

**NOTA TÉCNICA 3743****IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO:**

**CÂMARA/VARA:** 2ª vara cível

**COMARCA:** São Lourenço

**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**IDADE:** 70 anos/ 64 anos (nos documentos enviados estão descritos)

**PEDIDO DA AÇÃO:** NIVOLUMABE 480 mg, mediante uso de 02 (duas) ampolas de 40 mg e 04 de 100 mg, de forma contínua, a cada 04 (quatro) semanas.

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C34 neoplasia de pulmão metastático

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** A finalidade do tratamento com o medicamento é justamente o de ganho de sobrevida livre de progressão da doença, de forma a poder buscar se submeter a um transplante de medula óssea.

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG-51546

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0003743

**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

A questão posta deverá tratar acerca da viabilidade do tratamento, se o medicamento encontra-se registrado na ANVISA e se o mesmo pertence a lista dos fármacos fornecidos pelo SUS

**III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

**Carcinoma de pulmão:** O câncer de pulmão é o terceiro tipo mais comum de neoplasia maligna em homens e mulheres no Brasil, sendo, em homens, o primeiro em todo o mundo desde 1985, tanto em incidência quanto em mortalidade, e o segundo em mulheres, neste caso só perdendo para o câncer de mama. Cerca de 13% de todos os casos novos

de câncer são de pulmão. O tabagismo e a exposição passiva ao tabaco são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão. Em cerca de 85% dos casos diagnosticados, o câncer de pulmão está associado ao consumo de derivados de tabaco. Geralmente, os sintomas do câncer de pulmão aparecem apenas quando a doença já está avançada. Por isso, a minoria dos casos é diagnosticada em fase inicial. Os tipos de câncer de pulmão são divididos de acordo com o tipo de células presentes no tumor (aspecto histopatológico), e cada tipo de câncer se desenvolve e tem tratamento diferente. Os dois principais são o câncer de células não pequenas, que é o mais comum (80-85% dos casos), e o câncer de células pequenas (10-15% dos casos). O câncer de pulmão de não pequenas células dependendo da célula da qual se originou está dividido em três subtipos adenocarcinoma, carcinoma espinocelular e o carcinoma de grandes células (indiferenciado). Cerca de 30% dos tumores apresentarão alterações específicas em seu material genético chamadas de mutações patogênicas. As mais comuns são mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (gene EGFR) que ocorrem em cerca de 15% dos pacientes.

**Sobre o tratamento habitual:** A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente. Doença localizada é aquela confinada ao hemitórax de origem, mediastino e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais, passíveis de tratamento por um mesmo campo de irradiação. A presença de derrame pleural ipsilateral enseja prognóstico intermediário entre casos de doença localizada e doença extensa. Doença extensa é aquela disseminada além da fossa supraclavicular ipsilateral, incluindo-se os casos de metástases à distância Estadio IV ou doença avançada é aquela disseminada além da fossa supraclavicular ipsilateral, incluindo-se os casos de metástases à distância. **Uma vez detectadas metástases, a doença é incurável e o tratamento com quimioterapia está associado a sobrevida de cer-**

