

# PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SUS

---

## **Brentuximabe vedotina**

Indicação: Linfoma Não-Hodgkin, subtipos anaplásico de células grandes e de células T-periféricas não especificado

Centro Colaborador do SUS (Ccates)

Belo Horizonte, 2019

## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

Brentuximabe vedotina para tratamento de linfoma não-hodgkin, subtipos anaplásico de células grandes sistêmico e de células T-periféricas não especificado

Belo Horizonte, 2019

CCATES

Potenciais conflitos de interesse: não há conflitos de interesse a ser declarados.

## RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** O brentuximabe vedotina (brentuximabe) é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento do linfoma não-hodgkin (LNH), subtipos linfoma anaplásico de células grandes (LACG) e linfoma T-periférico não especificado (LTP-NE)?

**Contextualização sobre a doença:** O LNH representa um grupo de cânceres linfoproliferativos do sistema imune. Existem mais de 20 tipos diferentes de LNH, sendo que as características de cada um deles variam de acordo com o linfócito do qual se originaram. Os linfomas de células T periféricas (LTP-NE) representam cerca de 10% a 15% dos LNH e os seus subtipos principais são o LACG e o LTP-NE. As manifestações predominantes da doença são a linfadenopatia indolor, acometendo principalmente os linfonodos do pescoço, axila e virilha, e os tumores sólidos.

**Caracterização da tecnologia:** O brentuximabe é um conjugado anticorpo-droga (CAD) formado por um anticorpo monoclonal recombinante - dirigido para o antígeno de superfície CD30 - ligado a um agente antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE). Esse fármaco provoca morte celular por apoptose e tem ação seletiva sobre células tumorais que expressam CD30. O brentuximabe possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com o nome comercial de Adcetris® (Takeda Pharma Ltda), disponível na apresentação de frasco-ampola (FA) na concentração de 50 mg, pó-liofilizado para solução de infusão.

**Comparadores:** Quimioterapia de 3ª linha para o LNH.

**Avaliações prévias da tecnologia:** Não existe documento de caráter oficial que tenha recomendado/avaliado o brentuximabe para o LNH.

Neste Parecer Técnico-Científico (PTC), são apresentadas informações quanto ao uso do brentuximabe especificamente para tratamento de LNH dos subtipos LACG e LTP-NE, devendo-se alertar que a avaliação do brentuximabe para outras indicações extrapola o escopo e a busca de evidências deste PTC.

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases de dados The Cochrane Library, MEDLINE (via PubMed), LILACS e EMBASE. Também foram buscadas avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e guias

terapêuticos em websites da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e de agências internacionais. Foram considerados como critérios de inclusão estudos do tipo revisão sistemática (RS), ensaios clínicos e coortes que avaliassem a eficácia, a efetividade e/ou a segurança do brentuximabe no LACG ou LTP-NE. Após a realização da busca nas bases de dados, foram recuperados 1079 estudos (incluindo 141 duplicatas). Dois revisores independentes selecionaram 77 publicações para leitura na íntegra e, desses, apenas 6 publicações foram incluídas.

**Estudos incluídos:** Foram incluídos um ensaio clínico fase I/II (EC-I/II) (um artigo), um ensaio clínico fase II (EC-II) (dois artigos) e dois estudos coorte históricos (dois artigos) que avaliaram o uso de brentuximabe no LACG e um EC-II que avaliou o uso de brentuximabe no LTP-NE (um artigo).

**Breve justificativa para a recomendação:** As evidências sobre eficácia, e segurança do brentuximabe no tratamento do LACG e LTP-NE são incipientes. Os estudos disponíveis são EC-II com pequeno tamanho amostral, sem comparador e baixa qualidade metodológica. Não foram encontrados estudos de vida real que avaliassem o brentuximabe no LTP-NE. A maioria dos pacientes experimentou pelo menos um evento adverso (EA) e uma parcela significativa deles apresentou EA graves, incluindo neutropenia, trombocitopenia e neuropatia periférica.

**Conclusão:** As recomendações devem ser baseadas na certeza fornecida pelas evidências sobre os benefícios (eficácia) e riscos (segurança) do uso da tecnologia. Assim, as evidências atualmente disponíveis não são suficientes para sustentar qualquer recomendação sobre o brentuximabe para pacientes adultos com LACG e LTP-NE.

**Observação:** A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

## SUMÁRIO

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	2
RESUMO EXECUTIVO	3
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	7
CONTEXTO (OBJETIVO E MOTIVAÇÃO)	11
PERGUNTA ESTRUTURADA	11
INTRODUÇÃO	13
Descrição da condição	13
Aspectos epidemiológicos	14
Critérios e métodos diagnósticos	15
Aspectos de prognóstico	16
Diretrizes de tratamento	17
Descrição da tecnologia	20
Aspectos regulatórios	23
Informações econômicas	24
Disponibilidade no SUS	25
Disponibilidade na Saúde Suplementar	25
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)	26
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	29
Critérios de inclusão de estudos	29
Critérios de exclusão de estudos	29
Busca por estudos	29
Bases de dados	29
Estratégias de Busca	29
Seleção dos estudos	30
Avaliação crítica dos estudos incluídos	30
RESULTADOS	31
Resultados da busca	31
Caracterização e resultados dos estudos incluído	31
Linfoma anaplásico de células grandes	32
Linfoma T-periférico não especificado	44
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados	48
Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade	51
Considerações gerais relacionadas à segurança	51

RECOMENDAÇÕES	53
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo	53
CONCLUSÕES	54
Conclusões finais de efetividade e segurança	54
REFERÊNCIAS	55
ANEXO I	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALK	Quinase de linfoma anaplásico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC-SIA	Autorização de procedimento de alta complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
BPS	Banco de preços em saúde
CAD	Conjugado Anticorpo-Droga
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DDT	Diretrizes Diagnóstica e Terapêuticas
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
DHAP	Dexametasona, citarabina em altas doses, cisplatina
DR	Duração da resposta
EA	Evento adverso
E-CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona, etoposídeo
EC-I	Ensaio clínico fase I
EC-I/II	Ensaio clínico fase I/II
EC-II	Ensaio clínico fase II
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESHAP	Etoposídeo, metilprednisolona, citarabina alta dose, cisplatina
EUA	Estados Unidos da América

FA	Frasco-ampola
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GDP	Gemcitabina, dexametasona, cisplatina
GemOx	Gemcitabina e oxiplatina
ICE	Ifosfamida, carboplatina, etoposídeo
IgG1	Imunoglobulina G1
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPI	Índice Prognóstico Internacional
IR	Insuficiência renal
LACG	Linfoma anaplásico de células grandes
LCTP	Linfomas de células T periféricas
LDH	Desidrogenase láctica
LEMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfoma não-hodgkin
LTAI	Linfoma de células T angioimunoblásticas
LTP-NE	Linfoma T-periférico não especificado
MMAE	Monometil Auristatina E
MS	Ministério da saúde
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence and Health</i>
NK	<i>Natural Killers</i>
NMP	Neuropatia motora periférica
NSP	Neuropatia sensorial periférica
OMS	Organização Mundial de Saúde



OPM	Órteses, Próteses e Meios Auxiliares de Locomoção
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pCODR	<i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PET	Tomografia de emissão de pósitrons
PICO	População, Intervenção, Controle e <i>Outcomes</i>
PTC	Parecer técnico-científico
PS-ECOG	<i>Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group</i>
QV	Qualidade de vida
RC	Remissão completa
RG	Resposta global
RP	Resposta parcial
RS	Revisão sistemática
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
Sigtap	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLE	Sobrevida livre de evento
SLF	Sobrevida livre de falha
SLT	Síndrome de lise tumoral
SLP	Sobrevida livre de progressão
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TACT	Transplante alogênico de células tronco
TAP	Tempo até a progressão
TAR	Tempo até a resposta
TC	Tomografia computadorizada

TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
TR	Taxa de resposta
TRO	Taxa de resposta objetiva
VJC	Vírus John Cunningham
VNE	Valor não estimado

## **CONTEXTO (OBJETIVO E MOTIVAÇÃO)**

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Esse documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real<sup>1</sup>. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde<sup>2</sup>. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo deste PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, a efetividade e a segurança do Brentuximabe Vedotina (brentuximabe) para o linfoma não-hodgkin (LNH), subtipos linfoma anaplásico de células grandes (LACG) e linfoma T-periférico não especificado (LTP-NE). Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do brentuximabe. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e segurança do brentuximabe, especificamente para LACG e LTP-NE, devendo considerar-se que a avaliação do brentuximabe para outras doenças extrapola o escopo deste parecer.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde (MS)<sup>3</sup>.

## **PERGUNTA ESTRUTURADA**

O brentuximabe é eficaz e seguro para o tratamento do LNH, subtipos LACG e LTP-NE?

Tal pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – Pacientes com LNH, subtipos LACG e LTP-NE

I – Brentuximabe

C – Terapia de terceira linha para o LNH

O – Sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP)

## INTRODUÇÃO

### Descrição da condição

Os linfomas são cânceres que ocorrem devido à malignização dos linfócitos, que gera multiplicação descontrolada e acúmulo dessas células no sistema linfático, principalmente nos linfonodos. Tradicionalmente, são subdivididos em Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH)<sup>4</sup>. Esse último representa um amplo espectro de neoplasias malignas linfoproliferativas do sistema imune<sup>5</sup>.

As manifestações clínicas predominantes do LNH são a linfadenopatia indolor, principalmente no pescoço, axila e virilha, acompanhada ou não por febre, sudorese noturna, perda de peso, prurido e fadiga, e os tumores sólidos<sup>4,6</sup>. Acomete tipicamente o sistema linfático e os tecidos hematopoiéticos, como linfonodos, baço e medula óssea, mas também pode se estender para os demais órgãos do corpo<sup>7,8</sup>. Dessa forma, diversos tipos de apresentações podem acontecer no LNH e os sintomas mimetizam várias outras condições de saúde<sup>4</sup>.

Existem mais de 40 tipos diferentes de LNH, compreendendo desde doenças indolentes até as mais agressivas<sup>4,5</sup>. As características dos subtipos de LNH variam de acordo com o tipo e o estágio de desenvolvimento dos linfócitos do qual se originaram. A Classificação de Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides, publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), classifica os linfomas de acordo com as suas características morfológicas, clínicas e genéticas, o que auxilia no diagnóstico e na escolha do tratamento adequado para cada um deles<sup>9</sup>.

A maioria dos LNH, cerca de 80 a 90%, deriva de células B e o restante de células T ou *Natural Killers* - NK<sup>4,6</sup>. Os Linfomas de Células T-Periféricas (LCTP) são distúrbios linfoproliferativos malignos raros e heterogêneos que se originam de células T ou NK maduras pós-tímicas ou periféricas<sup>10</sup>. Existem mais de 20 subtipos de LCTP, os quais se diferenciam em relação à sua morfologia, fenótipo, apresentação molecular e clínica e ao local onde se manifestam. Dentre os subtipos mais comuns de LCTP estão o linfoma anaplásico de células grandes (LACG) e o linfoma T periférico não especificado (LTP-NE)<sup>8</sup>.

O LTP-NE corresponde a um grupo heterogêneo de linfomas que não podem ser classificados em nenhuma outra entidade definida pela classificação da OMS<sup>11,12</sup>. A

maioria dos pacientes apresenta linfadenopatia generalizada<sup>13</sup>, com ou sem acometimento extranodal de outros órgãos, como medula óssea, fígado, baço, pele e trato gastrointestinal<sup>11,12,13</sup>. É um subtipo agressivo de LNH, sendo que a maior parte dos pacientes apresenta doença em estágio IV no momento do diagnóstico<sup>13</sup>.

O LACG é outro subtipo agressivo dos LCTP e normalmente se manifesta como uma doença sistêmica e avançada. Esse subtipo de LNH se caracteriza por uma expressão uniforme do antígeno de superfície CD-30 nas suas células malignas e pode ser classificado quanto à expressão da quinase de linfoma anaplásico (ALK) em ALK-positivo e ALK-negativo<sup>14,15</sup>. O linfoma do tipo ALK positivo é mais comum em pacientes jovens, que geralmente têm desfechos mais favoráveis com a terapia tradicional. Esses pacientes têm sobrevida global de cinco anos superior a 70%, enquanto os pacientes ALK negativos têm sobrevida global de cinco anos menor que 50%. Geralmente, os pacientes apresentam linfadenopatia indolor, com ou sem envolvimento extranodal<sup>13</sup>.

#### *Aspectos epidemiológicos*

O LNH é a doença maligna hematológica mais comum em todo o mundo, correspondendo a 80% dos casos de linfoma<sup>16,17</sup>. Sua incidência varia com o sexo, a idade, a etnia e a região geográfica, sendo mais frequente nos países desenvolvidos<sup>17</sup>. A incidência anual estimada da doença nos EUA é de 19,7 casos a cada 100.000 pessoas; e a do subtipo LCTP é de 0,5 a cada 100.000 pessoas nas populações ocidentais<sup>8</sup>.

O número de LNH duplicou nos últimos 25 anos no Brasil, especialmente em pessoas com idade maior do que 60 anos. A estimativa de 2018 do Instituto Nacional do Câncer (INCA) é de que havia 10.180 casos novos no país, sendo 5.370 em homens e 4.810 em mulheres. Segundo dados de 2015 do Atlas de Mortalidade por Câncer, houve 4.394 mortes no Brasil: 2.434 em homens e 1.960 em mulheres<sup>5</sup>. Esse linfoma corresponde a 4,2% dos diagnósticos de câncer nos Estados Unidos da América (EUA)<sup>8</sup> e a expectativa para 2016 era que ocorressem 75.580 novos casos. No Reino Unido, 13.413 casos foram relatados em 2013<sup>4</sup>.

Os LCTP representam 10% a 15% de todos os subtipos de LNH<sup>10</sup>. O LTP-NE é o subtipo mais comum de LCTP, correspondendo acerca de 30% do total desse tipo de

linfoma e 4% dos demais LNH<sup>13</sup>. Acomete principalmente adultos com idade mediana de 60 anos, sendo mais predominante nos homens<sup>11</sup>. A recidiva de LTP-NE é comum<sup>13</sup>.

