

Nota Técnica 27180

Data de criação: 18/02/2021 11:46:54

Data de conclusão: 18/02/2021 11:48:19

Paciente

Idade:

30 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Canguçu/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Pelotas

Diagnóstico

Diagnóstico:

Doença de Hodgkin, esclerose nodular.

CID:

C81.1 - Doença de Hodgkin, esclerose nodular

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Exames laboratoriais, exames de imagem e laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

NIVOLUMABE

Via de administração:

ENDOVENOSA

Posologia:

Nivolumabe 240mg 24 frascos aplicar 240mg endovenoso a cada 2 semanas por 12 meses.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

12 mês(es)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Não há opções disponíveis no SUS para a situação clínica do demandante.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

NIVOLUMABE

Laboratório:

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial:

OPDIVO

Apresentação:

NIVOLUMABE 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML / 100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

9.710,68

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

NIVOLUMABE

Dose Diária Recomendada:

240mg/dia

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

NIVOLUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O nivolumabe é um medicamento do grupo das imunoterapias. Trata-se de um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 que se liga ao receptor de morte programada 1 (do inglês, programmed cell death 1 ou PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. Quando PD-1 e PD-L1 ou PD-L2 se ligam, há uma inibição da ativação do sistema imunológico, expressa pela diminuição na proliferação das células de defesa do organismo. Portanto, uma vez bloqueada esta ligação, há uma maior resposta do sistema imune ao tumor.

A primeira revisão sistemática e meta-análise acerca da eficácia do nivolumabe utilizado no tratamento de LH, independentemente do estágio da doença, foi publicada em 2018 [\(8\)](#). Seis estudos foram incluídos na meta-análise: todos estudos de seguimento prospectivo ou retrospectivo com número amostral reduzido (17 a 243 participantes) - ou seja, sem grupo controle. O risco de viés foi, em geral, incerto. A posologia utilizada mais frequentemente foi de nivolumabe 3 mg/Kg a cada duas semanas até remissão completa, toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Os desfechos principais avaliados foram taxa de resposta ao tratamento (68%, IC95%=64,1%-72,1%; P=0,123); remissão parcial (52%, IC95%=46,5%-57,6%; P=0,212); e remissão completa (16,8%; IC95%=11,1-26,4%). Os resultados foram inconclusivos.

Ainda em 2018, o grupo Cochrane publicou revisão sistemática e meta-análise sobre o uso de nivolumabe no tratamento de LH refratário [\(9\)](#). Foram encontrados três estudos sem grupo

controle com número amostral de 243 participantes, bem como 14 estudos em andamento (dentre eles, dois randomizados). Todos com importante risco de viés. É digno de nota que tais estudos incluíram predominantemente participantes com excelente reserva funcional (ECOG 0-1) (10,11). Os três ensaios incluídos (n=283) avaliaram a taxa de resposta completa e a sobrevida livre de progressão (com evidência de certeza muito baixa). A taxa de resposta completa variou entre 12 e 29% e a mediana de sobrevida livre de progressão, entre 12 e 18 meses. Apenas dois dos três estudos incluídos investigaram sobrevida global (n=260); contudo, o seguimento deu-se por curto período de tempo de forma que, após seis meses, a sobrevida global encontrada foi de 100%. Também foi incerto o impacto do nivolumabe na qualidade de vida dos participantes. Com relação à toxicidade, um dos estudos (n=243), depois de seguimento de 18 meses, descreveu que os principais eventos adversos moderados a graves associados ao nivolumabe foram fadiga (23%), diarreia (15%), reações à perfusão (14%) e erupções cutâneas (12%).

Publicada em 2019, outra meta-análise analisou a eficácia de inibidores de PD-1 (entre eles, o nivolumabe) no tratamento de LH refratário (12). Foram encontrados nove ensaios clínicos prospectivos, somando 731 pacientes. As taxas de resposta completa e de resposta parcial foram 0,24 (IC95%=0,18-0,34) e 0,48 (IC95%=0,41-0,55) respectivamente. As taxas de sobrevida livre de progressão em 6 meses e de sobrevida global em 1 ano foram de 0,76 (IC95%=0,72-0,79) e 0,93 (IC95%=0,90-0,96) respectivamente. O risco combinado de eventos adversos em geral e de eventos adversos moderados a graves foram respectivamente 0,86 (IC95%=0,66-0,98) e 0,21 (IC95%=0,17-0,24).

