



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Brentuximabe para Linfoma de Hodgkin

Sumário

Resumo Executivo	3
Contexto	3
Registro da tecnologia na Anvisa	4
Estágio de incorporação ao SUS	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais	4
Pergunta	5
Métodos	5
Critérios de inclusão e de seleção	5
Definição das estratégias e realização das buscas	5
Seleção das evidências	5
Avaliação da qualidade das evidências	5
Evidências	6
Síntese dos resultados	9
Conclusão	9
Referências	9
Identificação dos responsáveis pela elaboração	11
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração	11
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado	11

Resumo Executivo

Tecnologia

Brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-droga (CAD) composto por um anticorpo monoclonal (IgG1) quimérico, produzido por tecnologia de DNA recombinante. Ele libera o agente antineoplásico seletivamente em células tumorais que expressam CD30, resultando na morte celular por apoptose dessas células.

Indicação

O brentuximabe é indicado para o tratamento do linfoma de Hodgkin em pessoas que já realizaram transplante de células tronco e apresentaram resistência.

Pergunta

O brentuximabe vedotina é eficaz no tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado que já receberam dois tratamentos, incluindo o transplante autólogo de células-tronco?

Métodos

Para responder à pergunta, realizamos buscas em duas bases de dados eletrônicas, Pubmed e NICE Evidence, seguindo estratégias de buscas predefinidas. As revisões sistemáticas localizadas foram avaliadas segundo sua qualidade metodológica de acordo com os critérios da ferramenta AMSTAR.

Resultados

Foram identificadas 130 referências utilizando as estratégias de buscas. Após leitura do texto completo de seis artigos, foram selecionadas três revisões sistemáticas sobre o tema. Realizamos também busca complementar por ensaios clínicos randomizados fase 3 publicados posteriormente à revisão sistemática mais recente identificada.

Conclusão

As revisões sistemáticas localizadas são de média qualidade metodológica e não incluem ensaios clínicos fase 3. Até o momento, existe um ensaio clínico randomizado fase 3 cujos os resultados apontam benefícios estatisticamente significativos do brentuximabe em termos de sobrevida livre de progressão (diferença de 18,8 meses de incremento para o brentuximabe em comparação a placebo). Tais resultados não se refletem, no entanto, em aumento da sobrevida global. Além disso, o medicamento está relacionado a eventos adversos importantes e prevalentes, como neuropatia sensorial periférica (56%) e neutropenia (35%). Diante do número limitado de evidências científicas de boa qualidade e dos resultados ainda precoces relativos à sobrevida global, recomendamos aguardar novas evidências antes da decisão por incorporação do brentuximabe vedotina.

Contexto

O linfoma de Hodgkin é uma neoplasia do tecido linfoide, de baixa prevalência, correspondendo a aproximadamente 1% de todas as doenças malignas¹. É considerado um câncer de excelente prognóstico², sendo que mais de 80% dos pacientes diagnosticados em estádios precoces apresentam longa sobrevida após quimioterapia de primeira linha e mais de 65% dos pacientes diagnosticados em estádios avançados podem chegar à cura quando tratados com quimioterapia¹. No entanto, de 10% a 15% dos pacientes em estádios precoces e 20% a 35% daqueles em estádios avançados progridem após o tratamento de primeira linha¹. Além disso, de 15% a 30% dos pacientes irão falhar a ambas as

terapias de primeira e segunda linha. Para esses pacientes, a próxima opção terapêutica é o transplante de células-tronco, o qual visa melhorar os resultados do tratamento e aumentar a chance de cura¹.

Existem dois tipos de transplante de células-tronco: autólogo (da própria pessoa) e alogênico (de doador). O transplante de células-tronco autólogo é a primeira opção após falha da quimioterapia de primeira e segunda linhas. No entanto, cerca de 50% dos pacientes experimentam a recorrência da doença após serem submetidos ao transplante^{5,6}, e destes, 70% passam por novo transplante de células-tronco^{5,6}. A sobrevida global mediana dos pacientes que recidivam após o transplante varia de menos de 1 ano⁷ a quase 2 anos^{5,8}.

As opções terapêuticas existentes hoje para recorrência após transplante autólogo de células-tronco são: quimioterapia adicional (geralmente poliquimioterapia), transplante alogênico de células-tronco, segundo transplante autólogo de células-tronco, radioterapia e imunoterapia⁶.

