



NOTA TÉCNICA Nº 40

Solicitante: Juiz Fernando Teles de Paula Lima da 8ª. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0135773 –79.2017.8.06.0001

Data: 23 de Agosto de 2017

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	01
1. Esclarecimentos sobre a patologia em questão-----	02
2. Esclarecimentos sobre o mecanismo de ação da droga NIVOLUMAB -----	04
3. Qual o tratamento disponibilizado pelo SUS para a doença que acomete o autor? -----	04
4. A substância NIVOLUMAB é aprovada pela ANVISA? -----	05
5. Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga, e qual é índice de cura, assim como existe a possibilidade de contra-indicação para algum paciente? -----	05
6. O Nivolumab funciona em pacientes PDL1-negativos? Pela documentação é possível analisar se o autor é PDL1 se enquadra nessa situação? -----	06
7. Fora o nome indicado Opdivor®, existe outra droga similar? Comparativo de preços? Aprovada pela ANVISA? Medicamento incorporado ao SUS? -----	06
8. Custo da terapia -----	06
9. Conclusões -----	07
10. Referências -----	08

NOTA TÉCNICA

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



1) Tema.

Terapia com NIVOLUMAB para o tratamento de melanoma com metástases pulmonares.

2) Esclarecimentos sobre a patologia em questão.

O melanoma maligno, simplesmente chamado de melanoma é, entre as neoplasias de pele, o de pior prognóstico. Forma-se a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo a pele seu principal sítio primário. A maioria desses tumores (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes. Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas¹.

O tumor apresenta uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática. Quando não diagnosticado e, portanto, não tratado no início, o tumor tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, com progressiva alteração de suas cores e formas originais. Mais tarde, há ulceração, sangramento ou sintomas como prurido, dor ou inflamação.

O melanoma representa 4% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide. Entretanto, apesar de ter uma incidência relativamente baixa, assume grande importância devido ao seu elevado potencial de gerar metástases e a sua letalidade. Muito mais frequente em pessoas de pele clara, afeta principalmente a faixa etária dos 30 aos 60 anos e acomete ambos os



sexos em igual proporção, sendo no homem mais comum no dorso e, na mulher, nos membros inferiores.

Importante fator de risco para o desenvolvimento de melanoma são os fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, indivíduos que apresentam pele, cabelos e olhos claros e se queimam facilmente ao invés de se bronzear. Outros fatores de risco são a presença de lesões pigmentadas, como efélides, nevos atípicos ou grande número de nevos comuns (mais de 50), exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância), uso de camas de bronzeamento e melanoma cutâneo prévio. História familiar positiva tanto para melanoma como para múltiplos nevos atípicos também é fator relevante. Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado de 60%-90% para essa neoplasia¹.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, para 2012 foram estimados 6.230 novos casos de melanoma cutâneo no Brasil, sendo 3.170 em homens e 3.060 em mulheres. O número de mortes registrado em 2008 foi de 1.311, sendo 754 homens e 557 mulheres ([http:// tabnet. datasus. gov. br/ cgi/ tabcgi. exe? sim/cnv/obt10uf.df](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.df)).

Nos últimos anos, principalmente devido à detecção precoce, houve melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma. A sobrevida média mundial estimada em 5 anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. O melanoma geralmente tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, quando diagnosticado em estágio inicial, razão por que a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.

Para pacientes que se apresentam com doença ainda localizada (não metastática) o número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para a chance de cura. Para aqueles com doença avançada, as principais variáveis de significado prognóstico são número de metástases locais e o sítio de acometimento das metástases, mas infelizmente esses casos, em sua quase totalidade, são incuráveis. As metástases



sistêmicas implicam um prognóstico reservado, com sobrevida média de 6-9 meses após o reconhecimento da disseminação metastática. A quimioterapia sistêmica, embora paliativa em alguns casos, não parece aumentar se forma expressiva a sobrevida dos pacientes. Uma outra abordagem terapêutica mais recente, a imunoterapia, tem revelado (em alguns casos) resultados menos desanimadores, com aumento significativo do tempo de sobrevida média e do tempo de doença em regressão em determinados pacientes. Apesar disso, o prognóstico da doença metastática ainda persiste reservado.

3) Esclarecimentos sobre o mecanismo de ação da droga NIVOLUMAB.

O NIVOLUMAB é um anticorpo monoclonal, uma droga produzida através de técnicas de engenharia genética. Trata-se de um tipo de proteína desenvolvida para reconhecer e se ligar a uma outra proteína alvo no organismo, designada receptor de morte celular programada 1 (PDL1), o qual pode bloquear a atividade dos linfócitos T (um tipo de glóbulo branco que faz parte do sistema imunitário). Pela fixação ao PDL1, o NIVOLUMAB previne o bloqueio das células T, ajudando assim no aumento da sua atividade antitumoral contra as células do melanoma.

4) Qual o tratamento disponibilizado pelo SUS para a doença que acomete o autor?

O SUS disponibiliza a terapia à base de quimioterápicos. Normalmente a dacarbazina é o quimioterápico de escolha. Alguns centros especializados associam a interleucina 2 e/ou interferon (IFN) à terapia padrão com a dacarbazina. Foi originalmente relatado, em estudos de fase II mais antigos que este fármaco produziria respostas objetivas em até um quarto dos pacientes; porém, em estudos mais atuais, as taxas de resposta situam-se em torno de 5%-12%. Infelizmente, a maioria das respostas, tanto ao uso de dacarbazina como do seu análogo oral, a temozolamida, é transitória, e apenas 1%-



2% dos pacientes obtêm uma resposta de longo prazo à quimioterapia.

