Nota Técnica 349554

Data de conclusão: 19/05/2025 12:27:53

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Cruz do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santa Cruz do Sul

Tecnologia 349554

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

Diagnóstico: C81.1 Doença de Hodgkin, esclerose nodular

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: nivolumabe 10mg/ml, 2 frascos + nivolumabe 4mg/ml, 1 frasco a cada 2

semanas para uso endovenoso, po

Posologia: nivolumabe 10mg/ml, 2 frascos + nivolumabe 4mg/ml, 1 frasco a cada 2 semanas para uso endovenoso, por pelo menos 8 meses

Uso contínuo? -

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: no caso de LH refratário estão disponíveis medicamentos quimioterápicos, transplante de células tronco hematopoiéticas, anticorpo monoclonal (brentuximabe vedotina), assim como medidas de suporte e terapia paliativa

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: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: NIVOLUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O nivolumabe está indicado para o tratamento de pacientes adultos com LH clássico em recidiva ou refratário após transplante autólogo de células-tronco seguido de tratamento com brentuximabe vedotina (5). Trata-se de um anticorpo monoclonal que age interrompendo especificamente a interação do receptor de morte programada 1 (do inglês, programmed cell death 1 ou PD-1) com seus ligantes (PD-L1 e PD-L2) aumentando a ativação e a proliferação de células imunes e com isso, gerando uma maior resposta do sistema imune as células tumorais (6).
Os estudos principais que avaliaram o tratamento com nivolumabe em pacientes com LH refratário ou recidivante incluem dois ensaios de braço único: o CheckMate 205 (n=243) (7) com múltiplas coortes e o CheckMate 039 (n=23) (8). Esses estudos envolveram pacientes que não haviam recebido brentuximabe vedotina e que falharam após transplante autólogo de células-tronco (CheckMate 205 coorte A), pacientes que utilizaram brentuximabe vedotina após o transplante (CheckMate 205 coorte B e CheckMate 039), e aqueles que usaram brentuximabe vedotina antes ou depois do transplante, ou ambos (CheckMate 205 coorte C).
O desfecho primário analisado em ambos os estudos foi a taxa de resposta objetiva (ORR), com taxas de 65,1% na coorte A, 71,3% na coorte B, 75% na coorte C, e 87% no estudo CheckMate 039. A remissão completa (RC) foi alcançada em 31,7%, 57,5%, e 54,0% dos pacientes nas coortes A, B, e C, respectivamente, e em 22% dos pacientes no estudo CheckMate 039. A duração mediana da resposta objetiva foi de 26,2 meses (IC 95% 15,2 - NE) na coorte A, 16,6 meses (IC 95% 9,3 - 25,7) na coorte B, e 18,2 meses (IC 95% 11,6 - 30,9) na coorte C. No estudo CheckMate 039, esse parâmetro ainda não havia sido alcançado. A sobrevida livre de progressão encontrada foi de 15,1 meses para as 3 coortes após cinco anos de seguimento e para o estudo Checkmate 039 foi de 4,8 meses para um seguimento de 5,5 meses.
Uma revisão sistemática com metanálise comparou a eficácia dos medicamentos da classe dos inibidores de PD-1 em pacientes com LH refratário ou recidivante (9). A análise incluiu 20 estudos com um total de 1.440 pacientes. Dentre esses estudos, 19 relataram ORR como um desfecho clínico de eficácia. A ORR combinada foi de 79% (IC 95%: 73-85). Para o nivolumabe, quando utilizado como monoterapia, a ORR foi de 75% (IC 95%: 67-83). Em contraste, quando o nivolumabe foi combinado com outras terapias, como transplante ou brentuximabe, a ORR aumentou para 85% (IC 95%: 79-90). Em termos de RC, a taxa para a classe dos inibidores de PD-1 foi de 44% (IC 95%: 34-55). Especificamente para o nivolumabe como monoterapia, a RC foi de 32% (IC 95%: 10-59), enquanto a combinação com outras terapias resultou em uma taxa de 65% (IC 95%: 57-72). A taxa de resposta parcial foi de 34% (IC 95%: 26-42) para a classe dos inibidores de PD-1. Para o nivolumabe como monoterapia, a resposta parcial foi de 43% (IC 95%: 16-73), e quando combinado com outras terapias, foi de 19% (IC 95%: 12-28).
Outra revisão sistemática investigou a eficácia do nivolumabe e do brentuximabe vedotina em

