)	Quimioterapia curativa de 1ª linha da doença de Hodgkin em estágio de I a IV.
Quimioterapia da doença de Hodgkin - 2ª linha (03.04.06.003-8)	Quimioterapia curativa de 2ª linha da doença de Hodgkin em estágio de I a IV.
Quimioterapia da doença de Hodgkin - 3ª linha (03.04.06.004-6)	Quimioterapia curativa de 3ª linha da doença de Hodgkin em estágio de I a IV.
Cobaltoterapia (por campo) (03.04.01.009-0)	Radioterapia externa de megavoltagem pelo uso de unidade com fonte de cobalto. Procedimento único e exclusivo, portanto, excludente com os procedimentos 03.04.01.028-6 e 03.04.01.029-4. Em uma mesma competência de uma mesma APAC. Quantidade máxima de campos por CID conforme tabela utilizada para crítica de radioterapia e quimioterapia.
Internacao p/ radioterapia externa (cobaltoterapia / acelerador linear) (03.04.01.011-1)	Internação para doente (criança, adolescente e adulto) forâneo sob radioterapia externa (cobaltoterapia ou com acelerador linear).
Radioterapia com acelerador linear só de fótons (por campo) (03.04.01.028-6)	Radioterapia externa de megavoltagem (de ou mais de 04 mev) pelo uso de acelerador linear só de fótons.procedimento único e exclusivo, portanto excludente com os procedimentos 03.04.01.009-0 e 03.04.01.029-4 em uma mesma competência de uma mesma APAC. Quantidade máxima de campos por cid conforme tabela utilizada para crítica de radioterapia.
Radioterapia com acelerador linear de fótons e elétrons (por campo) (03.04.01.029-4)	Radioterapia externa de megavoltagem (de ou mais de 06 mev) pelo uso de acelerador linear de fótons e elétrons. Procedimento único e exclusivo. Portanto excludente com os procedimentos 03.04.01009-0 - cobaltoterapia,e 03.04.01.028-6 - radioterapia com acelerador linear só de fótons (por campo) em uma mesma competência de uma mesma APAC. Quantidade máxima de campos por cid conforme tabela utilizada para crítica de radioterapia.
Fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos / macrófagos (03.04.08.001-2)	Procedimento exclusivamente secundário compatível com os procedimentos da quimioterapia curativa adulto e de quimioterapia de tumores na infância e adolescência.
Internação p/ quimioterapia de administração contínua (03.04.08.002-0)	Internação de criança, adolescente e adulto para quimioterapia de administração endovenosa contínua de 24 horas.

Continua/

Quadro 4. Procedimentos quimioterápicos, radioterápicos e atendimento de intercorrências registrados para o tratamento de linfoma de Hodgkin em adultos no Sigtap (competência 09/2018). Continuação

Nome do Procedimento (código Sigtap)	Descrição
Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	Tratamento clínico de paciente internado por intercorrência devida ao câncer ou ao seu tratamento. Entende-se por intercorrência clínica a complicação aguda, previsível ou não, devida a neoplasia maligna ou ao seu tratamento e que necessita de internação, na modalidade hospitalar ou em hospital dia, para controle da complicação.
Tratamento clínico de paciente oncológico (03.04.10.002-1)	Tratamento clínico de paciente internado na modalidade hospitalar por complicação aguda ou crônica devida à neoplasia maligna ou ao seu tratamento, inclusive a progressão tumoral ou complicação progressiva. A autorização deste procedimento pode seguir-se à do procedimento 03.04.10.001-3 - tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico, se o controle da complicação intercorrente exigir maior permanência hospitalar.

Quadro 5. Procedimentos relacionados ao transplante de células-tronco registrados para o tratamento de linfoma de Hodgkin no Sigtap (competência 09/2018)

Nome do Procedimento (código Sigtap)	Descrição
Processamento de criopreservação de medula óssea ou de células tronco hematopoéticas de sangue periférico no Brasil para transplante autogênico (05.01.03.009-3)	Consiste na manipulação de medula óssea ou de sangue, incluindo criopreservação e o manejo para redução de volume ou separação celular, para transplante autogênico programado. É permitido o registro e o ressarcimento de um único procedimento por receptor.
Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas de medula óssea - aparentado (05.05.01.001-1)	Consiste na substituição das células-tronco hematopoéticas de receptor inscrito no REDOME, a partir de células-tronco hematopoéticas viáveis obtidas de medula óssea de doador compatível e consanguíneo. É obrigatório o registro do CID secundário quando se tratar de retransplante. O cadastro rereme deve estar atualizado nos 30 dias que antecedem ao transplante.
Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas de sangue de cordão umbilical de aparentado (05.05.01.003-8)	Consiste na substituição de células-tronco hematopoéticas de receptor inscrito no REDOME, a partir de células-tronco hematopoéticas viáveis obtidas de sangue de cordão umbilical de doador compatível e consanguíneo. É obrigatório o registro do CID secundário. O cadastro rereme deve estar atualizado nos 30 dias que antecedem ao transplante.
Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas de sangue periférico - aparentado (05.05.01.005-4)	Consiste na substituição de células-tronco hematopoéticas do receptor, inscrito no REREME, a partir de células-tronco hematopoéticas viáveis obtidas após mobilização para o sangue periférico de doador compatível e consanguíneo. É obrigatório o registro do CID secundário. O cadastro rereme deve estar atualizado nos 30 dias que antecedem ao transplante.
Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas de medula óssea (05.05.01.007-0)	Consiste na substituição de células-tronco hematopoéticas a partir de células-tronco hematopoéticas viáveis obtidas da medula óssea do próprio indivíduo a ser transplantado. É obrigatório o registro do CID secundário quando se tratar de retransplante.
Transplante autogênico de células-tronco hematopoéticas de sangue periférico (05.05.01.008-9)	Consiste na substituição de células-tronco hematopoéticas, por células-tronco hematopoéticas viáveis obtidas após mobilização para o sangue periférico, provenientes do próprio indivíduo a ser transplantado. É obrigatório o registro do CID secundário quando se tratar de retransplante.

REREME: Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea

3. A TECNOLOGIA

3.1 DESCRIÇÃO

O brentuximabe vedotina é um Conjugado Anticorpo-Droga (CAD) composto por um anticorpo monoclonal dirigido para CD30 (imunoglobulina G1 (IgG1) 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. Os dados não clínicos sugerem que a atividade biológica de brentuximabe vedotina resulta de um processo de múltiplas etapas. A ligação do CAD ao CD30 na superfície celular inicia a internalização do complexo CAD-CD30, que, então, se movimenta para o compartimento lisossomal. Dentro da célula, uma única parte ativa definida, monometil-auristatina E, é liberada através da clivagem proteolítica. A ligação da monometil-auristatina E 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 (TAKEDA, 2015).

3.2 FICHA TÉCNICA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Brentuximabe vedotina

Nome comercial: ADCETRIS®

Fabricante: Takeda

Demandante: Takeda

Indicação aprovada na ANVISA: Brentuximabe vedotina é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin CD30+ recidivado ou refratário:

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

O brentuximabe vedotina é indicado também para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico recidivado ou refratário.

Brentuximabe vedotina é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LH com risco

aumentado de recidiva ou progressão após transplante autólogo de células-tronco (TAKEDA, 2015).

Indicação proposta pelo demandante: pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco.

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada de brentuximabe vedotina é 1,8 mg/kg, administrada como uma infusão intravenosa durante 30 minutos a cada três semanas. Os pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário ou com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico que apresentem uma doença estável ou melhora, devem receber um mínimo de oito doses e até um máximo 16 ciclos (aproximadamente um ano) por curso de tratamento. A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência renal grave é 1,2 mg/kg, e os mesmos devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de eventos adversos. A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência hepática é 1,2 mg/kg, e os mesmos devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de eventos adversos. Para os pacientes com linfoma de Hodgkin com risco aumentado de recidiva ou progressão após transplante autólogo de células-tronco, o tratamento de brentuximabe vedotina deve começar após a recuperação do transplante autólogo de células-tronco com base na avaliação médica. Estes pacientes devem receber até 16 ciclos. O tratamento com brentuximabe vedotina deve ser continuado até a progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável. O brentuximabe vedotina não deve ser administrado em bolus intravenoso (TAKEDA, 2015).

Patente: Brentuximabe vedotina e seus excipientes encontram-se em proteção patentária da Seattle Genetics Inc (patente número: EP1545613 de 30 de outubro de 2012).

Preço proposto para incorporação: R\$ 11.645,02 por frasco-ampola contendo 50 mg de brentuximabe vedotina.

Contraindicações: Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do medicamento. O brentuximabe vedotina é contraindicado para o uso combinado com bleomicina devido à toxicidade pulmonar (TAKEDA, 2015).

Precauções: Pacientes em uso de brentuximabe vedotina apresentaram:

- Reativação pelo Vírus John Cunningham resultando em Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva e morte;
- Toxicidade pulmonar, incluindo pneumonia, doença intersticial pulmonar, e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, alguns com resultados fatais;
- Pancreatite aguda, inclusive fatais;

- Infecções graves, como a pneumonia, bacteremia estafilocócica, sepse/choque séptico (incluindo resultados fatais), herpes zoster, e infecções oportunistas, como a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e a candidíase oral;
- Reações relacionadas à infusão, assim como anafilaxia;
- Síndrome de lise tumoral;
- Neuropatia Periférica, tanto sensorial como motora;
- Neutropenia febril;
- Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica;
- Complicações gastrointestinais, incluindo obstrução intestinal, íleo, enterocolite, colite neutropênica, erosão, úlcera, perfuração e hemorragia, alguns com resultados fatais;
- Casos graves de hepatotoxicidade, incluindo resultados fatais;
- Hiperglicemia em pacientes com Índice de Massa Corporal elevado, com ou sem histórico de diabetes mellitus;
- Insuficiência renal e hepática;

Assim, todos os pacientes em uso de brentuximabe vedotina devem ser cuidadosamente monitorados quanto a ocorrência de todas essas complicações, com possível suspensão ou descontinuação do tratamento.

Em pacientes idosos (com 65 anos de idade ou mais) e em crianças (com menos de 18 anos de idade), a segurança e eficácia não foram estabelecidas. O brentuximabe vedotina não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica (Categoria D de Risco na Gravidez), uma vez que não há estudos adequados e bem controlados com o medicamento em mulheres grávidas. Assim, mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a não engravidar enquanto estiverem tomando este medicamento e devem usar dois métodos efetivos para evitar a gravidez a partir do início do tratamento com esse medicamento e por seis meses depois da última dose. Não se sabe se o uso de brentuximabe vedotina afeta a espermatogênese humana, portanto, os homens devem ser aconselhados a não engravidar suas parceiras durante o tratamento. Não se sabe se o brentuximabe vedotina ou monometil-auristatina E são excretados no leite humano, assim deve-se tomar a decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o fármaco em lactantes. O tratamento com brentuximabe vedotina pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas, assim, se o paciente não se sentir bem durante o tratamento, ele não deve dirigir ou operar máquinas. Não foram

conduzidos estudos de carcinogenicidade com brentuximabe vedotina ou monometilauristatina E. A mutagenicidade do monometilauristatina E foi negativa no ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) e no ensaio de mutação em linfoma de camundongo. O estudo de micronúcleo em medula óssea de rato in vivo revelou formação micronuclear aneugênica ao invés de clastogênica. Estes resultados foram consistentes com o efeito farmacológico da monometilauristatina E no aparato mitótico (rompimento da rede de microtúbulos) nas células.

Eventos adversos da classe medicamentosa: O perfil de segurança de brentuximabe vedotina é baseado em dados disponíveis de estudos clínicos, do Programa de Acesso Nominal ao Paciente (do inglês *Named Patient Program* - NPP) e experiência pós-comercialização. As reações adversas com frequências consideradas muito comuns ($\geq 1/10$) foram:

- Infecção gerais e infecção do trato respiratório superior, neutropenia, neuropatia sensorial periférica e neuropatia motora periférica, tosse, dispnéia, alopecia, prurido, mialgia, artralgia, fadiga, calafrios, pirexia, reações relacionadas à infusão, diminuição de peso corpóreo.

As reações adversas com frequências consideradas comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) foram:

- Sepses/choque séptico, herpes zoster, pneumonia, anemia, trombocitopenia, hiperglicemia, vertigem, polineuropatia desmielinizante, aumento da transaminase glutâmica oxalacética/transaminase glutâmica pirúvico (TGO/TGP), erupção cutânea e dor lombar.

As reações adversas com frequências consideradas incomuns ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) foram:

- Candidíase oral, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, bacteremia estafilocócica, síndrome de lise tumoral e pancreatite aguda.

As reações adversas com frequências consideradas raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) foram:

- Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

As reações adversas com frequências consideradas desconhecidas (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis) foram:

- Leucoencefalopatia multifocal progressiva, neutropenia febril e síndrome de lise tumoral.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Takeda

Data da solicitação: Julho de 2018

Pergunta: Brentuximabe vedotina (ADCETRIS®) é eficaz e seguro em pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco?

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre a eficácia, efetividade e segurança relacionadas ao uso do brentuximabe vedotina para pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco. Para a avaliação de incorporação do brentuximabe vedotina ao SUS, o demandante apresentou uma pergunta no formato PICO, cuja estruturação encontra-se no Quadro 6.

Quadro 6. Pergunta estruturada pelo demandante no formato PICO.

P	População	Pacientes com Linfoma de Hodgkin refratários ou recidivados após dois tratamentos, incluindo o transplante autólogo de células tronco
I	Intervenção (tecnologia)	Brentuximabe vedotina
C	Comparação	Qualquer comparador disponível
O	Desfechos (Outcomes)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta.

4.1 BUSCA DE EVIDÊNCIA DO DEMANDANTE

A busca de evidências do demandante foi realizada no dia em 13/11/2017, nas bases Medline (Pubmed), EMBASE, SCIELO e LILACS, utilizando a estratégia de busca apresentada no Quadro 7.

Quadro 7. Estratégias do demandante em base de dados.

Base	Estratégia	Resultado
Medline (Pubmed)	(brentuximab[tiab] OR "brentuximab vedotin"[tiab] OR ADCETRIS[tiab]) AND ("Hodgkin's lymphoma"[tiab] OR "Hodgkin Disease"[Mesh]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR MetaAnalysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])	24
EMBASE	'brentuximab vedotin'/exp AND ('hodgkin disease'/exp OR 'classical hodgkin lymphoma'/exp) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim)	35
Scielo	Brentuximab OR brentuximab vedotin OR ADCETRIS AND Hodgkin's lymphoma OR Hodgkin Disease	0
LILACS	((tw:(brentuximab)) OR (tw:(brentuximabe)) OR (tw:(brentuximab vedotin)) OR (tw:(ADCETRIS)) AND (tw:(Hodgkin's lymphoma)) OR (tw:(linfoma de Hodgkin)) OR (tw:(Hodgkin Disease)))	06
TOTAL		65

4.2 NOVA BUSCA DE EVIDÊNCIA

Além dos estudos apresentados pelo demandante, uma nova busca foi realizada, em 12/09/2018, com termos mais abrangentes, nas bases de dados Medline (via PubMed), EMBASE, Cochrane, Scielo e LILACS. Adicionalmente foi realizada uma busca manual em todas as referências dos estudos incluídos, além de busca no *clinicaltrials*, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliaram o brentuximabe vedotina (Quadro 8).

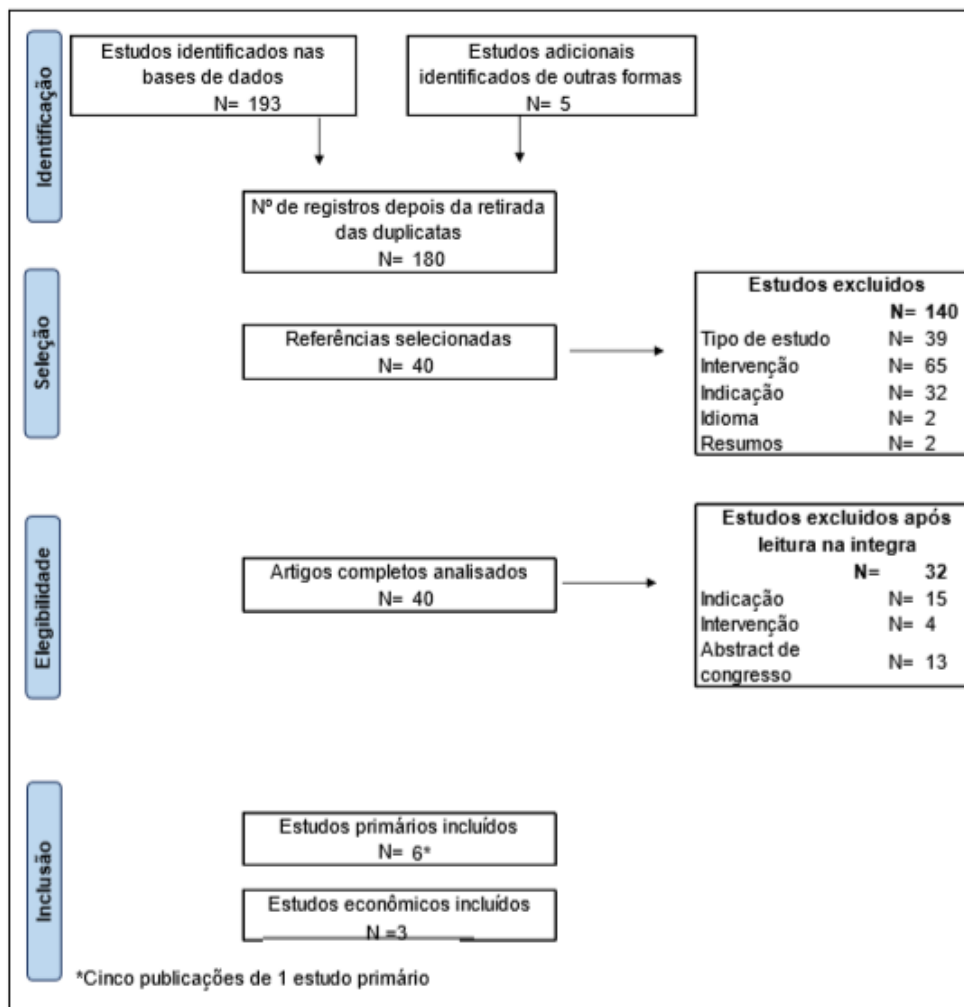
Quadro 8. Estratégias da nova busca de evidências em base de dados.

Bases	Estratégia de busca	Resultado
Medline (via PubMed)	((((hodgkin disease) OR hodgkin lymphoma) OR hodgkin lymphoma[MeSH Terms])) AND (((brentuximab) OR adcetris) OR brentuximab vedotin)	416
Scielo	brentuximab OR brentuximab vedotin OR adcetris	3
Embase	((((EMB.EXACT.EXPLODE("classical Hodgkin lymphoma")) OR (EMB.EXACT.EXPLODE("Hodgkin disease")))) AND ((EMB.EXACT.EXPLODE("brentuximab vedotin"))))	1.491
Lilacs	brentuximab [Palavras] and linfoma [Palavras]	4
Cochrane Library	(brentuximab):ti,ab,kw OR brentuximab vedotin OR adcetris AND hodgkin lymphoma OR MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees OR hodgkin disease	171
Total		2.081

4.3 SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS DO DEMANDANTE

Na busca realizada pelo demandante foram incluídos seis artigos, sendo cinco relatos de um ECR de Fase II e um estudo de coorte (Figura 1). O estudo de coorte incluído não atende aos critérios de inclusão do demandante, por que avaliou 25 pacientes que foram submetidos a transplante alogênico de células-tronco provenientes de três ensaios clínicos (GOPAL *et al.*, 2012), inclusive o incluído no Parecer.