Constatou-se que não há evidência o bastante para embasar conduta médica. Ensaios clínicos randomizados bem desenhados ou, pelo menos, estudos não randomizados com comparador devem ser conduzidos para confirmar eficácia do nivolumabe no tratamento de LH refratário.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Atualmente, não há estudo comparando diretamente a eficácia de nivolumabe com quimioterapia padrão, ou mesmo com cuidados paliativos exclusivos (12,13). Por fim, na ausência de descontos acordados com a empresa, o fármaco possui um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. [Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin. 2020; Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/DDT_Linforma_de_Hodgkin_CP_11_2020.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/DDT_Linforma_de_Hodgkin_CP_11_2020.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/DDT_Linforma_de_Hodgkin_CP_11_2020.pdf)
2. [Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. The Lancet. 2012;380\(9844\):836–47.](#)
3. [Kaseb H, Babiker HM. Cancer, Hodgkin Lymphoma. In: StatPearls \[Internet\]. StatPearls Publishing; 2019.](#)
4. [Ann S LaCasce, Andrea K Ng, Jon C Aster. Clinical presentation and diagnosis of classic Hodgkin lymphoma in adults \[Internet\]. Uptodate. 2020. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-classic-hodgkin-lymphoma-in-adults?search=Esclerose%20Nodular&topicRef=4732&source=see_link\]\(https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-classic-hodgkin-lymphoma-in-adults?search=Esclerose%20Nodular&topicRef=4732&source=see_link\)](#)
5. [George P Canellos, Andrea K Ng. Overview of the treatment of classic Hodgkin lymphoma in adults \[Internet\]. Uptodate. 2020. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-classic-hodgkin-lymphoma-in-adults?search=Esclerose%20Nodular&topicRef=4688&source=see_link\]\(https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-classic-hodgkin-lymphoma-in-adults?search=Esclerose%20Nodular&topicRef=4688&source=see_link\)](#)
6. [Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;\(6\).](#)
7. [National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin Lymphoma \(Adult and AYA\) \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf\)](#)
8. [Amraee A, Evazi M, Shakeri M, Roozbeh N, Ghazanfarpour M, Ghorbani M, et al. Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study. Clin Transl Oncol. 2019;21\(8\):1093–103.](#)
9. [Goldkuhle M, Dimaki M, Gartlehner G, Monsef I, Dahm P, Glossmann J, et al. Nivolumab for adults with Hodgkin's lymphoma \(a rapid review using the software RobotReviewer\). Cochrane Database Syst Rev. 2018;\(7\).](#)
10. [Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372\(4\):311–9.](#)
11. [Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17\(9\):1283–94.](#)
12. [Zhang X, Chen L, Zhao Y, Yin H, Ma H, He M. Safety and efficacy in relapsed or refractory classic Hodgkin's lymphoma treated with PD-1 inhibitors: a meta-analysis of 9 prospective clinical trials. BioMed Res Int. 2019;2019.](#)
13. [National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma \[Internet\]. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta462>](#)
14. [Tan M, Lozano-Ortega G, Szabo S, Johnston K, Connors JM, Chen C, et al. Cost Effectiveness of Nivolumab for the Treatment of Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma \(cHL\) after Failure of Autologous Stem Cell Transplantation \(ASCT\) and Treatment with Brentuximab Vedotin \(BV\) Treatment in Australia. Blood. 2017;130\(Supplement 1\):2166–2166.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Conforme consta em laudo médico, a parte autora possui diagnóstico de linfoma de Hodgkin clássico, subtipo esclerose nodular, desde 2009. Inicialmente recebeu tratamento com quimioterapia ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) associada à radioterapia. Em 2014, houve recidiva da doença. Recebeu, então, tratamento com o esquema quimioterápico ICE (ifosfamida, etoposide, carboplatina) e foi submetida ao transplante de medula óssea com resposta completa. Em 2019, apresentou nova recidiva da doença. Novamente, foi realizado tratamento com o esquema quimioterápico ICE (ifosfamida, etoposide, carboplatina). Em decorrência de resposta parcial, obteve-se judicialmente o fármaco brentuximabe. Diante da resposta parcial ao quimioterápico brentuximabe, pleiteia-se o nivolumabe com vistas a realização de novo transplante de medula óssea.

O Linfoma de Hodgkin (LH) é um câncer raro do sistema linfático. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o Brasil, estimam-se 1.480 casos novos de linfoma de Hodgkin em homens e 1.050 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019 (1). O LH origina-se por acumulação de linfócitos malignos nos gânglios linfáticos, podendo também atingir o sangue ou infiltrar outros órgãos, para além do tecido linfóide (2,3). A Organização Mundial da Saúde divide os linfomas de Hodgkin em dois tipos: clássico e predominante nodular linfocitário (4).

Trata-se de uma neoplasia considerada curável na maioria dos casos (2,5). Apesar de uma alta probabilidade de sucesso com o tratamento de primeira linha, cerca de 10% dos pacientes com LH desenvolvem recaída ou doença refratária. As opções de tratamento com maior taxa de sobrevida para estes pacientes são altas doses de quimioterapia (do inglês, High Dose ChemoTherapy ou HDCT), utilizando esquemas multidrogas a base de platina, como ICE (Ifosfamida, Carboplatina e Etoposídeo) ou DHAP (Dexametasona, Citarabina e Cisplatina), seguidos por um transplante autólogo de células-tronco, se o paciente tiver indicação (6). O caso em tela, contudo, apresenta doença refratária a múltiplos regimes de quimioterapia, incluindo brentuximabe. Nessas situações, a conduta não é clara e depende de diversos fatores (5). A quimioterapia com nivolumabe não é prevista em diretriz nacional, divulgada em 2020 pelo Ministério da Saúde (1); contudo, em diretriz internacional, aparece como alternativa para pacientes refratários a, pelo menos, dois regimes quimioterápicos (7).