O LACG representa cerca de 2% a 3% de todas as neoplasias linfoides<sup>14</sup>. Na população pediátrica, esse linfoma constitui aproximadamente 15% de todos os casos de LNH<sup>18</sup>. Os pacientes tratados com a farmacoterapia convencional de primeira linha possuem um mau prognóstico, sendo que há recidiva em cerca de 40% a 65% dos casos<sup>15</sup>. Para a população pediátrica, a taxa de indivíduos refratários é de 25% a 35%<sup>19</sup>.

O LNH pode afetar pessoas de qualquer idade, crianças, adultos e idosos, entretanto, torna-se mais comum com o envelhecimento. É o tipo de linfoma mais incidente na população pediátrica. Os homens têm maior predisposição para desenvolver a doença do que as mulheres<sup>5</sup>, sendo a incidência cerca de 50% maior nesse sexo<sup>8</sup>.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de LNH incluem questões ambientais, comportamentais, genéticas, clínicas e ocupacionais, tais como imunocomprometimento (artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico) infecções virais (Epstein-Bar, HIV e HTLV1) e bacterianas (*Helicobacter pylori*), contato com agrotóxicos e solventes, exposição à radiação, uso de tabaco e a utilização de determinados medicamentos<sup>4,5</sup>. Os fatores de risco específicos para o desenvolvimento de LCTP incluem doença celíaca, eczema, psoríase, história de tabagismo e trabalho com têxteis ou elétricos<sup>4</sup>.

#### *Critérios e métodos diagnósticos*

O diagnóstico do LNH é baseado em biópsia, a qual deve ser avaliada por um hematopatologista. A amostra deve ser preferencialmente obtida por biópsia excisional de um linfonodo envolvido ou de um tumor de outro órgão, entretanto, a biópsia com agulha cortante também pode ser realizada. O tecido obtido é, então, avaliado por estudos imunohistoquímicos e genéticos. O diagnóstico diferencial quanto às diversas classes de LNH é amplo e varia de acordo com o subtipo específico da doença<sup>4</sup>.

Após o diagnóstico, deve ser realizado o estadiamento, que define a localização e a extensão da doença, fornece informações de prognóstico e caracteriza o quadro

clínico, servindo como referência para a avaliação da resposta ao tratamento e a progressão do linfoma<sup>20</sup>. Nesse processo, deve-se considerar história clínica, exame físico e exames laboratoriais (função da medula óssea e outros órgãos, concentração sérica de desidrogenase láctica (LDH), triagem para HIV, HTLV-1, hepatite B e C) e estudos de imagem. Tanto a tomografia computadorizada (TC) quanto a tomografia de emissão de pósitrons (PET-*scan*) fornecem informações importantes para o estadiamento, mas o PET-*scan* oferece melhores resultados<sup>4</sup>.

O sistema de estadiamento utilizado atualmente para LNH é a Classificação de Lugano (**Quadro 1**), que é baseada no Sistema de *Ann Arbor*, utilizado anteriormente para estadiamento de LH e LNH<sup>20</sup>.

**Quadro 1:** Sistema de estadiamento de LH e LNH, conforme Classificação de Lugano

Estádio	Envolvimento	Status extranodal (E)
Limitada		
I	Um linfonodo ou um grupo de linfonodos adjacentes	Lesões extranodais únicas sem envolvimento 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
Avançada		
III	Linfonodos em ambos os lados do diafragma; linfonodos acima do diafragma com envolvimento do baço	Não aplicável
IV	Envolvimento extralinfático não contíguo adicional	Não aplicável

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

Fonte: Traduzido de Chason, 2014.

### *Aspectos de prognóstico*

O Índice Prognóstico Internacional (IPI) é a ferramenta mais utilizada para avaliar o prognóstico de LCTP. As variáveis consideradas incluem características clínicas, que refletem o potencial de crescimento e invasão do tumor (estádio, nível sérico de LDH e número de sítios extranodais), a resposta do paciente ao tumor (performance status) e a tolerância do paciente ao tratamento (idade e performance status). Considera-se como fatores de mau prognóstico: idade >60 anos, número de sítios extranodais >1, performance status ≥2, LDH sérica > o limite superior de



normalidade, estágio tumoral III ou IV. Os pacientes são estratificados em quatro categorias de risco segundo o número de fatores de mau prognóstico presentes: baixo (0 ou 1), baixo intermediário (2), alto intermediário (3) e alto (4 ou 5)<sup>21</sup>.

Estudo que avaliou pacientes com LACG e LTP-NE demonstrou que os participantes com escore IPI de 0 a 1 tiveram SG em cinco anos de 90% (ALCG, ALK positivos), 74% (ALCG, ALK negativos) e 52%(LTP-NE). Pacientes com escore de IPI de 4 a 5 tiveram SG em cinco anos de 33% (ALCG, ALK positivos), 13% (ALCG, ALK negativos) e 13% (LTP-NE)<sup>22</sup>.

A maioria dos casos de LTP-NE tem comportamento agressivo e frequentemente apresenta recidivas, com pior prognóstico. A SG de cinco anos é cerca de 20% a 30%, com variações de acordo com os fatores considerados<sup>12</sup>. Comparado aos demais tipos de LCTP, pacientes com LACG têm melhor prognóstico, com ALK positivo apresentando prognóstico mais favorável que ALK negativo<sup>22</sup>.

#### *Diretrizes de tratamento*

Os esquemas quimioterápicos descritos para LCTP baseiam-se naqueles dos linfomas de células B, uma vez que, antes do início da utilização da imunohistoquímica para o diagnóstico, LCTP e linfomas de células B de alto grau eram tratados juntos<sup>23</sup>.

A combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP), e suas variações, é o tratamento mais utilizado para LCTP. Para pacientes com LCAG ALK positivo e idade inferior a 60 anos, a adição de etoposídeo ao regime CHOP (E-CHOP) demonstrou melhora na sobrevida livre de evento (SLE), mas não na sobrevida global (SG). A outra combinação utilizada em EC-II, cisplatina, etoposídeo, gemcitabina e metilprednisolona, não demonstrou resultados promissores<sup>10</sup>.

Na doença refratária/recidivante, deve-se considerar a inclusão dos pacientes em ensaios clínicos, quando possível, como alternativa preferencial para o tratamento. Pacientes elegíveis para a quimioterapia de alta dose podem receber as combinações de ifosfamida, carboplatina, etoposídeo (ICE), etoposídeo, metilprednisolona, citarabina em alta dose e cisplatina (ESHAP), gemcitabina e oxiplatina (GemOx) ou gemcitabina, dexametasona e cisplatina (GDP). Tanto em pacientes elegíveis quanto não elegíveis para quimioterapia de alta dose, deve ser considerado o uso de romidepsina,

belinostate, pralatrexato, brentuximabe, gemcitabina e bendamustina, recomendando-se abordagem individual<sup>24</sup>.

Gemcitabina demonstrou evidência de eficácia em pacientes LTP-NE com idade mais avançada e mais vulneráveis, sendo a resposta global (RG) de 55% e a remissão completa (RC) de 30%. Os fármacos romidepsina, belinostate, pralatrexato e brentuximabe foram aprovados recentemente pela *Food and Drug Administration* (FDA) para LCTP refratário e recidivante, sendo a aprovação baseada em taxa de resposta (TR), uma vez que nenhum deles demonstrou aumento na SG. Brentuximabe é o único fármaco aprovado no FDA para o subtipo LACG com base em resultados de EC-II e recomendado como monoterapia. A bendamustina para LCTP configura uso *off-label*, considerando que em um EC-II com 60 pacientes, incluindo 23 com LTP-NE, obteve-se SG de 41% para esse subtipo e duração de resposta (DR) de 3,5 meses, sendo a DR maior que um ano em apenas 7%<sup>11</sup>.

Pacientes que possuem critérios para transplante alogênico de células tronco com objetivo curativo podem se beneficiar de quimioterapia combinada prévia, como dexametasona e citarabina em altas doses e cisplatina (DHAP) ou ICE<sup>10</sup>.

A radioterapia também está indicada, embora os LCTP pareçam ser menos sensíveis do que os linfomas de células B agressivos. Dessa forma, altas doses de radiação podem ser necessárias. Alguns pacientes com doença localizada podem ser tratados com radioterapia local após quimioterapia, embora não existam evidências de ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre essa abordagem. As doses recomendadas são de 30-40 Gy, mas, devido à baixa sensibilidade ao tratamento, deve-se utilizar preferencialmente 40 Gy, que também é indicada na presença de linfoma residual após quimioterapia<sup>10</sup>.

O transplante autólogo de células tronco tem sido empregado como alternativa para melhorar a taxa de cura em pacientes que responderam à quimioterapia de primeira linha. No entanto, não foram realizados ECR para avaliar se a melhor opção após a primeira remissão é o transplante de células tronco (autólogo ou alogênico) ou seguir com a observação do paciente. As melhores evidências são provenientes de estudos prospectivos sem comparador ou de estudos retrospectivos, que sugerem melhora da sobrevida com o transplante<sup>23</sup>.

Atualmente, não existem no Brasil Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para LNH publicada pelo MS. No âmbito da assistência oncológica no Sistema Único de Saúde (SUS), estão contemplados procedimentos de quimioterapia e radioterapia registrados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Meios Auxiliares de Locomoção (OPM) do SUS (Sigtap). Os procedimentos quimioterápicos não fazem referência a nenhum medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Dessa forma, é responsabilidade dos hospitais credenciados e habilitados em oncologia a padronização, aquisição e fornecimento de medicamentos antineoplásicos, cabendo a eles codificar e registrar o respectivo procedimento.

## Descrição da tecnologia

Brentuximabe é um conjugado anticorpo-droga (CAD) composto por um anticorpo monoclonal recombinante (imunoglobulina G1 (IgG1) quimérica), dirigido para o antígeno CD30, que está ligado de forma covalente a um agente antimicrotúbulo MMAE. Brentuximabe libera um agente antineoplásico que provoca morte celular por apoptose, com ação seletiva sobre as células tumorais que expressam CD30<sup>25</sup>.

### Mecanismo de ação

A atividade biológica do brentuximabe ocorre em um processo de etapas múltiplas. A ligação do CAD ao CD30 da superfície celular inicia a internalização do complexo CAD-CD30, que, então, se movimenta para o compartimento lisossomal. Dentro da célula, o agente MMAE, única parte ativa definida, é liberado através de clivagem proteolítica e se liga à tubulina. Essa ligação provoca o rompimento da rede de microtúbulos dentro da célula e induz à suspensão do ciclo celular, o que resulta em morte por apoptose da célula tumoral que expressa CD30<sup>25</sup>.

### Posologia e forma de administração

A dose recomendada de brentuximabe é de 1,8 mg/kg, administrada como infusão intravenosa durante 30 minutos, a cada 3 semanas. Pacientes com LACG que apresentem doença estável ou melhora devem receber no mínimo 8 e no máximo 16 doses (ciclos), que corresponde a aproximadamente um ano por curso de tratamento.

Para pacientes com peso maior que 100 kg, o cálculo da dose deve ser ajustado para 100 kg. A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência renal (IR) grave é de 1,2 mg/kg, administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos, a cada 3 semanas. Os pacientes com IR devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de eventos adversos (EA). A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência hepática é de 1,2 mg/kg, administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos, a cada 3 semanas. Os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de EA.

O medicamento não deve ser administrado em bolus intravenoso. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável<sup>25</sup>.

## Contraindicações e precauções

Brentuximabe é contraindicado para o uso combinado com bleomicina, devido à toxicidade pulmonar, e para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação<sup>25</sup>.

A utilização do medicamento pode provocar:

- Reativação pelo vírus John Cunningham (VJC), resultando em leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), doença desmielinizante rara do sistema nervoso central e frequentemente fatal;
- Toxicidade pulmonar, incluindo pneumonia, doença intersticial pulmonar e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), alguns com resultados fatais;
- Pancreatite aguda, que pode ser fatal;
- Infecções graves, como pneumonia, bacteremia estafilocócica, sepse/choque séptico (incluindo resultados fatais) e herpes zoster, e infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e candidíase oral;
- Reações relacionadas à infusão, que podem ocorrer imediatamente ou posteriormente, como a anafilaxia;
- Síndrome de lise tumoral (SLT), especialmente em pacientes com tumor de proliferação rápida e elevada carga tumoral;
- Neuropatia periférica, tanto sensorial como motora;
- Toxicidades hematológicas, como anemia em grau 3 ou 4, trombocitopenia e neutropenia prolongada ( $\geq 1$  semana) de grau 3 ou 4;
- Neutropenia febril;
- Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, podendo ser fatal;
- Complicações gastrointestinais, incluindo obstrução intestinal, íleo enterocolite, colite neutropênica, erosão, úlcera, perfuração e hemorragia, alguns com resultados fatais;
- Hepatotoxicidade em forma de elevação da transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e transaminase glutâmica oxalacética (TGO), incluindo casos graves e fatais;

- Hiperglicemia, especialmente em pacientes com índice de massa corporal (IMC) elevado, com ou sem histórico de diabetes mellitus<sup>25</sup>.

Todos os pacientes em uso de brentuximabe devem ser monitorados quanto à ocorrência de sintomas dessas condições clínicas, devendo o medicamento ser descontinuado, ter a sua dose alterada ou atrasada<sup>25</sup>.

A segurança e eficácia do brentuximabe não foram estabelecidas em idosos (idade  $\geq 65$  anos) e crianças (idade  $< 18$  anos). O medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica (Categoria D de Risco na Gravidez). Não se sabe se brentuximabe é excretado no leite humano e, portanto, deve-se tomar a decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o fármaco em lactentes. O tratamento com brentuximabe pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas, assim, caso o paciente não se sinta bem durante o tratamento, tais tarefas não devem ser realizadas por ele<sup>25</sup>.

