

FACULDADE DA SAÚDE E ECOLOGIA HUMANA

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO NIVOLUMABE NO
TRATAMENTO DE NEOPLASIAS MALIGNAS EM UM HOSPITAL
PÚBLICO DE MINAS GERAIS**

Vespasiano

2021

ANA LUÍSA GUÉLERE OLIVEIRA
LUIZA SAPUCAIA MARTINS ROLAND
NAYARA NEVES DE ALCÂNTARA
SOFIA HELENA MARQUES ROCHA
VIVIANE PAIVA CASTRO

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO NIVOLUMABE NO
TRATAMENTO DE NEOPLASIAS MALIGNAS EM UM HOSPITAL
PÚBLICO DE MINAS GERAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, como
requisito parcial para obtenção do título de Bacharel
em Medicina.

Orientador(a): Prof. Marcos de Bastos
Coorientador(a): Profa. Cássia Rodrigues Lima
Ferreira

**Vespasiano
2021**

FICHA CATALOGRÁFICA

A945 Avaliação da efetividade do Nivolumabe no tratamento de neoplasias malignas em um hospital público de Minas Gerais. / Ana Luísa Guélere Oliveira... [et al.]. – Vespasiano, 2021.

60 f.

Orientador: Marcos de Bastos.

Coorientadora: Cássia Lima Ferreira.

Trabalho de conclusão de curso (Medicina) – Faculdade da Saúde e Ecologia Humana – FASEH, 2021.

Outros autores: Luiza Sapucaia Martins Roland, Nayara Neves de Alcântara, Sofia Helena Marques Rocha, Viviane Paiva Castro.

1. Nivolumabe. 2. Efetividade. 3. Risco. 4. Melanoma. 5. Neoplasias Pulmonares. 6. Neoplasias Renais. I. Oliveira, Ana Luísa Guélere. II. Roland, Luiza Sapucaia Martins. III. Alcântara, Nayara Neves de. IV. Rocha, Sofia Helena Marques. V. Castro, Viviane Paiva. VI. Faculdade da Saúde e Ecologia Humana. VII. Título.

CDD 616.994

FACULDADE DA SAÚDE E ECOLOGIA HUMANA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ana Luísa Guélere Oliveira

Luiza Sapucaia Martins Roland

Nayara Neves de Alcântara

Sofia Helena Marques Rocha

Viviane Paiva Castro

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO NIVOLUMABE NO TRATAMENTO DE
NEOPLASIAS MALIGNAS EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE MINAS GERAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, como
requisito parcial para obtenção do título de Bacharel
em Medicina.

Orientador(a): Prof. Marcos de Bastos

Coorientador(a): Profa. Cássia Rodrigues Lima
Ferreira

Aprovado em:

Prof. Marcos de Bastos – FASEH (Orientador)

Prof. Cássia Rodrigues Lima Ferreira – IPSEMG (Coorientador)

DEDICATÓRIA

Este Trabalho de Conclusão de Curso não seria possível sem a orientação, apoio e acolhimento de nosso orientador Professor Doutor Marcos de Bastos. Além de ser um orientador excelente, sempre procurou acrescentar em nosso aprendizado para que este trabalho não fosse apenas mais uma etapa em nossa formação, e sim, parte de nosso crescimento acadêmico, pessoal e profissional. Dessa forma, dedicamos este trabalho ao senhor, Dr. Marcos. O nosso mais sincero agradecimento!

AGRADECIMENTOS

Um Trabalho de Conclusão de Curso exige tempo e esforço. Quem conviveu conosco durante este período foi de extrema importância para nos apoiar e incentivar durante este período.

Primeiramente, agradecemos a este nosso grupo. Nossa sintonia e apoio mútuos foram essenciais para superarmos este período repleto de momentos de tensão, inseguranças e vitórias tão aguardadas!

Agradecemos também nossos pais, por todo o apoio e por nos proporcionarem estudar e concluir estes anos de curso.

À nosso orientador, Marcos de Bastos por nos acolher e nos ensinar tanto, além de toda a disponibilidade semanal ao longo de todos estes meses.

À nossa coordenadora, Cássia Lima, por abrir as portas da farmácia e ser sempre solícita.

Ao Leandro, por toda a disponibilidade e por ser um exemplo de profissional.

Aos nossos cachorros, companheiros de sempre, sempre aos nossos lados durante as várias reuniões.

Ao Leonardo, que trazia alegria e leveza às nossas reuniões.

Todos foram importantes para incentivar a finalização deste trabalho.

Nosso muito obrigada!

RESUMO

Introdução: Na última década, a imunoterapia antineoplásica desenvolveu-se com a aplicação terapêutica de anticorpos monoclonais. Dentre eles, inclui-se o Nivolumabe, eficaz contra neoplasias renais, pulmonares, melanoma, entre outros.

Objetivo: Comparar o uso e o não uso do Nivolumabe como imunoterápico no tratamento de carcinoma de células renais avançado, de melanoma metastático não ressecável e de câncer de pulmão de células não pequenas avançado, em pacientes tratados ambulatorialmente em unidade pública. **Métodos:** Trata-se de um estudo caso-controle aninhado. Foram considerados como casos os pacientes que vieram a óbito e, como controles, os sobreviventes. Aplicou-se técnicas de Kaplan-Meier, teste de Logrank e os resultados são apresentados como Hazard ratio (HR).

Resultados: Foram avaliados 304 participantes, com idade média de 70 anos ($\pm$ 12), incluindo 153 mulheres (50,3%). Houve 50 participantes com melanomas (16,4% do total), 139 neoplasias pulmonares (45,7%) e 115 renais (37,8%). Rastrearam-se 14,86 e 26 óbitos para melanoma, neoplasia pulmonar e renal, respectivamente. Houve perda de registros para análise de sobrevida em 45% dos participantes (135/304). O Nivolumabe associou-se a maior sobrevida em relação ao seu não uso em portadores de melanoma e neoplasia renal (Logrank 0,05 e 0,01, respectivamente). **Conclusão:** O Nivolumabe aplicado como monoimunoterapia parece ser promissor para as indicações avaliadas. Para avaliações mais robustas, recomenda-se a repetição do estudo quando se dispuser de maior número de participantes submetidos ao tratamento imunoterápico. Além disto, são recomendadas ações para melhorar o processo de registro de desfechos terapêuticos em pacientes oncológicos.