5) A substância NIVOLUMAB é aprovada pela ANVISA?

Sim. O NIVOLUMAB tem seu uso aprovado pela ANVISA para o tratamento do melanoma metastático no Brasil.

6) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga, e qual é índice de cura, assim como existe a possibilidade de contra-indicação para algum paciente?

Sim. No estudo CheckMate 066 (NCT01721772), 418 pacientes previamente não tratados com melanomas BRAF de tipo selvagem foram aleatoriamente designados para nivolumab (3 mg / kg a cada duas semanas) ou dacarbazina (1000 mg / m² a cada três semanas). A sobrevivência global foi significativamente aumentada naqueles tratados com nivolumab (taxa de sobrevivência de um ano de 73% contra 42%, razão de chances para morte de 0,42, IC 99,8% 0,25-0,73)².

O tempo de sobrevida sem progressão da doença também aumentou com o Nivolumab (mediana de 5,1 contra 2,2 meses), assim como a taxa de resposta objetiva (40% versus 14%).

As análises exploratórias descobriram que o nivolumab mantém níveis basais de qualidade de vida relacionados à saúde proporcionando benefícios a longo prazo em comparação com a dacarbazina³.

Alguns pacientes desenvolvem efeitos colaterais importantes. Os mais graves efeitos adversos incluem pneumonite, colite, hepatite, nefrite, disfunção renal e tireoidiana. A toxicidade cutânea também é frequente. Pacientes com disfunções prévias destes órgãos devem ter avaliada a relação risco/benefício antes da instituição da terapia com NIVOLUMAB⁴.



7) O Nivolumab funciona em pacientes PDL1-negativos? Pela documentação é possível analisar se o autor é PDL1 se enquadra nessa situação?

Os estudos indicam que existe uma maior probabilidade de resposta em pacientes PDL1 positivos. Contudo, mesmo pacientes PDL1 negativos podem responder à terapia com NIVOLUMAB. Ademais, não existem testes laboratoriais de rotina disponíveis em nosso meio que identifiquem os pacientes PDL1 positivos.

8) Fora o nome indicado Opdivor®, existe outra droga similar? Comparativo de preços? Aprovada pela ANVISA? Medicamento incorporado ao SUS?

Não. Não existem drogas similares ao Opdivor® para o tratamento do melanoma metastático.

9) Custo da terapia

Valores extraídos da tabela disponibilizada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED/ANVISA, atualizada em 21/07/2017.

Tabela de preços da medicação (preço por)					
Medicamento	PF	PMC	PMVG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo médio estimado do tratamento anual
Nivolumab 40mg	R\$ 3.157,79	*	R\$ 2.548,97	R\$ 10.195,88	R\$ 122.350,56
Nivolumab 100mg	R\$ 7.894,47	*	R\$ 6.372,42	R\$ 12.744,84	R\$ 152.938,08
				R\$ 22.940,72	R\$ 275.288,64

* Não apresentou valores para o Preço Máximo ao Consumidor

PF: Preço de Fábrica

PMC: Preço Máximo ao Consumidor

PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

Tratamento

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



Dose: 150mg por infusão a cada 14 dias; sendo indicado 02 frascos de Nivolumab 100mg e 04 frascos de Nivolumab 40mg por

10) Conclusões

- O melanoma metastático é uma doença de pobre prognóstico e cuja sobrevida média é estimada em 8-9 meses.

- Não existe terapia definitiva para doença em questão neste estadio.

- O tratamento convencional à base de quimioterapia com dacarbazina não aumenta a sobrevida de pacientes acometidos pela doença neste estadio.

- Um estudo de fase III demonstrou que, em pacientes não submetidos a quimioterapia prévia (como no caso em questão), o tratamento com NIVOLUMAB aumentou a sobrevida média em um ano (73% versus 42%), podendo o benefício se estender em 20-30% dos pacientes por 5 anos ou mais, uma vez que o estudo data de 2013 e o benefício da medicação em parcela expressiva do grupo tratado com NIVOLUMAB persiste até hoje. Foi digno de nota também o aumento do tempo de não progressão da doença (mediana de 5,1 contra 2,2 meses), assim como também da taxa de resposta objetiva ao tratamento (40% versus 14%).

- Os custos com a medicação são de fato expressivos (conforme expressos na tabela acima). Há que se levar em consideração 1) a relação custo-benefício da terapia e 2) também a falta de benefícios consistentes das demais opções terapêuticas.

- Embora o tratamento possa representar benefício duradouro (com sobrevida superior a cinco anos) em um subgrupo de 20 a 30% dos pacientes tratados com Nivolumab, este subgrupo não é de fácil identificação pois, apesar de os estudos indicarem que existe uma maior probabilidade de resposta em pacientes PDL1 positivos, alguns pacientes PDL1 negativos também podem responder à terapia com Nivolumab. Ademais, não existem testes laboratoriais de rotina disponíveis em nosso meio que identifiquem os pacientes PDL1 positivos.



11) Referências

1. Cesararevalo. NATS_NT_2014_07 IPILIMUMABE NO TRATAMENTO DO MELANOMA MALIGNO METASTÁTICO. (2014).
2. Long, G. V *et al.* Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **27**, 1940–6 (2016).
3. Robert, C. *et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* **372**, 320–30 (2015).
4. Immunotherapy of advanced melanoma with immune checkpoint inhibition. Available at: https://www.uptodate.com/contents/immunotherapy-of-advanced-melanoma-with-immune-checkpoint-inhibition?source=search_result&search=melanoma+nivolumab&selectedTitle=1~150. (Acessado: 23º agosto 2017)