### Reações adversas

As reações adversas ao brentuximabe podem ser classificadas de acordo com a sua frequência de ocorrência:

- Muito comuns (frequência  $\geq 1/10$ ): infecções gerais, infecção do trato respiratório superior, neutropenia, neuropatia sensorial periférica (NSP), neuropatia motora periférica (NMT), tosse, dispnéia, alopecia, prurido, mialgia, artralgia, fadiga, calafrios, pirexia, reações relacionadas à infusão, diminuição de peso corpóreo;
- Comuns (frequência  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): sepse/choque séptico, herpes zoster, pneumonia, anemia, trombocitopenia, hiperglicemia, vertigem, polineuropatia desmielinizante, aumento da TGO e TGP, erupção cutânea e dor lombar;
- Incomuns ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ): candidíase oral, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, bacteremia estafilocócica, SLT;
- Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica;

- Frequências desconhecidas, ou seja, não podem ser estimadas com os dados atualmente disponíveis: leucoencefalopatia multifocal progressiva, neutropenia febril e síndrome de lise tumoral<sup>25</sup>.

#### *Aspectos regulatórios*

O brentuximabe possui registro ativo na ANVISA desde setembro de 2014, sob o número 106390269. O medicamento tem o nome comercial de Adcetris® e é fabricado pela Takeda Pharma LTDA, sendo comercializado na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável na concentração de 50 mg<sup>26</sup>. No Brasil, as indicações terapêuticas aprovadas pela ANVISA são:

- Tratamento de pacientes adultos com LH CD30 positivo, recidivado ou refratário, após transplante alogênico de células tronco (TACT) ou após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o TACT ou a poliquimioterapia não for uma opção de tratamento;
- Tratamento de pacientes adultos com LH, com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT;
- Tratamento de pacientes adultos com LACG sistêmico, recidivado ou refratário<sup>25</sup>.

O brentuximabe está registrado pela FDA desde setembro de 2011<sup>27</sup>. Atualmente, o medicamento está aprovado pela agência para:

- Tratamento de pacientes adultos com LH, após falha de TACT ou após falha de pelo menos dois regimes de quimioterapia com múltiplos agentes em pacientes não elegíveis para TACT;
- Tratamento de pacientes com LACG após falha de pelo menos um regime de quimioterapia com múltiplos agentes<sup>28</sup>;
- Tratamento de pacientes com LH clássico estágio III e IV, sem tratamento prévio, em combinação com quimioterapia;
- Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células grandes anaplásicas cutâneas primárias<sup>29</sup>;
- Tratamento de LACG sistêmico, sem tratamento prévio, e outros LCTP em combinação com quimioterapia<sup>30</sup>.

Na União Europeia, brentuximabe é aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) desde janeiro de 2012<sup>31</sup>. As indicações terapêuticas aprovadas incluem:

- Tratamento de pacientes com LH CD30 positivo estágio IV, não tratado anteriormente, em combinação com quimioterapia;
- Tratamento de pacientes adultos com LH CD30 positivo em recidiva ou que não responderam ao TACT;
- Tratamento de pacientes adultos com LH CD30 positivo, que realizaram o TACT, mas que estão em um risco aumentado de recidiva ou de ausência de resposta;
- Tratamento de pacientes adultos com LH CD30 positivo em recidiva ou que não responderam a pelo menos duas terapias prévias e quando o TACT ou quimioterapia com múltiplos agentes não pode ser utilizada;
- Tratamento de pacientes adultos com LACG em recidiva ou que não responderam a outros tratamentos;
- Tratamento de pacientes com linfoma cutâneo de células T que receberam pelo menos um tratamento prévio<sup>31</sup>.

#### *Informações econômicas*

Não existem DDT para o tratamento do LNH. Dessa forma, para estimar o gasto do tratamento de pacientes com LACG e LTP-NE em recidiva ou refratários foi utilizado o custo de R\$ 1.447,70 do procedimento “Quimioterapia de Linfoma não Hodgkin grau intermediário ou alto - 3ª Linha” (código 03.04.06.012-7). Foi considerado que os pacientes utilizaram oito ciclos da quimioterapia de 3ª linha (caso-base) (**Quadro 2**).



**Quadro 2** Custo do tratamento com opção de tratamento atualmente disponível (caso base)

Tratamento	Custo unitário (R\$)	Número de ciclos	Custo total (R\$)
Quimioterapia De Linfoma Não Hodgkin Grau Intermediário ou Alto - 3ª Linha	R\$ 1.447,70	8	11.447,70

Para estimar o custo do tratamento com brentuximabe em pacientes com LNH no Brasil, foi utilizado o preço médio das compras dos últimos 18 meses apresentadas pelo Banco de Preços em Saúde (BPS)<sup>32</sup>. Para o cálculo, considerou-se o esquema terapêutico e a apresentação farmacêutica que consta na bula do medicamento, bem como o peso médio de um adulto no país (70Kg). Segundo a bula, pacientes com LACG devem receber no mínimo 8 e no máximo 16 doses por curso de tratamento. Como não há indicação na bula para o tratamento do LTP-NE, foi utilizada a posologia recomendada para o LACG (**Quadro 3**).

**Quadro 3** - Custo estimado do tratamento com brentuximabe para LACG e LTP-NE no Brasil

Apresentação	Preço unitário (R\$)	Dose*	Custo com 8 doses (24 frascos)	Custo com 16 doses (48 frascos)
FA de 50 mg	13.099,40	1,8 mg/kg a cada 3 semanas 126 mg/dose 3 frascos/dose	314.385,60	628.771,20

\*Dose calculada para paciente de 70kg.

### *Disponibilidade no SUS*

O brentuximabe foi avaliado pela CONITEC apenas para o tratamento de LH, sendo a decisão favorável à incorporação do medicamento para essa condição de saúde.

### *Disponibilidade na Saúde Suplementar*

O brentuximabe não está disponível na Saúde Suplementar.

## Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

Com exceção dos medicamentos adquiridos pelo MS e distribuídos pelas Secretarias Estaduais de Saúde, o fornecimento de medicamentos oncológicos é de responsabilidade de estabelecimentos de oncologia credenciados ao SUS. Posteriormente, eles são ressarcidos pelo MS, de acordo com o código do procedimento registrado na Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC-SIA). Esses estabelecimentos têm a liberdade de padronizar, adquirir e prescrever os medicamentos oncológicos. Entretanto, os medicamentos disponibilizados devem ser incluídos nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC do SUS<sup>33</sup>.

Nos procedimentos quimioterápicos do SUS, não são especificados os medicamentos oncológicos disponibilizados, mas, sim, situações tumorais específicas. Para o tratamento do LNH, especificamente os de LCTP, estão contemplados procedimentos quimioterápicos e radioterapia, autorizados para os CIDs-10 “C844-Linfoma de células T, periférico” e “C845-Outros linfomas de células T e os não especificados” (**Quadro 4**).

Considerando-se que os esquemas quimioterápicos descritos para LCTP baseiam-se no tratamento de linfomas de células B<sup>23</sup>, pode-se supor que os regimes de quimioterapia mais utilizados são os previstos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia para Linfoma Difuso de Grandes Células B no Adulto (Portaria SAS/ MS Nº 621)<sup>34</sup> e que coincidem com os regimes descritos em publicações internacionais. Dessa forma, destaca-se a quimioterapia de 1ª linha CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) e os esquemas de 2ª linha DHAP, E-CHOP e ICE.

Os transplantes de células-tronco hematopoiéticas, alogênico e autogênico estão autorizados para o CID-10 “C844- Linfoma de células T, periférico” (**Quadro 5**).

**Quadro 4:** Procedimentos quimioterápicos e radioterápicos registrados no Sigtap para tratamento de LCTP; competência 06/2019.

Procedimento e código	Descrição
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.
Radioterapia de linfoma e leucemia (03.04.01.055-3)	Consiste na radioterapia de doença (linfoma) de hodgkin ou linfoma não hodgkin, por localização anatômica (cadeias linfáticas em lados opostos do diafragma constituem diferentes localizações) ou na radioterapia localizada para consolidação (ou seja, após obtida resposta completa ou doença residual mínima com a quimioterapia) em caso de leucemia, incluindo a irradiação de clomas e lesões focais recidivadas, por localização.Não corresponde a radioterapia profilática em crânio total ou do neuroeixo. Máximo de dois somente quando em duas diferentes localizações.
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.
Quimioterapia de linfoma não Hodgkin de baixo grau de malignidade (1ª linha) (03.04.03.016-3)	Quimioterapia de 1ª linha para controle temporário de linfoma não Hodgkin de baixo grau (linfomas de células T cutâneas e periféricas; doença de Sezary; linfoma de linfócito pequeno; linfoma folicular com predomínio de células pequenas e clivadas; linfoma folicular misto de células pequenas e grandes; linfoma de células T periférico ; linfoma não hodgkin de outros tipos e tipos não especificados), estádios I e II com doença maciça ou extensa e sintomas constitucionais estágio III e IV; e recidiva.
Quimioterapia de linfoma não Hodgkin de baixo grau de malignidade - 2ª linha (03.04.03.017-1)	Quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de linfoma não Hodgkin de baixo grau (linfomas de células T cutâneas e periféricas; doença de Sezary; linfoma de linfócito pequeno; linfoma folicular com predomínio de células pequenas e clivadas; linfoma folicular misto de células pequenas e grandes; linfoma de células T periférico ; linfoma não Hodgkin de outros tipos e tipos não especificados), estádios I II com doença maciça ou extensa e sintomas constitucionais estágio III e IV; e recidiva.
Quimioterapia de linfoma não Hodgkin de grau de malignidade intermediário ou alto - 1ª linha (03.04.06.013-5)	Quimioterapia curativa de 1ª linha de linfoma não Hodgkin de graus de malignidade intermediário ou alto. Grau intermediário: linfoma folicular de células grandes, linfoma difuso de células pequenas e clivadas, linfoma difuso misto de células clivadas pequenas e grandes, linfoma difuso de grandes células clivadas ou não. Grau alto: linfoma de grandes células imunoblástico, linfoma de células pequenas e não clivadas. Estádio de I a IV. excludente com o procedimento 03.04.06.022-4 quimioterapia de linfoma difuso de grandes células B – 1ª linha.

Quimioterapia de linfoma não Hodgkin grau intermediário ou alto - 2ª linha (03.04.06.011-9)	Quimioterapia curativa de 2ª linha de linfoma não Hodgkin de graus de malignidade intermediário ou alto. Grau intermediário - linfoma folicular de células grandes, linfoma difuso de células pequenas e clivadas, linfoma difuso misto de células clivadas pequena e grandes, linfoma difuso de grandes células clivadas ou não. Grau alto - linfoma de grandes células imunoblástico, linfoma de células pequenas e não clivadas. estágio de I a IV.
Quimioterapia de linfoma não Hodgkin grau intermediário ou alto - 3ª linha (03.04.06.012-7)	Quimioterapia curativa de 3ª linha de linfoma não Hodgkin de graus de malignidade intermediário ou alto. Grau intermediário - linfoma folicular de células grandes, linfoma difuso de células pequenas e clivadas, linfoma difuso misto de células clivadas pequenas e grandes, linfoma difuso de grandes células clivadas ou não. Grau alto - linfoma de grandes células imunoblástico, linfoma de células pequenas e não clivadas. estágio de I a IV.

**Quadro 5:** Procedimentos referentes a transplantes de células-tronco registrados no Sigtap para tratamento de LCTP; competência 06/2019.

<b>Procedimento e código</b>	<b>Descrição</b>
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.

## METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

### Critérios de inclusão de estudos

- Participantes: pacientes com LNH refratários ou recidivantes, subtipos LACG ou LTP-NE.
- Intervenção: uso de brentuximabe no tratamento de pacientes refratários ou recidivantes às terapias prévias.
- Desfechos: *primários*: SG, SLP e ocorrência de EA; *secundários*: RG, DR
- Tipos de estudos incluídos no PTC: EC-I/II e EC-II (devido à ausência de ECR) e coortes retrospectivas.

### Critérios de exclusão de estudos

*Tipo de estudo*: ensaio clínico fase I (EC-I), transversal, relatos de caso, estudos observacionais com tamanho amostral menor que dez participantes, revisões narrativas da literatura e resumos. *Tipo de participantes*: participantes diagnosticados com subtipos de LNH diferentes do LACG e LTP-NE. *Tipo de intervenção*: estudos que utilizaram brentuximabe em associação com outro medicamento.

### Busca por estudos

#### *Bases de dados*

- Busca eletrônica: foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase (via Ovid), LILACS e Cochrane.

#### *Estratégias de Busca*

A estratégia de busca utilizada para as diferentes bases de dados está apresentada no Anexo I.

## **Seleção dos estudos**

A seleção dos estudos foi realizada por dois pareceristas, de forma independente, na seguinte ordem: i) leitura de títulos e resumos e ii) leitura completa. Casos de discordâncias foram resolvidos por discussões de consenso entre os dois revisores. Para a seleção, foi utilizada plataforma *Rayyan Platform*<sup>35</sup>.

## **Avaliação crítica dos estudos incluídos**

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC foi realizada utilizando-se seguintes ferramentas:

- EC-I/III e EC-II: Risk of Bias (RoB) Table, Cochrane<sup>36</sup>. A RoB table é uma ferramenta para avaliar apenas EC randomizados ou relatados como randomizados. Entretanto, devido à ausência de ferramentas para a avaliação de estudos de fase I ou fase II sem grupo comparador, foi utilizada a RoB table para esses desenhos de estudo neste PTC.
- Coortes retrospectivos: Newcastle-Ottawa<sup>37</sup>.

