

Nota Técnica 24487

Data de conclusão: 30/12/2020 11:30:38

Paciente

Idade: 49 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Cachoeira do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 24487

CID: C81.1 - Doença de Hodgkin, esclerose nodular

Diagnóstico: Doença de Hodgkin, esclerose nodular.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): PET-CT oncológico (28/09/2020) com laudo comparativos à exame prévio (02/03/2020) evidenciou presença de linfonodomegalias hipermetabólicas e de atividade metabólica persistente em linfonodos, sinalizando progressão da doença. Ademais, exames laboratoriais e de imagem, bem como laudos médicos, anteriores à progressão da doença foram anexados ao processo.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: NIVOLUMABE

Via de administração: ENDOVENOSA/INTRAVENOSA

Posologia: Nivolumabe fazer a dose de 240mg (2 frascos de 100mg e 1 frasco de 40mg) a cada 2 semanas por 6 ciclos.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 06 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Embora o SUS tenha disponíveis diversos fármacos quimioterápicos que podem ser utilizados na condição clínica do paciente, radioterapia e também o transplante de medula óssea, frente ao quadro de não resposta a quatro esquemas de quimioterapia, a paciente esgotou as possibilidades de tratamento disponíveis e tem como alternativa restante o tratamento paliativo.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

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: VER POSOLOGIA*

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). 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%).

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 em qualidade de vida. 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, 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 (AEs) 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 avaliada

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

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). Ou seja, não se pode afirmar superioridade do tratamento com nivolumabe para o LH refratário a, por exemplo, cuidados paliativos exclusivos. Em acréscimo, diferentemente dos participantes incluídos nos estudos citados, a parte autora possui reduzida reserva funcional (ECOG 2-3), não apresentou resposta a tratamentos prévios e, por isso, não foi submetida ao TCTH. Fatores que sugerem maior vulnerabilidade à toxicidade do tratamento. 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_Linfoma_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
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
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
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.

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

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, realizado em janeiro de 2018. Apresenta os seguintes marcadores positivos no exame de imunohistoquímica: CD30, CD15, PAX-5, Ki67. Desde então recebeu tratamento com quatro protocolos de quimioterapia: 1- ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina), 2- ICE (ifosfamida, etoposide, carboplatina), 3- GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplatina) e 4- brentuximabe (pleiteado em processo prévio). Apresentou progressão da doença durante todos os tratamentos quimioterápicos realizados. Em função da ausência de resposta aos tratamentos, ainda não foi realizado transplante de medula óssea; há, contudo, plano de transplante caso haja resposta ao tratamento quimioterápico. Nesse contexto, pleiteia-se nivolumabe.

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). O caso em tela recebeu diagnóstico de LH clássico.

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 doença recaída ou 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).