Palavras-Chave: Nivolumabe. Efetividade. Risco. Melanoma. Neoplasias Pulmonares. Neoplasias Renais.

ABSTRACT

Introduction: In the last decade, antineoplastic immunotherapy has been developed with the use of monoclonal drugs. Nivolumab is included, and it is effective against kidney and lung cancer, melanoma, among others. **Objective:** Compare the use and non-use of Nivolumab as an immunotherapeutic in the treatment of advanced renal cell carcinoma, non-resectable metastatic melanoma and advanced non-small cell lung cancer in patients treated in an outpatient clinic in a public unit. **Methods:** This is a nested case-control study. Cases are considered the deceased patients and, as controls, the survivors. It was applied Kaplan-Meier techniques and Logrank test, and the results were obtained as Hazard ratio (HR). **Results:** A total of 304 participants were included, with the median age of 70 years (± 12) and 153 were women (50.3%). There were 50 participants with melanoma (16.4% of the total), 139 lung cancer (45.7%) and 115 kidney (37.8%). A total of 14, 86 and 26 deaths were associated with melanoma, lung and kidney cancer, respectively. There was loss of records for survival analysis in 45% of participants (135/304). Nivolumab was associated with longer survival compared to non-use patients in melanoma and renal neoplasia (Logrank 0.05 and 0.01, respectively). **Conclusion:** Nivolumab applied as monoimmunotherapy seems to be promising for the evaluated indications. For more robust evaluations, it is recommended to repeat the study with a greater number of participants for immunotherapeutic treatment. In addition, there are recommended improvement in the registration process of therapeutic outcomes in cancer patients.

Key-Words: Nivolumab. Effectiveness. Risk. Melanoma. Lung Neoplasms. Kidney Neoplasms.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Fluxograma de coleta de dados	21
FIGURA 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes do estudo	23
FIGURA 3 - Análise de sobrevida geral em participantes com melanoma ou neoplasia de pulmão (não células pequenas) ou renal comparando uso/não uso de Nivolumabe. Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, 2015-2021 (n = 169)	27
FIGURA 4 - Análise de sobrevida em participantes com melanoma comparando uso/não uso de Nivolumabe. Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, 2015-2021 (n = 28)	28
FIGURA 5 - Análise de sobrevida e, participantes com neoplasia de pulmão (não células pequenas) comparando uso/não uso de Nivolumabe. Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, 2015-2021 (n = 79)	29
FIGURA 6 - Análise de sobrevida em participantes com neoplasia renal comparando uso/não uso de Nivolumabe. Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, 2015-2021 (n = 62)	30

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características da amostra de pacientes oncológicos com indicação de Nivolumabe na Quimioterapia Externa, no Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) (Belo Horizonte, período 2014-2021, n = 304) 24

TABELA 2 - Comparação de desfechos para pacientes submetidos ou não submetidos ao Nivolumabe em análise univariada, para caso-controle ou coorte aberta na Quimioterapia Externa, no Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) (Belo Horizonte, período 2014-2021, n= 304) 26

LISTA DE SIGLAS

%	Porcentagem
=	Igual a
±	Mais ou menos
>	Maior que
<	Menor que
≥	Maior ou igual a
≤	Menor ou igual a
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	Células apresentadoras de antígenos
B7	Moléculas coestimulatórias
BRAF	Proteína quinase serina/treonina
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CCR	Carcinoma de células renais
CD28/80/86	do inglês, Cluster of differentiation, traduzido para grupo de diferenciação 28/80/86
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa

CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CTLA-4	Proteína associada ao Linfócito T citotóxico 4
DDT	Diretriz Diagnóstica Terapêutica
EAs	Efeitos adversos
EAirs	Reações adversas imunorrelacionadas ou imunomediadas
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EV	Endovenoso
FDA	do inglês, Food and Drug Administration
HGIP	Hospital Governador Israel Pinheiro
HR	do inglês Hazart ratio, traduzido “razão de risco”
IC	Intervalo de Confiança
IgG	Imunoglobulina G
IgG4	Imunoglobulina G4
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPSEMG	Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais
IV	Intravenoso

Kg	Quilograma (s)
Mg	Miligrama (s)
MG	Minas Gerais
mRCC	do inglês Metastatic renal cell carcinoma, traduzido Carcinoma de células renais metastático
MTD	do inglês Maximum Tolerated Dose, traduzido “dose máxima tolerada”
nº	Número de pacientes
NCDB	do inglês National Cancer Data Base, traduzido “Base Nacional de Dados do Câncer”
NI	Não informado
NK	do inglês, Natural Killer
NSCLC	do inglês Non-small-cell lung carcinoma, traduzido carcinoma de pulmão de células não pequenas
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	do inglês Odds Ratio, traduzido razão de probabilidade
PD1	do inglês, Programmed cell death protein ,1 traduzido para proteína de morte celular programada
PD-L1	do inglês, Programmed death-ligand 1 traduzido para ligante de morte programada 1

PD-L2	do inglês, Programmed death-ligand 2, traduzido para ligante de morte programada 2
PI3K	Fosfatidil-inositol 3 quinase
RM	Ressonância magnética
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SG	Sobrevida Geral
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCR	do inglês, T-cell receptor, traduzido para Receptores de células T

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 METODOLOGIA	20
3 RESULTADOS	22
4 DISCUSSÃO	30
4.1 MELANOMA:	31
4.2 PULMÃO	33
4.3 RENAL	35
5 CONCLUSÃO	36
APÊNDICE A - Definição dos termos utilizados na oncologia:	44
ANEXO 1 - Parecer consubstanciado do CEP do HGIP/IPSEMG	46