**ca de 9 meses.** A quimioterapia padrão para o tratamento da doença é a associação de cisplatina (ou carboplatina) com um segundo agente anti-neoplásico. Porém a resposta a determinado quimioterápico depende principalmente do perfil molecular do tumor e do tipo histológico. Pacientes com carcinoma pulmonar do tipo escamoso mostraram melhor resposta a combinação de cisplatina com docetaxel ou gencitabina. Já os adenocarcinomas, responderam melhor a combinação de cisplatina com pemetrexede. Para doença avançada, em serviços onde é possível realizar o teste genético, antes de se iniciar o tratamento, o tumor é testado para as mutações patogênicas, como os genes EGFR, ALK, ROS1 ou BRAF. Se um desses genes está mutado nas células cancerígenas, o primeiro tratamento pode ser direcionado para a mutação específica (terapia alvo). Exemplos de medicamentos imunoterápicos que podem ser usados como primeiro tratamento em doenças avançadas de acordo com as mutações: Alteração do gene ALK: crizotinibe, ceritinibe ou o alectinibe, Alterações no gene EGFR: os medicamentos anti-EGFR como erlotinibe, gefitinibe, afatinibe, dacomitinibe ou osimertinibe, Alterações no gene ROS1: pode ser utilizado um inibidor de ALK, como o crizotinibe, Alteração no gene BRAF: pode ser usada uma combinação das terapias alvo dabrafenibe e trametinibe. As células tumorais também podem ser testadas para a proteína PDL1. Os tumores com níveis mais elevados de PD-L1 são mais propensos a responder a determinados medicamentos imunoterápicos, portanto o tratamento com pembrolizumabe ou atezolizumabe podem ser opções como primeiro tratamento associados a quimioterapia. Quando a doença progride durante o tratamento quimioterápico ou durante a fase de manutenção, os pacientes podem se beneficiar com uma terapia sistêmica adicional direcionada a pacientes com metástases localizadas. Normalmente, opta-se por uma quimioterapia com agente único, normalmente sem incorporação de imunoterapia no tratamento de linha subsequente para pacientes que receberam imunoterapia como primeira linha. A seleção do quimioterápico subsequente dependerá da histologia e do tratamento prévio. Segundo as diretrizes brasileiras da Soci-

idade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) para câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) não escamoso, metastático e com perfil genético molecular não mutado ou desconhecido, a terapia de primeira linha em bom status funcional e (ECOG 0-1) e <70 anos:

- 1a Linha: quimioterapia baseada em platina em combinação com outro agente citotóxico por não mais que 6 ciclos, podendo ser: a) Cisplatina associada a: Pemetrexede (NE1 GRA); Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> (se cisplatina) ou 200 mg/m<sup>2</sup> (se carboplatina) a cada 21 dias. (NE1 GRA); Gencitabina (NE1 GRA) ou Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias. (NE1 GRA); Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> (NE1 GRA) b) Bevacizumabe 7,5 mg/kg ou 15mg/Kg em adição ao esquema inicial (pemetrexede ou paclitaxel) pode ser considerado. (NE1 GRA) Em relação ao tratamento de manutenção, as seguintes drogas estão indicadas quando após 4-6 ciclos de quimioterapia em pacientes que apresentaram como resposta doença estável, resposta parcial ou resposta completa. A manutenção pode acontecer com a continuação de um agente utilizado no tratamento de primeira linha ou com um agente diferente dos utilizados na terapêutica inicial (switch). Os medicamentos indicados seriam: - Pemetrexede 500 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias. (NE1 GRB) - Bevacizumabe 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg a cada 21 dias. (NE1 GRB) - Pemetrexede 500 mg/m<sup>2</sup> + bevacizumabe 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg a cada 21 dias. (NE2 GRA) - Erlotinibe 150mg VO 1x/dia. (NE2 GRB) - Gencitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8 a cada 21 dias. (NE2 GRB)

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias por no máximo 6 ciclos. (NE2 GRB) Terapias subsequentes: Para pacientes que apresentam progressão de doença em vigência ou após o esquema quimioterápico de primeira linha, os seguintes agentes são considerados como tratamento de segunda linha: - Nivolumabe 3 mg/kg IV a cada 2 semanas. (NE1 GRA) - Pembrolizumabe 2 mg/kg IV a cada 3 semanas. (NE1 GRA) - Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias. (NE2 GRB) - Paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> D1, D8, D15 + bevacizumabe 10 mg/kg D1, D15 a cada 28 dias. (NE2 GRB) - Pemetrexede 500 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias. (NE2 GRB) - Erlotinibe 150 mg VO 1x/dia

ou ge tinibe 250 mg VO 1 x/dia. (NE2 GRB) A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, através das diretrizes de 2020 para tratamento de câncer de pulmão avançado, indica o nivolumabe a partir da 2º linha de tratamento, quer seja na dose quinzenal, quer seja na dose mensal, respectivamente com Nível de Evidência / Grau de Recomendação IA e IIB. Segundo o Guideline NICE do Reino Unido, por exemplo, sugerem o tratamento de CPNPC do tipo escamoso cujos tumores expressem PD-L1 abaixo de 50%, para tratamento inicial, optar por gencitabina ou vinorelbina e cisplatina ou carboplatina. Caso ocorra progressão após quimioterapia de primeira linha, sugerem o uso de imunoterapia com atezolimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe ou docetaxel como monoterapia. 3.3. Sobre o Nivolumabe: Nivolumabe (Opdivo®) é um anticorpo monoclonal humano antiPDL1 que tem sua indicação aprovada pela Anvisa desde 2016 para tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. 3.4. Algumas evidências disponíveis até o momento:

Para pacientes que progridem à doença em vigência ou após o tratamento quimioterápico de primeira linha, a quimioterapia citotóxica foi considerada por muitos anos a única escolha possível nesse cenário. O benefício em qualidade de vida e sobrevida em relação a tratamento clínico exclusivo em pacientes com performance status adequado já era bem estabelecido e a escolha do agente ideal era definida a partir do esquema quimioterápico usado na primeira linha. Entretanto, alguns estudos recentes com imunoterapia trouxeram avanços importantes no tratamento do CPNPC após progressão à primeira linha, e tornaram esses os agentes preferenciais nesse cenário. A segurança e a eficácia de 3mg/kg de nivolumabe como agente único para o tratamento de câncer de pulmão não escamoso avançado ou metastático foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-057). O estudo incluiu paciente (18 anos ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou

após um regime anterior de quimioterapia dupla à base de platina, que pode ter incluído terapia de manutenção. Uma linha adicional de terapia com inibidor da tirosina quinase era permitida para pacientes com mutação conhecida do EGFR ou translocação conhecida do ALK. Um total de 582 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 3mg/kg nivolumabe a cada 2 semanas (n=292) administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas (n=290). O desfecho primário do estudo foi sobrevida global (SG). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (ORR) avaliadas pelo investigador. O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global dos pacientes randomizados para nivolumabe em comparação com docetaxel na análise interina predefinida, quando 413 eventos foram observados (93% do número planejado de eventos para a análise final). Outro estudo que embasa a utilização de imunoterapia é Checkmate057, que mostrou ganho de sobrevida global significativo com o uso de nivolumabe comparado a docetaxel em pacientes com histologia não escamosa (12,2 versus 9,4 meses; HR 0,73; IC 95% 0,59-0,89; p=0,002). Foram apresentados na 20<sup>a</sup> Conferência Mundial de Câncer de Pulmão (WCLC) em 2019, dados de sobrevida após seguimento de cinco anos, representando o maior follow-up na imunoterapia para este conjunto de doenças. Baseados nos resultados de eficácia e segurança de dois estudos de fase III, Checkmate-017 e checkmate-057, em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC), os dados apresentados mostram que, mesmo após cinco anos, pacientes que receberam o nivolumabe em segunda linha continuam a se beneficiar do tratamento, com maior número de pacientes vivos (13,4% em 5 anos) comparado ao docetaxel (2,6%), ganho observado em todos os subgrupos dos estudos. Outra vantagem observada no uso do nivolumabe em comparação ao docetaxel foi a continuidade da resposta objetiva, que se manteve em 32,2% dos pacientes após o intervalo de cinco anos, comparados a 0% para o docetaxel. O menor surgimento de resistência

ao tratamento acarretou em uma duração de resposta mediana de 19,9 meses, comparados a 5,6 meses para o docetaxel. Ambos os estudos checkmate encontraram perfis de toxicidade consistentes com o que já se havia descrito para o nivolumabe, sem o registro de novos eventos adversos. O nivolumabe ofereceu vantagens em relação ao docetaxel em todos os subgrupos, incluindo pacientes com metástases adrenais e hepáticas, lactato desidrogenase acima do limite superior de normalidade, pacientes com ou sem uso de inibidores de bomba de próton e pacientes com expressão de PD-L1 de pelo menos 1%. No caso da expressão de PD-L1, mesmo aqueles que não expressavam o marcador responderam ao tratamento, com uma resposta próxima à dos pacientes PD-L1 positivo. Mesmo os pacientes que, por algum motivo, interromperam o tratamento com o nivolumabe, seguem sem progressão da doença, mesmo sem utilizar nenhum outro tratamento. O imunoterápico se mostrou mais eficaz do que a quimioterapia em todos os grupos, e vale lembrar que esses são os dados de mais longo prazo que nós temos sobre pacientes recebendo imunoterapia anti-PD-L1 no contexto de segunda linha de tratamento. Em caso de indisponibilidade dos agentes imunoterápicos, outras drogas disponíveis são docetaxel, pemetrexede ou erlotinibe

