



NOTA TÉCNICA NÚMERO 369

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0199094-20.2019.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

15/01/2020

Data do Parecer: 07/02/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	4
5. Sobre o registro pela ANVISA-----	5
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	6
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	6
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	7
9. Custo do tratamento-----	7
10. Sobre as perguntas formuladas-----	8
11. Referências-----	11



NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de solicitação de parecer no âmbito de processo judicial em que a requerente é portadora de linfoma de Hodgkin (LH) (CID-10: C81.1) e solicita tratamento de sua doença com a medicação Nivolumab. Conforme relatório médico, a doença é classificada como "*linfoma de Hodgkin clássico multirefratário (não responsivo a protocolo ABVD, DHAP e GVD+Brentuximab)*". No relatório médico também consta que "*Sua doença tem progredido rapidamente e a única opção de evitar a progressão de sua doença e consequente morte em poucas semanas seria a droga Nivolumab*", e que "*... esgotamos as opções de tratamento disponíveis no SUS*".

2) Tema

Tratamento de linfoma de Hodgkin (CID-10: C81.1).

3) Considerações iniciais

Cabe esclarecer preliminarmente que este tema foi objeto de Parecer Técnico-Científico publicado no e-NatJus em janeiro de 2019 (Parecer 87). Extraímos deste PTC as considerações iniciais apresentadas abaixo.

O LH ou Doença de Hodgkin é uma doença neoplásica do sistema linfático. As células malignas do LH se originam de células do sistema imunológico, geralmente dos linfócitos do tipo B, por isso, é também conhecido como linfoma de células B. O LH acomete os linfonodos periféricos e o baço, mas também pode afetar órgãos como o fígado, os pulmões, os ossos e a medula óssea. Mais frequentemente, a doença se desenvolve nos grupos de linfonodos localizados na região cervical e do tórax - acima do diafragma e no mediastino, causando um inchaço indolor do tecido acometido. As células tumorais do LH são raras, correspondendo a cerca de 0,1% a 2,0% das células teciduais.



A Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu um sistema para a classificação do LH. Segundo esse sistema, a doença pode ser classificada em Linfoma de Hodgkin de linfócitos-predominantes nodulares (LHLPN) e Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC). Por sua vez, o LHC pode ser de quatro subtipos: esclerose nodular, celularidade mista, predomínio linfocitário e depleção linfocitária. Essa classificação se dá de acordo com as diferenças na avaliação histológica e no fenótipo das células tumorais.

Os tipos mais comuns de LH são os de esclerose nodular e de celularidade mista, os quais contabilizam cerca de 90% dos casos da doença. As características do LHLPN justificam uma abordagem terapêutica específica, enquanto os quatro tipos de LHC são geralmente abordados de forma idêntica.

Apesar de ser uma doença rara, o LH é uma das seis neoplasias mais comuns em adultos jovens. O LH responde por 10 a 15% dos linfomas nos países industrializados e possui uma incidência anual de aproximadamente três casos a cada 100.000 pessoas no ocidente. A doença pode acometer pessoas de qualquer faixa etária, entretanto, é mais comum entre os 15 e 40 anos de idade, atingindo mais frequentemente indivíduos com 25 a 30 anos. O LH tem uma taxa de incidência de 5 a 6 casos/100.000 indivíduos com idade em torno de 20 anos, a qual cai para menos da metade na meia-idade e volta a aumentar entre os indivíduos idosos. Dessa forma, a doença tem um grande acometimento de pessoas em idade produtiva, o que ocasiona diminuição da produtividade na idade mais ativa e um elevado número de anos de vida perdidos em adultos jovens. A incidência entre homens é levemente maior do que a incidência entre mulheres. O LHC corresponde a aproximadamente 95% dos casos de LH.

O índice de cura da doença gira em torno de 80% para os pacientes com tratamento inicial ou para os casos de recidiva. O LH está entre as neoplasias com melhor resposta ao tratamento com uso de radioterapia e de quimioterapia. Mais de 75% dos pacientes com diagnóstico recente de LH podem ser curados com quimioterapia combinada e/ou com terapia de radiação. Entretanto, 10 a 20% dos pacientes com doença em estágio inicial e até 30% dos pacientes com doença em estágio avançado experimentam recidiva.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



A sobrevida e o prognóstico dos pacientes variam de acordo com o tipo celular; o estágio do LH; a presença de sintomas sistêmicos (sintomas B); a presença de grandes massas, a qualidade do tratamento administrado, o grau de hemossedimentação e a presença de lesões extranodais. Fatores relacionados ao próprio paciente, como a idade e o sexo, também influenciam no prognóstico

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

O tratamento adotado para o LH difere de acordo com o estadiamento e o subtipo da doença.

Para o LH Clássico (LHC) refratário, como é o caso da requerente, o tratamento consiste em quimioterapia de alta dose (QTAD), seguido por transplante autólogo de células tronco (TACT). A consolidação da terapia com brentuximabe vedotina é uma opção para pacientes com determinados fatores de risco ou que foram refratários ao TACT. Terapia de resgate pode ser utilizada para reduzir a carga do tumor e mobilizar as células-tronco antes do QTAD e o TACT.