Figura 1. Processo de seleção dos estudos do demandante.



4.4 NOVA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

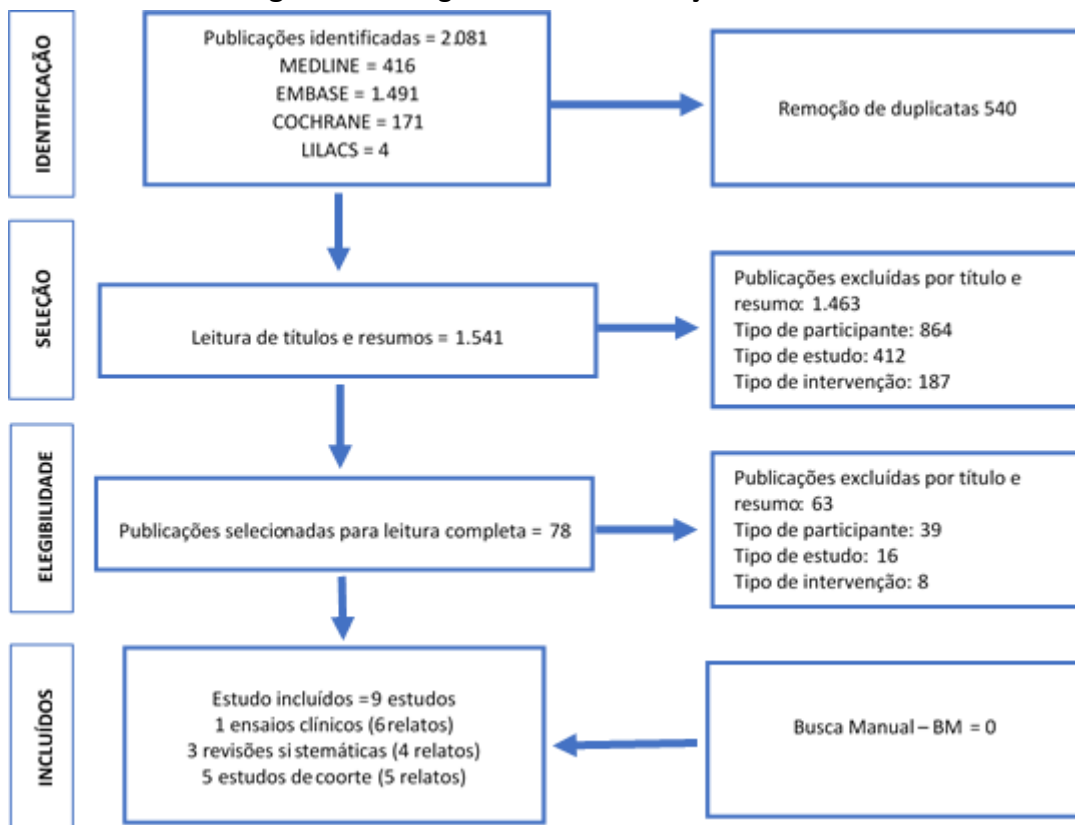
Como a pergunta PICO realizada pelo demandante foi bem estruturada, a mesma foi utilizada para a nova seleção. Assim, após a realização da nova busca nas bases de dados, 2.081 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 78 relatos lidos na íntegra, nove estudos foram

selecionados e incluídos por essa nova seleção (Figura 2).

Os critérios de inclusão dos estudos foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais.

Foram excluídos estudos *in vitro* ou em modelos animais, revisões não sistemáticas, ensaios clínicos de fase I, opiniões de especialistas ou estudos com delineamento diverso daquele previsto nos critérios de inclusão.

Figura 2. Fluxograma da nova seleção dos estudos.



Dos nove estudos incluídos ao final do processo de seleção, apenas um coincidiu com os encontrados na busca realizada pelo demandante, conforme Quadro 9.

Quadro 9. Estudos incluídos pelo demandante e pela nova seleção.

Estudo	Tipo de estudo
Estudos incluídos pelo demandante e pela nova seleção	
SG035-0003 (CHEN, R. <i>et al.</i> , 2016; CHEN, ROBERT <i>et al.</i> , 2013, 2015; CHEN, ROBERT W. <i>et al.</i> , 2012; GOPAL <i>et al.</i> , 2014; YOUNES <i>et al.</i> , 2012)	Ensaio clínico fase II
Estudos incluídos apenas pela nova seleção	
(BONTHAPALLY; YANG; <i>et al.</i> , 2015)	Revisão sistemática
(BONTHAPALLY; WU; <i>et al.</i> , 2015)	Revisão sistemática
(ZINZANI, P. L. <i>et al.</i> , 2015, 2016)	Revisão sistemática
(KARUTURI <i>et al.</i> , 2012)	Coorte
(ANGELOPOULOU <i>et al.</i> , 2018)	Coorte
(PELLEGRINI <i>et al.</i> , 2017)	Coorte
(TSIRIGOTIS <i>et al.</i> , 2018)	Coorte
(ZAGADAILOV <i>et al.</i> , 2018)	Coorte

4.5 DESCRIÇÃO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

4.5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE E PELA NOVA SELEÇÃO

Estudo SG035-0003

Trata-se de um ensaio clínico fase II sem grupo de comparação, multicêntrico (Estados Unidos, Canadá e Europa), que incluiu pacientes com 12 anos de idade ou mais, com linfoma clássico (CD30+) refratário ou recidivado após quimioterapia em alta dose seguida de transplante autólogo de células-tronco. Para serem incluídos os pacientes deveriam apresentar doença mensurável $\geq 1,5$ cm por tomografia computadorizada, doença ávida por fluorodeoxiglicose por tomografia por emissão de pósitrons (PET), e um escore de status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 ou 1. Essa escala vai de 0 a 5, sendo que o valor 0 corresponde a pacientes que conseguem desempenhar atividades diárias normalmente, e 5, a morte. Outros critérios de inclusão foram contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1.000/\mu\text{L}$, contagem de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$, creatinina sérica $\leq 1,5$ vezes o limite superior do normal, e TGO e TGP $\leq 2,5$ vezes o limite superior do normal. As pacientes não poderiam estar grávidas e não poderiam ter recebido transplante alogênico de células-tronco. A dose de brentuximabe vedotina foi de 1,8

mg/Kg, administrada por via intravenosa a cada 3 semanas, durante 30 minutos, em regime ambulatorial, por até 16 infusões (YOUNES *et al.*, 2012).

Os pacientes foram recrutados de fevereiro a agosto de 2009. A análise dos dados primários foi realizada após a última visita do paciente ao tratamento, que ocorreu em agosto de 2010. Um corte de dados subsequente foi realizado em março de 2011 para avaliar a durabilidade das respostas clínicas e a resolução da neuropatia periférica (YOUNES *et al.*, 2012). Avaliações de acompanhamento a longo prazo para determinar a sobrevivência e o estado da doença ocorreram a cada três meses por dois anos, a cada seis meses durante os anos 3 a 5, e anualmente a partir de então (CHEN, ROBERT W. *et al.*, 2012). O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva, que é a taxa de pacientes que alcançaram remissão completa ou remissão parcial. Os desfechos secundários incluíram sobrevida global, sobrevida livre de progressão e segurança (YOUNES *et al.*, 2012).

Foram incluídos 102 pacientes com idade mediana de 31 anos (variação de 15 a 77 anos), sendo 54 mulheres (53%). Setenta e um por cento dos pacientes tinham doença refratária primária e 42% tinham doença refratária à terapia anterior mais recente (Quadro 10). Um subgrupo de 57 pacientes (56%) havia recebido quimioterapia sem brentuximabe vedotina no momento da recaída após o transplante autólogo de células-tronco (YOUNES *et al.*, 2012).

Quadro 10. Características dos participantes do estudo SG035-0003 na linha de base.

Características	n (%)
Idade (anos)	
Mediana (amplitude)	31 (15-77)
Sexo	
Masculino	48 (47)
Feminino	54 (53)
Raça	
Asiática	7 (7)
Negra ou Afro Americana	5 (5)
Branca	89 (87)
Outra	1 (1)
Estádio ao diagnóstico (n (%))	
I-II	51 (50)
III	27 (26)
IV	20 (20)
Desconhecido	4 (4)
Status de performance segundo o <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	
0 (Totalmente ativo, capaz de realizar todo o desempenho pré-doença sem restrição)	42 (41)
1 (Restrito em atividade física extenuante, mas ambulatorial e capaz de realizar trabalho de natureza leve ou sedentária)	60 (59)
Sintomas "B" na linha de base	35 (34)
Envolvimento de medula óssea	8 (8)
Radioterapia prévia	67 (66)
Número de regimes de quimioterapia prévios	
Mediana (amplitude)	3,5 (1-13)
Doença refratária primária*	72 (71)

Continua.

Quadro 10. Características dos participantes do estudo SG035-0003 na linha de base. Continuação.

Características	n (%)
Status da doença em relação à terapia anterior mais recente**	
Recidivada	59 (58)
Refratária	43 (42)
Melhor resposta alcançada com o regime sistêmico mais recente	
Resposta Completa	12 (12)
Resposta Parcial	35 (34)
Doença estável	23 (23)
Doença progressiva	26 (25)
Desconhecida/outra	6 (6)
Número de transplantes autólogos de células-tronco prévios	
1	91 (89)
2	11 (11)
Tempo entre o transplante autólogo de células-tronco e a primeira recidiva (meses)	
Mediana (amplitude)	6,7 (0-131)
Tempo entre o diagnóstico inicial e a primeira dose de brentuximabe vedotina (meses)	
Mediana (amplitude)	39,9 (11,8-219,7)

Fonte: (GOPAL *et al.*, 2014; YOUNES *et al.*, 2012)

*A doença refratária primária é definida como falha na obtenção de uma remissão completa com terapia de primeira linha ou recaída dentro de 3 meses da terapia de primeira linha.

**Recidiva indica melhor resposta de remissão completa ou parcial à terapia anterior mais recente, e refratária indica melhor resposta de doença estável ou progressiva à terapia anterior mais recente.

Os pacientes receberam uma mediana de 9 ciclos de brentuximabe vedotina. Os exames de imagem foram avaliados por um centro independente e pelos investigadores. Segundo o centro independente, a taxa de resposta objetiva foi de 75% (Intervalo de Confiança de 95%, IC95% 64,9% - 82,6%) e a taxa global de controle da doença (remissão total + remissão parcial + doença estável) foi de 96% (IC95% 90,3% - 98,9%). O tempo mediano para alcançar resposta objetiva foi de 5,7 semanas (amplitude 5,1 a 56), e o tempo mediano para alcançar remissão completa foi de 12 semanas (amplitude 5,1 a 56) (Quadro 11). Pela avaliação dos investigadores a taxa de resposta objetiva foi de 72% (IC95% 61,8% - 80,1%), a taxa global de controle da doença foi de 99% (IC95% 94,7% - 100%) e 33% (IC95% 24,3% - 43,4%) dos pacientes alcançaram remissão completa. A avaliação da resposta objetiva foi concordante entre o centro independente e os

investigadores para 89 (87%) de 102 pacientes (YOUNES *et al.*, 2012).

Quadro 11. Resultados da avaliação do tumor do estudo SG035-0003 por um centro independente de avaliação dos exames de imagem

Parâmetro	(YOUNES <i>et al.</i> , 2012) tempo mediano de observação de 18,5 meses (amplitude de 1,8 a 23,5 meses)
Resposta objetiva (n (%))	76 (75)
Remissão completa	35 (34)
Remissão parcial	41 (40)
Doença estável (n (%))	22 (22)
Doença progressiva (n (%))	3 (3)
Não avaliável (n (%))	1 (1)
Duração da resposta objetiva (meses) (mediana, IC95%)	6,7 (3,6 a 14,8)
Duração da resposta por pacientes que alcançaram remissão completa (meses) (mediana, IC95%)	20,5 (10,8 a não estimável)

A probabilidade de sobrevida global em 12 meses foi de 89% (IC95% 83% - 95%) e a probabilidade de sobrevida livre de progressão não foi relatada. No subgrupo de 57 (56%) pacientes que receberam quimioterapia sem brentuximabe vedotina após falha ao transplante antes de entrar no estudo, o tempo mediano de sobrevida livre de progressão com relação ao último regime de quimioterapia antes de iniciar brentuximabe foi de 4,1 meses (IC95% 3,4 - 4,9). O tempo mediano de sobrevida livre de progressão desse subgrupo com brentuximabe foi de 7,8 meses (IC95% 5,9 - 9,9) (Hazard ratio 0,41, $p < 0,001$) (YOUNES *et al.*, 2012).

A probabilidade de sobrevida global em cinco anos foi de 41% (IC95% 31 - 51). No momento do encerramento do estudo, que ocorreu aproximadamente cinco anos após a última consulta de tratamento do último paciente incluído, 15 pacientes permaneceram em estudo e em remissão sem iniciar uma nova terapia além de transplante alogênico de células-tronco. Dos 102 pacientes, 77 (75%) receberam uma ou mais terapias antineoplásicas após o uso de brentuximabe vedotina. Quarenta e quatro dos 77 pacientes (57%) receberam terapia multiagente, 42 (54%) receberam terapia com um único agente, e 22 (29%) foram submetidos a transplante de células-tronco, dos quais 8 receberam consolidação com transplante alogênico. Excluindo o transplante alogênico de consolidação, o número mediano de tratamentos subsequentes recebidos foi de 3 (variação de 1-10). Treze dos 77 receberam retratamento com brentuximabe vedotina (10 como agente único e 3 em esquema multiagente), e seis pacientes receberam tratamento com um inibidor da via de morte programada 1 (5 como agente único e

1 em uma terapia combinada) (CHEN, R. *et al.*, 2016).

Quadro 12. Resultados de sobrevida do estudo SG035-0003

Parâmetro	12 meses (YOUNES <i>et al.</i> , 2012)	24 meses (CHEN, ROBERT W. <i>et al.</i> , 2012)	36 meses (CHEN, ROBERT <i>et al.</i> , 2013; GOPAL <i>et al.</i> , 2014)	5 anos (CHEN, R. <i>et al.</i> , 2016; CHEN, ROBERT <i>et al.</i> , 2015)
Tempo mediano de observação (meses (amplitude))	18,5 (1,8 a 23,5)	29,5 (1,8 a 36,9)	32,7 (1,8 a 48,3)	35,1 (1,8 a 72,9)
Probabilidade de sobrevida livre de progressão (% (IC95%))				22 (13 - 31)
Remissão completa				52 (34 - 69)
Tempo mediano de sobrevida livre de progressão (meses) (IC95%)*	5,6 (5,0 - 9,0)		9,3 (7,1 - 12,2)	9,3 (7,1 - 12,2)
Probabilidade de sobrevida global (% (IC95%))	89 (83 - 95)	65 (55 - 74)	54 (44 - 64)	41 (31 - 51)
Remissão completa			73 (57 - 88)	64 (48 - 80)
Tempo mediano de sobrevida global (meses) (IC95%)*	22,4 (21,7 - não estimável)		40,5 (28,7- não estimável)	40,5 (28,7- 61,9)
Remissão completa			não alcançada (48,1 - não estimável)	não alcançada
Remissão parcial		31,6	39,4 (22,9 - não estimável)	39,4
Doença estável		20,6	18,3 (12,6 - 36,8)	18,3
Doença progressiva		10,2	10,2	

* Os valores mudam com o tempo de acompanhamento devido ao aumento do número de pacientes avaliados (pacientes incluídos próximo ao período final de inclusão do estudo).

Cinquenta e seis pacientes (55%) apresentaram eventos adversos de grau 3 (graves) ou 4 (potencialmente fatais ou incapacitantes). Os eventos adversos mais frequentes são mostrados no Quadro 13. Não ocorreu nenhuma morte até 30 dias após a administração da última dose de brentuximabe vedotina e nenhuma morte foi associada ao medicamento.

Vinte pacientes (20%) apresentaram evento adverso que levou à descontinuação do medicamento. Nesses casos os eventos mais comuns foram neuropatia sensorial periférica e

neuropatia motora periférica. Foi necessário atrasar a administração do medicamento em 45 (44%) pacientes, e no geral, 8% das doses foram atrasadas. Os eventos mais frequentes que levaram ao atraso foram neutropenia e neuropatia sensorial periférica. A dose de brentuximabe vedotina foi reduzida de 1,8 para 1,2 mg/Kg em 11 pacientes, 10 dos quais devido a neuropatia periférica e o outro por trombocitopenia (YOUNES *et al.*, 2012).

Cinquenta e seis pacientes experimentaram eventos de neuropatia periférica. O tempo mediano de início de qualquer evento de neuropatia periférica foi de 12,4 semanas; os tempos médios até o início dos eventos de neuropatia periférica de grau 2 (moderado) e 3 (grave) foram de 27,3 e 38,0 semanas, respectivamente. Oitenta por cento dos pacientes tiveram resolução ou alguma melhora (de um grau ou mais). A resolução completa de todos os eventos de neuropatia periférica ocorreu em 50% dos pacientes. O tempo mediano para melhora da resolução foi de 13,2 semanas (YOUNES *et al.*, 2012).

Quadro 13. Resultados de segurança do estudo SG035-0003

Evento adverso	Eventos relacionados ao brentuximabe vedotina (qualquer grau) (n (%))	Quaisquer eventos de grau 3 (n (%))	Quaisquer eventos de grau 4 (n (%))
Neuropatia sensorial periférica	43 (42)	8 (8)	0 (0)
Náusea	36 (35)	0 (0)	0 (0)
Fadiga	35 (34)	2 (2)	0 (0)
Neutropenia	19 (19)	14 (14)	6 (6)
Diarreia	18 (18)	1 (1)	0 (0)
Pirexia	14 (14)	2 (2)	0 (0)

Continua.

Quadro 13. Resultados de segurança do estudo SG035-0003. Continuação

Evento adverso	Eventos relacionados ao brentuximabe vedotina (qualquer grau) (n (%))	Quaisquer eventos de grau 3 (n (%))	Quaisquer eventos de grau 4 (n (%))
Vômitos	13 (13)	0 (0)	0 (0)
Artralgia	12 (12)	0 (0)	0 (0)
Prurido	12 (12)	0 (0)	0 (0)
Mialgia	11 (11)	0 (0)	0 (0)
Neuropatia motora periférica	11 (11)	1 (1)	0 (0)
Alopécia	10 (10)	0 (0)	0 (0)

Fonte: (YOUNES *et al.*, 2012)

Grau 3: Grave

Grau 4: Representa risco à vida ou é incapacitante

Limitações do estudo: A principal limitação do estudo se deve ao seu próprio delineamento, sem grupo comparador. Os autores afirmam que não foi possível criar um grupo controle porque não há tratamento padrão para esses pacientes. Em países onde o brentuximabe vedotina não é uma opção ou antes do seu registro, os pacientes que eram refratários ou apresentavam recidiva a quimioterapia em alta dose seguida por transplante autólogo de células-tronco eram submetidos a outras linhas de tratamento. Inclusive, esse é o caso de 57 (56%) pacientes incluídos no estudo que haviam recebido quimioterapia sem brentuximabe vedotina no momento da recaída após o transplante autólogo de células-tronco. Outra limitação importante do estudo é a não descrição dos subtipos histológicos de linfoma de Hodgkin clássico incluídos, o que seria interessante uma vez que configura fator prognóstico importante. O estudo incluiu apenas pacientes com satisfatório estado clínico, ou seja, pacientes completamente ativos ou com restrições apenas a atividades extenuantes, segundo a classificação do *Eastern Cooperative Oncology Group*. Esses critérios de seleção restritos diminuem a validade externa do estudo, superestimando os resultados do mesmo. Outra limitação é a não avaliação da qualidade de vida, desfecho importante especialmente em casos de doenças refratárias e de mau prognóstico. Como todo estudo inicial de medicamento, esse ensaio clínico foi patrocinado pela indústria produtora e os autores apresentaram conflito de interesses.

