ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130
E-mail: nat@saude.sc.gov.br

NOTA TÉCNICA n° 180/2018

Tecnologia: nivolumabe (Opdivo®)
Autor: M.N.P
Processo n°: 0302378-69.2018.8.24.0036
Comarca/Subseção Judiciária: Jaraguá do Sul
Réu (s): Estado de Santa Catarina e Município
Processo recebido em: 13/04/2018
Nota técnica emitida em: 18/04/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Trata-se de paciente mulher, 55 anos, que segundo a médica que assiste a autora (fls. 85), *"recebeu o diagnóstico de melanoma de mama E (Cid C43), EC I, em março de 2016, ressecado em agosto de 2016. Em dezembro de 2017, recidiva volumosa em axila E iniciado Dacarbazina em janeiro de 2018 com progressão de doença em março de 2018, devido pesq de BRAF não mutado indico Nivolumabe 3 mg/Kg EV a cada 2 semanas até progressão de doença ou toxicidade".*

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

Melanoma Maligno CID10 C43

O melanoma cutâneo metastático é uma forma de neoplasia maligna de melanócitos, com característica agressiva e que atinge a pele, podendo envolver em estágio avançado também mucosas, intestino, cérebro, ossos, dentre outros locais. Aproximadamente 50% dos pacientes com diagnóstico de melanoma metastático têm idade entre 35 a 65 anos, no entanto, o melanoma pode surgir em qualquer idade. O desenvolvimento desta neoplasia 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 de supressão tumoral, ou por modificação estrutural dos cromossomos[1-2].

De acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), surgem 200.000 casos de melanoma maligno por ano, sendo a taxa de sobrevida, caso detectado no estágio inicial, de 90%, após o procedimento cirúrgico. Entretanto, os melanomas invasivos e metastáticos estão associados com mau prognóstico, e com taxa de sobrevida de apenas

16% em até 5 anos, sendo que a maioria dos pacientes o respondem ao tratamento convencional quimioterápico[2].

A resposta imune, especialmente a mediada por células, desempenha papel importante em reconhecer e diminuir o número das células tumorais. No entanto, estas células podem escapar do sistema imunológico por meio de mecanismos regulatórios. Os pontos de controle imune inativados pelas células tumorais são sinais que podem bloquear a resposta imune. Bloqueando tais sinais, os tumores podem inibir seu reconhecimento por parte do sistema imunológico. Assim, os anticorpos monoclonais (por exemplo o medicamento pleiteado, nivolumabe) são aplicados com objetivo de estimular a ativação de linfócitos T, visando o reconhecimento e indução de morte das células tumorais[2-3].

TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: nivolumabe	**Forma farmacêutica:** solução injetável
Classe terapêutica: antineoplásico	**Concentração:** 10 mg/mL
Tempo de tratamento: até progressão ou toxicidade	**Posologia:** 3 mg/Kg pela via endovenosa, a cada 2 semanas
Indicação em bula: indicado em monoterapia ou em combinação com YERVOY (ipilimumabe) para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático); indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com antiEGFR e anti-ALK antes de receber OPDIVO; indicado para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após terapia antiangiogênica prévia[4].	
Registros: (X) ANVISA[5] (X) FDA[6] (X) EMA[7] (X) CANADÁ[8] (X) REINO UNIDO[9] (X) AUSTRÁLIA[10]	
Avaliação pela CONITEC: (X) NÃO AVALIADO ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL	
Cuidados no armazenamento: ( ) Não (x) Sim, qual? O medicamento deve ser armazenado sob refrigeração entre 2ºC e 8ºC sob proteção da luz. Não congelar nem agitar. Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento deve ser infundido ou diluído e infundido imediatamente. A administração da infusão deve ser concluída dentro de 24 horas da sua preparação. Caso não seja utilizada imediatamente, a solução pode ser armazenada sob condições de refrigeração entre 2ºC e 8ºC e protegida da luz por até 24 horas.	
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?	

Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:
Possui investida judicial?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.
Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento[4] e laudo médico (fls. 85).