pacientes com LH refratário ou recidivante (10). Foram incluídos 14 estudos com diferentes abordagens metodológicas. Os resultados para o nivolumabe como monoterapia mostraram uma ORR de 69% a 87,5%, e de 87% quando combinado com quimioterapia. O brentuximabe vedotina como monoterapia, apresentou uma ORR de 64% a 75%, aumentando para 79% a 92,5% quando combinado com quimioterapia. Em três estudos, a combinação de nivolumabe com brentuximabe vedotina resultou em uma ORR de 82% a 89%. Em termos de RC, o nivolumabe em monoterapia teve taxas de 16% a 35,7%, e 57% quando combinado com quimioterapia. O brentuximabe vedotina como monoterapia apresentou uma RC de 31% a 34%, e entre 49% e 82% quando associado à quimioterapia. Para a combinação de brentuximabe vedotina com nivolumabe, a RC variou de 57% a 73%.
Quanto aos aspectos de segurança, os eventos adversos mais frequentemente relatados com o uso do nivolumabe incluem fadiga (23%), diarreia (15%) e reações à infusão (14%) (6). Outros eventos adversos, como pneumonite, colite, hepatite, disfunção tireoidiana, nefrite e disfunção renal, erupção cutânea, prurido, febre, náusea, diarreia e anormalidades metabólicas também foram observados, mas geralmente são leves. O risco de eventos adversos ao utilizar nivolumabe em combinação com outras terapias é de 99%, enquanto para a monoterapia com nivolumabe é de 93%. Para eventos adversos graves, o risco é de 35% com terapias combinadas envolvendo nivolumabe e de 22% quando utilizado como monoterapia (9).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Nivolumabe	100 MG SOL INJ52 CT 1 FA VD INC X 10 ML		R$ 8.777,29	R$ 456.419,08
	40 MG SOL INJ26 CT 1 FA VD INC X 4 ML		R$ 3.510,93	R$ 91.284,18
Total	R$ 547.703,26			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O nivolumabe é produzido e comercializado pela farmacêutica Bristol-Myers Squibb, sob nome comercial Opdivo®, na forma de solução injetável disponível nas concentrações de 40 mg e 100 mg. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em julho de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
A Conitec não dispõe de parecer a respeito do uso de nivolumabe para o tratamento de LH.
O NICE, órgão técnico que avalia tecnologias para o sistema de saúde britânico, recomenda o

uso de nivolumabe como uma opção para o tratamento de LH refratário ou recidivante em adultos após transplante autólogo de células-tronco e tratamento com brentuximabe vedotina, desde que a empresa forneça o nivolumabe de acordo com o acordo comercial (11). A razão de custo-efetividade incremental (ICER) determinística para o nivolumabe em comparação com o padrão de cuidado foi superior a £30.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho. Considerando as altas taxas de transplante alogênico de células-tronco subsequente incluídas nesta análise, o comitê considerou que o ICER mais plausível era em torno de £30.000 por QALY ganho.
A agência canadense recomenda o nivolumabe para uso em pacientes com LH que apresentaram recidiva ou progressão após transplante autólogo de células-tronco e tratamento com brentuximabe vedotina com a condição de a relação custo-efetividade ser melhorada para um nível aceitável (12). A agência considera que parece existir um benefício do nivolumabe para pacientes com LH, no entanto os desenhos dos estudos clínicos disponibilizados seriam frágeis

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: possível ganho em sobrevida livre de progressão e discreta superioridade na resposta objetiva quando comparado ao brentuximabe vedotina.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência disponível sobre o uso de nivolumabe no LH refratário ou recidivante ainda é frágil, oriunda de estudos não comparados. Restam alternativas terapêuticas previstas em PCDT para situações de refratariedade ou recidiva do LH e não constam nos autos qualquer impedimento para sua utilização.