4.5.2 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS PELA NOVA SELEÇÃO

Foram incluídos dois tipos de estudos que não foram contemplados pelo demandante: revisões sistemáticas e estudos observacionais do tipo coorte. Foram encontradas quatro publicações de

revisões sistemáticas (BONTHAPALLY; WU; *et al.*, 2015; BONTHAPALLY; YANG; *et al.*, 2015; ZINZANI, P. L. *et al.*, 2015; ZINZANI, P. L. *et al.*, 2016), sendo uma delas (ZINZANI, P. L. *et al.*, 2016) a atualização de outra (ZINZANI, P. L. *et al.*, 2015), cujo resumo das informações está apresentado no Quadro 14.

Quadro 14. Características e resultados de eficácia/efetividade das revisões sistemáticas incluídas

Parâmetro	(BONTHAPALLY; WU; <i>et al.</i>, 2015)	(BONTHAPALLY; YANG; <i>et al.</i>, 2015)	(ZINZANI, P. L. <i>et al.</i>, 2015; ZINZANI, P. L. <i>et al.</i>, 2016)
Período da busca	Janeiro de 1993 até fevereiro 2013.	Fevereiro de 2013 até janeiro 2014, adicionado aos estudos incluídos em (BONTHAPALLY; WU; <i>et al.</i> , 2015).	Até junho de 2015.
Quantidade e tipos dos estudos incluídos	11 ensaios clínicos (8 fase 2, 2 fase 1/2, 1 fase 1), 2 iniciais de investigação e 4 observacionais retrospectivos. Total de 827 pacientes, mas ocorreram 15 exclusões.	12 ensaios clínicos (1 fase 1/2 e 11 fase 2), 29 coortes (8 prospectivas e 21 retrospectivas). Total de 2619 pacientes.	19 coortes retrospectivas do NPP, reportadas em 29 publicações. Total de 480 pacientes.
Características dos pacientes	55 a 100% submetidos ao transplante autólogo de células tronco.	52 a 100% submetidos ao transplante autólogo de células tronco.	61 a 100% submetidos ao transplante autólogo de células tronco.
Comparador	Pacientes em quimioterapia e/ou radioterapia.	Pacientes em quimioterapia dos estudos observacionais.	Ensaio clínico de fase 2.

Continua.

Quadro 14. Características e resultados de eficácia/efetividade das revisões sistemáticas incluídas. Continuação.

Parâmetro	(BONTHAPALLY; WU; <i>et al.</i> , 2015)	(BONTHAPALLY; YANG; <i>et al.</i> , 2015)	(ZINZANI, P. L. <i>et al.</i> , 2015; ZINZANI, P. L. <i>et al.</i> , 2016)
Eficácia/ Efetividade	Taxa de remissão completa: BV 11,1% (IC95% 7,0-17,6) vs comparador 37,9% (IC não informado).	Tempo mediano de sobrevida global: <ul style="list-style-type: none"> • BV 40,5 meses (IC95% 30,8-NE) • Comparador 23,0 meses (IC95% 21,0-28,1), • BV com 100% dos pacientes pós-transplante autólogo de células tronco 28,1 meses (IC95% 23,9-34,5). Análise de sensibilidade comparador: 21,1 meses (IC95% 17,0-28,1).	BV geral <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva (remissão completa + remissão parcial): 58-80%, • Remissão completa 10-40% • Tempo mediano de sobrevida livre de progressão 5-10,5 meses. BV 100% dos pacientes pós-transplante autólogo de células tronco <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva: 74% (32/43) • Remissão completa 19% (8/43).

BV = brentuximabe vedotina; NPP= Programa de Acesso Nominal ao Paciente; NE: Não estimado

4.5.2.1 REVISÕES SISTEMÁTICAS

Bonthapally; Wu et al. (2015)

A revisão sistemática publicada por Bonthapally e colaboradores (2015) objetivou avaliar estudos realizados em adultos com linfoma de Hodgkin resistente ou refratário que foram submetidos ao transplante autólogo de células-tronco, que compararam os benefícios incrementais do brentuximabe vedotina em relação à terapia convencional (quimioterapia sem brentuximabe vedotina). Para tal, a taxa de remissão completa foi a medida utilizada na meta-análise, que incluiu tanto ensaios clínicos quanto estudos observacionais publicados até fevereiro de 2013. Segundo os autores, a escolha da taxa de remissão completa (RC) foi justificada por diversos motivos, entre eles por ser apropriado para avaliar o benefício clínico a longo prazo em pacientes com linfoma de Hodgkin. Durante a apresentação dos resultados, foram realizadas comparações com a taxa completa de remissão verificada no ensaio clínico de fase II SG035-0003 (BONTHAPALLY; WU; *et al.*, 2015).

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 (considerando apenas estudos que reportaram no mínimo 40% da taxa de remissão completa, apenas estudos com medição da taxa de remissão completa da mesma forma que foi realizada em SG035-0003, e ambos), os valores encontrados não alteraram a relação anteriormente observada no grupo tratado com

brentuximabe vedotina (13,6% IC95% 8,7-21,4; 9,0% IC95% 4,9-16,6; e 11,2% IC95% 6,0-20,8, respectivamente para cada uma das análises de sensibilidade) (BONTHAPALLY; WU; *et al.*, 2015).

Limitações do estudo: os estudos primários incluídos apresentam amostras pequenas e grande variabilidade das características na linha de base dos pacientes. Ademais, essa revisão usa 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). Esta última limitação foi colocada como justificativa dos autores para a não condução da avaliação específica para essa população, que segundo os autores seria um tamanho de amostra pequeno.

Bonthapally; Yang et al. (2015)

A segunda revisão foi publicada pelo mesmo grupo de autores da revisão anterior (BONTHAPALLY; WU; *et al.*, 2015), contudo o desfecho avaliado foi o tempo mediano de sobrevida global. Foi verificada superioridade do brentuximabe vedotina comparado aos diversos 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, $p < 0,0001$) (BONTHAPALLY; YANG; *et al.*, 2015).

Limitações do estudo: Limitações relevantes foram identificadas, contudo a influência sobre a meta-análise não é clara, tais como: 9 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) (ZINZANI, P. L. *et al.*, 2015, 2016).

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 (ZINZANI, P. L. *et al.*, 2015, 2016).

Em 2012, a *European Commission* concedeu autorização condicional da comercialização para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin CD30+ refratário ou recidivado após o transplante autólogo de células tronco ou após pelo menos duas terapias anteriores, quando este transplante ou a quimioterapia combinada não fossem uma opção (ZINZANI, P. L. *et al.*, 2015, 2016).

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 (Quadro 14) (ZINZANI, P. L. *et al.*, 2015, 2016).

Essa revisão foi a única que avaliou a segurança do medicamento, cujas informações estavam disponíveis em apenas 5 dos 29 artigos incluídos. Neles foi verificado que a maioria dos eventos adversos mais frequentes de qualquer grau foram os mesmos identificados no SG035-0003 (como neuropatia sensorial periférica, fadiga, náusea e neutropenia). Por sua vez, alguns eventos de qualquer grau (anemia, trombocitopenia, dor nas extremidades, infecção, espasmo muscular e constipação) e de graus 3 ou 4 (náusea, anemia, trombocitopenia, mialgia, vômitos, dor nas extremidades, pneumonia, constipação e Guillain-Barré) foram verificados nas coortes, embora não tenham sido relatados no estudo SG035-0003 (Quadro 15).

Quadro 15. Resultados de segurança de estudos do Programa de Acesso Nominal ao Paciente publicados na revisão sistemática de Zinzani e colaboradores (2016)

Evento adverso	Eventos relacionados de qualquer grau (%)	Quaisquer eventos de grau 3/4 (%)
Neuropatia sensorial periférica	28, 31 e 31	2, 3, 4 e 6
Fadiga	50	-
Náusea	33	3, 5
Neutropenia	23 e 28	7, 13, 2, 18 e 32
Anemia	39	15*
Trombocitopenia	27	12*
Mialgia	26	3, 5
Vômitos	26	2
Dor nas extremidades	21	3
Alopécia	21	-
Infecção	19	Pneumonia: 2 e 5
Pirexia	14, 13	-
Diarreia	14	-
Espasmo muscular	14	-
Prurido	12	-
Constipação	12	5
Guillain-Barré	-	6*

Fonte: (ZINZANI, P. L. *et al.*, 2016)

* informações de único estudo com total de 16 pacientes

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 (ZINZANI, P. L. *et al.*, 2015).

Além da manutenção do que foi visto anteriormente com relação às respostas serem verificadas de forma rápida, geralmente nos primeiros 3 a 4 ciclos, aparentemente a resposta de duas novas coortes (Ásia e Turquia), incluídas na atualização da revisão (ZINZANI, P. L. *et al.*, 2016), apresentaram valores de sobrevida global parecidos com as dos estudos ocidentais.

Limitações do estudo: Não foi possível determinar, para várias publicações, a extensão da

sobreposição com dados anteriores de NPP. Algumas publicações incluíram dados que não eram do NPP apresentados junto com os dados do NPP. 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.

4.5.2.2 ESTUDOS DE COORTE

Com relação aos estudos observacionais do tipo coorte, dos sete estudos selecionados, dois deles (HONG *et al.*, 2014; ZINZANI, PIER LUIGI *et al.*, 2013) foram incluídos em revisão sistemática incluída (CHEN, ROBERT *et al.*, 2013; ZINZANI, P. L. *et al.*, 2015) (ZINZANI, P. L. *et al.*, 2016). Sendo assim, foram incluídos cinco estudos de coorte (chamados de “mundo real”), cujos resultados são apresentados de forma esquemática no Quadro 16.

Quadro 16. Características e resultados dos estudos de coorte incluídos

Parâmetro	(KARUTURI <i>et al.</i> , 2012)	(ANGELOPOULOU <i>et al.</i> , 2018)	(PELLEGRINI <i>et al.</i> , 2017)	(TSIRIGOTIS <i>et al.</i> , 2018)	(ZAGADAILOV <i>et al.</i> , 2018)
País (es)	6 centros internacionais (NE).	Grécia (20 centros).	Itália (20 centros).	Grécia.	Reino Unido e Alemanha (50 locais).
Tempo mediano de observação (meses)	BV 49,4 (período 1996–2009) e comparador 58,8 meses (período 1981 a 2003).	11,5 (período de junho de 2011 até abril de 2015).	18 (período de novembro de 2012 a julho de 2014).	30 (período de janeiro de 1995 a janeiro de 2015).	BV 10,7 e comparador 8.
Quantidade e características dos pacientes - grupo BV	102 que foram submetidos ao transplante autólogo de células-tronco.	100 pós transplante autólogo de células-tronco (sendo 67 pacientes com falha ao transplante autólogo de células-tronco e 20 pré-transplante autólogo de células-tronco) e 8 com o transplante autólogo de células-tronco contraindicado e com pelo menos dois tratamentos anteriores.	234 com recidiva após transplante autólogo de células-tronco ou com o transplante autólogo de células-tronco contraindicado e com pelo menos duas linhas de QT anteriores.	68 com recidiva após transplante autólogo de células-tronco (a partir de janeiro de 2013).	213 pós transplante autólogo de células-tronco, dos quais 196 tinham o registro de recaída após transplante autólogo de células-tronco (perda de 17 nas análises).
Quantidade e características dos pacientes - grupo comparador	756 pacientes (controle histórico).	5 coortes de outros países e 1 estudo clínico de fase 2 (todos de publicações anteriores).	Ausente.	146 pacientes que foram submetidos à QT em monoterapia ou em associação ou radioterapia.	128 pacientes, em QT, dos quais 116 tinham o registro de recaída após transplante autólogo de células-tronco (perda de 12 nas análises).

Continua.

Quadro 16. Características e resultados dos estudos de coorte incluídos.

Parâmetro	(KARUTURI <i>et al.</i> , 2012)	(ANGELOPOULOU <i>et al.</i> , 2018)	(PELLEGRINI <i>et al.</i> , 2017)	(TSIRIGOTIS <i>et al.</i> , 2018)	(ZAGADAILOV <i>et al.</i> , 2018)
Efetividade	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana da sobrevida global: BV 91,49 (IC95% 56,27-177,2) Comparador 27,99 meses (IC 95% 24,05 -31,54). • Probabilidade de sobrevida global em 60 meses: BV 0,58 (IC 95% 0,47- 0,71) Comparador 0,26 (IC95% 0,23-0,3). • Probabilidade de sobrevida global em 120 meses: BV 0.33 (IC 95% 0,2- 0,56) Comparador 0,14 (IC95% 0,11-0,17) p<0.0001. 	<ul style="list-style-type: none"> • Remissão completa: 23% (22/95) • Remissão parcial: 37%, • Taxa de resposta global: 60% • Doença progressiva: 27% • Doença estável: 13% • Tempo mediano de sobrevida livre de progressão: 8 meses (IC95% 5-9) • Tempo mediano de sobrevida global: 26,5 meses (IC95% 20-31) • Sobrevida global em 2 anos: 67%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva: 48,3% • Resposta completa: 26,5% • Resposta parcial: 21,7% • Probabilidade de sobrevida em 55 meses: 59,8% • Probabilidade de sobrevida livre de progressão: 31,9%* <p>Transplante autólogo de células-tronco em qualquer tempo antes do BV (n=163):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva 53,9% • Resposta completa 29,4%. <p>BV imediatamente antes do transplante autólogo de células-tronco (n=89):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva: 75,3% Resposta completa 29,2%. <p>Não submetido ao transplante autólogo de células-tronco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva: 50,7% • Resposta completa 25,4%. 	<p>Tempo mediano de sobrevida global:</p> <p>BV: 57 meses (IC95%, 38-NR)</p> <p>Comparador 31 meses (IC95%, 25-42), P = 0,005.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta global: BV 80,6% Comparador 68,2%. • Resposta completa: BV 45,4% Comparador 44,2%. • Resposta parcial: BV 35,2% Comparador 24,0%. • Doença estável: BV 11,2% Comparador 9,5%. • Doença progressiva: BV 7,7% Comparador 22,3%. • Tempo mediano de sobrevida livre de progressão ajustada: BV 27 meses Comparador 13,4 meses (p=0,0441). • Probabilidade de sobrevida global ajustada em 12 meses: BV 78,1% Comparador 65,9%.

Continua.

Quadro 16. Características e resultados dos estudos de coorte incluídos. Continuação.

Parâmetro	(KARUTURI <i>et al.</i> , 2012)	(ANGELOPOULOU <i>et al.</i> , 2018)	(PELLEGRINI <i>et al.</i> , 2017)	(TSIRIGOTIS <i>et al.</i> , 2018)	(ZAGADAILOV <i>et al.</i> , 2018)
Segurança	-	-	105 (44,8%) descontinuação precoce do tratamento, 69 (29,5%) apresentaram pelo menos um evento adverso.	-	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia n(%): BV 25 (12,8) QT 14 (12,1). • Neuropatia periférica n(%): BV 17 (8,7) QT 2 (1,7). • Anemia n(%): BV 18 (9,2) QT 6 (5,2). • Trombocitopenia n(%): BV 9 (4,6) QT 5 (4,3) • Diarréia n(%): BV 5 (2,6) QT 6 (5,2). • Mucosite n(%): BV 3 (1,5) QT 6 (5,2).

NE = não especificado, BV = brentuximabe vedotina; QT = quimioterapia

* mediana alcançada em 11 meses.

**livre de progressão.

Karuturi et al. (2012)

Karuturi e colaboradores (2012) publicaram um estudo de coorte em forma de resumo, o que provavelmente limitou a quantidade de informações disponíveis. O tempo mediano de sobrevida global e as taxas de sobrevida global em 60 e 120 meses foram significativamente superiores nos pacientes que fizeram uso do brentuximabe vedotina em relação ao comparador. Após novos cálculos de sobrevida global, não foram verificadas diferenças nos grupos estratificados por sexo e faixa etária (maior ou menor que 30 anos). Entre os pacientes com remissão completa maior que 12 meses, 81,8% (n=18) tiveram o início da remissão completa com até quatro doses, comparado com 58,3% que atingiram a remissão após receber mais do que quatro doses. Não foram apresentados resultados de segurança nesse estudo (KARUTURI *et al.*, 2012).

Limitações do estudo: Uso de comparador histórico referente ao período anterior à introdução do brentuximabe vedotina, o que reduz a comparabilidade entre os grupos (possíveis outros fatores foram capazes de exercer influência). A temporalidade da coorte de brentuximabe vedotina não foi claramente explicitada (concorrente ou não concorrente). Além disso, a forma da coleta e origem das informações do desfecho não foram informadas.

Angelopoulou et al (2018)

Angelopoulou e colaboradores (2018) publicaram um estudo de coorte não concorrente multicêntrico desenvolvido na Grécia, que, apesar de ter sido publicada em 2018, recebeu o aceite da revista em 2016. Foi estabelecido um único grupo em tratamento com o brentuximabe vedotina, e foram estabelecidas comparações com as características dos pacientes e desfechos de eficácia/efetividade de outros artigos publicados anteriormente à presente coorte, sendo eles: cinco coortes dos países Alemanha, Itália, Ásia, Turquia e França e um estudo clínico. O grupo de pacientes da Grécia sob estudo apresentou mediana de 4 tratamentos anteriores, de 44% de refratariedade ao último tratamento realizado, 2,1% fizeram o transplante alogênico de células tronco, e a mediana verificada para o número de ciclos com brentuximabe vedotina foi 8, sendo que as melhores respostas foram observadas no 4º ciclo. As análises foram conduzidas com 95 pacientes por terem ocorrido 5 perdas (ANGELOPOULOU *et al.*, 2018).

Os valores obtidos de remissão completa, remissão parcial, taxa de resposta global, tempo mediano de sobrevida livre de progressão, e tempo mediano de sobrevida global na coorte de brentuximabe vedotina em estudo estiveram mais próximas dos valores observados em outras coortes e inferiores aos observados no estudo clínico fase 2. Por sua vez, a proporção de

indivíduos com progressão da doença foi superior na coorte comparada com o estudo experimental (27% e 3% respectivamente), mesmo o segundo apresentando um tempo de acompanhamento superior (11,5 vs 33 meses). Os pacientes sensíveis ao último tratamento tiveram taxa de resposta global de 75%, enquanto que os refratários 40% (ANGELOPOULOU *et al.*, 2018).

Os fatores que permaneceram significativos para a sobrevida global (análise multivariada) foram refratariedade ao tratamento mais recente ($p=0,04$), doença volumosa ($p=0,005$) e sintomas B¹ ($p=0,001$). O tempo mediano de sobrevida global entre os não respondedores ao último tratamento anterior ao brentuximabe vedotina foi de 26 meses, e para os que responderam foi de 28 meses. Os pacientes com doença volumosa e sintomas B apresentaram tempo mediano de sobrevida global de 10 e 16 meses, respectivamente, em comparação com 27 e 26 meses para aqueles com doença não volumosa e ausência de sintomas B, respectivamente. Dez dos 22 pacientes com remissão completa recaíram em um tempo médio de nove meses (variação de 8 a 20) após o início do brentuximabe vedotina, sendo o número médio de ciclos administrados a este grupo superior em comparação ao geral (10 vs 8 ciclos). Dois pacientes em remissão completa receberam 10 e 16 ciclos de brentuximabe vedotina e foram submetidos ao transplante alogênico de células tronco a partir de então. Cinco pacientes completaram um número mediano de 15 ciclos de brentuximabe vedotina (variação de 9 a 16) e permaneceram em remissão completa sem tratamento adicional em um acompanhamento médio de 13 meses (variação de 8 a 17). Assim, foi colocada a necessidade do estudo do uso do brentuximabe vedotina para consolidação de transplante de células tronco para tempos iniciais (logo após o transplante) (ANGELOPOULOU *et al.*, 2018).