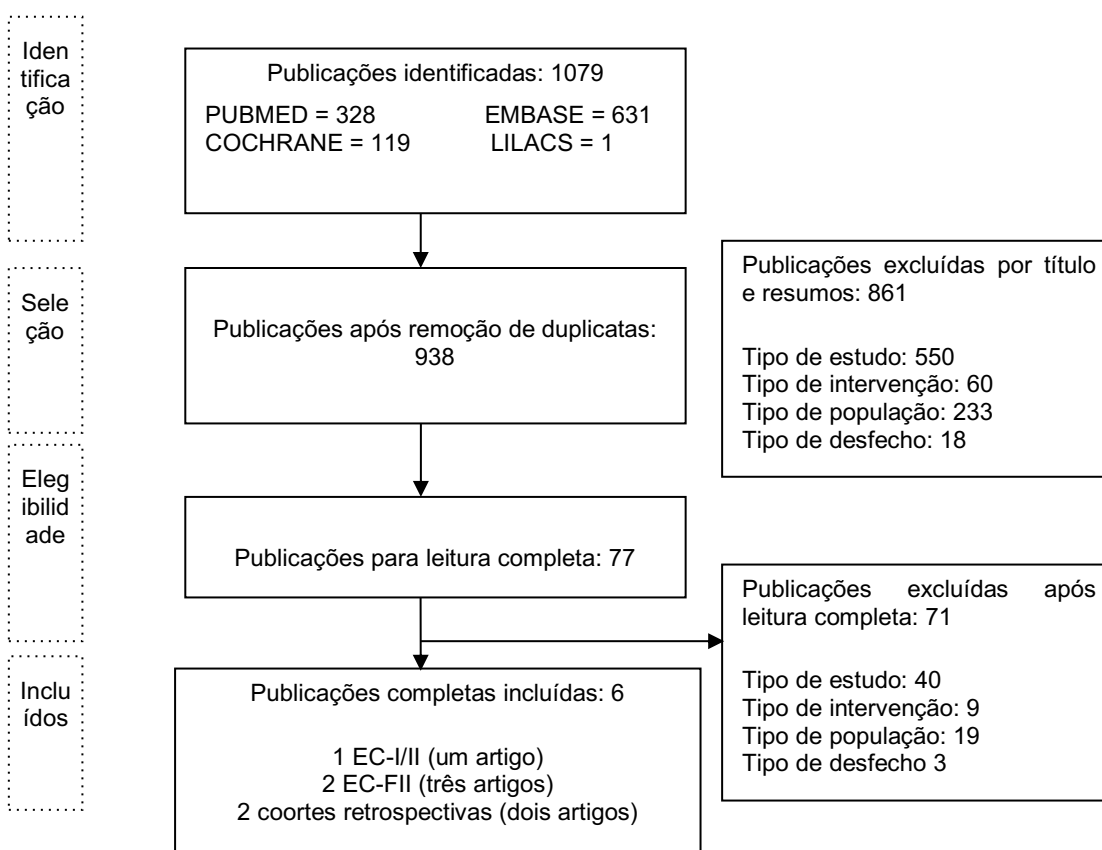
## RESULTADOS

### Resultados da busca

Foram recuperadas 1079 publicações por meio da busca eletrônica. Após a exclusão de 141 duplicatas e 861 títulos e resumos, 77 foram avaliadas por leitura completa. Nessa fase, 72 publicações foram excluídas, restando seis artigos de cinco estudos que atenderam aos critérios de inclusão:

- um ensaio clínico fase I/II (um artigo)
- dois ensaios clínicos fase II (três artigos)
- duas coortes históricas (**Figura 1**).

**Figura 1:** Fluxograma de seleção dos estudos



## Caracterização e resultados dos estudos incluído

**Quadro 6:** Estudos incluídos no PTC

	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População avaliada</b>
1	Pro et al <sup>14,38</sup>	2012/2017	EC-II	Adultos com LACG
2	Locatelli et al <sup>39</sup>	2018	EC-I/II	Crianças com LACG
3	Broccoli et al <sup>40</sup>	2017	Coorte retrospectiva	Adultos com LACG
4	Chihara et al. <sup>41</sup>	2018	Coorte retrospectiva	Adultos com LACG
5	Horwitz et al. <sup>42</sup>	2014	EC-II	Adultos com LTP-NE

A descrição dos resultados foi subdividida de acordo com a população: LACG ou LTP-NE.

### **Linfoma anaplásico de células grandes (LACG)**

- Ensaios clínicos fase II

*Pro et al. (2012 / 2017)<sup>14,38</sup>*

Pro e colaboradores realizaram um EC-II aberto e multicêntrico, conduzido em 22 centros localizados nos EUA, no Canadá e na Europa, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do brentuximabe em pacientes com LACG recidivante ou refratário. Foram incluídos pacientes com idade  $\geq 12$  anos, falha a pelo menos uma terapia curativa prévia e um escore de 0 a 1 no critério do *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*. Além disso, os pacientes deveriam ter contagem absoluta de neutrófilos  $>1000/\mu\text{L}$ , contagem de plaquetas  $>50.000/\mu\text{L}$ , creatinina sérica  $\leq 1,5$  vezes o limite superior de normalidade, ALT e AST  $\leq 2,5$  vezes o limite superior de normalidade. Foram excluídos pacientes que haviam realizado transplante de células tronco e mulheres grávidas. O brentuximabe foi administrado ambulatorialmente em dose intravenosa, infusão de 30 minutos, de 1,8 mg/kg de peso corporal a cada três semanas, sendo o total de até 16 doses.

A avaliação da resposta ao tratamento foi realizada por TC nos ciclos 2, 4, 7, 10, 13 e 16 e por PET-scan nos ciclos 4 e 7. Informações relativas à sobrevida e ao *status* da doença foram coletadas a cada 12 semanas após a descontinuação do



medicamento até a morte do paciente ou à finalização do estudo. A TC também foi realizada a cada 12 semanas até a documentação de progressão para os pacientes que descontinuaram o tratamento com doença estável ou melhor *status*. A segurança foi monitorada por ocorrência de EA, avaliação física, sinais vitais e parâmetros hematológicos e séricos de rotina. Os EA foram graduados de acordo com o *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versão 3.0).

O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva (TRO). Os desfechos secundários foram DR, RC, SLP, SG; além da incidência e da gravidade dos EA. Os pacientes foram censurados das análises de SLP e DR caso outro tratamento fosse administrado antes da documentação da progressão, com exceção do TACT como primeira terapia após suspensão do brentuximabe.

Foram incluídos 58 pacientes, sendo a idade mediana de 52 (14 a 76) anos e 57% do sexo masculino. O número mediano de ciclos de brentuximabe foi sete (mínimo=1 e máximo=16 ciclos); entre os pacientes com uma resposta objetiva a mediana foi de 8 (mínimo=1 e máximo=16 ciclos).

A TRO foi atingida por 86% (IC 95% = 74,6 - 93,9) dos participantes; o tempo mediano para o alcance desse desfecho foi de 5,9 (4,3 a 14) semanas. A RC foi atingida por 57% (IC 95% = 43,2 - 69,8) dos pacientes e 29% atingiram resposta parcial; o tempo mediano para alcançar a RC foi de 11,9 (5,1 a 50,3) semanas. Foi observada redução do tumor em 97% dos participantes. A mediana da DR foi de 12,6 (IC 95% = 5,7 a valor não estimado - VNE) meses; para os pacientes que atingiram RC a DR foi de 13,2 (IC 95% = 10,8 a VNE) meses. Não houve diferença quanto à análise de subgrupos por pacientes que realizaram TACT subsequentemente. O tempo médio entre a última dose de brentuximabe e a realização do TACT foi de 25 dias. A estimativa da mediana de SLP foi de 13,3 (IC 95% = 6,9 a VNE) meses; para os pacientes que atingiram RC, a SLP mediana foi de 14,6 meses. No momento de realização das análises, 18 pacientes tinham morrido e a SG ainda não tinha sido alcançada; 29 pacientes experimentaram progressão da doença ou morreram. A estimativa da taxa de sobrevida de 12 meses foi de 70%. Para os pacientes ALK negativos (n=42) a TRO foi de 88% e a RC foi de 52%. Entre os pacientes ALK positivos (n=16) a TRO foi 81% e a RC foi de 69%. A SLP mediana e a DR não foram diferentes entre os pacientes ALK negativos e ALK positivos.

Os EA mais comuns ( $\geq 20\%$ ), independentemente da graduação e da sua associação com o brentuximabe, foram neuropatia periférica sensorial (NPS) (41%), náusea (40%), fadiga (38%), pirexia (34%), diarreia (29%), erupção cutânea (24%), constipação (22%) e neutropenia (21%). EA grau-3 ou mais graves foram experimentados por 60% dos pacientes, sendo os mais comuns neutropenia (21%), trombocitopenia (14%), NPS (12%) e anemia (7%). Síndrome de lise tumoral (SLT) foi observada em um paciente após receber a primeira dose de brentuximabe. Quatro pacientes experimentaram aumento palpável e doloroso dos linfonodos afetados, com eritema suprajacente, após a primeira dose de brentuximabe, que regrediu subsequentemente em imagem radiográfica. Ocorreram seis mortes não relacionadas ao uso de brentuximabe após 30 dias da última dose do medicamento, sendo quatro relacionadas à recorrência da doença. A ocorrência de EA levou à descontinuação do tratamento em 14 (24%) pacientes; o único EA que levou à descontinuação em mais de um paciente (n=6) foi a NPS. A dose de brentuximabe foi atrasada devido à ocorrência de EA em 40% dos pacientes; no geral, 10% das doses foram atrasadas; os EA que mais frequentemente levaram a atrasos nas doses foram NPS (14%) e neutropenia (12%). Houve redução na dose de brentuximabe (1,8 para 1,2 mg/kg) em sete pacientes, sendo o EA associado mais comum a NPS (n=4); dois pacientes com redução de dose eventualmente descontinuaram o tratamento devido à NPS. Neuropatia periférica de qualquer grau foi experimentado por 31 (53% pacientes): NPS (41%), parestesia (7%), neuralgia (5%), NMP (5%), sensação de ardor (2%) e polineuropatia (2%). Neuropatia periférica grau-3, primariamente sensorial, foi experimentado por 14% dos pacientes; não ocorreram EA grau-4.

Foram relatados os resultados de cinco anos de acompanhamento dos pacientes incluídos no estudo. A avaliação da sobrevida em longo prazo e do *status* da doença após o término do tratamento ocorreu a cada 3 meses por um período de 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos e, depois, anualmente. Durante aproximadamente 2 anos de acompanhamento, a progressão da doença foi avaliada clinicamente e por TC. Após esse período, foi mantido somente o acompanhamento clínico, com a realização de TC nos casos de suspeita clínica de progressão.

Nessa análise, foram estimados os desfechos DR, SLP e SG pelo método de *Kaplan-Meier*. Também foi avaliada a ocorrência de neuropatia periférica, EA comum na exposição acumulada ao brentuximabe. Utilizou-se como referência o *Medical*

*Dictionary for Regulatory Activities* (versão 13.0), sendo o grau de gravidade determinado de acordo com o *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versão 3).

Foram incluídos 58 pacientes, sendo o período mediano de observação de 71,4 meses (0,8-82,4) e a mediana do tempo de acompanhamento após o término do tratamento de 58,4 meses (0-78). A mediana de acompanhamento para pacientes que atingiram resposta objetiva e RC foi de 5,3 anos.

A SG nos 5 anos foi de 60% (IC 95% = 47 - 73), com SG mediana não alcançada (95% IC = 21,3 a VNE). Entre os pacientes incluídos, a SLP nos 5 anos foi de 39% (IC 95% = 25 - 52), com mediana de 20 meses (IC 95% = 9,4 a VNE), enquanto que para os pacientes que apresentaram RC a SLP foi de 57% (IC 95% = 41 - 74), com a SLP mediana não alcançada. A TRO foi atingida por 86% dos participantes (IC 95% = 74,6 - 93,9), com duração de resposta mediana de 25,6 meses (IC 95% = 11,8 - VNE [0,9 - 79,7]) e não foi alcançada para os 38 participantes que obtiveram RC (n=38) (95% IC = 20 a VNE [0,9 - 79,7]).

Um total de 16 pacientes apresentavam neuropatia periférica na linha de base como consequência de tratamentos anteriores. O tempo mediano do primeiro tratamento até a primeira redução de dose em pacientes com e sem os sintomas foi de 17 (9,1-26,1) semanas e 19 (11,4-21,3) semanas, respectivamente. A duração da redução também foi similar entre os dois grupos com duração mediana de 6 (6-6) semanas para pacientes com neuropatia periférica na linha de base e 6 (2,7 -55,4) para pacientes sem o evento. Dos 16 pacientes, 14 obtiveram resposta objetiva com brentuximabe com duração mediana de 18, 5 (IC 95% = 5,6 - não estimado) meses, sendo que 11 obtiveram RC com duração mediana de 20,0 (IC 95% = 8,3 - não estimado) meses.

Neuropatia periférica foi identificada em 33 dos 58 participantes (57%), os quais foram monitorados em relação aos sintomas por até aproximadamente dois anos. Um total de 30 (91%) participantes apresentou melhora ou resolução dos sintomas, sendo 22 (67%) com resolução completa e 8 (24%) com melhora ou alguma resolução até a sua última avaliação; os três pacientes que não obtiveram melhora ou resolução descontinuaram o estudo por óbito. A mediana do tempo de resolução ou melhora foi de 14,1 semanas (0,3 - 177,7), sendo a mediana do tempo de resolução para EA grau 2 de 14,1 semanas (0,7 - 161,1) e de 24,3 semanas (2,1 - 177,7) para EA grau 3. Na

última avaliação do estudo, 11 pacientes apresentavam neuropatia periférica, sendo oito de grau 1 e três de grau 2.

Dos 16 pacientes que obtiveram RC e estavam em remissão no fim do estudo, 15 tiveram pelo menos um tratamento de eventos associados a neuropatia periférica, sendo que 12 obtiveram resolução dos sintomas e 3 obtiveram melhora. O tempo mediano de resolução foi de 17 semanas. Os tipos de neuropatia nos 16 pacientes incluíram neuropatia sensorial periférica (10), parestesia (3), neuralgia (1), neuropatia periférica motora (2) e polineuropatia desmielinizante (1).

