Nota Técnica 65571

Data de conclusão: 21/02/2022 16:00:29

Paciente

Idade: 56 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Taquara/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 65571

CID: C76.0 - Neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço

Diagnóstico: Neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo de exame anatomopatológico evidenciando metástase de carcinoma epidermóide pouco diferenciado em tecido conjuntivo, muscular estriado e glandular salivar; e laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: NIVOLUMABE

Via de administração: IV

Posologia: nivolumabe, na dose de 240mg a cada 14 dias, a ser aplicada de forma intravenosa por tempo indeterminado

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia padrão, conforme disponibilidade do local de atendimento, e cuidados de suporte exclusivo.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: NIVOLUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: NIVOLUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: NIVOLUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O nivolumabe, assim como o pembrolizumabe, é um anticorpo monoclonal. Anticorpo monoclonal é um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (chamada antígeno), que se encontra em determinadas células do organismo. O nivolumabe bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral. Por esse motivo, tanto nivolumabe quanto pembrolizumabe são denominados medicamentos anti PDL-1.
Ferris e colaboradores (2016) realizaram ensaio clínico randomizado, de fase 3 e aberto, denominado CheckMate 141, para avaliar a eficácia e segurança do nivolumabe no tratamento de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (7). Foram incluídos 361 participantes com diagnóstico de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, em estágio avançado e refratário à quimioterapia baseada em platina, como ocorrido com o caso em tela. Apenas participantes com boa reserva funcional foram incluídos (ECOG 0-1). Os participantes foram randomizados (2:1) em dois grupos: nivolumabe na dose de 3mg por quilo a cada duas semanas e quimioterapia padrão com metotrexato, docetaxel ou cetuximabe, conforme preferência do prescritor. O desfecho primário foi sobrevida global. O nivolumabe prolongou a sobrevida global (7,5 meses vs. 5,1 meses; razão de risco para óbito de 0,70 com intervalo de confiança de 97,73% de 0,51 a 0,96; P=0,01); contudo, não se verificou impacto na sobrevida livre de progressão de doença (2,0 meses vs. 2,3 meses; razão de risco para progressão da doença ou morte de 0,89 com IC95% de 0,70 a 1,13; P=0,32). Ademais, o nivolumabe foi associado à menor incidência de eventos adversos graves quando comparado à quimioterapia padrão (13,1% vs. 35,1%). Dessa forma, os pacientes tratados com nivolumabe exibiram funcionamento físico e social superior aos demais. Em estudo de seguimento subsequente, Harrington e colaboradores (2017) divulgaram que, dentre os participantes do CheckMate 141, aqueles tratados com nivolumabe exibiram ganho em qualidade de vida com menor deterioração ao longo de seis semanas (avaliado entre as semanas nove e 15 de tratamento) (8). Depois de dois anos de seguimento, nivolumabe mostrou-se eficaz em longo prazo no que tange sobrevida global em 24 meses (16,0% vs. 6,0%) (9). O ganho em sobrevida global mostrou-se consistente em outro ensaio clínico randomizado, aberto, envolvendo 34 pacientes de origem asiática (10).
Em 2019, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou, entre as indicações do medicamento pembrolizumabe (fármaco de mecanismo de ação semelhante ao nivolumabe) o uso como primeira linha de tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, em pacientes com doença recidivada ou metastática com base no estudo KEYNOTE-048. O estudo KEYNOTE-048 é um ensaio clínico randomizado, aberto, internacional e multicêntrico, de fase 3 que avaliou a eficácia e segurança do tratamento com pembrolizumabe para pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas da cabeça ou pescoço recorrente ou metastático (11). Os 882 participantes foram alocados em três grupos (1:1:1): pembrolizumabe em monoterapia (200 mg, por via intravenosa, a cada três semanas), pembrolizumabe associado à platina e 5-fluorouracil (quimioterapia padrão), e cetuximabe associado à platina e 5 -fluorouracil (quimioterapia padrão). Foram incluídos

exclusivamente participantes com boa reserva funcional (ECOG 0-1). Os participantes que apresentaram progressão da doença, nos seis meses anteriores, em vigência de quimioterapia foram excluídos do estudo. Os desfechos primários foram a sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Depois de cerca de 13 meses de seguimento, 75% dos participantes haviam falecido. Pembrolizumabe com quimioterapia padrão prolongou sobrevida global quando comparado ao cetuximabe com quimioterapia padrão (13,3 vs. 10,7 meses; razão de chances= 0,77, intervalo de confiança de 95%= 0,63 a 0,93; P= 0,0034). Pembrolizumabe em monoterapia mostrou-se igualmente eficaz ao cetuximabe com quimioterapia em sobrevida global (11,6 vs. 10,7 meses; razão de chances= 0,85, intervalo de confiança de 95%=0,71 a 1,03). Nem o pembrolizumabe em monoterapia nem o pembrolizumabe com quimioterapia padrão representaram ganho em sobrevida livre de progressão. Eventos adversos moderados a graves foram menos comuns nos pacientes tratados com pembrolizumabe em monoterapia: 55% dos participantes tratados com pembrolizumabe em monoterapia, 85% com pembrolizumabe associado à quimioterapia e 83% com cetuximabe associado à quimioterapia apresentaram eventos adversos moderados a graves.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho em sobrevida global e em qualidade de vida, porém cabe ressaltar que com base em ensaio clínico randomizado, aberto e financiado pela empresa farmacêutica produtora do nivolumabe.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável pelos seguintes fatos:
1- Os ensaios clínicos disponíveis possuem limitações importantes, como a ausência de cegamento.
2- Ainda que demonstrada eficácia e superioridade à alternativa disponível pelo SUS, a razão incremental de custo-efetividade do nivolumabe muito provavelmente excederá o limiar superior, de até três vezes o PIB per capita por QALY ganho, sugerido pela Organização Mundial de Saúde (7). Tanto que países de alta renda, como o Canadá e a Inglaterra, consideraram a incorporação do fármaco apenas mediante redução substancial de preço. Para um país de média renda, como o Brasil, o medicamento apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, seria considerável, podendo acarretar prejuízo à população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CancerCabecaPescoco_2015.pdf
2. Furtado Mendonça Casati M, Altieri Vasconcelos J, Silva Vergnhanini G, Fernandez

