

Nota Técnica 66102

Data de conclusão: 24/02/2022 15:55:32

Paciente

Idade: 35 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 66102

CID: C81.2 - Doença de Hodgkin, celularidade mista

Diagnóstico: Doença de Hodgkin, celularidade mista

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: NIVOLUMABE

Via de administração: EV

Posologia: nivolumabe 240 mg endovenoso a cada 2 semanas por pelo menos 2 anos.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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: há esquemas quimioterápicos disponíveis no SUS, bem como cuidados de suporte.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: NIVOLUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: NIVOLUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 metanálise 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 metanálise: todos estudos de seguimento prospectivo ou retrospectivo com número amostral reduzido (17 a 243 participantes) e 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 que foi de 68% (IC95% 64,1% a 72,1%; P=0,123); remissão parcial que foi de 52% (IC95% 46,5% a 57,6%; P=0,212); e remissão completa que foi de 16,8% (IC95% 11,1 a 26,4%).

Ainda em 2018, o grupo Cochrane publicou revisão sistemática e metanálise sobre o uso de nivolumabe no tratamento de LH refratário [\(9\)](#). Foram encontrados três estudos, novamente sem grupo controle, com número amostral de 243 participantes, bem como 14 estudos em andamento (dentre eles, dois randomizados). Todos os estudos foram classificados como tendo 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 avaliaram 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 revisão sistemática analisou a eficácia de inibidores de PD-1 (entre eles, o nivolumabe) no tratamento de LH refratário [\(12\)](#). Foram encontrados nove estudos prospectivos, somando 731 pacientes. As taxas de resposta completa e de resposta parcial foram 24% (IC95% 18 a 34%) e 48% (IC95% 41 a 55%) respectivamente. As taxas de sobrevida livre de progressão em 6 meses e de sobrevida global em 1 ano foram de 76% (IC95% 72 a 79%) e 93% (IC95% 90 a 96%) respectivamente. O risco combinado de eventos adversos em geral e de eventos adversos moderados a graves foram respectivamente 86% (IC95% 66 a 98%) e 21% (IC95% 17 a 24%). Novamente os estudos não tinham braço comparador.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerta, uma vez que não foram localizados ensaios clínicos randomizados bem desenhados ou, pelo menos, estudos não randomizados com comparador para avaliar a eficácia do nivolumabe no tratamento de LH

refratário.

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).

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. BRASIL. 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

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. StatPearls Publishing; 2019.

4. LaCasce AS, Ng AK, Aster JC. Clinical presentation and diagnosis of classic Hodgkin lymphoma in adults. 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. Canellos GP, Ng AK. Overview of the treatment of classic Hodgkin lymphoma in adults. 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). 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. 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: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de linfoma de Hodgkin, tipo celularidade mista, com diagnóstico em 2015. Neste mesmo ano, fez tratamento com quimioterapia (protocolo ABVD) e radioterapia apresentando resposta completa ao tratamento. Em novembro de 2017, apresentou recidiva da doença, sendo tratada novamente com quimioterapia (protocolo ICE), desta vez com resposta parcial. Foi então submetida a transplante autólogo de medula óssea, em fevereiro de 2019, com uso de brentuximabe, suspenso por toxicidade. Agora, apresenta nova recidiva da doença em região cervical, pâncreas e retroperitônio. Neste contexto, é pleiteado o medicamento nivolumabe, como quarta linha de tratamento.

O Linfoma de Hodgkin (LH) é um câncer raro do sistema linfático. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o Brasil, foram estimados 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 multidroga 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).