Registro da tecnologia na Anvisa

Brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-droga (CAD) composto por um anticorpo monoclonal (IgG1) quimérico dirigido para o CD30, produzido por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês, que está ligado covalentemente ao agente antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE)⁹. Brentuximabe libera o agente antineoplásico seletivamente nas células tumorais que expressam CD30, resultando na morte celular por apoptose dessas células.

A indicação de brentuximabe vedotina na bula⁹ aprovada para o Brasil é tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin CD30+ recidivado ou refratário:

- Após transplante autólogo de células-tronco (em pacientes recidivados ou não respondedores após a infusão de células-tronco) ou
- Após pelo menos dois tratamentos quimioterápicos anteriores, em pacientes não candidatos ao transplante de células-tronco ou à poliquimioterapia.

Estágio de incorporação ao SUS

O brentuximabe ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Atualmente, não existem diretrizes de tratamento ou protocolos clínicos para o linfoma de Hodgkin no Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, o tratamento para a doença é coberto pelo SUS por meio de autorizações de procedimentos de alta complexidade (APACs)^{10,11}, conforme apresentado no quadro a seguir¹²:

Quadro 1. APACs de quimioterapia para Doença de Hodgkin

Código APAC	Descrição	Valor	Quantidade em 2014
03.04.06.001-1	Quimioterapia da Doença de Hodgkin - 1ª linha	1.258,64	9.557
03.04.06.003-8	Quimioterapia da Doença de Hodgkin - 2ª Linha	1.258,64	2.080
03.04.06.004-6	Quimioterapia da Doença de Hodgkin - 3ª linha	1.258,64	1.193

O brentuximabe vedotina não está disponível no SUS até o momento.

Pergunta

O brentuximabe vedotina é eficaz no tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado que já receberam dois tratamentos, incluindo o transplante autólogo de células-tronco?

P: Pacientes com linfoma de Hodgkin CD30+ refratários ou recidivados que já receberam dois tratamentos

I: Brentuximabe vedotina

C: Outros tratamentos (quimioterapia convencional, melhor tratamento de suporte, transplante de células-tronco)

O: Eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta)

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia da utilização do brentuximabe vedotina para o tratamento do linfoma de Hodgkin CD30+ refratário, com relação à sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search, em 7 de dezembro de 2017. As estratégias de buscas utilizadas foram baseadas nos termos do acrônimo PICOS. As estratégias são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base	Estratégias	Resultados
Pubmed geral	(brentuximab[tiab] OR "brentuximabvedotin"[tiab] OR Adcetris[tiab] OR "brentuximabvedotin"[Supplementary Concept]) AND ("Hodgkin's lymphoma"[tiab] OR "Hodgkin Disease"[Mesh]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	17
NICE Evidence Search	Brentuximab AND (Hodgkin's lymphoma)	113

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foram identificadas 130 referências utilizando as estratégias de buscas descritas acima. Após leitura do texto completo de seis artigos, foram selecionadas três revisões sistemáticas sobre o tema.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)¹³ e o resultado é apresentado na Tabela 3.

Evidências

As características e as evidências dos artigos incluídos estão presentes na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Dada <i>et al.</i>, 2016¹⁴	Avaliar a eficácia do brentuximabe vedotina como monoterapia em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivante / refratário.	Revisão sistemática e metanálise.	<p>Foram incluídos 22 estudos, com um total de 903 pacientes.</p> <p>86% receberam ≥ 3 linhas anteriores de terapia sistêmica.</p> <p>529 (58,7%) e 232 (25,7%) foram submetidos a quimioterapia de alta dose e transplante de células-tronco autólogo e/ou alogênico anterior, respectivamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta global: 62,7% (IC95% 30; 100%); • Resposta completa: 31,8%; • Resposta parcial: 35,1%; • Doença estável: 19,5%; • Taxas progressivas de doença: 11,7%; • Sobrevida livre de progressão em um ano: 47,6%; • Sobrevida global em um ano: 79,5%. 	<p>Incluiu ensaios clínicos fase 1, fase 2, estudos observacionais retrospectivos e prospectivos com mais de 5 pacientes.</p> <p>Não apresenta informações sobre ensaios clínicos randomizados fase 3.</p>	7