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO NIVOLUMABE NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS MALIGNAS EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE MINAS GERAIS

Ana Luísa Guélere Oliveira¹; Luiza Sapucaia Martins Roland¹; Nayara Neves De Alcântara¹; Sofia Helena Marques Rocha¹; Viviane Paiva Castro¹; Cássia Rodrigues Lima Ferreira²; Marcos de Bastos³

¹Acadêmicas de medicina do 11º período da FASEH, Vespasiano, MG, Brasil

²Farmacêutica coorientadora, IPSEMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

³Médico orientador FASEH, Vespasiano, MG, Brasil

RESUMO

Introdução: Na última década, a imunoterapia antineoplásica desenvolveu-se com a aplicação terapêutica de anticorpos monoclonais. Dentre eles, inclui-se o Nivolumabe, eficaz contra neoplasias renais, pulmonares, melanoma, entre outros.

Objetivo: Comparar o uso e o não uso do Nivolumabe como imunoterápico no tratamento de carcinoma de células renais avançado, de melanoma metastático não ressecável e de câncer de pulmão de células não pequenas avançado, em pacientes tratados ambulatorialmente em unidade pública. **Métodos:** Trata-se de um estudo caso-controle aninhado. Foram considerados como casos os pacientes que vieram a óbito e, como controles, os sobreviventes. Aplicou-se técnicas de Kaplan-Meier, teste de Logrank e os resultados são apresentados como Hazard ratio (HR).

Resultados: Foram avaliados 304 participantes, com idade média de 70 anos (± 12), incluindo 153 mulheres (50,3%). Houve 50 participantes com melanomas (16,4% do total), 139 neoplasias pulmonares (45,7%) e 115 renais (37,8%). Rastream-se 14,86 e 26 óbitos para melanoma, neoplasia pulmonar e renal, respectivamente. Houve perda de registros para análise de sobrevida em 45% dos participantes (135/304). O Nivolumabe associou-se a maior sobrevida em relação ao seu não uso em portadores de melanoma e neoplasia renal (Logrank 0,05 e 0,01, respectivamente). **Conclusão:** O Nivolumabe aplicado como imunoterapia parece

ser promissor para as indicações avaliadas. Para avaliações mais robustas, recomenda-se a repetição do estudo quando se dispuser de maior número de participantes submetidos ao tratamento imunoterápico. Além disso, são recomendadas ações para melhorar o processo de registro de desfechos terapêuticos em pacientes oncológicos.

Palavras-Chave: Nivolumabe. Efetividade. Risco. Melanoma. Neoplasias Pulmonares. Neoplasias Renais.

ABSTRACT

Introduction: In the last decade, antineoplastic immunotherapy has been developed with the use of monoclonal drugs. Nivolumab is included, and it is effective against kidney and lung cancer, melanoma, among others. **Objective:** Compare the use and non-use of Nivolumab as an immunotherapeutic in the treatment of advanced renal cell carcinoma, non-resectable metastatic melanoma and advanced non-small cell lung cancer in patients treated in an outpatient clinic in a public unit. **Methods:** This is a nested case-control study. Cases are considered the diseased patients and, as controls, the survivors. It was applied Kaplan-Meier techniques and Logrank test, and the results were obtained as Hazard ratio (HR). **Results:** A total of 304 participants were included, with the median age of 70 years (± 12) and 153 were women (50.3%). There were 50 participants with melanoma (16.4% of the total), 139 lung cancer (45.7%) and 115 kidney (37.8%). A total of 14, 86 and 26 deaths were associated with melanoma, lung and kidney cancer, respectively. There was loss of records for survival analysis in 45% of participants (135/304). Nivolumab was associated with longer survival compared to non-use patients in melanoma and renal neoplasia (Logrank 0.05 and 0.01, respectively). **Conclusion:** Nivolumab applied as monoimmunotherapy seems to be promising for the evaluated indications. For more robust evaluations, it is recommended to repeat the study with a greater number of participants for immunotherapeutic treatment. In addition, there are recommended improvement in the registration process of therapeutic outcomes in cancer patients.

Key-Words: Nivolumab. Effectiveness. Risk. Melanoma. Lung Neoplasms. Kidney Neoplasms.

1 INTRODUÇÃO

A imunoterapia direcionada ao tratamento de neoplasias malignas é intensamente estudada na última década, fundamentando-se em conceitos e princípios da biologia e da imunologia tumoral. Dentre as formas de imunoterapia, destaca-se a imunoterapia passiva, onde os anticorpos antitumorais ou células mononucleares exógenas são administradas, objetivando favorecer a capacidade imunológica de combate ao câncer (GUO, 2017). Nessa forma de tratamento, os anticorpos monoclonais são aplicados diretamente no paciente, direcionadas a receptores celulares específicos na neoplasia. Entre os anticorpos monoclonais aplicados na terapia antineoplásica encontra-se o Nivolumabe, eficaz contra diversas neoplasias, incluindo neoplasias renais, pulmonares, melanoma, entre outros. O Nivolumabe atua reduzindo anergia de células T em relação a antígenos neoplásicos (GILL, et al., 2016; WEBER, et al. 2015; LONG, et al. 2015). Especificamente, o Nivolumabe demonstra melhor resposta objetiva ao tratamento e um menor número de efeitos adversos quando comparado aos regimes antineoplásicos alternativos (WEBER, et al, 2015).

O Nivolumabe foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2014 (RAEDLER, 2015; GONG, et al., 2018). No Brasil, foi aprovado em 2016, para o tratamento de melanoma avançado e de neoplasia de pulmão em monoterapia (ANVISA, 2016). Em 2020, o Ministério da Saúde autorizou a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), para tratamento de melanoma em estágio avançado não cirúrgico e metastático (CONITEC, 2020b). No Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) o anticorpo monoclonal está sendo utilizado no tratamento de segunda linha em adenocarcinoma de pulmão de células não pequenas metastático e em carcinoma escamocelular de pulmão de células não pequenas metastático, além de ser utilizado como tratamento de primeira linha nos casos de melanoma (HGIP, 2021).