Limitações do estudo: A presente coorte foi desenvolvida em tempo proporcionalmente curto de acompanhamento, e ocorreu a perda de cinco pacientes (3 por dados insuficientes e 2 por diagnóstico na zona cinzenta). Ademais, não foi estabelecido um grupo comparador com a população grega. Ressalta-se ainda que a forma com feita a seleção de pacientes, assim como a fonte das informações não foram bem descritas.

Pellegrini et al (2017)

Pellegrini e colaboradores (2017) publicaram um estudo de coorte não concorrente desenvolvida no âmbito do Programa de Acesso Nominal ao Paciente (descrito anteriormente)

¹sintomas B: Febre (temperatura > 38°C), sudorese noturna, perda inexplicável de mais de 10% do peso corporal nos 6 meses anteriores. Fonte: Tradução livre de (PDQ PEDIATRIC TREATMENT EDITORIAL BOARD, 2018)

italiano, sem grupo comparador. No início da coorte os pacientes já haviam sido expostos a uma mediana de 3 tratamentos (variação de 1 a 6), incluindo quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco (163 pacientes ou 69,6%), 41,9% (98 pacientes) apresentavam histórico de radioterapia, 164 pacientes (70,1%) foram refratários à última terapia antes do brentuximabe vedotina, e 6 (variação de 1 a 16) foi a mediana de ciclos com o medicamento em estudo (PELLEGRINI *et al.*, 2017).

Ao final do tratamento a taxa de resposta objetiva foi de 48,3% (113 pacientes), remissão completa de 62 (26,5%), resposta parcial 51 (21,7%); dentre os demais pacientes, 36 com doença estável e 85 apresentaram progressão da doença. A melhor resposta foi verificada após mediana de 4 ciclos (140 pacientes, 59,8%), com remissão completa em 74 (31,6%) e parcial em 66 (28,2%) pacientes. Na análise de subgrupos de pacientes que realizaram transplante autólogo de células tronco em qualquer tempo antes do brentuximabe vedotina, imediatamente antes dele, ou não submetidos à tal transplante, foi observada que a remissão completa variou pouco (29,4%, 29,2% e 25,4%, respectivamente), enquanto que o melhor valor da taxa de resposta objetiva foi para o grupo que fez o tratamento imediatamente após o transplante (53,9, 75,3 e 50,7%, respectivamente (PELLEGRINI *et al.*, 2017).

Dentre os 62 pacientes em remissão completa, 14 (22,6%) recidivaram, com mediana de resposta de 23,8 meses. Entre os 48 respondedores (resposta completa mais resposta parcial), 38 fizeram tratamento de consolidação com o transplante de células tronco (16 do tipo autólogo e 22 alogênico), mas sem diferença estatística da sobrevida livre de progressão comparando com os que não fizeram tratamento de consolidação (PELLEGRINI *et al.*, 2017).

Quanto à segurança, 105 (44,8%) pacientes descontinuaram o tratamento precocemente (10 por toxicidade extra-hematológica, 38 para prosseguir para o transplante de células-tronco e 57 por progressão da doença com 3 óbitos), 69 (29,5%) pacientes apresentaram pelo menos uma toxicidade (hematológicas grau 3 ou 4: 7 neutropenias, 1 trombocitopenia e 1 pancitopenia; extra-hematológica de grau 3 ou 4: 22 pancreatites, 2 falhas respiratórias, 1 leucemia mielóide aguda, 1 síndrome do desconforto respiratório agudo e 17 neuropatias sensoriais periféricas, esta última com melhora de 90% dos pacientes em tempo médio de 12 semanas). Segundo os autores, não foi possível verificar com clareza qual o perfil de pacientes que se beneficiaria mais do tratamento de consolidação (PELLEGRINI *et al.*, 2017).

Limitações do estudo: Ausência de qualquer grupo comparador, tempo restrito de acompanhamento dos pacientes, e por fazer parte do programa NPP favoreceu o uso compassivo e *off-label* do brentuximabe vedotina (zona cinzenta entre as fases III e IV de estudo

clínico).

Tsirigotis et al. (2018)

Em 2018, Tsirigotis e colaboradores (2018) publicaram um novo estudo com pacientes da Grécia, sendo uma coorte não concorrente com dados de registro nacional com período de tempo superior ao estudo de Angelopoulou e colaboradores (2018) (ANGELOPOULOU *et al.*, 2018), e incluindo apenas pacientes que tiveram recidiva após transplante autólogo de células tronco. O estudo apresentou um grupo comparador com 146 pacientes que foram submetidos à quimioterapia tanto em monoterapia como em associação ou radioterapia, mas que nunca tinham sido tratados com o brentuximabe vedotina (TSIRIGOTIS *et al.*, 2018).

Foi encontrado maior sobrevida global no grupo brentuximabe vedotina em relação ao comparador, com significância estatística ($p=0,005$). Contudo, uma quantidade significativamente superior no grupo tratado em relação ao comparador foi submetido ao transplante alogênico de células-tronco antes do brentuximabe vedotina, 35% vs 12%, assim como 4 dos 68 (6%) e 1 dos 146 (0,7%), respectivamente, receberam tratamento com medicamentos inibidores imunológicos depois de terem falhado com tratamentos anteriores, inclusive com o brentuximabe ($p=0,03$) (TSIRIGOTIS *et al.*, 2018).

Limitações do estudo: Falta de informações do processo de seleção dos indivíduos do grupo comparador, assim como não foi especificada a quantidade de cada tipo de tratamento no grupo comparador.

Zagadailov et al. (2018)

A última coorte incluída foi conduzida por Zagadailov e colaboradores (2018), sendo não concorrente e utilizando dados de prontuário. Para serem incluídos no grupo brentuximabe, os pacientes teriam que ter realizado o transplante autólogo de células-tronco entre 1º de janeiro de 2008 e 30 de junho de 2014, com pelo menos 12 meses de acompanhamento (incluindo óbitos nesse período). Por sua vez, para fazer parte do grupo comparador, os pacientes estavam em quimioterapia e a mesma foi descrita, sendo as mais comuns com uso da gemcitabina (41,4%), esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) (9,5%) e ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposido) (9,5%) ou sem tratamento (1 paciente) após a recaída. Desse grupo, 13 receberam transplante alogênico de células-tronco, e 0,5% dos pacientes do grupo brentuximabe vedotina estavam com outro tratamento em andamento no mesmo período (ZAGADAILOV *et al.*, 2018).

Pacientes em tratamento com o brentuximabe vedotina foram mais propensos a estar vivos em 12 meses do que o grupo comparador (97% vs 83%), contudo a diferença entre os grupos não foi significativa ($p=0,135$), apenas quando excluídos os pacientes submetidos ao transplante alogênico de células tronco (73% vs 62%, $p=0,003$, respectivamente) (ZAGADAILOV *et al.*, 2018).

Os autores aplicaram um fator de ajuste (escore que considerou as diferenças demográficas, características clínicas e outros fatores de risco para falha) em alguns desfechos de efetividade avaliados, tanto para o grupo recebendo o brentuximabe vedotina quanto para a quimioterapia. O tempo mediano de sobrevida global não ajustada foi de 29,9 meses para o comparador. A mediana não foi alcançada para o grupo brentuximabe vedotina. A probabilidade de sobrevida global ajustada em 12 meses após iniciar o tratamento foi significativamente maior nos pacientes recebendo o brentuximabe vedotina (78,1% vs 65,9%; $p=0,0129$) (ZAGADAILOV *et al.*, 2018).

Com relação à ocorrência de reações adversas, a maior diferença observada foi para neuropatia periférica (17 pacientes em brentuximabe vedotina e 2 comparador), sendo que três pacientes tiveram reação grave ao brentuximabe vedotina e tiveram o tratamento interrompido (ZAGADAILOV *et al.*, 2018).

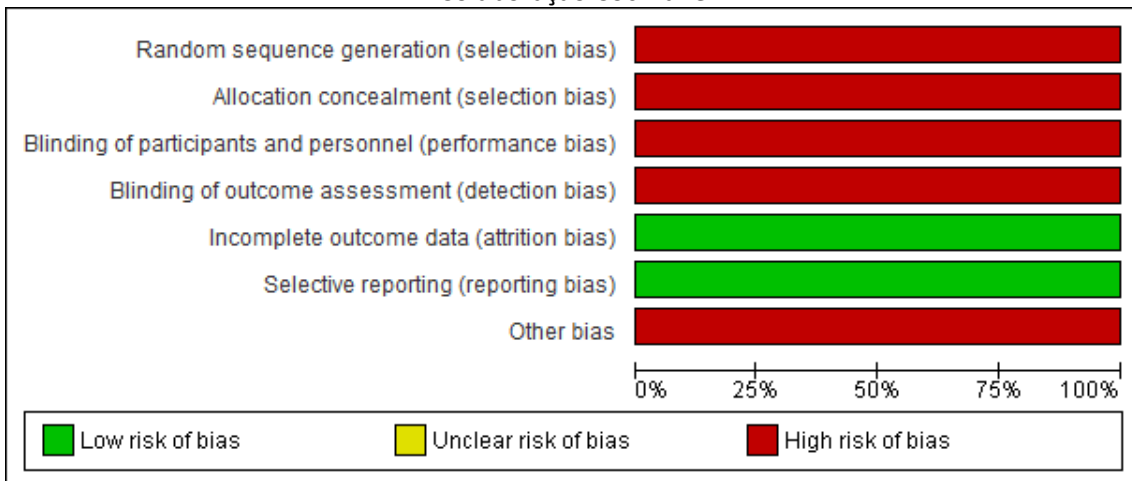
Limitações do estudo: O tempo de acompanhamento foi curto, a coleta de dados de eventos adversos variou entre os países (podem ter influenciado os resultados), o grupo comparador neste estudo foi heterogêneo em relação à quimioterapia administrada, e assim, uma conclusão a respeito da eficácia relativa de brentuximabe vedotina com qualquer outro regime terapêutico específico não pôde ser feita. Além disso, as informações disponíveis nos registros para executar os ajustes foram limitadas.

4.6 QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

4.6.1 QUALIDADE DO ESTUDO INCLUÍDO PELO DEMANDANTE

A qualidade do estudo SG035-003 foi avaliada segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane. Como esperado o estudo apresentou alto risco de viés de seleção, viés de desempenho e viés de detecção, por não apresentar grupo de comparação. Outro viés está relacionado ao financiamento do estudo e ao conflito de interesses dos autores com a indústria farmacêutica (Figura 3).

Figura 3. Avaliação do estudo SG035-003 segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane



4.6.2 QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA NOVA SELEÇÃO

A qualidade das revisões sistemáticas incluídas pela nova seleção foi avaliada pela ferramenta Amstar2 (SHEA *et al.*, 2017), que apresenta 16 perguntas cujas respostas podem ser “Sim”, “Não” e para alguns casos “Sim parcial” e “Não se aplica”. Além de avaliar a totalidade das respostas, o Amstar2 preconiza que alguns domínios apresentam maior criticidade (Figuras 4 e 5).

Figura 4. Amstar2 das revisões incluídas pela nova busca.

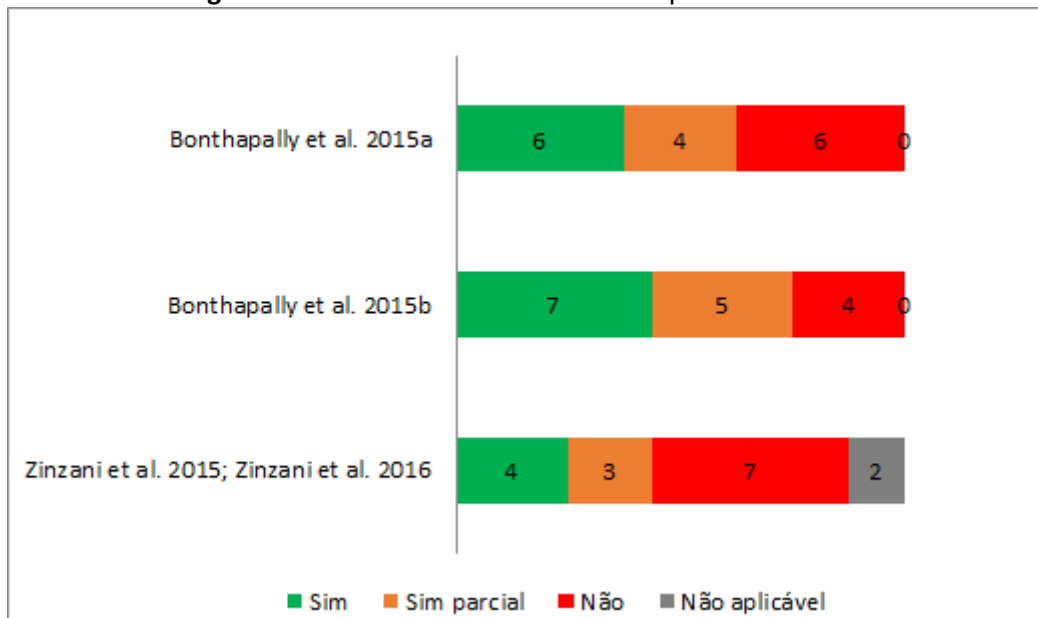
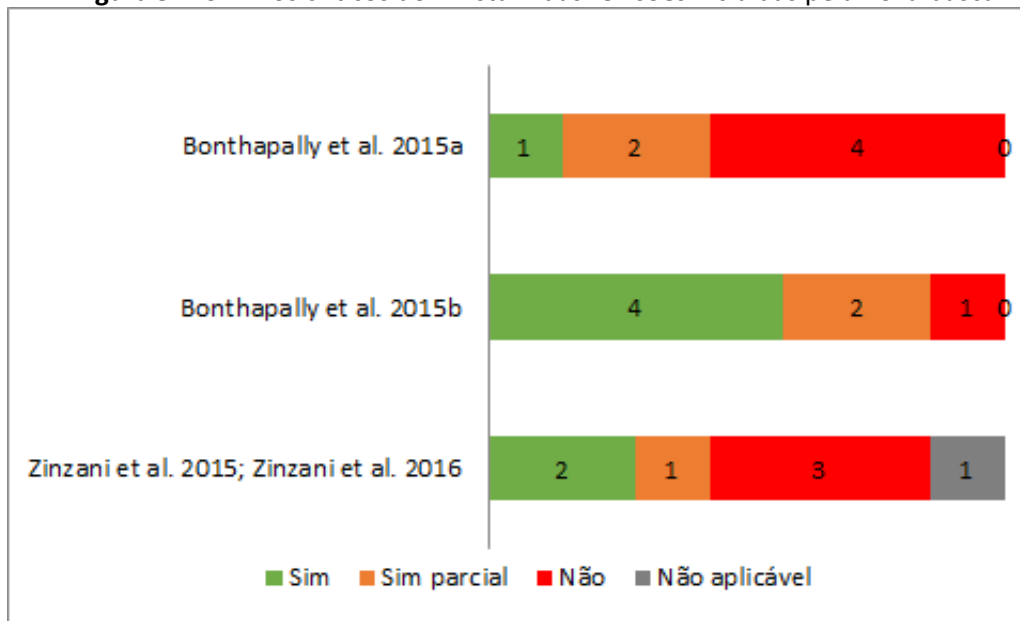


Figura 5. Domínios críticos do Amstar2 das revisões incluídas pela nova busca.



Foi possível verificar que a qualidade das revisões publicadas por Zinzani e colaboradores (2015; 2016) e Bonthapally e colaboradores (2015) foi criticamente baixa, pois mais de um domínio crítico não foi cumprido (BONTHAPALLY; WU; *et al.*, 2015; ZINZANI, P. L. *et al.*, 2015, 2016). Na revisão de Zinzani e colaboradores (2015; 2016) as duas questões com resposta “Não aplicável” (sendo uma delas crítica), foram as relacionadas à meta-análise, que não foi realizada por esse estudo (ZINZANI, P. L. *et al.*, 2015, 2016).

Todas as três revisões sistemáticas incluídas tiveram um mesmo domínio crítico afetado: aplicação de ferramenta para avaliar o viés dos estudos incluídos (que não foi conduzida, podendo ter sido uma opção em detrimento da qualidade de tais estudos), além de todas terem recebido financiamento ou suporte da indústria Takeda para sua realização.

A publicação de Bonthapally e colaboradores (2015), por ter apresentado apenas um domínio crítico comprometido, pode ser classificada como confiança baixa nos resultados. Portanto, tais achados têm precisão e abrangências limitadas (BONTHAPALLY; WU; *et al.*, 2015).

Com relação à qualidade dos estudos do tipo coorte incluídos, foi aplicada a ferramenta Newcastle-Ottawa, que apresenta 3 domínios e total de 8 perguntas, cujos resultados estão dispostos no Quadro 17 (“Ottawa Hospital Research Institute”, [S.d.]).

Quadro 17. Newcastle-Ottawa das coortes incluídas pela nova busca.

	(KARUTURI <i>et al.</i> , 2012)	(ANGELOPOULOU <i>et al.</i> , 2018)	(PELLEGRINI <i>et al.</i> , 2017)	(TSIRIGOTIS <i>et al.</i> , 2018)	(ZAGADAILOV <i>et al.</i> , 2018)
Seleção (****)					
Representatividade da exposição da coorte	*	-	*	*	*
Seleção da coorte não exposta	-	-	-	-	*
Verificação da exposição	*	-	*	*	*
Demonstração da ausência do desfecho	*	*	*	*	*
Comparabilidade (*)					
Desenho da análise entre as coortes	-	*	-	*	*
Desfechos (***)					
Verificação	*	-	*	*	*
Duração do desfecho	-	*	-	*	-
Adequação dos desfechos	*	-	*	*	*

O principal aspecto do domínio da seleção afetado nos estudos incluídos foi a descrição de como os indivíduos da coorte não exposta ao brentuximabe vedotina foram selecionados (em 4 dos 5 estudos não ocorreu satisfatoriamente), além de 2 dos 5 estudos não apresentarem grupo comparador. Dessa forma, verificamos limitações com relação às comparações estabelecidas, sendo o estudo publicado por Zagadailov e colaboradores (2018) o que melhor descreveu o grupo comparador. É relevante ressaltar que este foi o único estudo que usou o comparador como qualquer quimioterapia, sendo o mais próximo do que tem sido praticado no SUS para o tratamento em questão (ZAGADAILOV *et al.*, 2018).

Quanto ao desfecho, a duração do mesmo foi restrita em 3 dos 5 estudos, o que provavelmente prejudicou a interpretação dos resultados tanto de efetividade quanto de segurança.