Continua

Conclusão

<p>Bonthapally et al., 2015</p>	<p>Comparar a sobrevida global mediana de brentuximabe vedotina, reportada no estudo pivotal fase 2¹⁶, com resultados de outras terapias para o tratamento do linfoma de Hodgkin recidivante/refratário após transplante de células-tronco autólogas.</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise.</p> <p>Curvas de Kaplan-Meier foram usadas para modelar os dados individuais de pacientes com relação à sobrevida.</p>	<p>Os resultados de brentuximabe vedotina advêm do estudo pivotal fase 2. Os resultados dos comparadores para a mesma indicação são provenientes de 40 estudos publicados, identificados a partir de revisão sistemática.</p> <p>Resultados: Sobrevida global mediana:</p> <ul style="list-style-type: none"> Brentuximabe vedotina: 40,5 meses (IC95% 30,8; NA); Comparadores (40 estudos, n = 2.518): 26,4 meses (IC95% 23,5-28,5). <p>Diferença de sobrevida global mediana:</p> <ul style="list-style-type: none"> Entre brentuximabe e quimioterapia: 17,7 meses (IC95% 10,6; 24,7); Entre brentuximabe e transplante de células-tronco alogênicas: 12,5 meses (IC95% 8,2; 16,9); Outras terapias: 15,2 meses (IC95% 4,9; 25,5). 	<p>Critérios de elegibilidade heterogêneos.</p> <p>Os resultados tentam estabelecer uma comparação indireta, porém sem aplicação do método apropriado.</p>	<p>6</p>
<p>Bonthapally et al., 2015¹⁷</p>	<p>Comparar a eficácia de brentuximabe vedotina, a partir de resultados do estudo pivotal fase 2¹⁶, com dados históricos individuais de pacientes com linfoma de Hodgkin recidivante / refratário que realizaram transplante de células-tronco autólogas.</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise.</p> <p>Desfecho primário: remissão completa.</p>	<p>Incluiu 17 estudos (n = 812).</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Taxa de resposta completa estimada: 11,1% para o transplante (IC95% 7,0; 17,6) vs 33,3% para brentuximabe vedotina (IC95% 25,3; 43,9). 	<p>Incluiu ensaios clínicos fase 1 e 2, estudos observacionais retrospectivos e estudos não comparativos.</p> <p>Os resultados tentam estabelecer uma comparação indireta, porém sem aplicação do método apropriado.</p>	<p>6</p>

Notas: IC 95%, intervalo de confiança à 95%

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Dada <i>et al.</i> , 2016 ¹⁴	S	S	S	S	N	S	N	N	S	N	S	7
Bonthapally <i>et al.</i> , 2015 ¹⁵	S	S	S	S	N	S	N	N	N	N	S	6
Bonthapally <i>et al.</i> , 2015 ¹⁷	S	S	S	S	N	S	N	N	N	N	S	6

Legenda: N: Não; NA: Não se aplica; S: Sim. # Sim: número de Sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Como nenhuma dessas três revisões sistemáticas incluiu ensaios clínicos randomizados fase 3, decidimos buscar por ensaios clínicos fase 3 publicados após as revisões sistemáticas incluídas. Foram realizadas buscas no Pubmed (Medline) em 22 de dezembro de 2016, com as palavras-chave: (brentuximab[tiab] OR "brentuximabvedotin"[tiab] OR Adcetris[tiab] OR "brentuximabvedotin"[Supplementary Concept]) AND ("Hodgkin's lymphoma"[tiab] OR "Hodgkin Disease"[Mesh]) AND (Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]). Obtivemos como resultado dessa estratégia seis referências. Logo, localizamos o único ensaio clínico fase 3 que avalia o brentuximabe para doença de Hodgkin, publicado por Moskowitz e col. (2015) (AETHERA STUDY). Na Tabela 4 descrevemos as características e resultados desse estudo.

Tabela 4. Características e resultados do ensaio clínico fase 3 de Moskowitz e col. (2015)¹⁸

Delimitação	Pacientes	Comparadores	Resultados
Ensaio clínico fase 3, controlado por placebo, multicêntrico (78 locais na América do Norte e Europa). Randomizado, duplo-cego, com sigilo de alocação, análise por intenção de tratar. Desfecho primário: sobrevida livre de progressão.	Pacientes com linfoma de Hodgkin primário clássico recidivante / refratário após transplante de células-tronco autólogas. N=329	Brentuximabe vedotina (N=164) IV 1,8 mg/kg a cada 3 semanas por 16 ciclos vs placebo (N=165), a partir de 30-45 dias após o transplante.	Sobrevida livre de progressão: Brentuximabe vedotina vs placebo: HR= 0,57; IC95% 0,40; 0,81. Sobrevida livre de progressão mediana: Brentuximabe vedotina: 42,9 meses (IC95% 30,4; 42,9); Placebo: 24,1 meses (IC95% 11,5; não estimável); Diferença: 18,8 meses. Eventos adversos mais frequentes no brentuximabe: neuropatia sensorial periférica (56% vs 16%) e neutropenia (35% vs 12%). Até o fim do follow-up (24 meses), 17% dos pacientes no grupo do brentuximabe tinham morrido, em comparação com 16% dos pacientes no grupo placebo.