O nivolumabe é um anticorpo monoclonal humano (HuMAb) cujo alvo é o receptor PD-1. Por sua vez, PD-1 é um regulador negativo dos linfócitos T, que está envolvido no controle das respostas imunológicas dessas células. A ligação de PD-1 a PD-L1 e PD-L2, ligantes expressos nas células tumorais, inibe a proliferação dos linfócitos T e a liberação de citocinas. Portanto, ao se ligar a PD-L1, o nivolumabe impede a interação desse receptor com PD-L1 e PD-L2, potencializando as respostas das células T, incluindo as antitumorais.

Atualmente, existem poucos estudos que avaliam a eficácia do nivolumabe para o tratamento do LH. Além disso, ainda não foram realizados Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) para avaliar esse medicamento nessa condição de saúde. Os estudos realizados demonstraram eficácia e efetividade satisfatórias para o LH recidivante ou refratários aos tratamentos anteriores. No entanto, os estudos disponíveis são ensaios clínicos de fase I e II, com pequeno tamanho amostral, sem uso de comparadores e não randomizados. Os estudos do tipo coortes retrospectivas realizados também possuíam pequeno tamanho amostral e não utilizaram comparadores. Portanto, a evidência disponível sobre a efetividade do nivolumabe

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



para o tratamento de LH possui baixa a moderada qualidade. As evidências sobre a segurança também possuem baixa a moderada qualidade.

Nivolumabe é aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), desde 2014. Além das indicações de bula aprovadas no Brasil, também é aprovado nos Estados Unidos da América (EUA) para tratamento de linfoma de Hodgkin clássico (LHC) que recaiu ou progrediu após transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas e uso de brentuximabe vedotina pós-transplante.

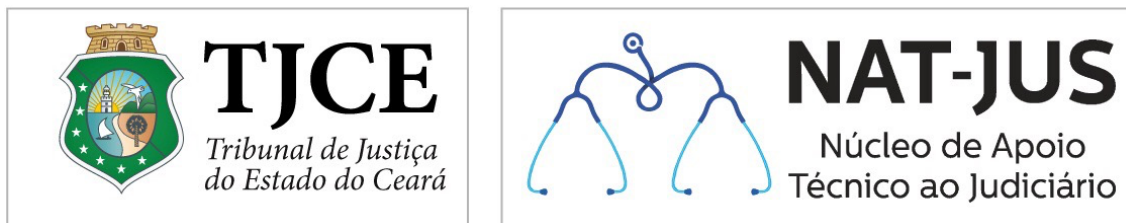
Na União Europeia, nivolumabe é aprovado pela European Medicines Agency (EMA), desde 2015. As indicações terapêuticas aprovadas incluem tratamento de LHC refratário ou com recidiva em adultos, após TATC e tratamento com brentuximabe vedotina.

5) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	OPDIVO®
Princípio ativo	Nivolumabe
Registro ANVISA	101800408
Vencimento do registro	04/2021*
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico	Não
Apresentação	Solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL - frascos de 4 mL (40 mg) e 10 mL (100 mg) de uso único.
Laboratório	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA
Indicação conforme bula	<p>Tratamento das seguintes doenças:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Linfoma de Hodgkin Clássico em recidiva ou refratário após Transplante Autólogo de Células-Tronco (TACT) seguido de tratamento com brentuximabe vedotina II. Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático) III. Tratamento Adjuvante de Melanoma IV. Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas V. Carcinoma de Células Renais Avançado VI. Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



VII. Carcinoma Urotelial

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?substancia=25853> (Acesso 16 Jan 2020)

6) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não consta até o presente momento, demanda para analisar a incorporação do nivolumabe para o tratamento do Linfoma de Hodgkin Clássico Multirefratário no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme informações obtidas no site da CONITEC (<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#N>).

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

No site da CONITEC consta informação que o documento intitulado Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin está em processo de elaboração (Última atualização: 18 de dezembro de 2019, 12h54; <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>).

Na plataforma digital e-NatJus consta Parecer Técnico-Científico (PTC) elaborado pelo Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) em novembro de 2018, intitulado “Nivolumabe para Linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário”. A seguir, trecho da recomendação do PTC: “Os estudos incluídos demonstraram eficácia e efetividade satisfatória para o tratamento do Linfoma de Hodgkin recidivante ou refratários aos tratamentos anteriores para os desfechos avaliados (Eficácia: Sobrevida global, Sobrevida livre de progressão, Taxa de resposta, Qualidade de vida; Segurança: Eventos adversos graves). Foram descritos nos estudos eventos adversos de diferentes gravidades, inclusive que levaram a interrupção e morte relacionada ao nivolumabe. Entretanto, os estudos incluídos apresentaram pequeno tamanho amostral e não incluíram comparadores, e a evidência sobre a eficácia, efetividade e segurança foi classificada como de baixa a moderada qualidade. Considerando-se a baixa certeza das evidências disponíveis e o alto custo do tratamento, existe uma recomendação fraca a favor do uso do nivolumabe para pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivante”.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento nivolumabe não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

É importante salientar que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs ou CACONs) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento.