4.7 CONCLUSÃO SOBRE AS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA NOVA BUSCA

Estudos de coorte têm a capacidade de mostrar se a tecnologia tem desempenho comparável aos resultados de ensaios clínicos, com pouca validade externa, no “mundo real”. Foram incluídas três revisões sistemáticas que incluíram estudos de coorte e cinco estudos de coorte. Os resultados de efetividade de brentuximabe vedotina variaram em torno do encontrado no ensaio clínico pivotal incluído pelo demandante (SG035-003). Apenas duas das coortes incluídas apresentaram grupo comparador de pacientes em quimioterapia ((TSIRIGOTIS *et al.*, 2018); (ZAGADAILOV *et al.*, 2018)), que seria o mais próximo do realizado no SUS. Como esperado, os pacientes que não utilizaram brentuximabe vedotina utilizaram esquemas quimioterápicos variados, o que reflete a inexistência de esquema de escolha, ou padrão-ouro para essa fase de tratamento. Outra contribuição que, embora importante só foi avaliada em apenas dois dos estudos de coorte incluídos, são os resultados de segurança (PELLEGRINI *et al.*, 2017; ZAGADAILOV *et al.*, 2018). Novos eventos adversos graves foram relatados, tais como pancreatites, falhas respiratórias, leucemia mielóide aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo. Vale ressaltar que uma grande limitação dos estudos incluídos, tanto as revisões sistemáticas quanto os estudos de coorte, foi o financiamento e recebimento de suporte da indústria Takeda para os desenvolvimentos dos estudos. Portanto, os resultados precisam ser interpretados com cautela.

5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante realizou uma avaliação econômica utilizando um modelo desenvolvido pela *Takeda Pharmaceuticals International* com adaptações referentes aos custos de tratamento para o Brasil. Esse modelo avalia o brentuximabe vedotina em pacientes adultos com linfoma de Hodgkin CD30+ recidivado ou refratário após o transplante autólogo de células-tronco (Quadro 18).

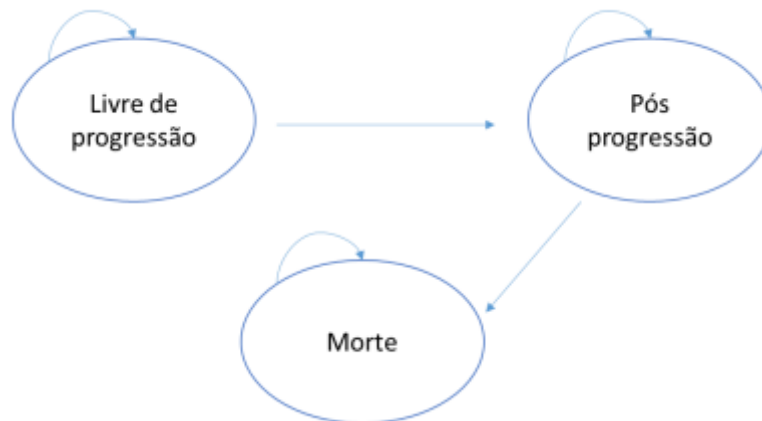
Quadro 18. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Brentuximabe vedotina	Adequado
3. Comparador	Quimioterapia de 3ª linha	Adequado
4. População-alvo	Pacientes adultos com linfoma de Hodgkin CD30+ refratário ou recidivado após transplante autólogos de células-tronco	Adequado
5. Desfecho	Sobrevida global	Adequado
6. Horizonte temporal	Até o fim da vida (<i>lifetime</i>)	Adequado
7. Duração de cada ciclo	anual	Adequado
8. Taxa de desconto	5%	Adequado
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Markov	Adequado
11. Tipos de custos	– Custo de tratamento; – Custo de manejo de eventos adversos; – Custo de acompanhamento em longo prazo.	Adequado
12. Custo anual dos medicamentos de acordo com a dose	O custo unitário do medicamento foi de R\$ 11.645,02 alcançando um custo anual de R\$ 558.961,08 correspondente a 16 ciclos de tratamento.	Adequado
13. Busca por evidências	Descrito no item Busca de evidências.	Adequado
14. Origem dos dados econômicos	Preço do medicamento com 29% de desconto sobre o preço de fábrica a 18% de ICMS. SIGTAP para tratamentos e manejo de eventos adversos.	Adequado
15. Origem dos dados de efetividade	Dados de eficácia de brentuximabe vedotina foram extraídos do EC SG035-0003. Dados de efetividade da quimioterapia foram extraídos de estudo de mundo real.	Existe evidência de mundo real sobre os resultados de brentuximabe vedotina, as quais não foram consideradas pelo demandante.
16. Razão de custo-efetividade	R\$ 371.574,05 AVAQ	Adequado

incremental	R\$ 436.308,59 por ano de vida ganho.	
17. Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Adequado
18. Resultados das análises de sensibilidade	Em nenhum cenário o medicamento foi considerado custo-efetivo considerando um limiar superestimado de 3 PIB per capita	Adequado

O modelo apresentado pelo demandante adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde e o horizonte temporal de toda a vida do paciente. No modelo de Markov utilizado, o paciente com doença estável pode permanecer nesse estado ou apresentar progressão da doença. Pacientes em progressão podem permanecer nesse estado ou evoluir para morte (Figura 6). Não foi explicitado pelo demandante, mas acredita-se que não haja transição direta entre o estado “livre de progressão” para “morte” porque no estudo pivotal no qual o modelo foi baseado, SG035-0003, não há morte por evento adverso.

Figura 6. Modelo esquemático utilizado para avaliar o uso de brentuximabe vedotina em pacientes refratários ou recidivados após transplante autólogo de células-tronco



O modelo estimou os resultados de dois grupos:

- Pacientes que utilizaram quimioterapia sem brentuximabe vedotina +/- radioterapia
- Pacientes que utilizaram brentuximabe vedotina

O desfecho utilizado no modelo foi o custo incremental por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ), mas também são apresentados resultados por ano de vida ganho (AVG). Foi utilizada taxa de desconto de 5% para resultados econômicos e clínicos.

5.1 VALORES IMPUTADOS NO MODELO

5.1.1 TRATAMENTO

5.1.1.1 EFICÁCIA

Para estimar a progressão da doença foram utilizados os valores de sobrevida livre de progressão. Para estimar a transição entre o estágio de pós-progressão para morte foi utilizado o valor de sobrevida pós-progressão calculado pela subtração do resultado de sobrevida livre de progressão da sobrevida global. Foram utilizadas as tábuas de vida de cada desfecho, as quais foram obtidas diretamente ou pelo processamento das curvas de sobrevida.

Para ambos os grupos os valores de sobrevida livre de progressão imputados foram extraídos do estudo pivotal SG035-0003. Para o grupo brentuximabe vedotina foi utilizado o resultado dos 102 participantes. Para o grupo quimioterapia com ou sem radioterapia adjuvante (quimioterapia +/- radioterapia) foi utilizado o resultado dos 57 (56%) pacientes que receberam quimioterapia sem brentuximabe vedotina após falha ao transplante antes de entrar no estudo. Foi coletado o resultado do último regime utilizado. O número de regimes utilizados após o transplante, bem como o uso de radioterapia, não foram relatados (YOUNES *et al.*, 2012).

O demandante dá as seguintes justificativas para a não utilização de dados da literatura:

- Os estudos que reportam sobrevida livre de progressão com quimioterapia sem brentuximabe vedotina são menores (10 a 39 pacientes) e provavelmente não são representativos do conjunto heterogêneo de esquemas quimioterápicos recebidos pelos pacientes, já que cada estudo testou um agente em monoterapia. Entretanto, o tempo mediano de sobrevida livre de progressão dos 57 pacientes de SG035-0003 foi de 17,9 semanas, dentro da faixa observada nos estudos (6-37 semanas).
- Os pacientes de SG035-0003 utilizaram uma variedade grande de esquemas terapêuticos, como visto na prática clínica.
- Ao utilizar dados de SG035-0003 o demandante controla alguns vieses inerentes associados ao se comparar braços de estudos diferentes, particularmente devido à natureza heterogênea de SG035-0003.

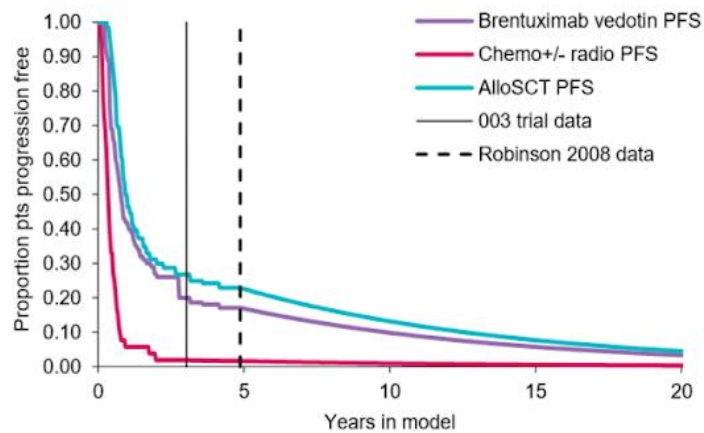
O resultado de sobrevida global, utilizado para o cálculo da sobrevida pós-progressão, foi extraído de SG035-0003 para o grupo brentuximabe vedotina. Para o grupo quimioterapia +/- radioterapia foi extraído do estudo de coorte não concorrente com pacientes da base de dados

da *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (MARTINEZ et al., 2010).

Foi encontrado relato desse estudo em formato de resumo apresentado em congresso. Entre janeiro de 1996 a dezembro de 2005, 462 pacientes adultos (58% homens) com linfoma de Hodgkin recidivado após primeiro transplante autólogo de células-tronco foram acompanhados. O estado de doença no transplante era de remissão completa em 142 pacientes (31%), doença sensível em 249 (54%) e doença refratária em 71 (15%). A mediana do tempo desde o transplante até a recidiva foi de 7 meses (variando de 0,5 a 78), com 44% dos pacientes apresentando progressão com menos de 6 meses do procedimento. O tratamento após recidiva consistiu em quimioterapia e/ou radioterapia em 294 pacientes (64%), segundo transplante em 35 (8%) e transplante alogênico em 133 (29%). Após acompanhamento mediano de 49 meses (intervalo 1-150), a sobrevida global após o transplante autólogo foi de 55% em dois anos e 32% em cinco anos (MARTINEZ *et al.*, 2010).

O resultado de sobrevida livre de progressão para o grupo brentuximabe vedotina foi extrapolado considerando que o risco de progressão para além do período de observação, de aproximadamente 3,1 anos, até 5,2 anos, foi igual ao risco de progressão de pacientes que foram expostos a transplante alogênico de células-tronco. Esse resultado foi extraído de estudo de coorte não concorrente da *European Group for Blood and Marrow Transplantation* que avaliou 374 pacientes com linfoma de Hodgkin que foram submetidos ao transplante alogênico (ROBINSON *et al.*, 2009). De 5,2 a 40 anos, o risco de progressão foi considerado igual ao risco em 5,2 anos e constante. Para o grupo quimioterapia +/- radioterapia o dado está completo, pois, todos os pacientes apresentaram progressão da doença no período de acompanhamento antes de iniciar brentuximabe vedotina e o risco observado ao final do acompanhamento foi considerado como constante (Figura 7).

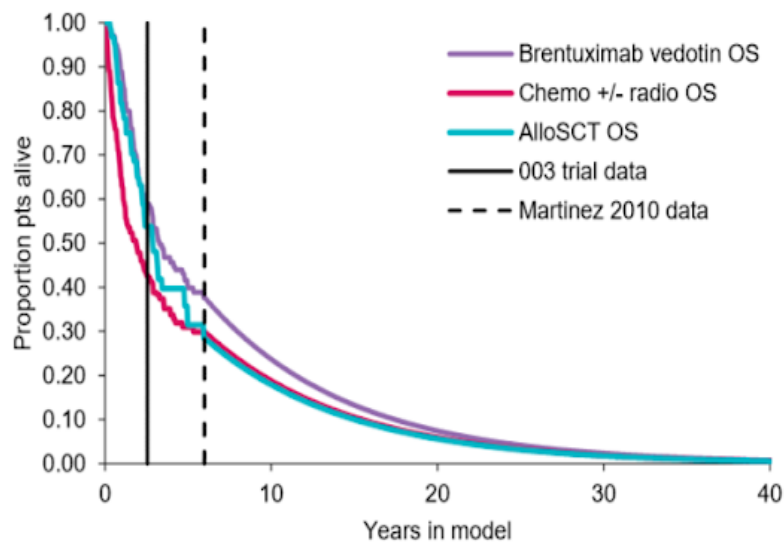
Figura 7. Estimativas de sobrevida livre de progressão (PFS) utilizadas no modelo.



Brentuximab vedotin: Brentuximabe vedotina; Chemo+/- radio: Quimioterapia +/- radioterapia; AlloSCT: Transplante alogênico de células-tronco (esse tratamento não foi avaliado no modelo apresentado pelo demandante); 003 trial data: Dados do ensaio SG035-0003; Robinson 2008 data: Dados do estudo observacional de acompanhou pacientes que realizaram transplante alogênico de células-tronco (ROBINSON *et al.*, 2009); Proportion pts progression free: Proporção de pacientes livres de progressão; Years in model: Anos no modelo. Fonte: Demandante

O resultado de sobrevida global para o grupo brentuximabe vedotina foi extrapolado de 3,1 anos até 6 anos utilizando dados do estudo utilizado para estimar a sobrevida global dos pacientes do grupo quimioterapia +/- radioterapia (MARTINEZ *et al.*, 2010). Dos 6 aos 40 anos assumiu-se risco constante de morte (Figura 8).

Figura 8. Estimativas de sobrevida global (OS) utilizadas no modelo.



Brentuximab vedotin: Brentuximabe vedotina; Chemo+/- radio: Quimioterapia +/- radioterapia; AlloSCT: Transplante alogênico de células-tronco (esse tratamento não foi avaliado no modelo apresentado pelo demandante); 003 trial data: Dados do ensaio SG035-0003; Martinez 2010 data: Dados do estudo observacional de acompanhou pacientes que apresentaram recidiva após transplante autólogo de células tronco (MARTINEZ *et al.*, 2010); Proportion pts alive: Proporção de pacientes vivos; Years in model: Anos no modelo. Fonte: Demandante

5.1.1.2 CUSTO DOS TRATAMENTOS

O custo do ciclo da quimioterapia adotado foi de R\$ 1.258,64, referente ao valor de reembolso do procedimento “quimioterapia da doença de hodgkin - 3ª linha” (código 03.04.06.004-6). Para estabelecer o preço do tratamento foram pesquisados os regimes mais utilizados no país nesse procedimento segundo Datasus (via Tabwin) e o número de ciclos segundo literatura ou premissa do demandante (Quadro 19).

Ademais, o demandante considerou que 10% dos pacientes utilizariam radioterapia adjuvante à quimioterapia sem brentuximabe vedotina. Os custos adotados para a radioterapia adjuvante foram os referentes ao reembolso dos procedimentos de “Planejamento tridimensional (por tratamento)” (código 03.04.01.031-6) e “Radioterapia com acelerador linear só de fótons (por campo)” (código 03.04.01.028-6) (Quadro 20). Os custos com antieméticos e imunossupressores não foram considerados no modelo, pois já estão incluídos no valor dos procedimentos do SUS.

Quadro 19. Custo de tratamento com os quimioterápicos mais frequentemente utilizados atualmente no SUS.

Regime quimioterápico	Proporção de pacientes (%)	Custo por ciclo (R\$)	Número de ciclos	Custo total (R\$)	Referência
Dexametasona + citarabina + cisplatina (DHAP)	26,47	1.258,64	8	10.069,12	(NG <i>et al.</i> , 2005)
Gencitabina + Dexametasona + Cisplatina	21,55	1.258,64	6	7.551,84	(BAETZ <i>et al.</i> , 2003)
Gencitabina	21,17	1.258,64	8	10.069,12	Premissa
Ifosfamida + Carboplatina + Etoposídeo	11,34	1.258,64	3	3.775,92	(OYAN <i>et al.</i> , 2005)
Ciclofosfamida	10,02	1.258,64	8	10.069,12	Premissa
Adriamicina + Bleomicina + Vinblastina + Dacarbazina (ABVD)	9,45	1.258,64	8	10.069,12	Premissa

Quadro 20. Cálculo do custo da radioterapia adjuvante, que segundo modelo do demandante, seria utilizada por 10% dos pacientes que utilizassem quimioterapia sem brentuximabe vedotina.

Procedimento	Custo unitário (R\$)	Quantidade	Custo Total (R\$)
Planejamento 3D	480,00	1	480,00
Fração de tratamento	30,00	15	450,00
Custo da radioterapia por paciente			930,00

Para o custo do tratamento com brentuximabe vedotina em monoterapia o demandante propôs desconto de 29% sobre o Preço Fábrica 18% da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ou seja, o valor de R\$ 11.645,02 por frasco. A posologia adotada para o cálculo do custo do tratamento foi a recomendada por bula, de 1,8 mg/Kg. Os cálculos de posologia foram realizados considerando pacientes com 70 kg, ou seja, de 126 mg por ciclo (Quadro 21).

Quadro 21. Cálculo do custo do tratamento com brentuximabe vedotina imputado no modelo apresentado pelo demandante

Dose	Número de frascos de 50 mg	Preço por ciclo (R\$)	Número de ciclos	Custo total (R\$)
126 mg	3	34.935,07	16	558.961,08

Pacientes que transitam para o estado de “pós-progressão” tem um gasto único igual ao gasto com o tratamento de quimioterapia do grupo quimioterapia +/- radioterapia somado ao gasto com segurança com esse tratamento. O custo do acompanhamento em longo prazo para esse estado de saúde foi igual ao custo de acompanhamento em longo prazo no período em tratamento (vide seção 5.1.3.2 Custo dos procedimentos em longo prazo).

5.1.2 SEGURANÇA

5.1.2.1 EVENTOS ADVERSOS E FREQUÊNCIA

Foram incluídos no modelo os eventos adversos que cumpriram os seguintes critérios: Graus 3 ou 4 que ocorreram em 5% dos pacientes ou mais (ou ciclos, se os resultados foram dados por ciclo); ou graus 1-2 que ocorreram em 20% dos pacientes ou mais (ou ciclos). Em qualquer caso, só foram incluídos eventos que implicassem em gasto e/ou queda de qualidade de vida significativos segundo avaliação do demandante (Quadro 22). Para estudos que apresentaram o resultado por ciclo, a proporção foi multiplicada pelo número de ciclos. Para estudos que reportaram o número de pacientes afetados, esse foi considerado como o número de eventos, com exceção de diarreia graus 1-2, náusea graus 1-2 e vômitos, os quais foram considerados acontecer em todos os ciclos no número de pacientes que experimentaram o evento. Para brentuximabe vedotina e quimioterapia +/- radioterapia foi considerado que a utilidade total e os gastos associados com os eventos adversos foram distribuídos pelo período de tratamento médio.

Quadro 22. Frequência de eventos adversos utilizada no modelo apresentado pelo demandante

Comparador		Brentuximabe vedotina	QT	DHAP	Gencitabina + Dexametasona+ Cisplatina	Gencitabina	Ifosfamida + Carboplatina + Etoposideo	Ciclofosfamida	ABVD
N		102		41	23	229	22	90	201
% de pacientes que experimentaram o evento adverso	G1-2 Diarreia	36%		32%	NR	3%	0%	NR	NR
	G1-2 Náusea e vômito	42%		54%	NR	31%	0%	NR	NR
	G1-2 Neuropatia sensorial periférica	41%		44%	NR	14%	0%	NR	NR
	G3-4 Anemia	6%		17%	9%	0%	15%	3%	17%
	G3-4 Leucopenia	0%		59%	0%	9%	0%	21%	68%
	G3-4 Neutropenia	20%		61%	9%	0%	62%	0%	0%
	G3-4 Trombocitopenia	8%		54%	13%	5%	55%	2%	69%
	G3-4 Alopecia	0%		0%	0%	1%	0%	47%	0%
	G3-4 Neuropatia sensorial periférica	8%		2%	4%	0%	0%	0%	0%
	G3-4 Náusea e vômito	0%		2%	13%	2%	0%	17%	26%
Referência		SG035-003		Ng, 2005	Batez, 2003	Selby, 1990	Oyan, 2005	Diehl, 1997	Josting, 2002

ABVD: Adriamicina + Bleomicina + Vinblastina + Dacarbazina; QT: quimioterapia.