Por se tratar de medicamento de desenvolvimento recente e aplicação restrita, a efetividade em pacientes brasileiros ainda é limitada. Desta maneira, estudos locais são recomendados para comprovar a efetividade da medicação.

O objetivo do artigo é comparar o uso e o não uso do Nivolumabe como imunoterápico no tratamento de carcinoma de células renais avançado, de melanoma metastático não ressecável e de câncer de pulmão de células não pequenas, em pacientes tratados ambulatorialmente em unidade pública.

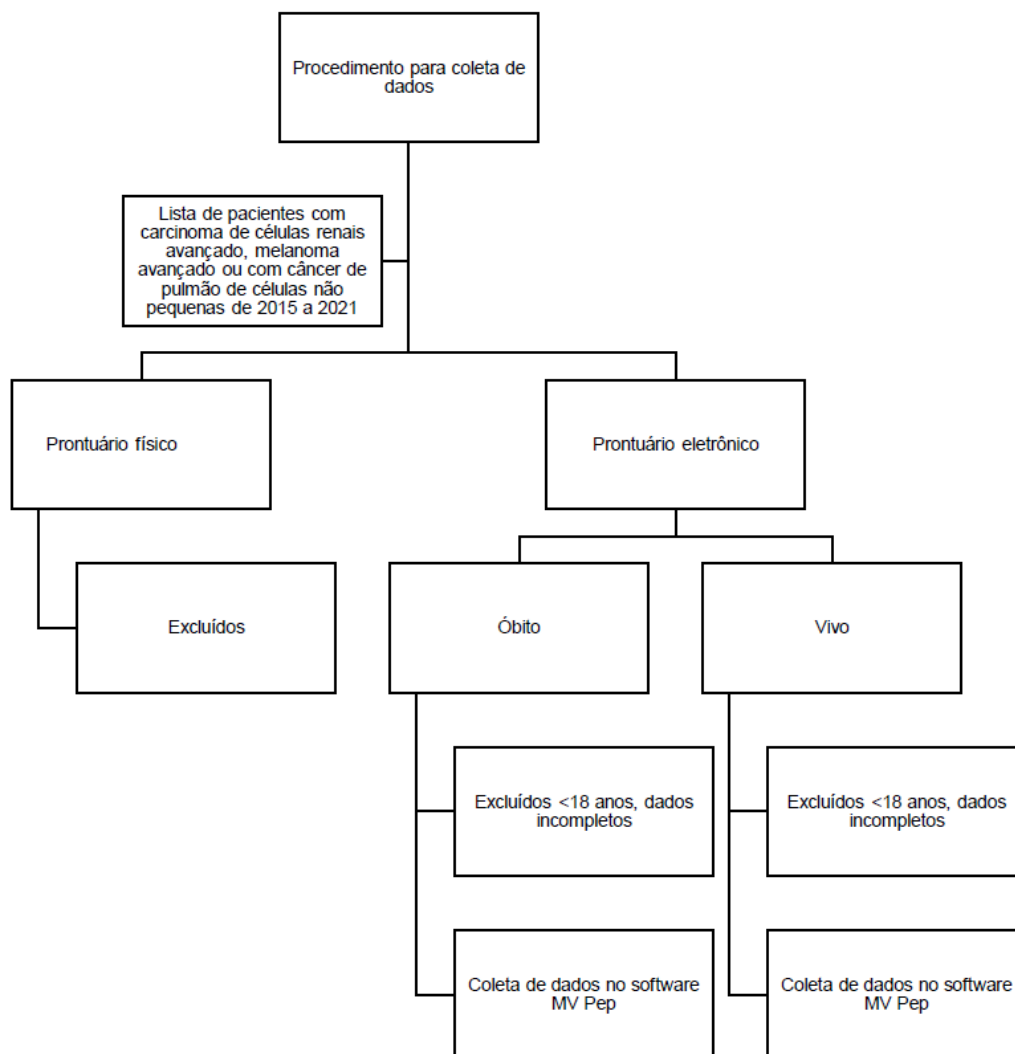
2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo caso-controle aninhado em coorte não concorrente no serviço de Quimioterapia Externa do Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), unidade hospitalar própria do Instituto de Previdência dos Servidores do estado de Minas Gerais (IPSEMG), autarquia estadual que provê serviços de saúde e benefícios de aposentadoria a contribuintes e seus dependentes. Conta com cerca de 910 mil beneficiários. O HGIP, localizado em Belo Horizonte, no estado de Minas Gerais, Brasil, conta com 341 leitos, incluindo setor de urgência, unidade de terapia intensiva, unidade coronariana de urgência, serviço de terapia renal substitutiva, quimioterapia externa, entre outros. Anualmente, realiza cerca de 12 mil admissões. O serviço de Quimioterapia externa realiza 340 atendimentos semanais de infusão medicamentosa e atende a mais de 1500 consultas especializadas mensais de Oncologia e Hematologia.

A população do estudo foi constituída de beneficiários do IPSEMG com carcinoma renal ou pulmonar (excluindo células pequenas) avançados e melanoma metastático ou irressecável, diagnosticados por biópsia prévia e atendidos no setor de Quimioterapia externa do HGIP entre 2015 e 2021. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, que realizaram tratamento no setor. Desse grupo foram excluídos os pacientes com dados incompletos ou sem prontuário eletrônico. Foram considerados como casos os pacientes que vieram a óbito e, como controles, os pacientes sobreviventes. A exposição em estudo foi o uso do imunoterápico Nivolumabe e a não exposição, o não uso do imunoterápico. O estudo foi aprovado pelo o Comitê de Ética IPSEMG/HGIP com CAAE: 38290720.7.0000.5136 (Anexo 1).