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. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Linfoma de Hodgkin no adulto. Brasília, DF; 2020 p. 71.
2. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. Lancet Lond Engl. 1 de setembro de 2012;380(9844):836–47.
3. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. Blood. 21 de janeiro de 2016;127(3):287–95.
4. Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, Savage KJ, Sehn LH, Connors JM. Chemoresistance can be overcome with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. novembro de 2014;25(11):2218–23.
5. Divino RV, Antônio CS, Paulo S. Bristol Myers Squibb.
6. 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. setembro de 2016;17(9):1283–94.
7. Ansell SM, Bröckelmann PJ, Von Keudell G, Lee HJ, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. Blood Adv. 24 de outubro de 2023;7(20):6266–74.
8. 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. 22 de janeiro de 2015;372(4):311–9.
9. Sun C, Chen H, Wang Y, Zheng C. Safety and efficacy of PD-1 and PD-L1 inhibitors in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 20 prospective studies. Hematology. 31 de dezembro de 2023;28(1):2181749.
10. Macapagal SC, Lee H, Abdul Jabbar J, Fjorden AC, Joseph IT, Kaur R, et al. Efficacy of Brentuximab Vedotin and Nivolumab in Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review. Cureus [Internet]. 24 de março de 2022 [citado 25 de julho de 2024]; Disponível em: https://www.cureus.com/articles/87701-efficacy-of-brentuximab-vedotin-and-nivolumab-in-refractory-or-relapsed-hodgkin-lymphoma-a-systematic-review
11. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. 2017.
12. PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW. Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) for classical Hodgkin lymphoma (cHL). 2019.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documento apresentado pela parte (Evento 1, LAUDO8), trata-se de paciente de 35 anos portadora de Doença de Hodgkin. Apresentou-se refratária ao protocolo com ABVD (doxorrubicina + bleomicina + vimblastina + dacarbazina) e ICE (ifosfamida + carboplatina + etoposideo), com doença em atividade e apresentando progressão, com risco de compressão de vias aéreas por aumento importante de massa cervical bilateral. O laudo do PET-CT (abril de 2024) descreve doença linfoproliferativa ativa, com escore de Lugano 5, compatível com doença avançada devido a várias linfonodomegalias e lesões hipermetabólicas em diversas áreas, como nos linfonodos supraclaviculares, mediastinais, seios pericárdico-frênicos, retrocrurais, retroperitoneais e na musculatura intercostal esquerda. O mesmo exame também menciona uma extensa lesão consolidativa hipermetabólica nos lobos do pulmão esquerdo. Neste contexto, solicita nivolumabe para ao menos 8 meses de tratamento, com plano de transplante de medula óssea autólogo após.
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 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.
Trata-se de uma neoplasia considerada curável na maioria dos casos (2,3). Apesar de uma alta probabilidade de sucesso com o tratamento de primeira linha, cerca de 10-20% 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 de poliquimioterapia (como ICE, DHAP, IGEV) seguidos por um transplante autólogo ou alogênico de células-tronco, inclusive no cenário de

doença refratária (3,4). Entre pacientes não candidatos a terapias intensivas, quimioterápicos em monoterapia (vinorelbine, doxorrubicina lipossomal, gencitabina, etc) apresentam resultado modesto conforme diversos estudos de braço único (taxas de resposta completa de 14 a 51% e sobrevida livre de progressão mediana de 5-8 meses) (3).
O tratamento para LH refratário ou recidivante estão previstos em protocolo do SUS (1), onde são disponibilizados esquemas ICE ou DHAP seguidos por transplante de células-tronco hematopoiéticas, e no caso do paciente apresentar recidiva após o transplante deve-se utilizar brentuximabe vedotina.