5.1.2.2 CUSTO DOS EVENTOS ADVERSOS

Os custos dos tratamentos dos eventos adversos foram extraídos da Tabela Unificada do SUS, por meio do Sigtap (Quadro 23). O gasto total com eventos adversos de cada grupo é mostrado no Quadro 24.

Quadro 23. Custo dos eventos adversos

Evento adverso	Recurso utilizado e custo
Diarreia graus 1-2	Sem custo
Náusea e vômito graus 1-2	Sem custo
Neuropatia sensorial periférica graus 1-2	Sem custo
Anemia graus 3-4	Transfusão sanguínea <ul style="list-style-type: none"> ● Duas unidades de concentrado de hemácias ● Um procedimento de transfusão Custo total: R\$ 48,61 Procedimentos considerados: <ul style="list-style-type: none"> ● Transfusão de concentrado de hemácias (03.06.02.006-8) ● Coleta de sangue p/ transfusão (03.06.01.001-1) ● triagem clínica de doador(a) de sangue (03.06.01.003-8)
Neutropenia graus 3-4	Administração de fator estimulante de colônias de granulócitos <ul style="list-style-type: none"> ● Pegfilgrastim seringa 6 mg: R\$101,97
Trombocitopenia graus 3-4	Administração de uma unidade de plaquetas <ul style="list-style-type: none"> ● 1 unidade de plaquetas: R\$ 8,09 ● 1 transfusão: R\$ 40,39
Neuropatia sensorial periférica graus 3-4 (definida como alteração sensorial ou parestesia interferindo com atividades da vida diária)	<ul style="list-style-type: none"> ● Duas visitas com neurologista: R\$ 20,12 (R\$10,06 cada) ● Gabapentina 3000 mg/dia por 42 dias: 100 x 600 mg, custo total de R\$ 4,65 ● Dez sessões de fisioterapia, R\$ 4,67 (custo individual do procedimento "Atendimento fisioterapêutico em paciente oncológico clínico" (03.02.02.002-0))
Náusea e vômito graus 3-4	Hospitalização para reidratação: R\$45,93 <ul style="list-style-type: none"> ● Procedimento de "Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico" (03.04.10.001-3)

Quadro 24. Gasto com o controle de eventos adversos por grupo comparado.

Tratamento	Custo (R\$)
Brentuximabe vedotina	37,57
Quimioterapia +/- radioterapia	126,27

5.1.3 ACOMPANHAMENTO EM LONGO PRAZO

5.1.3.1 PROCEDIMENTOS DO ACOMPANHAMENTO EM LONGO PRAZO

O demandante entrevistou quatro onco-hematologistas e definiu que o acompanhamento dos pacientes requer consultas e procedimentos como descrito no Quadro 25.

Quadro 25. Número de consultas e procedimentos para acompanhamento em longo prazo dos pacientes

Período	Recurso utilizado por ano			
	Consulta médica	Hemograma	Perfil bioquímico	Tomografia por emissão de pósitrons
Durante o tratamento	16	16	16	3
Até dois anos após o fim do tratamento	4	4	4	1
De 2 a 5 anos após o fim do tratamento	2	2	2	1
De 5 a 20 anos após o fim do tratamento	1	1	0	1

5.1.3.2 CUSTO DO ACOMPANHAMENTO EM LONGO PRAZO

O custo das consultas e procedimentos para o acompanhamento em longo prazo foram extraídos da Tabela Unificada do SUS após consulta ao Sigtap (Quadro 26). Os custos por período de acompanhamento são mostrados no Quadro 27.

Quadro 26. Custo dos procedimentos para acompanhamento em longo prazo dos pacientes

Procedimento	Procedimento Tabela Unificada do SUS	Custo unitário (R\$)
Consulta com hematologista	Consulta médica em atenção especializada (03.01.01.007-2)	10,00
Hemograma	Hemograma completo (02.02.02.038-0)	4,11
Perfil bioquímico	<ul style="list-style-type: none"> • Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1) • Dosagem de fosfatase ácida total (02.02.01.041-4) • Dosagem de microalbumina de urina (02.02.01.062-7) • Dosagem de proteínas totais e frações (02.02.01.064-3) • Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (02.02.01.065-1) • Dosagem de transaminase glutâmico-piruvica (TGP) (02.02.01.069-4) • Dosagem de ureia (02.02.01.031-7) • Dosagem de creatinina 902.08.04.008-0) • Determinação de filtração glomerular (02.08.04.008-0) 	84,93
Tomografia por emissão de pósitrons	Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)	2.107,22

Quadro 27. Custo por período de acompanhamento dos procedimentos

Período	Recurso utilizado por ano				
	Consulta médica (R\$)	Hemograma (R\$)	Perfil bioquímico (R\$)	Tomografia por emissão de pósitrons (R\$)	TOTAL (R\$)
Durante o tratamento	160,00	65,76	1.358,88	6.321,66	7.906,30
Até dois anos após o fim do tratamento	40,00	16,44	339,72	2.107,22	2.503,38
De 2 a 5 anos após o fim do tratamento	20,00	8,22	169,86	2.107,22	2.305,30
De 5 a 20 anos após o fim do tratamento	10,00	4,11	0	2.107,22	2.121,33

5.1.4 UTILIDADE

Para capturar o impacto das diferentes taxas de resposta associadas com os diferentes comparadores na qualidade de vida, a utilidade do estado “livre de progressão” foi balanceada segundo cada tipo de resposta (Quadro 28). Para brentuximabe vedotina foram consideradas as respostas como avaliado pelos investigadores de SG035-0003. Para quimioterapia +/-

radioterapia foram utilizadas as respostas ao tratamento prévio antes do início de brentuximabe vedotina como considerado para a sobrevida livre de progressão.

Quadro 28. Taxas de resposta dos grupos comparados as quais foram utilizadas para balancear a utilidade do estado “livre de progressão”

Resposta	Brentuximabe vedotina	Quimioterapia +/- radioterapia
Remissão completa	34 (34%)	5 (15%)
Resposta parcial	39 (39%)	9 (27%)
Doença estável	28 (28%)	19 (58%)

O demandante ressalta que essa estratégia não captura a diferenças entre os tempos de sobrevida livre de progressão das diferentes respostas. Isso se deve ao fato de que esses dados não estavam disponíveis para o grupo quimioterapia +/- radioterapia em SG035-0003.

Os valores de utilidade foram retirados de estudo conduzido pelo *Oxford Outcomes*. Não foi fornecida a referência do estudo, entretanto o demandante relatou que nele utilizou-se a estratégia de time trade-off com 100 membros da sociedade no Reino Unido para estabelecer os valores de utilidade de estados da doença. Foram estabelecidas as utilidades para os seguintes estados: remissão completa, resposta parcial e doença estável, utilizados para o estado “livre de progressão” com o balanceamento conforme a proporção das respostas por grupo; e progressão da doença para o estado de “pós progressão” (Quadro 29).

Também foram fornecidos valores de utilidade para os eventos adversos (Quadro 30). O demandante assumiu que cada evento adverso ocorreu com o estado de remissão completa, pois segundo médicos consultados, é improvável que esses eventos ocorram sem boa resposta ao tratamento. Também foi adotado um estado de saúde que capturasse o impacto de sintomas B.

Quadro 29. Utilidades dos estados de saúde “livre de progressão” e “pós progressão” utilizados pelo demandante.

Estado no modelo	Resposta	Média	Desvio padrão
Livres de progressão	Remissão completa	0,91	0,08
	Resposta parcial	0,79	0,17
	Doença estável	0,71	0,20
Pós progressão	Progressão da doença	0,38	0,28

Quadro 30. Utilidades dos eventos adversos considerados no estudo apresentado pelo demandante

Parâmetro	G1-2 Diarreia	G1-2 Náusea e vômitos	G1-2 NSP	G3-4 Anemia	G3-4 Alopecia	G3-4 NSP	G3-4 Náusea e vômitos
Média	0,08	0,05	0,10	0,09	0,11	0,33	0,10
Desvio- Padrão	0,03	0,02	0,02	0,02	0,06	0,03	0,05
Fonte	Beusterein 2010	Beusterein 2010	Oxford Outcomes 2011	Beusterein 2010	Lloyd 2006	Oxford Outcomes 2011	Lloyd 2006
Duração do evento (dias)	21	21	39	21	183	76	21
Fonte	Premissa	Premissa	SG035- 003	Premissa	Premissa	SG035- 003	Premissa

NSP= Neuropatia sensorial periférica

5.2 RESULTADOS

De acordo com a adaptação do modelo da Takeda Pharmaceuticals International, apresentado pelo demandante, a utilização de brentuximabe vedotina quando comparada ao tratamento atualmente disponível no SUS de quimioterapia +/- radioterapia, resulta em ganho de 1,39 ano de vida ajustado por qualidade incremental a um custo incremental de R\$515.537,89, resultando em razão de custo efetividade incremental de R\$371.574,05. Considerando os anos de vida ganhos (AVG) a razão de custo efetividade incremental foi de R\$436.308,59 (Quadro 31).

Quadro 31. Resultado do modelo apresentado pelo demandante

Parâmetro	Brentuximabe vedotina	Quimioterapia +/- radioterapia	Incremental
Custo total (R\$)	558.036,58	42.498,69	515.537,89
AVAQ	3,06	1,67	1,39
AVG	5,00	3,81	1,18
Razão de custo efetividade incremental por AVAQ			R\$371.574,05
Razão de custo efetividade incremental por AVG			R\$436.308,59

5.3 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

5.3.1 DETERMINÍSTICA (UNIVARIADA)

Os parâmetros alterados e os resultados das análises de sensibilidade univariadas são mostrados no Quadro 32.

Quadro 32. Parâmetros e resultados das análises de sensibilidade univariadas

Parâmetro	RCEI (R\$/AVAQ)	RCEI (R\$/AVG)
Taxa de desconto (custos, benefícios) de 0%	264.896,26	319.073,46
Taxa de desconto (custos, benefícios) de 10%	471.056,26	541.400,86
Sobrevida livre de progressão e taxas de resposta para brentuximabe vedotina segundo revisor independente	444.056,15	406.132,40
Log-normal utilizado para extrapolar sobrevida livre de progressão para brentuximabe vedotina e quimioterapia +/- radioterapia	367.238,97	403.839,72
Máximo seguimento usado para sobrevida global*	333.129,53	376.210,04
Weibull utilizado para extrapolar a sobrevida global	417.385,19	502.672,50
A utilidade de remissão completa é utilizada em todos os pacientes no estado "livre de progressão"	297.905,07	402.557,28
A utilidade de doença estável é utilizada em todos os pacientes no estado "livre de progressão"	415.297,91	402.557,28
Utilidade para o estado "pós progressão" = 0,5	375.934,13	402.557,28
Desutilidade devido a eventos adversos +10%	341.230,37	402.557,28
Desutilidade devido a eventos adversos -10%	339.470,14	402.557,28
Custo de pós-progressão aumentou em 100%	339.972,40	402.113,05

Continua.

Quadro 32. Parâmetros e resultados das análises de sensibilidade univariadas

Parâmetro	RCEI (R\$/AVAQ)	RCEI (R\$/AVG)
Custo de pós-progressão definido como R\$0,00	340.723,56	403.001,52
Proporção de pacientes do grupo quimioterapia +/- radioterapia que receberam radioterapia = 20%	340.281,67	402.478,86
10 anos (horizonte temporal)	440.737,25	506.696,07
20 anos (horizonte temporal)	357.862,49	421.848,41
30 anos (horizonte temporal)	344.060,24	406.682,55
Extrapolação da sobrevida livre de progressão e sobrevida global usando a mortalidade geral da população**	183.756,66	200.849,46
Extrapolação da sobrevida livre de progressão e sobrevida global usando a mortalidade geral da população** com 10% de <i>excess hazard</i>	184.992,97	202.395,68
Extrapolação da sobrevida livre de progressão e sobrevida global usando a mortalidade geral da população** com 30% de <i>excess hazard</i>	187.298,69	205.273,53
Extrapolação da sobrevida livre de progressão e sobrevida global usando a mortalidade geral da população** com 50% de <i>excess hazard</i>	189.425,68	207.921,29
Extrapolação da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global usando a mortalidade geral da população, com 6 anos de coorte	183.756,66	200.849,46
10 ciclos de tratamento com brentuximabe vedotina	228.227,42	271.171,82

* No caso-base iniciou-se a extrapolação da curva em 133 semanas. A justificativa dada para isso foi o grande número de censuras devido ao número de pacientes incluídos próximo a data final do período de entrada para o estudo.

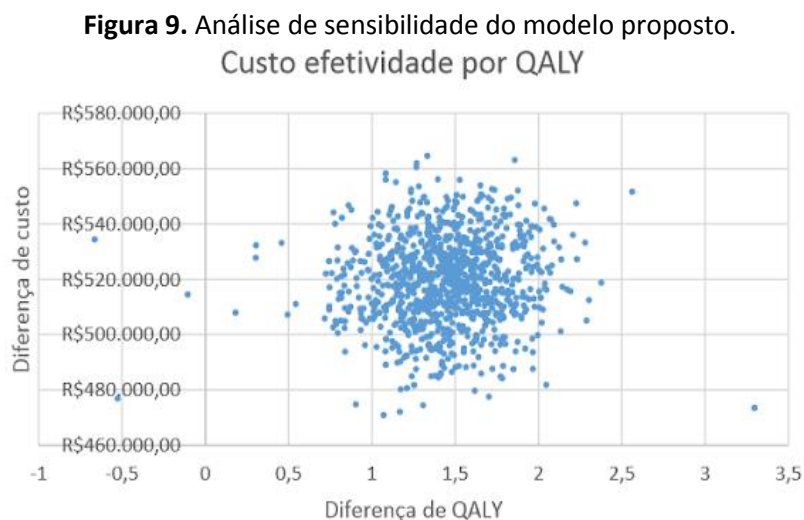
** Não fica claro se foi utilizada a mortalidade geral da população brasileira.

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; AVAQ: Anos de vida ajustados por qualidade; AVG: Anos de vida ganhos

5.3.2 PROBABILÍSTICA

5.3.2.1 POR ANO DE VIDA AJUSTADO POR QUALIDADE

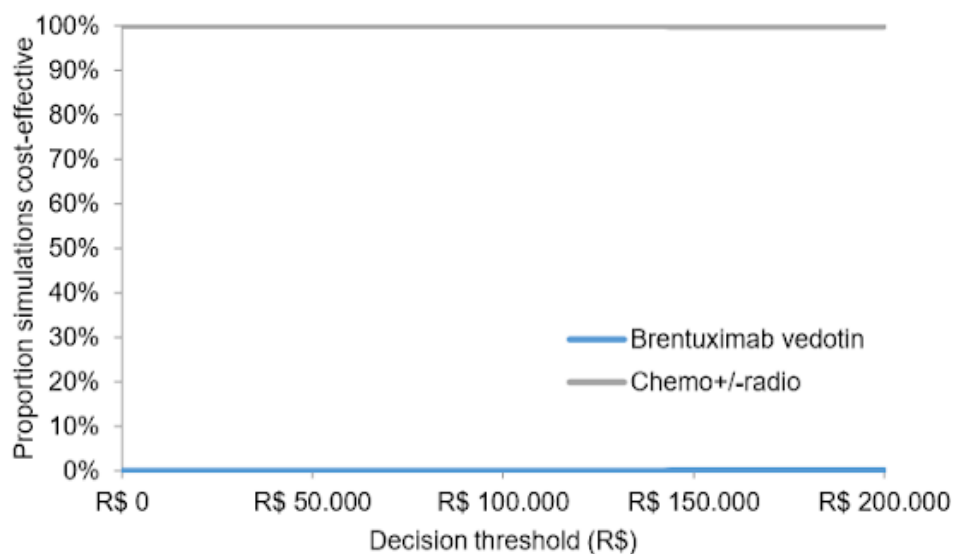
Segundo o demandante, ao realizar a análise de sensibilidade probabilística, em 100% das iterações brentuximabe vedotina pode não ser considerado custo-efetivo (Figura 9).



QALY: Quality adjusted life years, ou Anos de vida ajustados por qualidade de vida, AVAQ. Fonte: Demandante

Ao avaliar o limiar de aceitabilidade de R\$91.227,00, referente a três produtos interno brutos (PIB) per capita, o brentuximabe vedotina não é custo efetivo (Figura 10).

Figura 10. Análise de sensibilidade do modelo com a avaliação do limiar de aceitabilidade de 3 PIB per capita (R\$91.227,00).



Brentuximab vedotin: Brentuximabe vedotina; Chemo +/- radio: Quimioterapia +/- radioterapia; Proportion simulations cost-effective: Proporção de simulações custo-efetivas; Decision threshold: Limiar de aceitabilidade. Fonte: Demandante

5.3.2.2 POR ANO DE VIDA GANHO

Segundo o demandante, ao realizar a análise de sensibilidade probabilística, em 100% das iterações brentuximabe vedotina pode não ser considerado custo-efetivo (Figura 11).

Figura 11. Análise de sensibilidade do modelo proposto.



LYG: Life years gained, ou Anos de vida ganhos, AVG. Fonte: Demandante

5.4 LIMITAÇÕES DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

O modelo apresentado pelo demandante pode ser considerado robusto do ponto de vista metodológico. Entretanto, algumas limitações podem ser apontadas. O resultado de sobrevida livre de progressão do grupo de comparação quimioterapia associada ou não a radioterapia adjuvante baseou-se no subgrupo de 57 pacientes de SG035-0003 que, antes de iniciarem brentuximabe vedotina, utilizaram pelo menos um tratamento sistêmico.

Como descrito anteriormente (seção 4.5.1), nesse subgrupo o tempo mediano de sobrevida livre de progressão com relação ao último regime de quimioterapia antes de iniciar brentuximabe vedotina foi de 4,1 meses (IC 95% 3,4 - 4,9). O tempo mediano de sobrevida livre progressão desse subgrupo com brentuximabe vedotina foi de 7,8 meses (IC95% 5,9 - 9,9), similar ao da população total do estudo, de 5,6 meses (IC95% 5,0 - 9,0). Entretanto, não foi descrito se alguma parcela desse subgrupo utilizou radioterapia adjuvante, e no modelo considerou-se que 10% utilizaram essa modalidade terapêutica. Também não foram fornecidas informações sobre características basais desse subgrupo de pacientes (o material suplementar do artigo não está disponível).

Além disso, o estudo do qual foi retirado o resultado de sobrevida global do grupo quimioterapia

+/- radioterapia incluiu pacientes que utilizaram vários tratamentos diferentes: quimioterapia e/ou radioterapia (64%), segundo transplante autólogo de células-tronco (8%) e transplante alogênico (29%). Apesar de a maioria ter utilizado o tratamento em análise, o resultado pode estar super ou subestimado. Além disso, não foi encontrado artigo publicado em periódico indexado desse estudo, apenas resumo aceito em congresso, o que dificulta o entendimento dos procedimentos e resultados (MARTINEZ *et al.*, 2010).

Existem resultados de efetividade de brentuximabe vedotina, ou seja, resultados se sobrevida no mundo real, os quais não foram utilizados e que, a certa medida aumentariam o valor do ano de vida ajustado por qualidade. Outra limitação do modelo é a utilização de valores de utilidade obtidos por pesquisa no Reino Unido. Essa limitação tem efeito incerto sobre os resultados, uma vez que uma população pode valorar mais certo estado e menos outro, não sendo possível dizer se os valores foram sub ou superestimados para a população brasileira.