Os dados foram coletados a partir de um software de prontuário eletrônico do HGIP, com análises dos registros de enfermagem, prescrição eletrônica, resultados de exames laboratoriais e de imagem. Os registros do estudo foram coletados pelas pesquisadoras utilizando definições especificadas para este estudo, após treinamento e padronização da extração de dados. Em caso de dúvidas, desenvolveu-se a revisão do registro se ainda não houvesse consenso, o orientador atuou como avaliador final. A Figura 1 delinea o desenvolvimento da coleta de dados e o Apêndice 1 mostra as definições norteadoras de extração de registros.

Figura 1 - Fluxograma da coleta de dados.



Foram avaliadas variáveis de identificação do paciente (sexo, idade em anos, município de residência), de caracterização tumoral (diagnóstico histológico, CID-10, estadiamento da doença e apenas para melanoma: índice de breslow), de tratamento aplicado (tratamentos ao paciente, uso/não uso do nivolumabe, duração do tratamento), datas (da primeira e da última consulta, troca ou término de tratamentos, óbitos). Especificamente, a exposição (uso/não uso do Nivolumabe) foi identificada nos registros hospitalares e confirmadas por listagem de usuários do Nivolumabe pelo setor de farmácia clínica do HGIP. Os desfechos, em relação à morte, foram extraídos do cadastro institucional que inclui registros médicos, previdenciários e documentos de óbito.

Para o cálculo amostral utilizamos a calculadora Openepi, disponível em <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>. Para um nível de significância de 5%, poder de 80%, proporção de 5 controles para cada caso (determinado em estudo piloto prévio), fixando a taxa de 20% de exposição e controles (estimativa do especialista da unidade) em análise bicaudal, estimando o odds ratio em 4, são necessários 20 casos e 99 controles.

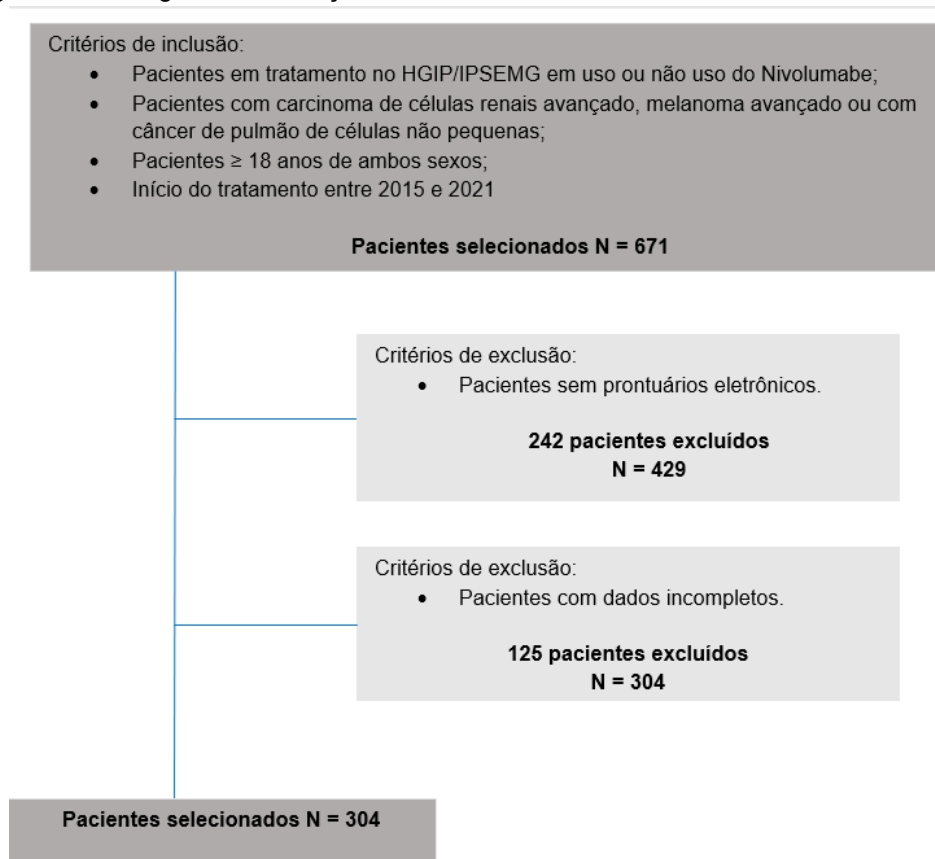
Os dados são apresentados em tabelas descritivas contendo as variáveis coletadas por total e percentagens em cada categoria. Os resultados entre uso/não uso do nivolumabe são apresentados com odds ratio (OR) para a análise de caso controle e Hazart ratio (HR) na análise de coorte. Os resultados são apresentados em curva de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier com os respectivos intervalos de confiança de 95%. O teste de Logrank foi utilizado para comparação das curvas de sobrevida. O nível de significância foi 0,05. O pacote estatístico utilizado foi R versão 3. (PETRIE, et al. 2009; PEREIRA, 2016).

3 RESULTADOS

O setor de quimioterapia registra 671 pacientes com indicação para o Nivolumabe. A amostra incluiu 304 (45%) pacientes. Foram excluídos 242 pacientes (36%) por não

possuírem prontuários eletrônicos e 125 (18%) por apresentarem dados incompletos. A Figura 2 ilustra a seleção dos participantes da amostra.

Figura 2 - Fluxograma de seleção da amostra do estudo.



A idade média da amostra foi de 70 anos (± 12), com 153 participantes do sexo feminino (50,3%). Em relação à neoplasia diagnosticada, 50 eram melanomas (16,4%), 139 eram neoplasias pulmonares (45,7%) e 115 eram neoplasias renais (37,8%). A moda dos estágios mais prevalentes foram IV para melanoma (23 pacientes, 60,5% da amostra de melanoma), IV para neoplasia pulmonar (84 pacientes, 71,8%) e estágio I para neoplasia renal (46,6%). A maioria dos pacientes com neoplasia pulmonar realizou terapia anterior ao encaminhamento ao setor (83/136, 61%), enquanto que a maioria dos participantes com neoplasia renal ou melanoma não haviam realizado (94/115, 81,7% e 34/46, 73,9%, respectivamente). A proporção do uso do nivolumabe para o total da amostra foi de: 23/50 para

melanoma (46%), 6/139 pacientes com neoplasia pulmonar (4,3%), 6/115 para neoplasia renal (5,2%). A taxa de mortalidade no estudo foi de 28% para o melanoma (14/50), de 61,9% para neoplasia pulmonar (86/139) e de 20% para neoplasia renal (23/115).