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Antes do início do uso de imunoterapia em melanoma, entre os pacientes com melanoma metastático, o tempo mediano de sobrevida estimado era em torno de oito meses; menos de 10% dos pacientes sobreviviam cinco anos desde o diagnóstico[11-12].

A quimioterapia tem-se demonstrado inefetiva no aumento da sobrevida global desses pacientes. A dacarbazina é o quimioterápico mais amplamente utilizado no tratamento de melanoma metastático e é o medicamento citado como de escolha na Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. 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 atuais, as taxas de resposta situam-se em torno de 5%-12%. Infelizmente, a maioria das respostas, é transitória, e apenas 1%-2% dos pacientes obtêm uma resposta de longo prazo à quimioterapia[13].

Os dados disponíveis sobre a terapia anti-PD-1 sugerem que a monoterapia com algum medicamento anti-PD-1 pode produzir respostas duráveis em aproximadamente 20 a 30% dos pacientes e aumento da sobrevida global. Dados de sobrevida de estudos fase III sugerem que até 50% dos pacientes que recebem nivolumabe ou pembrolizumabe estarão vivos em 3 anos, o que é muito superior aos 1 a 2% obtidos com a dacarbazina[14-19].

Nivolumabe superou dacarbazina em pacientes sem mutação de BRAF, resultando em significativo aumento de SG (HR=0,42; p<0,001)[20].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a patologia que acomete a autora, qual seja melanoma maligno metastático; considerando as plataformas de Saúde Baseada em Evidências que o Núcleo utiliza, os estudos demonstram que com o uso de alguma terapia anti-PD1 (que é o caso do nivolumabe solicitado) até 50% dos pacientes com melanoma metastático podem estar vivos em três anos. Sendo assim, o nivolumabe constitui uma opção terapêutica pertinente para o tratamento da autora.

REFERÊNCIAS

1. Procolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Melanona Maligno Cutâneo. Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf. Acesso em: 17/04/2018.
2. Rossi, M.A. Dynamed.Disponível em: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115302/Melanoma#Related-Summaries. Acesso em 17/04/2018.
3. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al; Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. Mayo Clin Proc. 2007 Mar;82(3):364-80.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1400632018&pIdAnexo=10471868. Acesso em: 17/04/2018.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?substancia=25853. Acesso em: 17/04/2018.
6. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://google2.fda.gov/search?q=nivolumab&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=*. Acesso em: 17/04/2018.
7. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=nivolumab&btnG=Search&mid=. Acesso em: 17/04/2018.
8. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://recherche-search.gc.ca/rGs/s_r?cdn=canada&st=s&num=10&langs=eng&st1rt=0&s5bm3ts21rch=x&q=nivolumab&wb-srch-sub=#wb-land. Acesso em: 17/04/2018.
9. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/6888. Acesso em: 17/04/2018.
10. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: https://search.tga.gov.au/s/search.html?collection=tga-websites-web&query=nivolumab&op=Search. Acesso em: 17/04/2018.
11-Balch CM et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 27(36):6199-206, 2009.
12. Lens MB, Eisen TG. Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma. Expert Opin Pharmacother. 4 (12): 2205- 11, 2003.
13. Ministério da Saúde. Portaria 357 de 13 de abril de 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html. Acesso em: 17/04/2018.
14. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009;27(36):6199-206. In: Lens MB, Eisen TG. Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma. Expert Opin Pharmacother.; 4(12): 2205- 11, 2003.
15. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. JAMA ; 315:1600, 2016.
16. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. J Clin Oncol; 34:4102, 2016.
17. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol; 16:908, 2015.
18.Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma. Abstract 11070, presented at the European Society for Medical Oncology meeting, 2016 .
19. Robert C, Long GV, Schachter J, et al. Long-term outcomes in patients with ipilimumab-naïve advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE–006 study who completed pembrolizumab treatment (abstract 9504). American Society of Clinical Oncology annual meeting, 2017.
20. Robert C et al. N Engl J Med 372:320, 2015.