Limitações: ensaio clínico não randomizado, sem comparador e com pequeno tamanho amostral. As definições para os desfechos de eficácia não foram adequadamente descritas. Estudo financiado pelo fabricante detentor dos direitos de comercialização nos EUA e Canadá.

*Locatelli et al. (2018)*<sup>39</sup>

Locatelli e colaboradores (2018) realizaram um EC-I/II aberto, multicêntrico e internacional em 12 centros na França, Alemanha, Itália, México, Holanda, Espanha, Reino Unido e EUA, com crianças diagnosticadas com LACG refratário ou recidivante, cujo tratamento tradicional, curativo, prolongador da vida ou paliativo não estava disponível ou não fazia mais efeito.

Foram elegíveis pacientes com idade entre 2 e 17 anos; que estavam além da primeira remissão ou refratários à quimioterapia de primeira linha; com contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1500/\mu\text{L}$ ; contagem de plaquetas  $\geq 75.000/\mu\text{L}$ ; concentração de bilirrubina sérica  $\geq 1,5$  vezes o limite superior de normalidade (ou  $\geq 3$  vezes o limite superior de normalidade para pacientes com hiperbilirrubinemia devido à doença de Gilbert); creatinina sérica  $\geq 1,5$  vezes o limite superior de normalidade; alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase  $\geq 2,5$  vezes o limite superior de normalidade dentro de 4 dias antes da primeira dose do medicamento. Pacientes elegíveis com idade  $< 16$  anos deveriam ter escore  $\geq 60$  na escala *Lansky Play*. Foram excluídos pacientes que haviam realizado transplante de células tronco em intervalo de tempo  $< 3$  meses antes da primeira dose do medicamento; com presença de infecção por citomegalovírus após o TACT; tratamento prévio com algum anticorpo anti-CD30 e

terapia imunossupressora ou sistêmica em curso para a doença crônica do enxerto contra o hospedeiro.

O brentuximabe foi administrado por infusão intravenosa na dose de 1,8 mg/kg no dia 1 de cada ciclo de 21 dias, sendo realizados até 16 ciclos; os pacientes poderiam continuar com brentuximabe para além de 16 ciclos, de acordo com a decisão do médico, nos casos em que fosse observado benefício clínico continuado, até a progressão da doença ou a ocorrência de toxicidade. O medicamento foi descontinuado em caso de toxicidade não aceitável, progressão da doença ou saída do paciente do estudo. Neuropatia relacionada com brentuximabe foi manejada por atraso da dose até a recuperação dos pacientes ou por redução da dose até 1,2 mg/kg ou 0,9 mg/kg. Não houve mascaramento dos participantes e dos investigadores em relação à intervenção.

A resposta ao medicamento foi avaliada por imagem radiológica (TC ou ressonância magnética), as quais foram obtidas na linha de base, entre os dias 15 e 21 dos ciclos 2, 4, 7, 10, 13 e 16, e no final do tratamento. Foi realizada PET-*scan* na linha de base e durante os ciclos 2 e 7. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiu RG (resposta parcial mais resposta RC); os desfechos secundários foram tempo até a progressão (TAP), tempo até a resposta (TAR), DR, SLE, SLP, SG. A segurança foi avaliada pela incidência de EA. Mudanças em relação à linha de base nos sinais vitais e nos parâmetros laboratoriais foram monitoradas e utilizadas para avaliar o perfil de segurança do medicamento. As análises foram realizadas para a população total e para os pacientes em primeira recidiva.

Foram incluídos 17 pacientes, sendo a idade mediana de 11 (9-15) anos, 82% (n=14) do sexo masculino e 10 estavam em primeira recidiva. Todos os pacientes haviam recebido terapia antineoplásica previamente. No tempo de corte do estudo, todos os participantes tinham descontinuado o tratamento.

A RG foi de 53% (n=9; IC 95% = 28-77), sendo que a RC foi de 41% (n=7; IC 95% = 18-67) e a resposta parcial (RP) de 12% (n=2; IC 95% = 1-36). Para os pacientes em primeira recidiva, a RG foi de 60% (n=6; IC 95% = 26-88), a RC foi de 40% (n=4; IC 95% = 12-74) e RP foi de 20% (n=2; IC 95% = 3-56). Doença estável e progressiva foi atingida por 29% (n=5; IC 95%=10-56) e 18% (n=3, IC 95% = 4-43) dos pacientes, respectivamente. Para os participantes em primeira recidiva, doença estável e progressiva foi atingida por 30% (n=3; IC 95% = 7-65) e 10% (n=1; IC 95% = 0-45),

respectivamente. A DR mediana não foi avaliada; a DR observada foi de 1 a 19,4 meses e de 1,0 a 9,9 nos pacientes em primeira recidiva. A mediana do TAR foi de 1,5 (IC 95% = 1,2-VNE) meses para ambas as populações. A mediana e a duração da SLE foi de 4,8 (IC 95% = 2,8-7,4) e 1,2 a 20,2 meses, respectivamente. Para os pacientes em primeira recidiva, a mediana e a duração da SLE foi de 5,5 (IC 95% = 1,3-7,4) e 1,3 a 16,0 meses, respectivamente. A mediana e a duração da SLP foi de 6,2 (IC 95% = 2,8-VNE) e 1,2 a 20,2 meses, respectivamente. Para os pacientes em primeira recidiva, a mediana e a duração da SLP foi de 6,2 (IC 95% = 1,3-16,0) e 1,3 a 16,0 meses, respectivamente. ASG mediana não foi avaliada; a duração da SG foi de 4,5 a 47,5 meses, e 4,9 a 35,8 meses para a população em primeira recidiva. A taxa de SG estimada (*Kaplan-Meier*) em 3, 12 e 24 meses foi de 100% (IC 95% = 100-100), 93,3% (IC 95% = 61,3-99,0) e 93,3% (IC 95% = 61,3-99,0), respectivamente. Para os pacientes em primeira recidiva, a taxa de SG estimada (*Kaplan-Meier*) foi de 100% (IC 95% = 100-100) em 3, 12 e 24 meses.

Após o tratamento com brentuximabe, 53% (n=9) dos pacientes receberam transplante autólogo ou alogênico de células tronco, incluindo 6 (35%) que estavam em primeira recidiva. Após o ponto de corte do estudo, mais 4 pacientes receberam transplante de células tronco. Ocorreu redução no tamanho da lesão alvo em relação à linha de base para 14 (82%) dos pacientes, incluindo aqueles em primeira recidiva, sendo a redução mediana de 68,9% (81,5-53,4%). A mediana de exposição ao brentuximabe foi de 9 (5-12) ciclos para todos os pacientes e de 9 (5-10) para aqueles em primeira recidiva.

Todos os pacientes tiveram EA emergentes do tratamento. EA grau-3 ou mais grave ocorreu em 29% (n=5) e em 30% (n=3) dos participantes em primeira recidiva. EA grave ocorreu em um paciente (6%), nenhum paciente em primeira recidiva teve EA grave. EA relacionado ao medicamento ocorreu em 59% (n=10) e 60% (n=6) dos participantes em primeira recidiva. EA grau-3 ou mais grave relacionado ao medicamento ocorreu em 18% (n=3) e 30%(n=3) dos pacientes em primeira recidiva. Neuropatia periférica ocorreu em 24% (n=4) e 10%(n=1) dos pacientes em primeira recidiva. Os EA mais comuns (>10%) foram pirexia (41%), náusea (24%), rinite (24%), cefaleia (18%), vômito (18%), faringite (18%), diarreia (18%), NSP (12%), decréscimo na contagem de linfócitos (12%) e neutrófilos (12%), erupção cutânea maculopapular

(12%). Para os pacientes em primeira recidiva, os EA mais comuns (>10%) foram: pirexia (40%), rinite (30%), náusea (20%) e vômito (20%).

Limitações: EC-I/II não-randomizado e com pequeno tamanho amostral. Foram incluídos participantes com LH clássico e LACG, porém, apenas os resultados dos pacientes com LACG foram incluídos no PTC. O estudo não deixa claro se alguns desfechos foram relatados para as fases I/II em conjunto ou separado. Estudo financiado por empresa subsidiária do fabricante.

As características principais do EC-I/II e dos EC-II que avaliaram LACG estão descritas na **Tabela 1**.

**Tabela 1: Síntese do EC-I/II e dos EC-fase II que avaliaram LACG**

Autor/ano/ Número de participantes	Características da linha de base	Principais Resultados
<p>Pro et al. (2012)<sup>14,38</sup></p> <p>n = 58</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade mediana: 52 (14-76) anos</li> <li>● Homens: 57%</li> <li>● ALK negativo: 72%</li> <li>● Refratário*: 50%</li> <li>● Recidivantes*: 50% (62% à terapia de primeira linha)</li> <li>● Terapias prévias (mediana), excluindo TACT: 2 (1 - 6)</li> <li>● Falha à TACT: 26%</li> </ul>	<p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● TRO: 86% (IC 95% = 74,6 - 93,9)</li> <li>● RC: 57% (IC 95% = 43,2 - 69,8)</li> <li>● DR (média): 12,6 meses (IC 95% = 5,7 a VNE)</li> <li>● SLP (média): 13,3 (IC 95% = 6,9 - VNE)</li> <li>● SG: não alcançado</li> </ul> <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● EA mais comuns (≥20%): NPS (41%), náusea (40%), fadiga (38%), pirexia (34%), diarreia (29%), erupção cutânea (24%), constipação (22%) e neutropenia (21%).</li> <li>● EV grau-3 ou mais graves: 60%</li> </ul> <p><i>Resultados de cinco anos de acompanhamento</i></p> <p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● TRO: 86% (IC 95% = 74,6 - 93,9)</li> <li>● DR: <b>RO</b>: 25,6 meses (IC 95% = 11,8 - valor não estimado)</li> <li>● <b>RC</b>: não obtida (IC 95% = 20,0 - valor não estimado)</li> <li>● SLC (RC): não alcançada</li> <li>● SG: não alcançado</li> <li>● SLP: 39% (IC 95% = 25 - 52), mediana de 20,0 meses (IC 95% = 9,4 - valor não estimado)</li> <li>● SG: 60% (IC 95% = 47 - 73)</li> </ul> <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ocorrência: 33/58 (57%)</li> <li>● Resolução completa: 22 (67%)</li> </ul> <p>Melhora: 8 (24%)</p>
<p>Locatelli <i>et al.</i> (2018)<sup>39</sup></p> <p>n=17</p>	<p><b>Todos os pacientes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade mediana: 11 (9-15) anos</li> <li>● Sexo masculino: 82%</li> <li>● Recidivante: 65%</li> <li>● Refratário: 24%</li> <li>● TACT prévio: 18%</li> <li>● ALK positivo: 12%</li> </ul> <p><b>Pacientes em 1ª recidiva (n=10)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade mediana: 10,5 (9-13) anos</li> <li>● Recidivante: 90% (9)</li> <li>● TACT prévio: 100%</li> </ul>	<p><u>Eficácia</u></p> <p><b>Todos os pacientes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● RG: 53% (IC 95% = 28-77)</li> <li>● RC: 41% (IC 95% = 18-67)</li> <li>● RP: 12% (IC 95% = 1-36)</li> <li>● DR observada (meses): 1-19,4</li> <li>● TAR (meses): 1,5 (IC 95% = 1,2-VNE)</li> <li>● SLE (meses): 4,8 (IC 95% = 2,8-7,4)</li> <li>● SLP (meses): 6,2 (IC 95% = 2,8-VNE)</li> <li>● Duração da SG (meses): 4,5 a 47,5 meses</li> </ul> <p><b>Pacientes em 1ª recidiva (n=10)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● RG: 60% (IC 95% = 26 -88)</li> <li>● RC: 40% (IC 95% = 12-74)</li> <li>● RP: 20% (IC 95% = 3-56)</li> <li>● DR observada (meses): 1-9,9</li> <li>● TAR (meses): 1,5 (IC 95% = 1,2-VNE)</li> <li>● SLE (meses): 5,5 (IC 95% = 1,3-7,4)</li> <li>● SLP (meses): 6,2 (IC 95% = 1,3-16,0)</li> <li>● Duração da SG (meses): 4,9 a 35,8 meses</li> </ul>



		<p><u>Segurança</u></p> <p><b>Todos os pacientes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualquer EA:100%</li> <li>• EA grau-3 ou mais grave: 29%</li> <li>• EA sério: 6%</li> </ul> <p><b>Pacientes em 1ª recidiva (n=10)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualquer EA:100%</li> <li>• EA grau-3 ou mais grave: 30%</li> <li>• EA sério: 0%</li> </ul>
--	--	--

ALK: quinase de linfoma anaplásico; DR: duração da resposta; EA: evento adverso;; NPS: neuropatia periférica sensorial; RC: remissão completa; RG: resposta global; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TACT: transplante autólogo de células tronco; TRO: taxa de resposta objetiva; VNE: valor não estimado. \*Terapia mais recente.

- **Coortes retrospectivas**

*Broccoli et al. (2017)<sup>40</sup>*

Broccoli e colaboradores (2017) conduziram um estudo observacional retrospectivo que avaliou o uso de brentuximabe em pacientes com LACG recidivante ou refratário (que não estavam incluídos em ensaios clínicos), tratados em 38 centros italianos entre novembro de 2012 e julho de 2014. Brentuximabe foi administrado na dose de 1,8 mg/kg a cada três semanas até no máximo 16 ciclos. O desfecho primário avaliado foi a melhor resposta obtida com brentuximabe. Desfechos secundários foram taxa de RG após o término do tratamento, DR, SG, SLP, sobrevida livre de doença (SLD), segurança e tolerabilidade. A efetividade foi avaliada pela ocorrência de RC ou RP a longo prazo, definida como duração igual ou maior a 12 meses. As funções de sobrevida foram estimadas pelo método de *Kaplan-Meier* e comparadas usando o teste de *log-rank*.