5.5 ESTIMATIVA DO PREÇO MÁXIMO POR VALOR TERAPÊUTICO, SEGUNDO DADOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE

O demandante afirma que o medicamento não é custo efetivo em um limiar de aceitabilidade superestimado de três PIB per capita. Entretanto, relata estar aberto a negociações de preço. O valor do frasco de 50 mg proposto é de R\$11.645,02, o que representa 29% de desconto sobre o Preço de Fábrica a 18% de ICMS.

A fim de estimar o custo médio por benefício adicional (ano de vida ajustado por qualidade), dividiu-se os AVAQ dos dois tratamentos por 40, obtendo-se assim o benefício em um horizonte temporal de um ano, e esse valor foi dividido por 12, para obter os benefícios obtidos com um mês de tratamento. Considerando-se que o benefício mensal com quimioterapia +/- radioterapia seja obtido com custo de R\$1.258,64 (valor do procedimento “quimioterapia para doença de Hodgkin - 3ª linha”, código 03.04.06.004-6), calculou-se qual seria o custo do benefício incremental por mês com brentuximabe vedotina. Nesse sentido, o valor do procedimento mensal de fornecimento do medicamento com base no ganho médio de anos de vida ajustados por qualidade é de, no máximo, R\$ 2.303,83 (Quadro 33).

Quadro 33. Cenário de estimativa do valor do procedimento de fornecimento do medicamento brentuximabe vedotina, considerando o benefício (anos de vida ajustado por qualidade) apresentado pelo demandante.

	Quimioterapia para doença de Hodgkin - 3ª linha	Brentuximabe vedotina
AVAQ		
40 anos	1,67	3,06
1 ano	0,04175	0,07650
1 mês	0,00348	0,00637
Custo por mês (R\$)	1.258,64	2.303,83

Sabendo que benefício adicional alcançado com brentuximabe vedotina demandaria a aplicação de 126 mg de brentuximabe vedotina por ciclo, ou seja, 3 frascos, e que a administração do medicamento bem como de antieméticos custa R\$34,00 (procedimento de administração de anticorpo monoclonal para câncer de mama), o preço máximo do frasco de brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivante após transplante autólogo de células tronco no SUS seria de R\$756,61 (Quadro 34).

Quadro 34. Cálculo do preço do frasco por valor terapêutico de brentuximabe vedotina para o tratamento de linfoma de Hodgkin refratário ou recidivante após transplante autólogo de células-tronco

Dose média de bevacizumabe mensal considerada pelo demandante	126 mg
Número de frascos	3 frascos de 150 mg
Custo do procedimento de fornecimento de brentuximabe vedotina (inclui preparação, administração, antieméticos)	R\$2.303,83
Custo da preparação, administração, antieméticos de anticorpo monoclonal	R\$34,00 (monoquimioterapia do carcinoma de mama her-2 positivo – 1ª linha, código 03.04.02.042-7)
Preço do procedimento sem preparação, administração, antieméticos (só o fármaco)	R\$2.269,83
Preço do frasco de 150 mg de brentuximabe vedotina	R\$756,61

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante considerou que o medicamento será utilizado por pacientes adultos, de ambos os sexos, com linfoma de Hodgkin CD30+ recidivado ou refratário após transplante autólogo de células tronco. O número de transplantes realizados pelo SUS de 2008 a 2016 (Quadro 35) foi utilizado para estimar o número de pacientes para 2019 a 2022 (Quadro 36). Foram considerados os procedimentos “transplante autogênico de células-tronco hematopoéticas de sangue periférico” (código 05.05.01.008-9) e “transplante autogênico de células-tronco hematopoéticas de medula óssea” (código 05.05.01.007-0). Para tal o demandante fez uso do software @Risk (Palisade Corporation, versão não relatada).

Quadro 35. Número de transplantes autólogos de células-tronco realizados pelo SUS para linfoma de Hodgkin de 2008 a 2016

Ano	Número
2008	150
2009	155
2010	159
2011	156
2012	177
2013	230
2014	198
2015	176
2016	207

Quadro 36. Número de transplantes autólogos de células-tronco para linfoma de Hodgkin estimados para 2017 a 2022

Ano	Número
2017	182
2018	179
2019	179
2020	179
2021	179
2022	179

O demandante considerou que o medicamento será utilizado apenas por pacientes que apresentarem recidiva após o transplante autólogo de células-tronco. Para estimar o número de pacientes que utilizaram brentuximabe vedotina o demandante considerou taxa de recidiva em cinco anos de 40%, sendo a probabilidade anual calculada de 10,95% (Quadro 37) (DEAN *et al.*, 2007). O demandante não considerou a taxa de mortalidade devido a doença, uso *off-label* ou demanda pela via judicial. Foi considerado que todos os pacientes refratários ou com recidiva após transplante autólogo de células-tronco utilizariam o medicamento (*market share* de 100%).

Quadro 37. Número de pacientes com linfoma de Hodgkin clássico que, segundo estimativas, vai apresentar recidiva após o transplante autólogo de células-tronco nos anos de 2017 a 2023

Ano	Número
2019	20
2020	37
2021	52
2022	66
2023	79

Não existem Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para linfoma de Hodgkin. Dessa forma, para estimar o gasto atual com o tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin com recidiva após o transplante autólogo de células-tronco foi utilizado o custo mensal de R\$1.258,64 do procedimento “quimioterapia da doença de hodgkin - 3ª linha” (código 03.04.06.004-6). Segundo o Datasus (via TABWIN) o esquema mais utilizado nesse procedimento é o DHAP (cisplatina + citarabina +dexametasona). Foi considerado que os pacientes utilizaram oito ciclos de DHAP, totalizando R\$10.069,12 (caso-base) (Quadro 38).

Para o brentuximabe vedotina, o demandante propôs o valor de R\$11.645,02 por frasco de 50 mg, o que representa desconto de 29% sobre o preço fábrica do medicamento com 18% de ICMS (R\$ 16.401,44). Segundo a bula, a dose recomendada é de 1,8 mg/Kg por no mínimo 8 e no máximo 16 ciclos com três semanas de intervalo. Para um paciente com 70 Kg seriam necessários 126 mg ou 3 frascos por ciclo resultando em um custo total de tratamento de R\$279.480,56 para 8 ciclos e R\$558.961,08 para 16 ciclos. Foi considerado o cenário de 16 ciclos para o cálculo do impacto orçamentário (Quadro 38).

Quadro 38. Custo do tratamento com opção de tratamento atualmente disponível (caso base) e com brentuximabe vedotina.

Tratamento	Custo unitário (R\$)	Número de meses/ciclos	Total (R\$)
Quimioterapia da doença de hodgkin - 3ª linha (caso-base)	1.258,64 por mês	8	10.069,12
Brentuximabe vedotina	34.935,07 por ciclo	8-16	279.480,56 - 558.961,12

O impacto orçamentário incremental em cinco anos (2019 a 2023) da incorporação de brentuximabe vedotina para pacientes com linfoma de Hodgkin refratários ou recidivados após transplante autólogo de células-tronco é estimado em R\$139.400.932,58 (Quadro 39).

Quadro 39. Impacto orçamentário da incorporação de brentuximabe vedotina para pacientes com linfoma de Hodgkin refratários ou recidivados após transplante autólogo de células-tronco em horizonte temporal de cinco anos

Ano	Caso-base (R\$)	Brentuximabe vedotina (R\$)	Diferença (R\$)
2019	196.979,32	10.934.795,70	10.737.816,38
2020	372.391,91	20.672.370,61	20.299.978,71
2021	528.595,84	29.343.626,99	28.815.031,14
2022	667.697,78	37.065.510,09	36.397.812,31
2023	791.568,33	43.941.862,38	43.150.294,05
Em cinco anos	2.557.233,18	141.958.165,76	139.400.932,58

Análise de sensibilidade

Para a análise de sensibilidade o demandante considerou 10 ciclos de brentuximabe vedotina ao invés de 16. Com isso o impacto orçamentário seria de R\$ 86.166.620,42 (Quadro 40).

Quadro 40. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação de brentuximabe vedotina: uso de 10 ciclos do medicamento ao invés de 16

Ano	Caso-base (R\$)	Brentuximabe vedotina (R\$)	Diferença (R\$)
2019	196.979,32	6.834.247,31	6.637.267,99
2020	372.391,91	12.920.231,63	12.547.839,73
2021	528.595,84	18.339.766,87	17.811.171,02
2022	667.697,78	23.165.943,80	22.498.246,02
2023	791.568,33	27.463.663,99	26.672.095,66
Em cinco anos	2.557.233,18	88.723.853,60	86.166.620,42

Adicionalmente foram elaboradas três análises de sensibilidade. Na primeira foi considerado o paciente com 55 Kg, peso máximo que possibilitaria o uso de dois frascos de brentuximabe vedotina. Nesse caso o gasto por ciclo seria de R\$23.290,04 e o impacto orçamentário em cinco anos de 16 ciclos por paciente seria de R\$92.081.524,49 (Quadro 41).

Quadro 41. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação de brentuximabe vedotina: paciente com 55 Kg (uso de dois frascos ao invés de três)

Ano	Caso-base (R\$)	Brentuximabe vedotina (R\$)	Diferença (R\$)
2019	196.979,32	7.289.862,30	7.092.882,98
2020	372.391,91	13.781.577,57	13.409.185,66
2021	528.595,84	19.562.413,96	19.033.818,11
2022	667.697,78	24.710.334,96	24.042.637,18
2023	791.568,33	29.294.568,88	28.503.000,55
Em cinco anos	2.557.233,18	94.638.757,67	92.081.524,49

A segunda análise de sensibilidade adicional considerou *market share* inicial de 50% chegando a 70% em 2023. Foi considerado paciente de 70 Kg e 16 ciclos de tratamento com brentuximabe vedotina (Quadro 42). Nesse caso o impacto orçamentário em cinco anos da incorporação seria de R\$ 87.274.144,18 (Quadro 43).

Quadro 42. Cálculo do custo com o tratamento de linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco em cenário de incorporação de brentuximabe vedotina considerando *market share* de 50% a 70%.

Ano	Quimioterapia de 3ª linha (n (%))	Quimioterapia de 3ª linha (R\$)	Brentuximabe vedotina (n (%))	Brentuximabe vedotina (R\$)	Total (quimioterapia 3ª linhas + brentuximabe vedotina) (R\$)
2019	10 (50)	100.691,20	10 (50)	5.589.610,75	5.690.301,95
2020	17 (45)	171.175,04	20 (55)	11.179.221,50	11.350.396,54
2021	21 (40)	211.451,52	31 (60)	17.327.793,33	17.539.244,85
2022	23 (35)	231.589,76	43 (65)	24.035.326,23	24.266.915,99
2023	24 (30)	241.658,88	55 (70)	30.742.859,14	30.984.518,02
Em cinco anos		956.566,40		88.874.810,96	89.831.377,36

Quadro 43. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação de brentuximabe vedotina: *market share* de 50% a 70%.

Ano	Caso-base (R\$)	Incorporação (R\$)	Diferença (R\$)
2019	196.979,32	5.690.301,95	5.493.322,64
2020	372.391,91	11.350.396,54	10.978.004,64
2021	528.595,84	17.539.244,85	17.010.649,01
2022	667.697,78	24.266.915,99	23.599.218,21
2023	791.568,33	30.984.518,02	30.192.949,69
Em cinco anos	2.557.233,18	89.831.377,36	87.274.144,18

A terceira análise de sensibilidade adicional considerou que, além dos pacientes refratários e recidivados após o transplante, também seriam tratados aqueles que, após dois tratamentos têm contraindicação para a realização do transplante. Essa análise de sensibilidade foi realizada com o intuito de considerar a segunda indicação em bula (TAKEDA, 2018).

“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.”

Para isso, foi considerada o número estimado de pacientes com linfoma de Hodgkin estimado pelo INCA para cada ano do biênio 2016-2017, de 2.470, e o número de casos para o biênio 2018-2019: 2.530 casos, e a taxa de crescimento de 2,5% foi aplicada para os biênios 2020-2021 e 2022-2023 (“27 de novembro - Dia Nacional de Combate ao Câncer”, [S.d.], “INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Síntese de Resultados e Comentários”, [S.d.]). Dentre os casos de linfoma de Hodgkin, estima-se que mais de 90% seja do tipo clássico, ou seja, CD30+ (SHANBHAG; AMBINDER, 2018). Para essa análise considerou-se que 95% dos pacientes são diagnosticados com o tipo clássico e que, desses 50% foram tratados no SUS (Quadro 44).

Quadro 44. Estimativa de novos casos de linfoma de Hodgkin clássico diagnosticados no Brasil.

Ano	Casos novos de linfoma de Hodgkin (n)	Casos novos de linfoma de Hodgkin clássico (n)	Pacientes potencialmente tratados no SUS (n)
2019	2.530	2404	1202
2020	2.591	2461	1231
2021	2.591	2461	1231
2022	2.653	2520	1260
2023	2.653	2520	1260

Considerou-se que 70% dos pacientes é diagnosticado em doença avançada, e que 35% desses pacientes falham à primeira linha de tratamento. Dos 30% que são diagnosticados com doença precoce, considerou-se que 20% falham a primeira linha de tratamento (SPECTOR *et al.*, 1993; VASSALLO, J. *et al.*, 2001). Esses pacientes são submetidos à quimioterapia com intenção de prosseguirem para o transplante autólogo de células-tronco. Considerou-se que 30% desses pacientes é inegável ao transplante e por ser quimiorresistente (Quadro 45) (ARANTES *et al.*, 2011).

Quadro 45. Estimativa do número de pacientes com linfoma de Hodgkin tratados pelo SUS inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco

Ano	Pacientes potencialmente tratados no SUS (n)	Doença inicial		Doença avançada		Falha à primeira linha	
		Total (n)	Falha à 1ª linha (n)	Total (n)	Falha à 1ª linha (n)	Total (n)	Inelegíveis ao transplante (n)
2019	1202	361	72	841	294	367	110
2020	1231	369	74	862	302	375	113
2021	1231	369	74	862	302	375	113
2022	1260	378	76	882	309	384	115
2023	1260	378	76	882	309	384	115

Para estimar o impacto orçamentário da incorporação de brentuximabe vedotina para pacientes com falha ao transplante autólogo de células-tronco e para pacientes refratários, mas com contra-indicação a esse procedimento, somou-se as duas estimativas de número de pacientes, a estimada pelo demandante (Quadro 46) e a apresentada no Quadro 47, e aplicou-se *market share* de 50% a 70% (Quadro 47). Em ambos os grupos, considerou-se que o cenário base seria a utilização da 3ª linha de quimioterapia.

Quadro 46. Pacientes elegíveis ao tratamento com brentuximabe (inelegíveis ao transplante ou falha ao esse procedimento) e distribuição dos pacientes nos anos de 2019 a 2023 segundo *market share*.

Ano	Inelegíveis ao transplante (n)	Falha ao transplante (n)	Elegíveis ao tratamento com brentuximabe vedotina (n)	Market share	
				Quimioterapia 3ª linha (n (%))	Brentuximabe vedotina (n (%))
2019	110	20	130	65 (50)	65 (50)
2020	113	37	150	68 (45)	82 (55)
2021	113	52	165	66 (40)	99 (60)
2022	115	66	181	63 (35)	118 (65)
2023	115	79	194	58 (30)	136 (70)

Considerou-se oito ciclos de quimioterapia (R\$ 10.069,12) e 16 ciclos de brentuximabe vedotina para um paciente de 70 Kg (R\$ 558.961,08). O impacto orçamentário da incorporação do brentuximabe vedotina para pacientes que falharam ao transplante autólogo de células-tronco

e para aqueles inelegíveis ao procedimento que falharam a dois regimes de quimioterapia (quimioterapia inicial e quimioterapia de salvamento), considerando *market share* de 50% a 70% em cinco anos seria de R\$274.445.977,60 (Quadro 47).

Quadro 47. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação de brentuximabe vedotina para pacientes com falha ao transplante autólogo de células-tronco e para aqueles que falharam a duas terapias e são inelegíveis ao procedimento considerando *market share* de 50% a 70%.

Ano	Quimioterapia 3ª linha (R\$)	Brentuximabe vedotina (R\$)	Incorporação (R\$)	Caso-base (R\$)	Diferença (R\$)
2019	654.492,80	36.332.469,89	36.986.962,69	1.308.985,60	35.677.977,09
2020	684.700,16	45.834.808,17	6.519.508,33	1.510.368,00	45.009.140,33
2021	664.561,92	55.337.146,44	56.001.708,36	1.661.404,80	54.340.303,56
2022	634.354,56	65.957.406,87	66.591.761,43	1.822.510,72	64.769.250,71
2023	584.008,96	76.018.706,23	76.602.715,19	1.953.409,28	74.649.305,91
Em cinco anos	3.222.118,40	279.480.537,60	282.702.656,00	8.256.678,40	274.445.977,60

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante relatou como limitações o fato de terem considerado que todos os pacientes receberão tratamento completo (16 ciclos de brentuximabe vedotina e oito ciclos de DHAP). Outra limitação é ter considerado a probabilidade de falha ao transplante igual em todos os anos.

A análise de impacto orçamentário apresentada considerou que, no cenário de incorporação, todos os pacientes refratários ou com recidiva após transplante autólogo de células-tronco utilizará brentuximabe vedotina, ou seja, *market share* de 100%. Esse cenário representaria o maior gasto com o medicamento para essa população específica. Em cenário mais conservador foi realizada análise de sensibilidade adicional que considerou *market share* de 50% a 70% em cinco anos.

Com ambas as análises pode-se estimar que o impacto orçamentário da incorporação de brentuximabe vedotina para a população analisada será de R\$87.274.144,18 a R\$139.400.932,58 em cinco anos.

Foi realizada uma análise de sensibilidade que considerou a incorporação de brentuximabe vedotina para pacientes com falha ao transplante autólogo de células-tronco e para aqueles que

falharam a dois regimes de quimioterapia e são inelegíveis ao procedimento. Considerando *market share* de 50% a 70%, o impacto orçamentário da incorporação de brentuximabe vedotina seria de R\$276.151.834,60 em cinco anos.

6.2 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONSIDERANDO A ESTIMATIVA DE PREÇO MÁXIMO SEGUNDO BENEFÍCIO INFORMADO PELO DEMANDANTE

Foi calculado o impacto orçamentário da disponibilização do procedimento de quimioterapia com brentuximabe vedotina para pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivante após transplante autólogo de células tronco, com o valor estimado pelo benefício terapêutico declarado pelo demandante (Quadro 48).

Quadro 48. Custo do tratamento com opção de tratamento atualmente disponível (caso base) e com brentuximabe vedotina.

Tratamento	Custo mensal (R\$)	Número de meses/ciclos	Total
Quimioterapia da doença de hodgkin - 3ª linha (caso-base)	1.258,64	8	10.069,12
Quimioterapia com brentuximabe vedotina	2.303,8	16	36.861,28

Considerando um *market share* de 100%, como estimado pelo demandante, o impacto orçamentário incremental em cinco anos (2019 a 2023) da incorporação do procedimento de quimioterapia com brentuximabe vedotina para pacientes com linfoma de Hodgkin refratários ou recidivados após transplante autólogo de células-tronco é estimado em R\$6.804.348,39 (Quadro 49). Considerando *market share* de 50% a 70%, o impacto orçamentário incremental em cinco anos (2019 a 2023) seria de R\$4.260.276,74 (Quadro 50).

