

Data: 19/07/2016

NT – 32/2016

Solicitante: Des. Estevão Lucchesi

Número do processo: 1.0000.16.051623-3/001

Autor: E.A.G.

Réu: UNIMED BH

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TEMA: Nivolumabe para carcinoma escamocelular

Sumário

1.Demanda	2
2.Contexto	3
3.Pergunta estruturada	3
4. Descrição da tecnologia solicitada ²	4
5. Revisão da literatura.....	5
6. Disponibilidade na ANS/SUS.....	7
7. Recomendação	7
Referências	8

1.Demanda

Prezados,

Boa tarde!

Sirvo do presente para requerer nota técnica sobre a indicação dos medicamentos NIVOLUMABE, para tratamento de paciente do sexo Masculino, diagnosticado com CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE OROFARINGE.

Cuida-se de ação ordinária (1.0000.16.051623-3/001) no qual o autor E.A.G. requer que a UNIMED BELO HORIZONTE COOPERATIVA DE TRABALHO MEDICO arque com o custo integral de todas as despesas relativas aos procedimentos médicos para tratamento do Autor, inclusive aqueles relacionados ao fornecimento do medicamento NIVOLUMABE, na dosagem prescrita pelo médico.

Como se trata de pedido para concessão de liminar, solicito, se possível, urgência no envio da nota técnica requerida.

OBS. RELATÓRIO MÉDICO EM ANEXO.

Permaneço a disposição para eventuais esclarecimentos.

Victor Hugo Padilha

Assistente Judiciário

- Des. Estevão Lucchesi.

Relatório Médico

RELATÓRIO MÉDICO

O PACIENTE [REDACTED] 71 ANOS É PORTADOR DE CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE OROFARINGE, INICIALMENTE T4N3M0, INOPERÁVEL. FOI SUBMETIDO A QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO COM DOCETAXEL, CISPLATINA E FLUOROURACIL DE 10/08/15 A 29/09/15. EM SEGUIDA, TRATADO COM CISPLATINA E RADIOTERAPIA CONCOMITANTES, COM TÉRMINO EM 05/01/16.

LOGO NO PRIMEIRO EXAME DE SEGUIMENTO, APRESENTOU PET-SCAN COM NODULO PULMONAR E LINFONODOMEGALIA CERVICAL VOLUMOSA BILATERAL. NOVAMENTE, TRATA-SE DE RECIDIVA INOPERÁVEL. INICIAMOS QUIMIOTERAPIA PALIATIVA DE 1ª LINHA COM CARBOPLATINA, PACLITAXEL E CETUXIMABE, ENTRETANTO, ESTAMOS OBSERVANDO APENAS RESPOSTA MODESTA QUE, NÃO SE SABE ATÉ QUANDO SERÁ SUSTENTADA.

EXISTE APROVAÇÃO PELO FDA, NO ESTADOS UNIDOS, PARA USO DE NIVOLUMABE NA DOSE DE 3 MG/KG (DOSE TOTAL DE 180 MG) A CADA 2 SEMANAS ATÉ QUE A DOENÇA PROGRIDA, OU QUE SURJAM EFEITOS COLATERAIS INTOLERÁVEIS. OU SEJA, O MEDICAMENTO DEVE SER ADMINISTRADO POR VIA ENDOVENOSA, A CADA 2 SEMANAS, PELO TEMPO EM QUE O PACIENTE ESTIVER RESPONDENDO.

RESSALTO QUE NÃO EXISTEM OUTROS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS, NEM PELO SUS, NEM PELA REDE DE CONVÊNIOS, COM O POTENCIAL DE AUMENTAR SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA NO PERFIL DO PACIENTE EM QUESTÃO ASSIM COMO O NIVOLUMABE.