A avaliação da resposta ao tratamento foi realizada por TC ou PET após os ciclos 4, 8 e 12 e na descontinuação de brentuximabe, utilizando o *International Working Group Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*. A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas pelos registros de incidência, gravidade e tipo de EA, de acordo com o *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versão 4.0).

Foram incluídos 40 pacientes com idade mediana de 47 (17 - 80) anos e 28 (70%) do sexo masculino. Sintomas sistêmicos na linha de base foram verificados em

11 (27,5%) dos pacientes, 24 (60%) eram refratários à terapia mais recente e 25 (62,5%) eram refratários à primeira linha de tratamento.

A melhor resposta foi observada após mediana de 4 ciclos de tratamentos em 31 (77,5%) pacientes, dos quais 19 (47,5%) obtiveram RC e 12 (30%) RP. O número mediano de ciclos administrados foi 8 (1 - 16). A taxa de RG no fim do tratamento foi de 62,5% (n=25), sendo que 18 (45%) obtiveram RC e 7 (17,5%) RP. Entre os 15 pacientes que não apresentaram resposta no fim do tratamento, um tinha doença estável e 14 apresentaram progressão da doença. O tempo mediano de acompanhamento foi de 18 meses, com SG de 56,9% em 24 meses e SG mediana não alcançada. A SLP em 24 meses foi 39,1%, com mediana obtida em 12,5 meses. A SLD em 24 meses foi 54% com mediana não alcançada. Dos 19 pacientes que tiveram RC, 4 (21%) apresentaram recidiva e 15 permaneceram com RC na última avaliação, apresentando mediana da de DR de 12 meses (9-24 meses). Não foi observada diferença entre pacientes ALK-negativo e ALK-positivo nos desfechos.

No término do acompanhamento, foram constatados 13 óbitos, sendo 11 devido ao linfoma e dois devido às complicações após TACT. Todos os pacientes que receberam pelo menos uma infusão de brentuximabe foram incluídos na análise de segurança. Pelo menos um EA foi observado em 12 pacientes, sendo todos os eventos hematológicos de grau 1-2, com exceção de um caso de neutropenia. EA extra hematológicos foram observados em 20 pacientes, sendo 15 a neuropatia periférica (três casos de grau 3). Não foi observada toxicidade a longo prazo relacionada ao brentuximabe.

Limitações: Foram informados dois valores diferentes para a mediana de idade. Não foram coletados dados de avaliação dos desfechos em períodos posteriores ao último ciclo de brentuximabe.

#### *Chihara et al. (2018)<sup>41</sup>*

Chihara e colaboradores (2018) conduziram um estudo retrospectivo em pacientes com LACG recidivante ou refratário tratados com brentuximabe, com o objetivo de relatar os desfechos após a falha do tratamento. Foram incluídos todos os pacientes tratados com brentuximabe em três centros, sendo dois nos EUA e um no Canadá. Foram excluídos pacientes que receberam brentuximabe como parte da

terapia de primeira linha. A resposta ao tratamento foi relatada de acordo com o *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*. Os desfechos avaliados foram sobrevida livre de falha (SLF) e SG, estimados pelo método de *Kaplan-Meier*. Diferenças na função de sobrevivência em diferentes grupos foram analisados por meio do teste de *log-rank*.

Foram identificados 56 pacientes que receberam brentuximabe entre 2009 e 2015, com idade mediana de 55 anos (13 - 88) e 80% do sexo masculino. Um paciente recebeu brentuximabe em combinação com bendamustina. Dez pacientes passaram por transplante de células tronco, autólogo ou alogênico, antes da terapia com brentuximabe. Foram administrados mediana de 4 ciclos (1-18). A taxa de RG foi de 73% (IC 95% = 60 - 84), a taxa de RC foi de 46% (IC 95% = 33 - 60%). A duração mediana do acompanhamento foi de 31,3 meses, com SLF de 15,5 meses (IC 95%= 6,6 - 18,2) e SG não alcançada. A taxa de SLF em 3 anos foi de 28,4% (IC 95% = 13,7 - 45) e a taxa de SG de 55.3% (IC 95%=40,4 - 67,9). A duração mediana da resposta em pacientes com RC foi de 27,6 meses (IC 95% = 15.6 a VNE) e a SG daqueles que não obtiveram RC foi de 9,5 meses (IC 95%= 4,8 - 19,8).

Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de RC entre pacientes que receberam ou não transplante de células tronco previamente ao brentuximabe. Vinte e dois pacientes realizaram transplante de células tronco (autólogo n=13 e alogênico n=9) subsequentemente à resposta com brentuximabe. Para os pacientes que obtiveram RC com brentuximabe, não houve diferença estatisticamente significativa na SG entre aqueles que realizaram ou não transplante de células tronco. No entanto, entre os pacientes com RP após uso de brentuximabe, o transplante de células tronco foi associado com SG significativamente maior. Nos pacientes com RP, a SLF não foi alcançada para os que realizaram transplante de células tronco; para os pacientes com RP sem transplante de células tronco a SLF foi de 13,8 meses.

Limitações: O objetivo do estudo foi avaliar os desfechos após a falha da terapia com brentuximabe, no entanto, ele traz resultados da terapia com brentuximabe, apesar deles não serem detalhados de forma adequada.

As características principais das coortes retrospectivas que avaliaram LACG estão descritas na (**Tabela 2**).

**Tabela 2:** Síntese das coortes retrospectivas que avaliaram LACT

Autor/ano/ Número de participantes	Características da linha de base	Principais Resultados
Broccoli et al. (2018) <sup>40</sup>  n=40	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade mediana: 47 (17 - 80) anos</li> <li>● Homens: 70%</li> <li>● Refratários terapia 1<sup>a</sup> linha: 62,5%</li> <li>● Refratários à terapia mais recente: 60%</li> <li>● Sintomas sistêmicos: 27,5%</li> </ul>	<p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● SG 2 anos: 56,9%</li> <li>● SG: não alcançada</li> <li>● SLP 2 anos: 39,1%</li> <li>● SLP: 12,5 meses</li> <li>● DR (RC) mediana: 12 meses (9 - 24)</li> </ul> <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 1 ou mais EA: 30%</li> <li>● EA extra-hematológicos: 50%</li> <li>● Neutropenia: 37,5% (15/20 EA extra-hematológicos)</li> </ul>
Chihara et al. (2018) <sup>41</sup>  n=56	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade mediana: 55 (13- 88) anos</li> <li>● Homens: 80%</li> <li>● Estádio III e IV: 68%</li> <li>● TCT prévio: 18%</li> <li>● RC terapia de 1<sup>a</sup> linha: 45%</li> <li>● RP terapia 1<sup>a</sup> linha: 15%</li> <li>● Doença estável: 40%</li> </ul>	<p><u>Eficácia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● TRO: 73% (IC 95% = 60-84)</li> <li>● TRC: 46% (IC 95% = 33-60)</li> <li>● SLF: 15,5 meses (IC95% = 6,6-18,2)</li> <li>● SG: não alcançado</li> <li>● SLF 3 anos: 28,4% (IC95% = 13,7-45,0)</li> <li>● SG 3 anos: 55,3% (IC 95% = 40,4-67,9)</li> <li>● DR(RC) mediana: 27,6 meses ((IC 95%=15,6-não estimado)</li> <li>● SG (sem RC) mediana: 9,5 meses (IC95%=4,8-19,8)</li> </ul>

DR: duração da resposta; EA: evento adverso; RC: remissão completa; SG: sobrevida global; SLF: sobrevida livre de falha; SLP: sobrevida livre de progressão; TACT: transplante autólogo de células tronco; TCT; Transplante de células tronco TRC: taxa de resposta completa; TRO: taxa de resposta objetiva; VNE: valor não estimado.

### ***Linfoma T-periférico não especificado***

*Horwitz et al. (2014)<sup>42</sup>*

Horwitz e colaboradores (2014) realizaram um EC-II aberto e multicêntrico, conduzido em 11 centros localizados nos EUA e um no Canadá, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do brentuximabe em pacientes com LNH recidivante ou refratário de células B e de células T maduras. Nesse estudo, foram apresentados os resultados obtidos para pacientes incluídos no estudo com LCTP, incluindo os subtipos LTP-NE e linfoma de células T angioimunoblásticas (LTAI).

Os pacientes foram selecionados entre setembro de 2011 e novembro de 2012. Os critérios de inclusão foram a confirmação histológica de linfoma de células T maduras, com qualquer detecção de expressão de CD30 em biópsia recente; uso de pelo menos uma terapia sistêmica anterior, doença mensurável, idade  $\geq 12$  anos e escore  $\leq 2$  na escala de performance ECOG. Foram excluídos pacientes com síndrome

de Sezary, micose fungoide, LACG, que realizaram tratamento prévio com brentuximabe, com evidência de doença cerebral/meningea ou com histórico de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Além disso, os pacientes deveriam ter contagem absoluta de neutrófilos  $>1000/\mu\text{L}$ , contagem de plaquetas  $>50.000/\mu\text{L}$ , creatinina sérica  $\leq 1,5$  vezes o limite superior de normalidade, ALT e AST  $\leq 2,5$  vezes o limite superior de normalidade e bilirrubina sérica  $\leq 1,5$  vezes o limite superior de normalidade (ou  $\leq 3$  vezes o limite superior de normalidade para pacientes com doença de Gilbert ou envolvimento hepático documentado com LNH). Pacientes que realizaram TACT foram incluídos se o procedimento foi realizado em período de tempo superior 100 dias prévios e se não apresentavam doença do enxerto contra o hospedeiro ativa, aguda ou crônica. Foi requerido um mínimo de 4 semanas desde a última terapia utilizada, exceto em casos em que foi observada progressão da doença durante a terapia.

O brentuximabe foi administrado por infusão intravenosa em dose 1,8 mg/kg a cada 3 semanas. Pacientes que alcançaram estabilidade da doença receberam brentuximabe até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou término do estudo. Pacientes que receberam pelo menos uma dose foram incluídos na análise de status da doença e sobrevida. A avaliação na linha de base foi realizada por TC e PET para todos os pacientes, mantendo-se o uso dos dois métodos quando necessário ou somente TC nas avaliações de estadiamento. As avaliações de estadiamento foram realizadas nos ciclos 2 e 4, após, a cada 3 ciclos (entre os dias 15 e 21) e no final do tratamento.

Pacientes que concluíram o tratamento foram avaliados em relação ao *status* da doença e à sobrevida a cada 3 meses nos primeiros 2 anos e, depois, de acordo com o padrão de acompanhamento institucional até o óbito, encerramento do estudo ou retirada do consentimento. Pacientes que descontinuaram o uso de brentuximabe por outros motivos que não incluíam progressão da doença e uso de terapia fora do protocolo, passaram por restadiamento de imagem a cada 6 meses durante o primeiro ano após a última dose de brentuximabe e depois foram avaliados de acordo com o padrão de acompanhamento institucional.

O desfecho primário avaliado foi a taxa de RG, determinada pelo investigador com base no *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*. Os desfechos secundários incluíam segurança, correlação da expressão de CD30 com a resposta,

DR e SLP. O desfecho de segurança incluiu a ocorrência de EA, avaliados pelos registros de EA, exames físicos e laboratoriais. A gravidade dos EA foi definida de acordo com o *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versão 4). Os resultados foram apresentados por subtipo LTAI e LTP-NE e a SLP foi estimada pelo método de análise de sobrevivência de *Kaplan-Meier*.

Foram incluídos 35 pacientes, sendo 22 com LTP-NE. Os pacientes com LTP-NE possuíam idade mediana de 64,5 anos (33 - 83) e 77% eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes possuíam score na escala ECOG igual a 0 ou 1 (91%) e doença estágio III ou IV (86%). Em relação a terapias prévias, 77% eram refratários à terapia de primeira linha e 59% à terapia mais recente. Um paciente realizou previamente TACT. Um paciente foi excluído da análise de eficácia, pois não passou por avaliação de reestadiamento ou avaliação clínica pelo investigador, uma vez que descontinuou brentuximabe após a primeira dose devido a EA grau 1 de pirexia. A RG foi de 33% (n=7), sendo 3 pacientes com RC e 4 com RP. A duração mediana da resposta foi de 7,6 meses (1,4 - 10,1) e a duração mediana da resposta para os que obtiveram RC não foi alcançada, com a duração da resposta variando entre 7,6 e 10,1 meses. A SLP foi de 1,6 meses (0,3 - 11,3). O tempo mediano de acompanhamento incluindo LTP-NE e LTAI foi de 2,7 meses (0,3 - 17,3).

Em relação ao desfecho de segurança, não foi especificado quantos pacientes com LTP-NE descontinuaram o tratamento devido a ocorrência de EA, sendo informado que dos 35 participantes (LTP-NE e LTAI) 20% descontinuaram a terapia devido a EA. Os EA grau 3 com maior ocorrência foi neutropenia 14% (n=3), hipercalemia, falência renal aguda, desidratação, trombocitopenia e síndrome de lise tumoral 9%(n=2).

Limitações: Estudo com pequeno tamanho amostral. Os autores relataram que dentre os 35 pacientes que receberam pelo menos uma dose de brentuximabe, apenas cinco permaneceram em tratamento, sem especificar o subtipo dos pacientes remanescentes. Não foi especificado o subtipo dos dois óbitos relacionados a progressão da doença e dos pacientes que descontinuaram o tratamento por progressão. Na análise de segurança, foram apresentados alguns desfechos sem análise por subtipo da doença, como o número de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a ocorrência de EA. Estudo financiado pelo fabricante detentor dos direitos de comercialização nos EUA e Canadá.

As características principais do EC-II que avaliou LTP-NE estão descritas na **Tabela 3**.