Tabela 1 – Características da amostra de pacientes oncológicos com indicação de Nivolumabe Quimioterapia Externa, Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) (Belo Horizonte, período 2014-2021, (n = 304)

VARIÁVEL	N (%)
Idade em anos (média ± desvio padrão)	69,5 ± 11,6
Sexo	
Feminino	153 (50,3)
Masculino	151 (49,7)
Residência	
Belo Horizonte:	113 (37,2)
Demais Municípios:	191 (62,8)
Diagnóstico da neoplasia	
Melanoma:	50 (16,4)
Pulmão:	139 (45,7)
Renal:	115 (37,8)
Estágio ao diagnóstico (para cada tipo de Ca)	
Melanoma (n = 38)	
I	3 (7,9)
II	4 (10,5)
III	8 (21,1)
IV	23 (60,5)
Pulmão (n = 117)	
I	7 (6,0)
II	6 (5,1)
III	20 (17,1)
IV	84 (71,8)
Renal (n = 88)	
I	41 (46,6)
II	18 (20,5)
III	6 (6,8)
IV	23 (26,1)
Índice Breslow (Melanoma apenas) – n = 23	
I - < 0,75 mm	-
II - 0,76-1,5 mm	2 (8,7)
III - 1,51-4,0 mm	13 (56,6)
IV - > 4,0 mm	8 (34,8)

Tabela 1 – Características da amostra de pacientes oncológicos com indicação de Nivolumabe Quimioterapia Externa, Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) (Belo Horizonte, período 2014-2021, (n = 304)

VARIÁVEL	N (%)
Tratamentos quimioterápicos anteriores:	
Melanoma (n = 46)	
Sim:	12 (26,1)
Não:	34 (73,9)
Pulmão (n = 136)	
Sim:	83 (61,0)
Não:	53 (39,0)
Renal (n = 115)	
Sim:	21 (18,3)
Não:	94 (81,7)
Uso de Nivolumabe	
Melanoma (n = 50)	
Sim:	23 (46,0)
Não:	27 (54,0)
Pulmão (n = 139)	
Sim:	6 (4,3)
Não:	133 (95,7)
Renal (n = 115)	
Sim:	6 (5,2)
Não:	109 (94,8)
Total de óbitos	
Melanoma (n = 50)	
Sim:	14 (28,0)
Não:	36 (72,0)
Pulmão (n = 139)	
Sim:	86 (61,9)
Não:	53 (38,1)
Renal (n = 115)	
Sim:	23 (20,0)
Não:	92 (80,0)
Conclusão ao final da terapia com Nivolumabe	
Melanoma (n = 31):	
Estável:	23 (74,2)
Progressão:	6 (19,4)
Recidiva:	2 (6,5)
Pulmão (n = 119)	
Estável:	42 (35,3)
Progressão:	77 (64,7)
Recidiva:	-
Renal (n = 96)	
Estável:	66 (68,8)
Progressão:	24 (25,0)
Recidiva:	6 (6,3)

Na análise de caso controle, não houve diferença do total de óbitos em relação ao

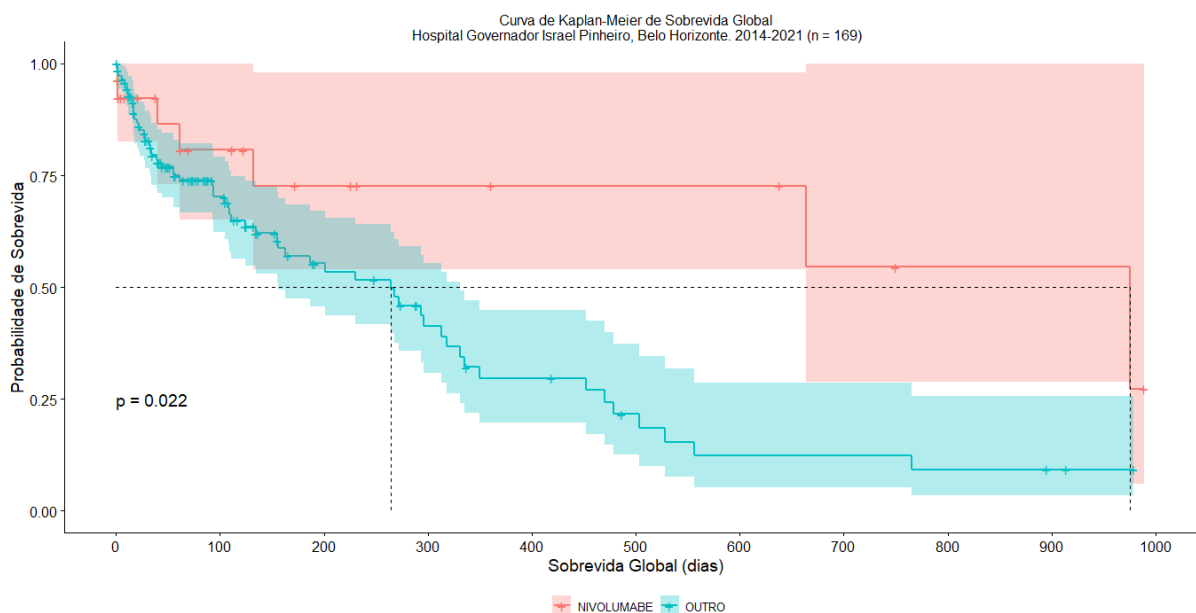
uso/não uso do nivolumabe para melanoma ou neoplasia pulmonar (valor p 0,99 e 0,50, respectivamente). Para neoplasia renal houve diferença entre o uso/não uso de nivolumabe (valor p 0,02). Na análise de HR para coortes abertas, houve diferença entre o uso e não uso de nivolumabe para neoplasia renal (3,82), não sendo encontrada diferenças para neoplasia pulmonar e melanoma. A Tabela 2 mostra os resultados da associação entre nivolumabe e óbitos.