NIVOLUMABE FAZ PARTE DE UMA CLASSE DE AGENTES BIOLÓGICOS ÍMPAR, CAPAZ DE PROPORCIONAR MAIOR TEMPO DE VIDA A PORTADORES DE MELANOMA, CÂNCER DE PULMÃO (INDICAÇÕES JÁ RECONHECIDAS PELA ANVISA) E, PELOS ESTUDOS MAIS RECENTES, EM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.

DESSA FORMA, TENDO EM VISTA QUE A TERAPIA EM QUESTÃO JÁ ENCONTRA-SE EFETIVAMENTE APROVADA PARA USO NOS ESTADOS UNIDOS, COM O OBJETIVO DE PROPORCIONAR MAIOR SOBREVIDA, TEMPO LIVRE DE PROGRESSÃO E QUALIDADE DE VIDA AO PACIENTE, SOLICITO APROVAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE NIVOLUMABE NA DOSE TOTAL DE 180 MG A CADA 2 SEMANAS, POR TEMPO INDETERMINADO.

À DISPOSIÇÃO PARA EVENTUAIS NECESSIDADES



2.Contexto

SOBRE A DOENÇA¹

O câncer de cabeça e pescoço ocupa a quinta posição na lista das neoplasias mais frequentes, com uma incidência mundial estimada de 780.000 novos casos por ano. Estão incluídos nesse grupo as neoplasias da cavidade oral, faringe, laringe e glândulas. A ocorrência aproximada é de 40% na cavidade oral, 15% na faringe e 25% na laringe, sendo o restante nos outros locais.

São mais frequentes no sexo masculino, ocupando a sétima posição entre as neoplasias mais frequentes no Brasil.

O principal fator etiológico é o consumo combinado de tabaco e álcool.

3.Pergunta estruturada

Paciente: portador de carcinoma escamocelular de orofaringe, metastático, em quimioterapia paliativa com carboplatina, paclitaxel e cetuximabe

Intervenção: nivolumabe

Comparação: outros agentes quimioterápicos

Desfecho: aumento da sobrevida global, melhor qualidade de vida, menos eventos adversos.

4. Descrição da tecnologia solicitada²

Nivolumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2.

Opdivo[®] foi aprovado, no Brasil pela ANVISA, para as seguintes indicações terapêuticas:

- Em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático).
- Para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas células localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti-EGFR e anti-ALK antes de receber Opdivo[®].

A ANVISA concedeu registro ao medicamento Opdivo[®] (nivolumabe) recentemente, em 04/04/2016. NÃO ESTÁ APROVADO PARA O TRATAMENTO DO CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO.

Nos Estados Unidos da América está aprovado, além do melanoma e NSCLC, para carcinoma de células renais e para Linfoma de Hodgkin clássico. NÃO HÁ APROVAÇÃO NO FDA PARA CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO até o presente momento. Na Europa, também não há aprovação para essa indicação.³

O nivolumabe é medicação com toxicidade não desprezível e potenciais eventos adversos graves e fatais. Pode levar a reações autoimunes diversas: pneumonite grave ou doença pulmonar intersticial, incluindo casos fatais, colite ou diarreia grave, hepatite grave, nefrite grave e disfunção renal, endocrinopatias graves (hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, diabetes mellitus, cetoacidose diabética), erupção cutânea grave, entre outras. Também pode causar imunossupressão com consequentes infecções.²

5. Revisão da literatura

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
<i>uptodate</i>	nivolumab	2	1
Dynamed	nivolumab	1	0
PubMed	"nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[All Fields]) AND ("head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "head and neck neoplasms"[All Fields] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "head and neck cancer"[All Fields])	19	2
<i>National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido (NICE)</i>	nivolumab	4	1
<i>Conitec</i>	nivolumabe	0	0

O prognóstico de pacientes com doença carcinoma escamocelular de cabeça e pescoço recorrente ou metastático é reservado. A mediana de sobrevida global varia de seis a nove meses na maioria dos estudos. Na segunda linha de tratamento paliativo, têm sido utilizados agentes quimioterápicos, anticorpos monoclonais e pequenas moléculas alvo específicas, mas nenhum

desses tratamentos demonstrou aumentar a sobrevida e/ou melhorar a qualidade de vida dos pacientes.⁴