**RECOMENDAÇÕES DA CONITEC** : A CONITEC não avaliou a medicação Nivolumabe para o tratamento de Câncer de Pulmão. Segundo o Protocolo de Diretrizes Diagnósticas e Terapêutica do Câncer de Pulmão, publicado por meio da Portaria MS/SAS no. 957, de 26 de setembro de 2014, não prevê o nivolumabe como alternativa de tratamento da doença, entretanto pondera que “a quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha seja realizada apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod. Inexiste evidência científica de que o tratamento antineoplásico paliativo de 2ª ou 3ª linha seja seguro ou eficaz para doentes com capacidade funcional comprometida (nível igual ou maior que 2 na escala de Zubrod.”

## **RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS INTERNACIONAIS : O**

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, recomenda o uso do nivolumabe como opção para tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático dentro do Cancer Drugs Fund. Esse fundo é resultado de uma parceria com as empresas farmacêuticas para gerenciar as incertezas sobre a eficácia de novos tratamentos de câncer. Fazem parte desse fundo, medicamentos que não foram considerados custo-efetivos para serem incluídos no rol de medicamentos subsidiados pelo National Health Service (NHS), o sistema público de saúde inglês. Os contribuintes do fundo têm acesso aos medicamentos a um menor custo, ao passo que as empresas farmacêuticas se dispõem a definir o preço de seus produtos de forma responsável, para que possam acessar uma rota mais rápida para obter evidências científicas, a fim de subsidiar o financiamento para os novos medicamentos pelo NHS. Já a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do sistema de saúde canadense, recomenda o reembolso do nivolumabe para tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células avançado ou metastático com progressão da doença após tratamento quimioterápico citotóxico e com boa performance funcional, condicionado a uma relação de custo-efetividade em níveis aceitáveis. O comitê fez essa recomendação pois estava convencido dos benefícios clínicos do medicamento quanto a aumento de sobrevida e taxa de resposta objetiva, com toxicidade aceitável e melhor qualidade de vida em relação ao docetaxel. Entretanto, o alto custo do medicamento, atrelado à alta incidência da doença e à incerteza quanto a duração do tratamento, impediu, em razão da custo-efetividade, uma recomendação incondicional.

### **IV – CONCLUSÃO**

- ✓ Trata-se de um paciente de 66 anos/70 anos de idade, com diagnóstico de neoplasia maligna de pulmão metastático com progressão inequívoca da doença;

- ✓ Ainda não consta avaliação pela CONITEC quanto ao emprego do nivolumabe no tratamento do câncer de pulmão avançado ou metastático;
- ✓ As agências internacionais NICE e CADTH, que reconhecem os benefícios clínicos do emprego do nivolumabe no tratamento do câncer de pulmão avançado ou metastático, entretanto, condicionam o acesso a esse medicamento, via sistema público de saúde, a uma redução dos seus custos
- ✓ O alto custo do tratamento e a incerteza de custoefetividade, aumento da expectativa ação da sobrevida média de 9,2 meses versus 6 meses com uso da medicação pleiteada inviabilizam a indicação do medicamento pleiteado

## **V-REFERÊNCIAS**

Nota Técnica TJDF

1. Diretrizes de tratamento de câncer de pulmão não-pequenas células da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2020.
2. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018 Jun 14;378(24):2288– 301.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous NonSmall-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22; 373(17):1627– 39.
4. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão, Ministério da Saúde 2014.
5. Brasil. Comissão Nacional de Incorporações de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. Dezembro/2019.

6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Nivolumab (Opdivo) Non-Small Cell Lung Cancer – pERC Final Recommendation. Jun 2016.

7. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for previously treated squamous non-small-cell lung cancer. Nov 2017.

**V – DATA**: 08/11/2023

NATJUS TJMG