Tabela 2 – Comparação de desfechos para pacientes submetidos ou não submetidos ao Nivolumabe em análise univariada para caso-controle ou coorte aberta Quimioterapia Externa, Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) (Belo Horizonte, período 2014-2021, n = 304

<i>Variável de Desfecho/Exposição</i>	<i>Com Nivolumabe (n = 35)</i>	<i>Sem Nivolumabe (n = 269)</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>HR (IC 95%)</i>
Melanoma Óbitos (+)	6	8	0,84 (0,24 - 2,91)	0,88 (0,36 - 2,17)
Melanoma Óbitos (-)	17	19		
Total Melanoma	23	27		
Ca pulmão Óbitos (+)	5	81	3,21 (0,36 - 28,26)	1,37(0,93 – 2,01)
Ca pulmão Óbitos (-)	1	52		
Total Ca pulmão	6	133		
Ca renal Óbitos (+)	4	19	9,47 (1,62 - 55,51)	3,82 (1,90 - 7,69)
Ca renal Óbitos (-)	2	90		
Total Ca renal	6	109		
Total Óbitos (+)	15	108	1,18 (0,55-2,280)	0,27 (0,11 - 0,43)
Total Óbitos (-)	20	161		

Em relação à análise aninhada, um total de 169 participantes da amostra de 304 (55%) apresentou registros de datas suficientes para caracterizar sobrevida global. O teste de Logrank foi significativo para a amostra em relação ao uso/não uso do nivolumabe (valor p 0,02), como mostrado na Figura 3.

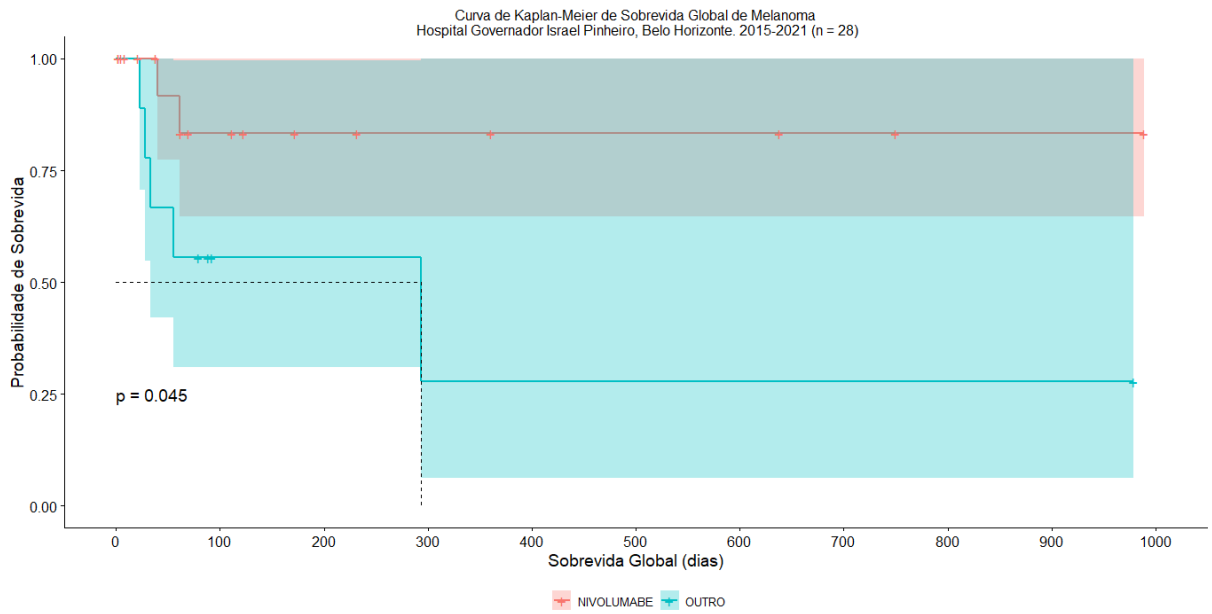
Figura 3 - Análise de sobrevida geral em participantes com melanoma ou neoplasia de pulmão (não células pequenas) ou renal comparando uso/não uso de Nivolumabe. Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, 2015-2021 (n =169)



Sobrevida geral	Registros	Óbitos	Mediana	Lim. Inferior (95%)	Lim. Superior (95%)
Nivolumabe	27	7	975	664	Ni
Outro	142	65	264	156	331

Um total de 28 participantes da amostra de 50 (56%) apresentou registros de datas suficientes para caracterizar sobrevida global em melanoma. O teste de Logrank foi significativo para amostra em relação ao uso/não uso do nivolumabe (valor p 0,05) como ilustrado na Figura 5.