Ainda não foi publicado nenhum estudo fase III (estudo de melhor qualidade, comparativo) avaliando o uso do nivolumabe no tratamento de pacientes com carcinoma escamocelular de orofaringe. Está em andamento um estudo, financiado pelo fabricante do nivolumabe (Bristol-Myers Squibb), intitulado “Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Head and Neck Carcinoma (CheckMate 141)” que tem como data final para coleta de dados o mês de outubro de 2016.⁵ Trata-se de estudo aberto, randomizado, com objetivo de avaliar a eficácia do nivolumabe (3 mg/kg a cada duas semanas) em relação a outros tratamentos escolhidos pelo investigadores (metotrexato, docetaxel ou cetuximabe) no tratamento de pacientes com carcinoma escamoso de cabeça e pescoço, refratários ao tratamento com platina. O desfecho primário planejado para o estudo foi sobrevida global. Os pacientes tiveram como critério de inclusão no estudo (a fase de recrutamento já foi encerrada): idade ≥ 18 anos, uma boa condição clínica (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 1), carcinoma escamocelular de cabeça e pescoço metastático confirmado por histologia, estagio III/IV não passível de terapia curativa (cirurgia ou radioterapia com ou sem quimioterapia) e progressão ou recorrência do tumor dentro de seis meses após a última dose de terapia adjuvante com platina na adjuvância, na neoadjuvância ou palição, doença mensurável para avaliação pelo *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1)*. Os critérios de exclusão foram: metástases cerebrais, carcinoma da nasofaringe ou de sítio desconhecido, da glândula salival ou de histologia não escamosa, e pessoas com doença autoimune.⁵

Os resultados desse trabalho ainda não foram publicados por nenhuma revista médica. Foi apresentada análise interina dos resultados em reunião da Associação Americana para pesquisa do Câncer (AACR Annual Meeting 2016) em abril de 2016 que mostrou mediana de sobrevida global de 7,5 meses no grupo que recebeu o nivolumabe versus de 5, 1 meses no grupo que recebeu outros tratamentos. Não foram encontradas informações sobre a toxicidade da droga nesse estudo.⁶

A NICE está realizando um parecer avaliando o uso do nivolumabe em carcinoma escamocelular de cabeça e pescoço metastático com previsão para conclusão em maio de 2017.⁷

6. Disponibilidade na ANS/SUS

O Rol da ANS não contempla nivolumabe.

Nivolumabe não está disponível no SUS.

Não há parecer da CONITEC sobre nivolumabe em carcinoma escamocelular de cabeça e pescoço.

7. Recomendação

Estudos avaliando a utilização do nivolumabe em carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço ainda estão em andamento e deverá ser aguardada a publicação dos resultados antes de recomendá-lo.

O medicamento não tem indicação de bula para carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

O medicamento não tem aprovação no Brasil, nos Estados Unidos ou na Europa para o uso em pacientes com carcinoma escamocelular da orofaringe.

O tratamento é considerado experimental e, até o momento, por falta de estudos comparativos, não se pode afirmar que seja capaz de proporcionar qualquer ganho em tempo de sobrevida.

Referências

1. Colombo J. RP. Alterações genéticas em cancer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerol.* 2009;55(2):165-174.
2. Opdiva Bula. ANVISA. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp. Published 2016.
3. FDA. Nivolumab approval. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a614056.html>. Published 2016.
4. Brockstein BE, Vokes EE. Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer. *UpToDate.* 2016.
5. Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Head and Neck Carcinoma (CheckMate 141). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02105636.
6. Nivolumab Doubles Survival for Patients with HNSCC. Cancer discovery. doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2016-049.
7. NICE. Nivolumab for treating recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy [ID971]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10080>. Published 2017.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al