Nota: HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confiança à 95%

Síntese dos resultados

As revisões sistemáticas localizadas não incluíram ensaios clínicos fase 3. O único ensaio clínico randomizado fase 3 publicado até o momento é o estudo AETHERA, publicado por Moskowitz e col. (2015)¹⁸.

O estudo de Moskowitz e col. traz como resultados benefícios estatisticamente significativos do brentuximabe em termos de sobrevida livre de progressão (HR=0,57) e discreto incremento em termos de sobrevida livre de progressão mediana (diferença de 18,8 meses de incremento para o brentuximabe). Tais resultados não se refletem, no entanto, em aumento da sobrevida global. Além disso, o medicamento está relacionado a eventos adversos importantes e prevalentes, como neuropatia sensorial periférica (56%) e neutropenia (35%).

Conclusão

Diante do número limitado de evidências científicas de boa qualidade e dos resultados ainda precoces relativos à sobrevida global, recomendamos aguardar novas evidências antes da decisão por incorporação do brentuximabe vedotina.

Referências

1. Santos FM, Pracchia LF, Linardi CG, Buccheri V. Tratamento do linfoma de Hodgkin após falha do transplante autólogo. Rev bras hematol hemoter. 2008 Aug;30(4):266-71.
2. Gotti M, Fiaccadori V, Bono E, Landini B, Varettoni M, Arcaini L, Bonfichi M. Therapy-related late adverse events in Hodgkin's lymphoma. Lymphoma. 2013 Apr 11;2013.
3. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2011 Apr 21;117(16):4208-17.
4. Salihoglu A, Elverdi T, Karadogan I, Paydas S, Ozdemir E, Erdem G, Karadurmus N, Akyol G, Kaynar L, Yegin Z, Sucak G, Ozkocaman V, Topcuoglu P, Ozcan M, Birtas E, Goker H, Baslar Z, Ferhanoglu B. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey. Ann Hematol. 2015 Mar;94(3):415-20.
5. Dean RM, Sweetenham JW, Jin T, et al. Risk factors and outcomes for relapse after autologous stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma [abstract]. Blood 2007;110(11). Abstract 1903.
6. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. Blood. 2016 Jan 21;127(3):287-95.
7. Constans M, Sureda A, Arranz R, et al. Prognostic factors and long-term outcome for patients with Hodgkin's lymphoma who relapse after an autologous stem cell transplantation [abstract]. Blood 2004;104(11). Abstract 1649
8. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008;2008(1):326-333.

9. Takeda Brasil. Bula do Adcetris. Disponível em: http://www.takedabrasil.com/~media/Countries/br/Files/PDFs/bulas/bulas_para_profissionais_de_saude/adcteis_bula_profissionais_de_saude_.pdf. Acessado em: 10/01/2016.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Linfoma de Hodgkin: Tratamento. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma_hodgkin/tratamento. Acessado em: 07/09/2016.
11. Instituto Oncoguia. Tratamento Quimioterápico do Linfoma de Hodgkin. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamento-quimioterapico-do-linfoma-de-hodgkin/1479/323/>. Acessado em: 07/09/2016.
12. Diário Oficial da União. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 420, de 25 de agosto de 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0420_25_08_2010.html. Acessado em: 07/09/2016.
13. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct 31;62(10):1013-20.
14. Dada R, Zekri J, Al Saadi R. Brentuximab vedotin in pretreated Hodgkin lymphoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016 Jun;16(6):739-45.
15. Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, Tan RD, Cai S, Wu E, Gautam A, Chi A, Huebner D. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1377-89.
16. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189.
17. Bonthapally V, Wu E, Macalalad A, Yang H, Shonukan O, Liu Y, Chi A, Huebner D. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Curr Med Res Opin*. 2015 May;31(5):993-1001.
18. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J; AETHERA Study Group. Brentuximabvedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1853-62.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernanda de Oliveira Laranjeira

Doutora em Ciências da Saúde

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Farmácia

E-mail: flaranjeira.oliveira@gmail.com

Telefone: 61 99637-4225

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora declara ter participado da elaboração de relatório técnico-científico sobre o brentuximabe vedotina e recebido apoio financeiro para essa tarefa advindo de empresa de consultoria privada. A autora declara não ter recebido recursos financeiros diretamente da empresa produtora do medicamento. As fontes de pagamento não influenciaram nos resultados da análise.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)