**Tabela 3:** Síntese do EC-II que avaliou LTP-NE incluído no PTC

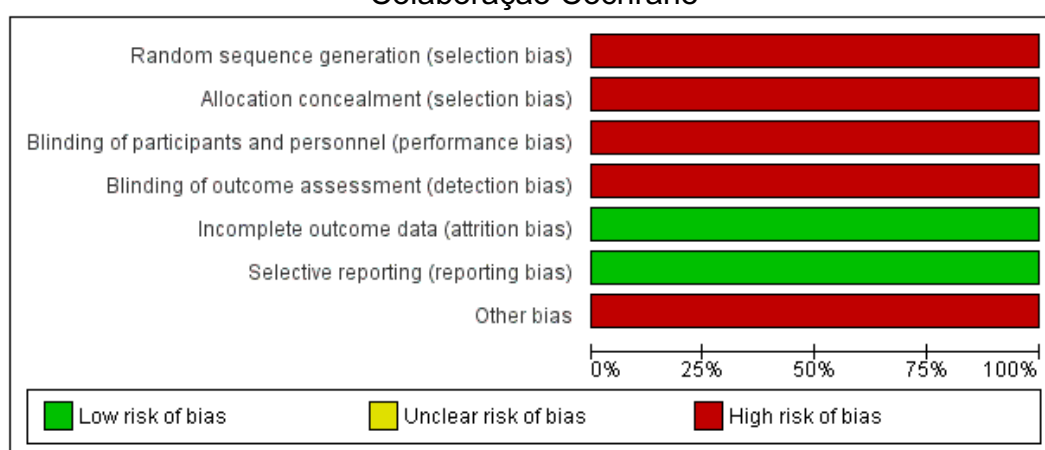
Autor/ano/ Número de participantes	Características da linha de base	Principais Resultados
Horwitz et al. (2014) <sup>42</sup> n=22**	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade mediana: 64,5 (33-88) anos</li> <li>● Homens: 77%</li> <li>● Refratários 1ª linha: 77%</li> <li>● Refratários terapia mais recente: 59%</li> <li>● TACT prévio: 5% (n=1)</li> <li>● PS- ECOG 0 ou 1: 91%</li> <li>● Estádio III ou IV: 86%</li> </ul>	<p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● RG: 33% (IC95% = 14,6-57)</li> <li>● DR: 7,6 meses (IC 95% =1,4-10,1)</li> <li>● DR (RC): não alcançada (IC 95% =7,6-10,1)</li> <li>● SLP: 1,6 meses (IC 95%= 0,3-17,3)</li> </ul> <p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● EA grau 3: neutropenia (14%); hipercalemia, falência renal aguda, desidratação, trombocitopenia e síndrome de lise tumoral (9%)</li> </ul>

DR: duração da resposta; EA: evento adverso; PS-ECOG: Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group; SLP: sobrevida livre de progressão; TACT: transplante autólogo de células tronco; RG: Resposta global.  
\*\*Pacientes com LTP-NE, excluindo-se pacientes com LTAI.

## Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados

A análise da qualidade metodológica dos EC-I/II e EC-II incluídos neste PTC foi realizada utilizando-se a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane<sup>36</sup>. Todos os estudos apresentaram alto risco de viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, devido à ausência de grupo comparador, e outro tipo de viés por terem sido financiados pelo fabricante. A síntese da avaliação está apresentada na **Figura 2**.

**Figura 2.** Avaliação dos EC-I/II e EC-II segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Horwitz_2014	-	-	-	-	+	+	-
Locatelli_2018	-	-	-	-	+	+	-
Pro_2012/2017	-	-	-	-	+	+	-



A qualidade metodológica das coortes retrospectivas incluídas neste PTC foi avaliada segundo a escala Newcastle-Ottawa e está apresentada no quadro 6. Essa escala usa um sistema de pontuação por estrelas para julgar os estudos em três categorias principais: seleção, comparabilidade e desfechos. Escores acima de seis estrelas são indicativos de alta qualidade metodológica, sendo nove estrelas a pontuação máxima<sup>37</sup>.

**Quadro 6:** Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte retrospectiva incluídos, segundo a escala Newcastle-Ottawa\*

Parâmetros		Broccoli <sup>40</sup> et al. (2017)	Chihara <sup>41</sup> et al. (2018)
Seleção	1. Representatividade do grupo exposto na coorte	★	★
	2. Representatividade do grupo não exposto na coorte	-	-
	3. Determinação da exposição ou intervenção	★	-
	4. Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	★	★
Comparabilidade	5. Estudo controlado	-	-
Desfecho	6. Avaliação do desfecho	★	★
	7. Tempo de acompanhamento	-	★
	8. Adequação do acompanhamento.	★	-
Total		5	4

\* Um estudo pode receber no máximo uma estrela para as subcategorias de "seleção" e "desfecho" (1 ao 4, e 6 ao 8), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de "comparabilidade" (item 5).

A coorte retrospectiva conduzida por Broccoli *et al.* (2017)<sup>40</sup> era não controlada e, portanto, não havia um grupo comparador para os resultados obtidos com o uso do brentuximabe. O período de acompanhamento foi de apenas 18 meses, tempo insuficiente para avaliar a sobrevida dos pacientes. O escore total obtido para o estudo na escala de Newcastle-Ottawa foi de cinco estrelas e, portanto, ele foi considerado de qualidade moderada.

A coorte retrospectiva conduzida por Chihara *et al.* (2018)<sup>41</sup> também foi não controlada e, portanto, não havia um grupo comparador para os resultados obtidos com o uso do brentuximabe. Não foi relatado no estudo o modo de utilização do brentuximabe e nem a quantidade de perda de acompanhamento dos participantes. O

escore total obtido para o estudo na escala de Newcastle-Ottawa foi de quatro estrelas e, portanto, ele foi considerado de baixa qualidade.

## **Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade**

As evidências sobre a eficácia e a efetividade do brentuximabe para o tratamento do LNH, subtipos LACG e LTP-NE, são escassas. Dentre os estudos incluídos, apenas um avaliava o uso da tecnologia para o LTP-NE. Somente um estudo avaliou a população pediátrica e incluiu apenas pacientes com LACL. Além disso, ainda não foram realizados ECR para avaliar o brentuximabe nesses dois subtipos de LNH.

Os estudos incluídos demonstraram eficácia satisfatória para LACG e LTP-NE recidivante ou refratários às terapias prévias nos desfechos avaliados. Entretanto, os estudos eram do tipo EC-I/II e EC-II, com pequeno tamanho amostral, não randomizado, sem braço comparador e com alto risco de viés em relação aos seus resultados. Só foi possível avaliar a efetividade para o subtipo LACG, visto que não foram encontrados estudos de mundo real para o LTP-NE. Em ambas as coortes que avaliaram o uso brentuximabe no tratamento de LACG, os resultados de efetividade foram satisfatórios para os desfechos avaliados. No entanto, tais estudos também não tinham braço comparador, possuíam pequeno tamanho amostral e foram considerados de qualidade metodológica baixa a moderada, o que tornam incertas as inferências sobre a efetividade do brentuximabe para esse contexto.

## **Considerações gerais relacionadas à segurança**

As evidências sobre a segurança do brentuximabe para o tratamento do LNH, subtipos LACG e LTP-NE, são escassas. Dentre os estudos incluídos, apenas um

avaliava o uso da tecnologia para o LTP-NE, sendo que os principais desfechos de segurança foram avaliados em conjunto para os subtipos LTP-NE e LTAI. Somente um estudo avaliou a população pediátrica e incluiu apenas pacientes com LACL. Além disso, ainda não foram realizados ECR para avaliar o brentuximabe nessas duas condições clínicas.

No geral, a maioria dos participantes incluídos nos estudos experimentou pelo menos uma reação adversa, sendo que uma parcela significativa deles apresentou eventos graves. Os EA mais comumente relatados foram neuropatia periférica, náusea, pirexia, diarreia, erupção cutânea e neutropenia. Os EA graves relatados incluíam a neutropenia, a trombocitopenia e a neuropatia periférica.

Os estudos eram do tipo EC-I/II e EC-II, com pequeno tamanho amostral, não randomizado, sem braço comparador e com alto risco de viés em relação aos seus resultados. Ambas as coortes que avaliaram o uso brentuximabe no tratamento de LACG não tinham braço comparador, possuíam pequeno tamanho amostral e foram consideradas de qualidade metodológica baixa a moderada. Tais limitações tornam incertas as inferências sobre a segurança do brentuximabe para o tratamento de LACG e LTP-NE.

## RECOMENDAÇÕES

### Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

Não foi localizada, em julho de 2019, avaliação do uso de brentuximabe para o tratamento de LNH pela CONITEC.

Em outubro de 2017, o *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE) emitiu uma recomendação de uso do brentuximabe no LNH, subtipo LACG. Segundo a avaliação dessa agência, o brentuximabe é recomendado como uma opção para o tratamento de adultos com LACG, em recidiva ou refratário, apenas se o paciente tiver um escore no ECOG de 0 a 1, e se o fabricante prover o medicamento segundo o acordo comercial de acesso estabelecido com o sistema de saúde nacional da Inglaterra<sup>43</sup>.

Na *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), a recomendação também foi feita somente para o LNH do subtipo LACG. Segundo a avaliação dessa agência, realizada pelo *Pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) em novembro de 2013, o brentuximabe é recomendado para pacientes com LACG sistêmico que falharam a pelo menos uma quimioterapia prévia com múltiplos agentes e com escores no ECOG de 0 ou 1. O financiamento do brentuximabe para o LACG está condicionado a uma melhora do custo-efetividade da tecnologia a um nível aceitável<sup>44</sup>.

Não foi localizada, em julho de 2019, avaliação do uso de brentuximabe para o tratamento de LNH, subtipos LACG ou LTP-NE, pela agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC).

Não foi localizada, em novembro de 2019, avaliação do uso de brentuximabe para o tratamento de LNH, subtipos LACG ou LTP-N, pela agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC).

## CONCLUSÕES

### Conclusões finais de eficácia e segurança

As evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia e segurança do brentuximabe para o tratamento do LNH, subtipos LACG e LTP-NE, são incipientes e ainda não foram conduzidos ECR para esses contextos. Os estudos atualmente disponíveis são EC-II de pequeno tamanho amostral, sem braço comparador, curto tempo de acompanhamento e baixa qualidade metodológica. Apenas um dos estudos encontrados avaliou o uso do medicamento em crianças e incluiu somente pacientes com LACG. Não foram encontrados estudos de vida real que avaliassem a efetividade do brentuximabe no LTP-NE.

A maioria dos pacientes experimentou pelo menos uma reação adversa, sendo as mais comuns: neuropatia periférica, náusea, pirexia, diarreia, erupção cutânea e neutropenia. Além disso, uma parcela significativa dos participantes também apresentou reações adversas graves, incluindo neutropenia, trombocitopenia e neuropatia periférica.

É necessário considerar que o LACG é uma doença rara, agressiva e de evolução rápida. Pacientes em recidiva ou refratários possuem um prognóstico ruim e as opções terapêuticas disponíveis nesse contexto são escassas.

Torna-se necessária a elaboração de DDT para esse subtipo de linfoma, a fim de se estabelecer de forma clara os critérios para início e interrupção do tratamento. Também é preciso avaliar o alto custo relacionado com a utilização do medicamento, sendo importante uma negociação substancial do preço junto ao fabricante.

Por fim, as recomendações devem ser baseadas na certeza fornecida pelas evidências sobre os benefícios (eficácia) e riscos (segurança) do uso da tecnologia. Assim, as evidências atualmente disponíveis não são suficientes (devido à incerteza sobre os efeitos) para sustentar qualquer recomendação sobre o brentuximabe para pacientes adultos com LACG e LTP-NE.

## REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p.: il.
4. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017 Jul;390(10091):298-310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.
5. INCA - Instituto Nacional do Câncer. LinFoma não Hodgkin. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-nao-hodgkin>. Acesso em: jun. 2019.
6. Bowzyk Al-Naeeb, A., Ajithkumar, T., Behan, S., & Hodson, D. J. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ* 2018;362:k3204. doi:10.1136/bmj.k3204.
7. Ansell, SM. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 2015; 90(8): 1152–1163.
8. Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res*. 2015;165:1-25. doi: 10.1007/978-3-319-13150-4\_1.
9. Swerdlow, SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20):2375-239.
10. d'Amore, F et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015; 26(Supplement 5):v108–v115.
11. Broccoli, A; Zinzani, PL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Blood* 2017;129(9):1103-1112.

12. Al-Zahrani, M; Savage, KJ. Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified. *Hematol Oncol Clin N Am* 2017; 31:189–207.
13. Park et al. T-Cell Non-Hodgkin Lymphomas: Spectrum of Disease and the Role of Imaging in the Management of Common Subtypes. *Korean J Radiol.* 2017 Jan-Feb; 18(1): 71–83.
14. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Yang Y, Sievers EL, Kennedy DA, Shustov. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2190-6.
15. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al: ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 111:5496-5504, 2008.
16. ABRALE - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Manual Abrale – Tudo sobre os linfomas. Disponível em: <http://abrale.org.br/docs/manual-linfomas.pdf>. Acesso em: jun. 2019.
17. Chihara D, Nastoupil L, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015 May;15(5):531-44. doi: 10.1586/14737140.2015.1023712.
18. Lowe EJ, Gross TG. Anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30: 509–19.
19. Brugieres L, Le Deley MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 897–903.
20. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology.* 2014 Sep;32(27):3059-3068.



21. The International Non-hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;329(14):987-94.
22. Savage KJ et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008;111(12):5496-5504.
23. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline NG52- Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. 2016.
24. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. Peripheral T-cell Lymphomas (PTCL).2017.Disponível em: <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/cancer-treatment/ca-treatment-lymphoma-peripheral-t-cell-web-algorithm.pdf>. Acesso em: jun. 2019.
25. Takeda Pharma LTDA: ADCETRIS. Label. 2015. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1005262017&pIdAnexo=4687677](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1005262017&pIdAnexo=4687677). Acesso em: jun. 2019.
26. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351058806201395/?substancia=25371>. Acesso em: jun. 2019.
27. FDA - Food and Drug Administration. ADCETRIS (brentuximab vedotin). Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/125399\\_adcetris\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125399_adcetris_toc.cfm). Acesso em: jul. 2019a.
28. Seattle Genetics, INC. ADCETRIS. Label. 2015. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/125388s000,125399s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125388s000,125399s000lbl.pdf). Acesso em: jun. 2019.
29. FDA - Food and Drug Administration. FDA approves Brentuximab vedotin for the treatment of adult patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-brentuximab-vedotin-treatment-adult-patients-primary-cutaneous-anaplastic-large-cell>Acesso em: jun. 2019.