Contreiro P, Bedenko da Graça T, Ledo Kanda J, et al. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço. 2012;
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer
4. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck_blocks.pdf
5. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with select advanced solid tumours treated with pembrolizumab in KEYNOTE-158. Ann Oncol. 2019;30:v477–8.
6. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020;21(10):1353–65.
7. Ferris RL, Blumenschein Jr G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2016;375:1856–67.
8. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein Jr G, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(8):1104–15.
9. Ferris RL, Blumenschein Jr G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. Oral Oncol. 2018;81:45–51.
10. Yen C, Kiyota N, Hanai N, Takahashi S, Yokota T, Iwae S, et al. Two-year follow-up of a randomized phase III clinical trial of nivolumab vs. the investigator's choice of therapy in the Asian population for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141). Head Neck. 2020;42(10):2852–62.
11. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro Jr G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet. 2019;394(10212):1915–28.
12. Zargar M, McFarlane T, Chan KK, Wong WW. Cost-Effectiveness of Nivolumab in Recurrent Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. The oncologist. 2018;23(2):225.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_scchn_fn_rec.pdf
14. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. [Internet]. 2017. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta490

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, LAUDO7, Página 3), o caso em tela possui diagnóstico de carcinoma epidermóide de pilar amigdaliano em estágio avançado. Recebeu tratamento prévio com quimioterapia e radioterapia, anterior à 2018.

Diante de recidiva da doença, constatada em março de 2020, realizou quimioterapia paliativa de primeira linha com a combinação de 5-fluorouracil e carboplatina. Em julho de 2021, verificou-se falha do tratamento quimioterápico. Pleiteia, então, quimioterapia de segunda linha com o medicamento nivolumabe para tratamento de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço refratário à quimioterapia com platina.

Câncer de cabeça e pescoço é o nome que se dá ao conjunto de tumores que se manifestam na boca, na faringe (hipofaringe, orofaringe e nasofaringe) e na laringe, entre outras localizações da região (1). Os cânceres de cavidade estão entre os tumores que mais comumente atingem a região da cabeça e pescoço: representa cerca de 50% dos tumores malignos que acometem essa área, sendo o câncer de língua o mais prevalente. No Brasil, observa-se um aumento da incidência deste tipo de câncer nos últimos anos, com incidência aumentada a partir dos 50 anos de idade (1–3). O tipo histológico mais comum e também o que guarda relação mais clara com o fumo e o álcool é o carcinoma epidermóide, presente em mais de 90% dos casos (2,3).

Trata-se de uma doença com prognóstico reservado, cuja sobrevida de cinco anos é estimada em 39% e 27% quando em estágios localmente avançado e metastático, respectivamente. Por definição, os pacientes com doença nos estágios avançados tem tumores maiores que 4 cm na maior dimensão, invasão de estruturas adjacentes e/ou evidência de envolvimento de linfonodos (1,3).

O tratamento do câncer de cavidade oral em estágio avançado é, preferencialmente, a ressecção cirúrgica. Conforme as Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, trata-se de uma doença pouco sensível à terapia antineoplásica sistêmica, o que limita a utilidade da quimioterapia paliativa na doença recidivada, com esquema terapêutico adequado à condição clínica, capacidade funcional e preferência do doente, podendo ser utilizada monoterapia (metotrexato, derivado de platina ou taxano) ou poliquimioterapia baseada em platina (1). A quimioterapia paliativa empregando dois ou mais medicamentos deve ser reservada aos pacientes sem limitação clínica para receber esquemas com derivados da platina com capacidade funcional preservada (ECOG 0 ou 1). Divulgada em 2021, diretriz internacional recomenda a casos de câncer de cabeça e pescoço, recidivante à quimioterapia paliativa de primeira e segunda linhas, cuidados de suporte exclusivo (4). Acerca especificamente do câncer de glândula salivar, como acomete o caso em tela, recomenda-se, inicialmente, ressecção cirúrgica (4). Diante da impossibilidade de realizar ressecção cirúrgica, indica-se radioterapia local, ou a combinação de quimioterapia e radioterapia, como realizado pelo caso em tela. Na recidiva da doença, em pacientes para os quais a ressecção cirúrgica não é indicada, há possibilidade de radioterapia, quimioterapia sistêmica ou cuidados de suporte exclusivo. Nessas situações, não há regime quimioterápico de preferência (4). Pembrolizumabe, medicamento de mecanismo de ação semelhante ao nivolumabe, aparece como alternativa (com baixo grau de evidência) (5,6).