Quadro 49. Impacto orçamentário da incorporação de brentuximabe vedotina para pacientes com linfoma de Hodgkin refratários ou recidivados após transplante autólogo de células-tronco em horizonte temporal de cinco anos, considerando o valor do procedimento estimado pelo benefício adicional declarado pelo demandante (*market share* de 100%)

Ano	Caso-base (R\$)	Brentuximabe vedotina (R\$)	Diferença (R\$)
2019	196.979,32	721.106,68	524.127,37
2020	372.391,91	1.363.261,37	990.869,46
2021	528.595,84	1.935.096,55	1.406.500,71
2022	667.697,78	2.444.324,31	1.776.626,53
2023	791.568,33	2.897.792,65	2.106.224,31
Em cinco anos	2.557.233,18	9.361.581,56	6.804.348,39

Quadro 50. Impacto orçamentário da incorporação de brentuximabe vedotina para pacientes com linfoma de Hodgkin refratários ou recidivados após transplante autólogo de células-tronco em horizonte temporal de cinco anos, considerando o valor do procedimento estimado pelo benefício adicional declarado pelo demandante (*market share* de 50% a 70%)

Ano	Caso-base (R\$)	Incorporação (R\$)	Diferença (R\$)
2019	196.979,32	469.304,00	272.324,68
2020	372.391,91	908.400,64	536.008,73
2021	528.595,84	1.354.151,20	825.555,36
2022	667.697,78	1.816.624,80	1.148.927,02
2023	791.568,33	2.269.029,28	1.477.460,95
Em cinco anos	2.557.233,18	6.817.509,92	4.260.276,74

Considerando a disponibilização do procedimento também para pacientes com linfoma de Hodgkin refratário após dois tratamentos com contraindicação do transplante autólogo de células-tronco, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$13.396.080,00 (Quadro 51).

Quadro 51. Impacto orçamentário da incorporação de brentuximabe vedotina para pacientes com falha ao transplante autólogo de células-tronco e para aqueles que falharam a duas terapias e são inelegíveis ao procedimento em horizonte temporal de cinco anos, considerando o valor do procedimento estimado pelo benefício adicional declarado pelo demandante (*market share* de 50% a 70%)

Ano	Quimioterapia 3ª linha (R\$)	Brentuximabe vedotina (R\$)	Incorporação (R\$)	Caso-base (R\$)	Diferença (R\$)
2019	654.492,80	2.395.983,20	3.050.476,00	1.308.985,60	1.741.490,40
2020	684.700,16	3.022.624,96	3.707.325,12	1.510.368,00	2.196.957,12
2021	664.561,92	3.649.266,72	4.313.828,64	1.661.404,80	2.652.423,84
2022	634.354,56	4.349.631,04	4.983.985,60	1.822.510,72	3.161.474,88
2023	584.008,96	5.013.134,08	5.597.143,04	1.953.409,28	3.643.733,76
Em cinco anos	3.222.118,40	18.430.640,00	21.652.758,40	8.256.678,40	13.396.080,00

7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) do CADTH recomenda o reembolso do medicamento brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin que atenda a pelo menos um dos seguintes critérios de elegibilidade:

- Recidiva após quimioterapia com altas doses e transplante de células-tronco autólogas; ou
- Recidiva após ABVC padrão ou tratamento equivalente em pacientes inelegíveis para transplante;
- Doença não controlada por radiação de campo envolvida, vinblastina, lomustina, gemcitabina e bendamustina (CADTH, 2014);

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou, em junho de 2018, o uso de brentuximabe vedotina, mediante acordo de negociação de preços com a indústria produtora, como uma opção para o tratamento de linfoma de Hodgkin positivo para CD30 em pacientes com doença recidivante ou refratária, que tenham:

- realizado previamente o transplante autólogo de células-tronco;
- usado previamente pelo menos duas terapias quimioterápicas, quando o transplante autólogo de células-tronco ou quimioterapia multiagente não são indicados (NICE, 2018);

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia não recomendou o uso de brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin CD30+, pois o titular da autorização de introdução no mercado não apresentou uma petição à SMC referente a este produto nesta indicação (SMC, 2018).

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália recomendou o brentuximabe vedotina, em março de 2014, para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células recidivante ou refratário (PBAC, 2014). Depois, em 2016, o PBAC também recomendou a listagem de brentuximabe vedotina para o tratamento de Linfoma de Hodgkin recidivado após transplante autólogo de células-tronco (PBAC, 2016).

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco. Utilizaram-se os termos “*Lymphoma, Hodgkin*”, “*Hodgkin lymphoma*”, “*Hodgkin disease*”, “*Hodgkin*”, “*Lymphoma*” e “*Lymphomatous*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foi considerado o brentuximabe vedotina, tecnologia objeto de análise deste relatório.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foi detectada **uma tecnologia** para o tratamento de linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco (Quadro 52).

Quadro 52. Medicamentos potenciais para o tratamento de linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para o tratamento de linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco.
Pembrolizumabe	Inibidor de proteína de morte celular programada – 1 (PD-1)	Intravenosa	• Fase 3*	<u>ANVISA</u> Sem registro** <u>EMA</u> Registrado (2017) <u>FDA</u> Designação de droga órfã (2015) Registrado (2017)

* Não recrutando ainda.

** Apesar do medicamento estar registrado na Anvisa desde 2016, não consta indicação em bula para linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco. Entretanto, nas bulas do FDA e EMA, consta essa indicação clínica.

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br.

Atualizado em: 23/10/2018.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O linfoma de Hodgkin clássico (CD30+) é um câncer raro de bom prognóstico, entretanto, 10% a 35% dos pacientes não respondem de forma satisfatória a primeira linha de tratamento ou apresentam recidiva. Nesses casos há indicação de quimioterapia em alta dose seguida por transplante autólogo de células-tronco. Após esse procedimento, cerca de 60% dos pacientes apresentam remissão completa e o restante tem indicação de novo tratamento sistêmico.

O brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco. O anticorpo liga-se ao receptor CD30 expresso pelas células tumorais, e o conjugado é internalizado. Dentro das células é liberado o fármaco altamente citotóxico monometil auristatina E, que leva à morte celular. Inicialmente o medicamento foi estudado no tratamento de 102 pacientes com falha ao transplante autólogo de células-tronco em um ensaio clínico sem grupo de comparação, o estudo SG035-0003. Esse estudo, sem grupo comparador, demonstrou alta taxa de resposta objetiva, e tempo mediano de sobrevida livre de progressão de 7,8 meses e 41% de sobrevida global em cinco anos de acompanhamento. Os eventos adversos mais frequentes, como neuropatia periférica, foram manejáveis e nenhum paciente morreu em decorrência de toxicidade.

Apesar das limitações evidentes do estudo, a principal sendo a inexistência de grupo de comparação - e era possível utilizar como comparador regime de quimioterapia escolhido pelo médico assistente, os resultados levaram à aprovação do medicamento nos EUA em 2011 (aprovação acelerada) e na Europa em 2012 (aprovação condicional). Com relação ao linfoma de Hodgkin, as indicações inicialmente aprovadas foram: (a) pacientes com doença refratária ou recidivante após transplante autólogo de células-tronco, e (b) pacientes com doença refratária ou recidivante submetidos a pelo menos dois tratamentos com contraindicação ao transplante. A aprovação definitiva do medicamento ficou condicionada ao estabelecimento de um programa no qual o medicamento seria fornecido de forma compassiva a esses pacientes, o Programa de Acesso Nominal ao Paciente, para avaliar a efetividade e segurança.

Aproximadamente 340 pacientes foram avaliados nos estudos do Programa de Acesso Nominal ao Paciente, e os desfechos de sobrevida livre de progressão apresentaram resultados relativamente consistentes com o ensaio clínico SG035-0003. Contudo, a variabilidade dos dados foi grande; os comparadores (quando disponíveis) apresentavam grande diversidade de terapias; e a qualidade de todos esses estudos é questionável.

Poucos estudos separaram os pacientes em tratamento com brentuximabe vedotina de acordo

com seu histórico de tratamento anterior. Na coorte de pacientes italianos verificou-se que entre os tratados com o brentuximabe vedotina, os que não tinham realizado transplante autólogo de células-tronco anteriormente pelo fato da condição clínica não permitir, apresentaram piores respostas de efetividade do que os que tinham feito (PELLEGRINI *et al.*, 2017). Apenas dois estudos de coorte relataram resultados de segurança, os quais revelaram eventos adversos graves não observados no estudo SG035-0003, como pancreatites, falhas respiratórias, leucemia mielóide aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo (PELLEGRINI *et al.*, 2017; ZAGADAILOV *et al.*, 2018).

O demandante solicitou a incorporação do medicamento para pacientes refratários ou recidivados após o transplante autólogo de células-tronco. A análise econômica apresentada pelo demandante, considerando essa população, pode ser considerada robusta metodologicamente. O tratamento com o medicamento sob o preço por frasco proposto de R\$ 11.645,02 não foi considerado custo-efetivo em nenhum cenário, inclusive considerando um limiar de custo-efetividade muito superestimado para a realidade do Brasil, de 3 PIB per capita. O impacto orçamentário em cinco anos da incorporação seria de R\$ 87.274.144,18, considerando *market share* de 50% a 70%, a R\$ 92.081.524,49 considerando o *market share* de 100% desde o primeiro ano, proposto pelo demandante.

Utilizando os resultados de efetividade fornecidos pelo demandante, foi calculado o preço máximo do frasco do medicamento tendo em vista o benefício atualmente obtido com a 3ª linha de quimioterapia e o preço pago por esse procedimento. Estima-se que o preço máximo do procedimento de fornecimento de brentuximabe vedotina, incluindo a preparação, administração e antieméticos seja de R\$ 2.303,83 por mês, e o preço de aquisição máximo do frasco, tendo em vista essa indicação, de R\$ 756,61. Nesse caso o impacto orçamentário em cinco anos da incorporação seria de R\$ 4.260.276,74 considerando *market share* de 50% a 70%, a R\$ 6.804.348,39 considerando o *market share* de 100% desde o primeiro ano, como proposto pelo demandante.

Como dito anteriormente, o brentuximabe vedotina foi aprovado também para pacientes que são refratários ou recidivados após dois tratamentos com contraindicação ao transplante autólogo de células-tronco. Essa população não foi incluída na solicitação do demandante, entretanto faz parte da indicação do medicamento em bula: “ADCETRIS® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivado ou refratário após transplante autólogo de células-tronco ou após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o TACT ou poliquimioterapia não for uma opção de tratamento” (TAKEDA, 2018).

Incluir pacientes com contra-indicação ao transplante elevaria o impacto orçamentário de forma significativa, o que foi verificado. Análise adicional revelou que o impacto orçamentário em cinco anos da incorporação de brentuximabe vedotina para pacientes com linfoma de Hodgkin refratários ou recidivados após dois tratamentos, incluindo o transplante autólogo de células-tronco seria de R\$ 276.151.834,60 considerando o *market share* de 50% a 70%. Ao considerar o valor máximo do procedimento de fornecimento de brentuximabe vedotina estimado segundo benefício declarado pelo demandante, o impacto seria de R\$ 13.396.080,00.

10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 72ª reunião ordinária, no dia 07 de novembro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS do brentuximabe vedotina para tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco. Considerou-se que o tratamento não foi custo-efetivo em nenhum cenário avaliado aplicando-se o desconto oferecido pelo demandante. A incorporação com o valor proposto acarretaria um gasto sete vezes superior por ano de vida ajustado pela qualidade quando comparado com o atualmente dispendido no SUS no tratamento vigente.

11. REFERÊNCIAS

27 de novembro - Dia Nacional de Combate ao Câncer. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/dncc>>. Acesso em: 24 out. 2018.

ANGELOPOULOU, Maria K. *et al.* Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. The Hellenic experience. *Hematological oncology*, v. 36, n. 1, p. 174–181, fev. 2018.

ARAI, Sally *et al.* Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leukemia & lymphoma*, v. 54, n. 11, p. 2531–2533, 2013.

ARANTES, Adriano de Moraes *et al.* Autologous stem-cell transplantation in Hodgkin's lymphoma: analysis of a therapeutic option. *Einstein*, v. 9, p. 124–129, jun. 2011.

BAETZ, T. *et al.* Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, v. 14, n. 12, p. 1762–1767, dez. 2003.

BONTHAPALLY, Vijayveer; YANG, Hongbo; *et al.* Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Current medical research and opinion*, v. 31, n. 7, p. 1377–1389, 3 jun. 2015.

BONTHAPALLY, Vijayveer; WU, Eric; *et al.* Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Current medical research and opinion*, v. 31, n. 5, p. 993–1001, maio 2015.

CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE RECOMMENDATION (CADTH). Adcetris for Hodgkin Lymphoma. Disponível em: <https://www.cadth.ca/adcetris-hodgkin-lymphoma-details>. Acesso em: 17 out. 2018.

CHEN, R. *et al.* Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, v. 128, n. 12, p. 1562–1566, 2016.

CHEN, Robert *et al.* Five-Year Survival Data Demonstrating Durable Responses from a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*, v. 126, n. 23, p. 2736–2736, 2015.

CHEN, Robert *et al.* Three-Year Follow-Up Data and Characterization Of Long-Term Remissions From An Ongoing Phase 2 Study Of Brentuximab Vedotin In Patients With Relapsed Or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*, v. 122, n. 21, p. 4382–4382, 2013.

CHEN, Robert W. *et al.* Long-Term Survival Analyses of an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*, v. 120, n. 21, p. 3689–3689, 2012.

CHESON, Bruce D. *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 32, n. 27, p. 3059–3068, 20 set. 2014.

CHESON, Bruce D. *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 25, n. 5, p. 579–586, 10 fev. 2007.

DEAN, Robert M. *et al.* Risk Factors and Outcomes for Relapse after Autologous Stem Cell Transplantation for Hodgkin Lymphoma. *Blood*, v. 110, n. 11, p. 1903–1903, 2007.

EICHENAUER, D. A. *et al.* Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, v. 29, n. Supplement_4, p. iv19–iv29, 1 out. 2018.

Gopal AK, *et al.* Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*; v. 120, n. 3, p. 560–568, 2012

GOPAL, A. K. *et al.* Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, v. 125, n. 8, p. 1236–1243, 2014.

HONG, Jung Yong *et al.* Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30 Hodgkin lymphoma: a multicenter analysis from Asia. *OncoTargets and therapy*, p. 1717, 2014.

INCA - CÂNCER - Tipo - Linfoma de Hodgkin. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma_hodgkin>. Acesso em: 18 out. 2018.

INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Síntese de Resultados e Comentários. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 18 out. 2018.

KARUTURI, Meghan S. *et al.* Overall Survival Benefit for Patients with Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated with Brentuximab Vedotin After Autologous Stem Cell Transplant. *Blood*, v. 120, n. 21, p. 3701–3701, 2012.

MARTINEZ, C. *et al.* Relapse of Hodgkin's lymphoma (HL) after autologous stem cell transplantation (ASCT): Prognostic factors in 462 patients registered in the database of the EBMT. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 28, n. 15_suppl, p. 8060–8060, 2010.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma Technology appraisal guidance [TA446] Published date: 28 June 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta446>. Acesso em: 17 out. 2018.

NCCN Global Programs - International Adaptations and Translations. Disponível em: <https://www.nccn.org/global/international_adaptations.aspx>. Acesso em: 22 out. 2018a.

NCCN Global Programs - International Adaptations and Translations. Disponível em: <https://www.nccn.org/global/international_adaptations.aspx>. Acesso em: 22 out. 2018b.

NCCN Global Programs - International Adaptations and Translations. Disponível em: <https://www.nccn.org/global/international_adaptations.aspx>. Acesso em: 22 out. 2018c.

NCCN Global Programs - International Adaptations and Translations. Disponível em: <https://www.nccn.org/global/international_adaptations.aspx>. Acesso em: 22 out. 2018d.

NG, M. *et al.* Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *British journal of cancer*, v. 92, n. 8, p. 1352–1357, 25 abr. 2005.

Ottawa Hospital Research Institute. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>. Acesso em: 23 out. 2018.

OYAN, Basak *et al.* Ifosfamide, idarubicin, and etoposide in relapsed/refractory Hodgkin

disease or non-Hodgkin lymphoma: a salvage regimen with high response rates before autologous stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, v. 11, n. 9, p. 688–697, set. 2005.

PDQ PEDIATRIC TREATMENT EDITORIAL BOARD. [Table], Table 3. Ann Arbor Staging Classification for Hodgkin Lymphoma. 5 out. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65726/table/CDR0000062933__557/>. Acesso em: 18 out. 2018.

PELLEGRINI, Cinzia *et al.* Italian real life experience with brentuximab vedotin: results of a large observational study on 234 relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. *Oncotarget*, v. 8, n. 53, p. 91703–91710, 31 out. 2017.

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Brentuximab vedotin (ASCT naïve): Powder for I.V. infusion 50 mg; Adcetris®. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/brentuximab-asct-naive-psd-november-2016>. Acesso em: 17 out. 2018.

Risks and causes | Hodgkin lymphoma | Cancer Research UK. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/hodgkin-lymphoma/risks-causes>>. Acesso em: 18 out. 2018.

ROBINSON, Stephen P. *et al.* Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*, v. 94, n. 2, p. 230–238, fev. 2009.

SANTOS, Fernanda M. *et al.* Tratamento do linfoma de Hodgkin após falha do transplante autólogo. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 30, n. 4, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842008000400007>>.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Brentuximab vedotin (Adcetris). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brentuximab-vedotin-adcetris-nonsub-smc2085/>. Acesso em: 17 out. 2018.

SHANBHAG, Satish; AMBINDER, Richard F. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 68, n. 2, p. 116–132, mar. 2018.

SHEA, Beverley J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, p. j4008, 2017.

SPECTOR, N. *et al.* C-MOPP/ABV yields good results in a public hospital population with Hodgkin disease in Brazil. *Cancer*, v. 71, n. 9, p. 2823–2827, 1 maio 1993.

TAKEDA PHARMA LTDA: ADCETRIS. Label. Jan. 2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1005262017&pIdAnexo=4687677. Acesso em: 17 set. 2018.

TSIRIGOTIS, Panagiotis *et al.* Positive impact of brentuximab vedotin on overall survival of patients with classical Hodgkin lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplantation: A nationwide analysis. *Hematological oncology*, v. 36, n. 4, p. 645–650, out. 2018.

VASSALLO, J. *et al.* Expression of Epstein-Barr virus in classical Hodgkin lymphomas in Brazilian adult patients. *Haematologica*, v. 86, n. 11, p. 1227–1228, 2001.

VASSALLO, José *et al.* Histological classification of 1,025 cases of Hodgkin's lymphoma from the State of São Paulo, Brazil. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. v. 123, n. 3, p. 134–136, maio 2005.

What Is Hodgkin Lymphoma? Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/about/what-is-hodgkin-disease.html>>. Acesso em: 18 out. 2018.

YOUNES, Anas *et al.* Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 30, n. 18, p. 2183–2189, 20 jun. 2012.

ZAGADAILOV, Erin A. *et al.* Real-world effectiveness of brentuximab vedotin versus physicians' choice chemotherapy in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma following autologous stem cell transplantation in the United Kingdom and Germany. *Leukemia & lymphoma*, v. 59, n. 6, p. 1413–1419, jun. 2018.

ZINZANI, Pier Luigi *et al.* Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica*, v. 98, n. 8, p. 1232–1236, ago. 2013.

ZINZANI, P. L. *et al.* Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: An updated review of published data from the named patient program. *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 104, p. 65–70, ago. 2016.

ZINZANI, P. L. *et al.* Experience of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in the Named Patient Program: Review of the literature. *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 95, n. 3, p. 359–369, set. 2015.