O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 07/01/2020.



TABELA DE PREÇOS (R\$)					
NIVOLUMABE	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
OPDIVO 100 MG (BRISTOL-MYERS SQUIBB) SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	6.710,04	(*)	5.357,30	21.429,20	257.150,40
OPDIVO 40 MG (BRISTOL-MYERS SQUIBB) SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	2.684,02	(*)	2.142,92	4.285,84	51.430,08
TOTAL DO TRATAMENTO:				25.715,04	308.580,48

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

(*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

10) Sobre as perguntas formuladas

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? Qual o índice de cura? Há contraindicação para algum tipo de paciente?

Resposta: Sim, Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame. Contudo, as evidências científicas são de baixa a moderada qualidade. A cura não foi incluída como desfecho nos estudos realizados. Portanto, não há informação disponível sobre índice de cura de LH Clássico refratário. Sabe-se que a doença refratária é grave e de difícil controle e que o tratamento de resgate visa outros objetivos como aumento da sobrevida global, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida. Com relação a contraindicação, nivolumab não deve ser utilizado em crianças abaixo de 18 anos de idade e em gestantes.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



b) Esse fármaco melhora a qualidade de vida o paciente? Ou apenas prolonga-a?

Resposta: Sim, os estudos demonstraram que pacientes com LH Clássico refratário tratados com nivolumab alcançaram aumento da sobrevida global, sobrevida livre de progressão e melhora da qualidade de vida. As evidências, contudo, são de baixa a moderada qualidade.

c) Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: É importante salientar que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs ou CACONs) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento. O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

d) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: As informações contidas no parecer estão atualizadas.

e) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Resposta: O medicamento nivolumabe, cujo nome comercial é OPDIVO[®], possui registro na ANVISA sob número 101800408 com validade até abril de 2021. No momento, não existe medicamento genérico ou mesmo similar que o substitua, e não está incorporado ao SUS.

f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?

Resposta: Sim. É importante salientar que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs ou CACONs) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento. Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

g) Existem outros fármacos mais baratos mesmo não disponibilizados pelo SUS e que tenham registro na ANVISA?

Resposta: Não.

h) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Resposta: Os estudos disponíveis avaliando eficácia e segurança de nivolumab no tratamento de LH Clássico refratário são escassos e se caracterizam por terem pequeno tamanho amostral, sem uso de comparadores e não randomizados. Portanto, a evidência disponível sobre a efetividade e segurança do nivolumab para o tratamento de LH possui baixa a moderada qualidade.



i) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Resposta: O fármaco prescrito e requerido judicialmente possui eficácia e segurança no tratamento de LH Clássico refratário. As evidências científicas disponíveis são de baixa a moderada qualidade. O fármaco prescrito e requerido judicialmente poderá contribuir para o tratamento da enfermidade que acomete a requerente e poderá contribuir para a restauração de sua saúde e dignidade.

11) Referências

Bula do nivolumabe (OPDIVO®). Disponível em: <<https://www.opdivo.com>>. Acesso em 16 de janeiro de 2020.

Nivolumabe para Linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário. Parecer Técnico-Científico. Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES. Belo Horizonte, novembro de 2018. Disponível em: <<https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=c343d22e8ef379b003c25afc36599ff1e06d1c1f>>. Acesso em 16 de janeiro de 2020.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta462/chapter/4-Committee-discussion#summary-of-appraisal-committees-key-conclusions>>. Acesso em 16 de janeiro de 2020.

Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®) SMC N° (1240/17). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2051/nivolumab_opdivo_chl_final_june_2017_for_website.pdf>. Acesso em 17 de janeiro de 2020.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). PanCanadian Oncology Drug Review (pCODR). Expert Review Committee (pERC). Nivolumab for



Hodgkin Lymphoma. Disponível em:

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_cHL_fn_rec.pdf>.

Acesso em 17 de janeiro de 2020.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/24/Rename-2020-final.pdf>>. Acesso em 16 de janeiro de 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_2020_01_v2.pdf/2c8050a4-d420-4dd5-b767-eb8a2d0ad62f>. Acesso em 16 de janeiro de 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GO V_2020_01_v2.pdf/cd9d70dd-9bc9-4200-8155-e1edce4245ac>. Acesso em 16 de janeiro de 2020.

Goldkuhle M, Dimaki M, Gartlehner G, Monsef I, Dahm P, Glossmann JP, Engert A, von Tresckow B, Skoetz N. Nivolumab for adults with Hodgkin's Lymphoma (a rapid review using the software RobotReviewer). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 7. Art. No.: CD012556. DOI: 10.1002/14651858.CD012556.pub2

Bekoz, H; Karadurmus N.; Paydas S., et al. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience. *Annals of Oncology* (2017), 28:2496–2502. doi:10.1093/annonc/mdx341.

Herbaux, C., Gauthier, J., Brice, P., et al. (2017). Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Blood*, (), blood-016-11-749556. Accessed November 24, 2018. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-749556>.