30. FDA - Food and Drug Administration. Disponível em: <https://www.fda.gov>. Acesso em: jul. 2019b.
31. EMA - European Medicines Agency. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/>. Acesso em: jun. 2019.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: <http://www.saude.gov.br/banco>. Acesso em jul. 2019.
33. Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais.4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 161p.
34. Ministério Da Saúde. Portaria SAS/MS n o 621, de 5 de julho de 2012. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 6 jul. 2012, Seção1, p.67-69
35. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
36. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). Acessado em jul. de 2019.
37. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of Nonrandomized studies in meta-analyses. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm). Acessado em: 3 jun. de 2019.
38. Pro B et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2017 Dec 21;130(25):2709-2717. doi: 10.1182/blood-2017-05-780049. Epub 2017 Oct 3.

39. Locatelli F et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol.* 2018 Oct;5(10):e450-e461. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30153-4.

40. Broccoli A et al. Italian real-life experience with brentuximab vedotin: results of a large observational study of 40 cases of relapsed/refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica.* 2017 Nov;102(11):1931-1935. doi: 10.3324/haematol.2017.171355.

41. Chihara D. Outcome of patients with relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma who have failed brentuximab vedotin. *Hematol Oncol.* 2019 Feb;37(1):35-38. doi: 10.1002/hon.2560. Epub 2018 Oct 23.

42. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood.* 2014 May; 123(20):3095-3100.

43. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Brentuximab vedotin for treating relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. Technology appraisal guidance. 2017. Disponível em: [www.nice.org.uk/guidance/ta478](http://www.nice.org.uk/guidance/ta478). Acesso em: jun. 2019.

44. pCODR - Pan-canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation for Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. pERC Meeting: September 19, 2013; pERC Reconsideration meeting November 21, 2013. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-adcetris-salcl-fn-rec.pdf>. Acesso em: jun. 2019.

## ANEXO I

---

**Quadro 7:** Estratégia de busca realizada nas bases de dados eletrônicas

---

Medline (via Pubmed)

---

(((((("Lymphoma, Non-Hodgkin" [Mesh]) OR Lymphoma, Non-Hodgkin[Text Word]) OR Lymphoma, Non-Hodgkin[Text Word]) OR Lymphoma, Non-Hodgkin's[Text Word]) OR Lymphoma, Non-Hodgkin's[Text Word]) OR Lymphoma, Non-Hodgkins[Text Word]) OR Lymphoma, Non-Hodgkins[Text Word]) OR Non-Hodgkins Lymphoma[Text Word]) OR Lymphoma, Nonhodgkins[Text Word]) OR Nonhodgkins Lymphoma[Text Word]) OR Non-Hodgkin Lymphoma[Text Word]) OR Non-Hodgkin Lymphoma[Text Word]) OR Non-Hodgkin's Lymphoma[Text Word]) OR Lymphoma, Nonhodgkin's[Text Word]) OR Lymphoma, Nonhodgkin[Text Word]) OR Nonhodgkin's Lymphoma[Text Word]) OR Lymphoma, High-Grade[Text Word]) OR High-Grade Lymphoma[Text Word]) OR High-Grade Lymphomas[Text Word]) OR Lymphoma, High-Grade[Text Word]) OR Lymphomas, High-Grade[Text Word]) OR "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic" [Mesh]) OR Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic[Text Word]) OR CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Text Word]) OR CD30 Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma[Text Word]) OR Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Text Word]) OR Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma[Text Word]) OR Lymphoma, Large-Cell, Ki-1[Text Word]) OR Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Text Word]) OR Anaplastic Large Cell Lymphoma[Text Word]) OR Anaplastic Large-Cell Lymphomas[Text Word]) OR Large-Cell Lymphoma, Anaplastic[Text Word]) OR Large-Cell Lymphomas, Anaplastic[Text Word]) OR Lymphoma, Anaplastic Large-Cell[Text Word]) OR Lymphomas, Anaplastic Large-Cell[Text Word]) OR CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma[Text Word]) OR CD30+ Anaplastic Large Cell Lymphoma[Text Word]) OR Ki-1 Lymphoma[Text Word]) OR Ki 1 Lymphoma[Text Word]) OR Ki-1 Lymphomas[Text Word]) OR Lymphoma, Ki-1[Text Word]) OR Lymphomas, Ki-1[Text Word]) OR "Lymphoma, T-Cell, Peripheral" [Mesh]) OR Lymphoma, T-Cell, Peripheral[Text Word]) OR Peripheral T-Cell Lymphoma[Text Word]) OR Lymphoma, Peripheral T-Cell[Text Word]) OR Lymphomas, Peripheral T-Cell[Text Word]) OR Peripheral T Cell Lymphoma[Text Word]) OR Peripheral T-Cell Lymphomas[Text Word]) OR T-Cell Lymphomas, Peripheral[Text Word]) OR T-Cell Lymphoma, Peripheral[Text Word]) OR T Cell Lymphoma, Peripheral[Text Word]) OR T Cell Lymphomas, Peripheral[Text Word]) AND (((("brentuximab vedotin" [Supplementary Concept]) OR brentuximab vedotin[Text Word]) OR CAC10-1006[Text Word]) OR cAC10-vcMMAE[Text Word]) OR Adcetris[Text Word]) OR SGN-35[Text Word])

---

**EMBASE**

---

- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| 1 | nonhodgkin lymphoma/            |
| 2 | anaplastic large cell lymphoma/ |
| 3 | peripheral T cell lymphoma      |
| 4 | 1 or 2 or 3                     |
| 5 | brentuximab vedotin/            |
| 6 | 4 and 5                         |
- 

**The Cochrane Library**

---

- |     |   |
|-----|---|
| #1  | MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees            |
| #2  | Lymphoma, Non-Hodgkin   |
| #3  | Lymphoma, Non-Hodgkin   |
| #4  | Lymphoma, Non-Hodgkin's   |
| #5  | Lymphoma, Non-Hodgkin's   |
| #6  | Lymphoma, Non-Hodgkins  |
| #7  | Lymphoma, Non-Hodgkins  |
| #8  | Non-Hodgkins Lymphoma   |
| #9  | Lymphoma, Nonhodgkins   |
| #10 | Nonhodgkins Lymphoma  |
| #11 | Non-Hodgkin Lymphoma  |
| #12 | Non-Hodgkin Lymphoma  |
| #13 | Non-Hodgkin's Lymphoma  |
| #14 | Non-Hodgkin's Lymphoma  |
| #15 | Lymphoma, Nonhodgkin's  |
| #16 | Lymphoma, Nonhodgkin  |
| #17 | Nonhodgkin's Lymphoma   |
| #18 | Lymphoma, High-Grade  |
| #19 | High-Grade Lymphoma   |
| #20 | High-Grade Lymphomas  |
| #21 | Lymphoma, High-Grade  |
| #22 | Lymphomas, High-Grade   |
| #23 | MeSH descriptor: [Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic] explode all trees |
| #24 | Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic                                      |
| #25 | CD30 Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma                          |
| #26 | Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma                               |
| #27 | Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma                               |
| #28 | Lymphoma, Large-Cell, Ki-1  |
| #29 | Anaplastic Large-Cell Lymphoma  |
| #30 | Anaplastic Large Cell Lymphoma  |
| #31 | Anaplastic Large-Cell Lymphomas                                       |
| #32 | Large-Cell Lymphoma, Anaplastic                                       |
| #33 | Large-Cell Lymphomas, Anaplastic                                      |
| #34 | Lymphoma, Anaplastic Large-Cell                                       |
| #35 | Lymphomas, Anaplastic Large-Cell                                      |
| #36 | Ki-1 Lymphoma   |
-

#37 Ki 1 Lymphoma  
 #38 Ki-1 Lymphomas  
 #39 Lymphoma, Ki-1  
 #40 Lymphomas, Ki-1  
 #41 MeSH descriptor: [Lymphoma, T-Cell, Peripheral] explode all trees  
 #42 Lymphoma, T-Cell, Peripheral  
 #43 Peripheral T-Cell Lymphoma  
 #44 Lymphoma, Peripheral T-Cell  
 #45 Lymphomas, Peripheral T-Cell  
 #46 Peripheral T Cell Lymphoma  
 #47 Peripheral T-Cell Lymphomas  
 #48 T-Cell Lymphomas, Peripheral  
 #49 T-Cell Lymphoma, Peripheral  
 #50 T Cell Lymphoma, Peripheral  
 #51 Lymphoma, T Cell, Peripheral  
 #52 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51  
 #53 brentuximab vedotin  
 #54 Adcetris  
 #55 SGN-35  
 #56 #53 OR #54 OR #55  
 #57 #52 AND #56

---

**LILACS**

---

(tw:((tw:(Lymphoma, Non-Hodgkin )) OR (tw:(Lymphoma, Non Hodgkin)) OR (tw:(Lymphoma, Non-Hodgkin's)) OR (tw:(Lymphoma, Non Hodgkin's)) OR (tw:(Lymphoma, Non-Hodgkins)) OR (tw:(Lymphoma, Non Hodgkins)) OR (tw:(Non-Hodgkins Lymphoma)) OR (tw:(Lymphoma, Nonhodgkins)) OR (tw:(Nonhodgkins Lymphoma)) OR (tw:(Non-Hodgkin Lymphoma)) OR (tw:(Non Hodgkin Lymphoma)) OR (tw:(Non-Hodgkin's Lymphoma)) OR (tw:(Non Hodgkin's Lymphoma)) OR (tw:(Lymphoma, Nonhodgkin's)) OR (tw:(Lymphoma, Nonhodgkin)) OR (tw:(Nonhodgkin's Lymphoma)) OR (tw:(Lymphoma, High-Grade)) OR (tw:(High-Grade Lymphoma)) OR (tw:(High-Grade Lymphomas)) OR (tw:(Lymphoma, High Grade)) OR (tw:(Lymphomas, High-Grade)) OR (tw:(Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic)) OR (tw:(CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma)) OR (tw:(CD30 Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma)) OR (tw:(Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma)) OR (tw:(Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma)) OR (tw:(Lymphoma, Large-Cell, Ki-1)) OR (tw:(Anaplastic Large-Cell Lymphoma)) OR (tw:(Anaplastic Large Cell Lymphoma)) OR (tw:(Anaplastic Large-Cell Lymphomas)) OR (tw:(Large-Cell Lymphoma, Anaplastic)) OR (tw:(Large-Cell Lymphomas, Anaplastic)) OR (tw:(Lymphoma, Anaplastic Large-Cell)) OR (tw:(Lymphomas, Anaplastic Large-Cell)) OR (tw:(CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma)) OR (tw:(CD30+ Anaplastic Large Cell Lymphoma)) OR (tw:(Ki-1 Lymphoma)) OR (tw:(Ki 1 Lymphoma)) OR (tw:(Ki-1 Lymphomas)) OR (tw:(Lymphoma, Ki-1)) OR (tw:(Lymphomas, Ki-1)) OR (tw:(Lymphoma, T-Cell, Peripheral)) OR (tw:(Peripheral T-Cell Lymphoma)) OR (tw:(Lymphoma, Peripheral T-Cell)) OR (tw:(Lymphomas, Peripheral T-Cell)) OR (tw:(Peripheral T Cell Lymphoma)) OR (tw:(Peripheral T-Cell Lymphomas)) OR (tw:(T-Cell Lymphomas, Peripheral)) OR (tw:(T-Cell Lymphoma, Peripheral)) OR (tw:(T Cell Lymphoma, Peripheral)) OR (tw:(Lymphoma, T Cell, Peripheral))) AND (tw:((tw:(brentuximab vedotin )) OR (tw:(CAC10-1006)) OR (tw:(cAC10-vcMMAE)) OR (tw:(Adcetris)) OR (tw:(SGN-35))))

---



Ministério da Saúde  
Secretaria Executiva  
Gabinete da Secretaria Executiva  
Coordenação-Geral de Gestão de Demandas Judiciais em Saúde

NOTA TÉCNICA Nº 5563/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS

1. **ASSUNTO**

- 1.1. LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS - LACG
- 1.2. LINFOMA CÉLULAS T PERIFÉRICO - NAO ESPECIFICADO - LTP-NE
- 1.3. MEDICAMENTO - BRENTUXIMABE

2. **QUESITOS**

- 2.1. O paciente apresentou diagnóstico de Linfoma desde quando?
- 2.2. Foi realizado imuno-histoquímica confirmando subtipo do Linfoma ?
- 2.3. Foi realizado biópsia de Medula Óssea ? qual o resultado?
- 2.4. Como foi caracterizado o subtipo do Linfoma?
- 2.5. Quais tratamentos o paciente já recebeu e qual o resultado?
- 2.6. Já recebeu Transplante de Medula Óssea? quando foi e qual o resultado?
- 2.7. Paciente apresentou recidiva? como foi caracterizada a recidiva?
- 2.8. Como foi feita a avaliação de progressão após tratamento ? com exame de imagem?
- 2.9. Quais foram os resultados dos exames de imagem?
- 2.10. Paciente apresenta comorbidades? quais ?
- 2.11. Apresenta função hepática e renal normais?
- 2.12. Já recebeu Radioterapia? em qual sítio? Qual foi a dose?
- 2.13. Apresenta comprometimento do SNC?
- 2.14. Qual a condição clínica do paciente hoje? segundo a tabela de performance ECOG?
- 2.15.



Documento assinado eletronicamente por **Omar Ali Abdallah, Médico(a)**, em 24/10/2019, às 13:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0011896408** e o código CRC **F887FFB4**.

---

**Referência:** Processo nº 00737.013459/2019-87

SEI nº 0011896408