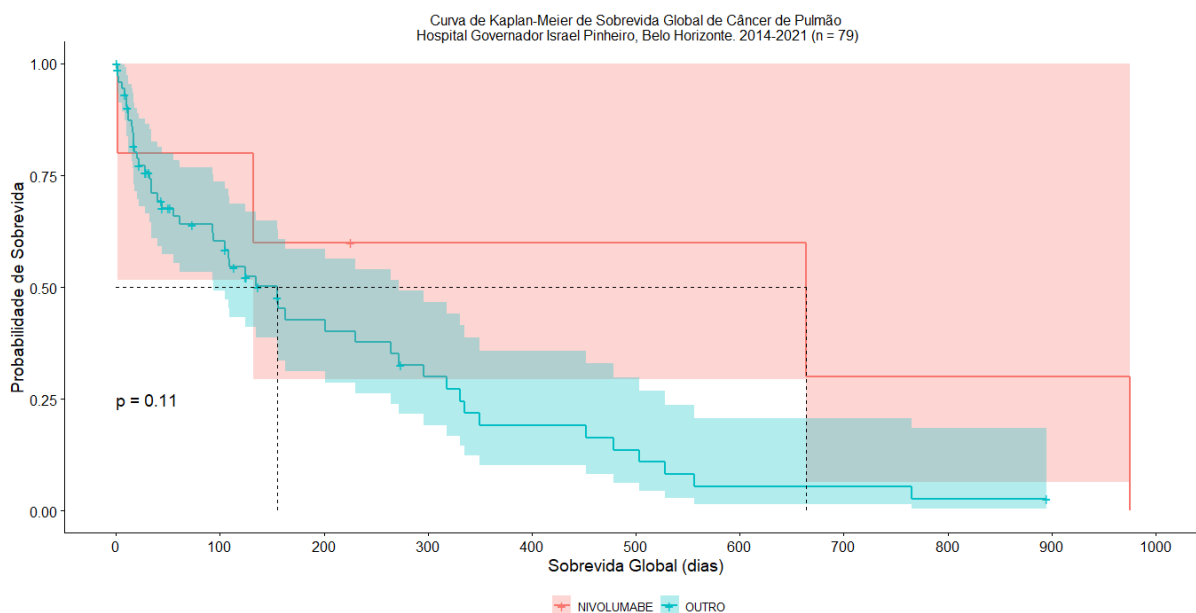
Figura 4 - Análise de sobrevida em participantes com melanoma comparando uso/não uso de Nivolumabe. Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, 2015-2021 (n =28)



Sobrevida melanoma	Registros	Óbitos	Mediana	Lim. Inferior (95%)	Lim. Superior (95%)
Nivolumabe	19	2	Ni	Ni	Ni
Outro	9	5	293	33	Ni

Um total de 79 participantes da amostra de 139 (57%) apresentou registros de datas suficientes para caracterizar sobrevida global em neoplasia pulmonar (células não pequenas). O teste de Logrank não foi significativo para amostra em relação ao uso/não uso do nivolumabe (valor p 0,11), como mostrado na Figura 6.

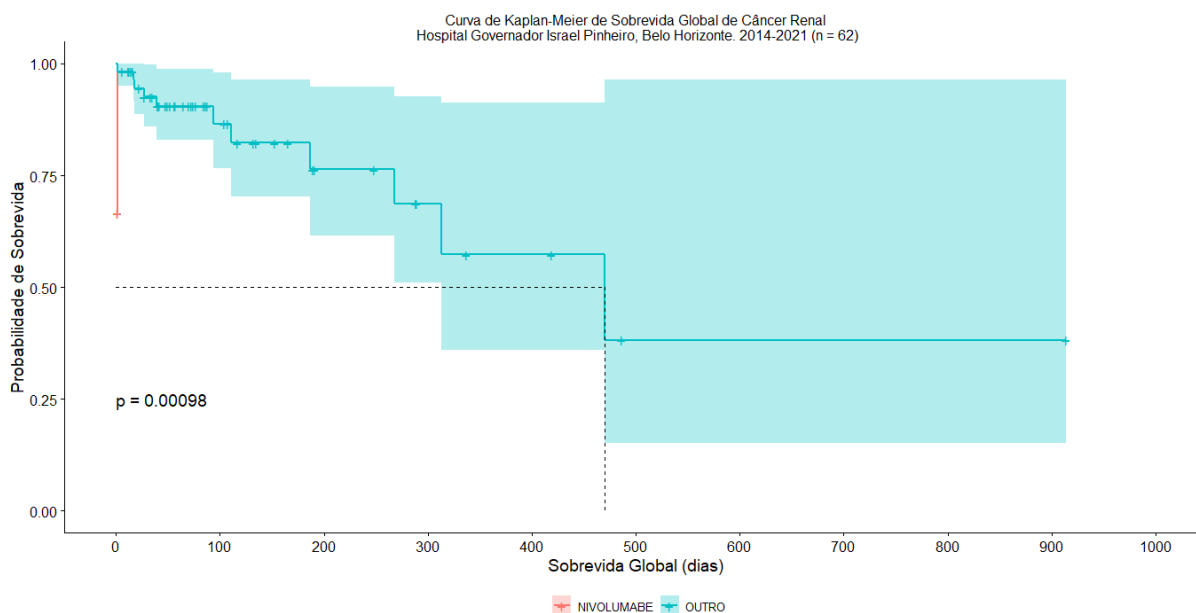
Figura 5 - Análise de sobrevida de participantes com neoplasia de pulmão (não células pequenas) comparando uso/não uso de Nivolumabe. Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, 2015-2021 (n = 79)



Sobrevida Ca. Pulmão	Registros	Óbitos	Mediana	Lim. Inferior (95%)	Lim. Superior (95%)
Nivolumabe	5	4	664	132	Ni
Outro	74	49	155	94	272

Um total de 62 participantes da amostra de 115 (54%) apresentou registros de datas suficientes para caracterizar sobrevida global em neoplasia renal. O teste de Logrank foi significativo para a amostra em relação ao uso/não uso do nivolumabe (valor p 0,01) como mostrado na Figura 7.

Figura 6 - Análise de sobrevida em participantes com neoplasia renal comparando uso/não uso de Nivolumabe. Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, 2015-2021 (n = 62)



Sobrevida ca. Renal	Registros	Óbitos	Mediana	Lim. Inferior (95%)	Lim. Superior (95%)
Nivolumabe	3	1	Ni	1,11	Na
Outro	59	11	470	313	Na

4 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o uso/não uso do anticorpo monoclonal Nivolumabe em relação a óbitos em participantes com neoplasias de pulmão, renal ou melanoma com indicação para imunoterapia, em ambulatório especializado oncológico em um delineamento caso-controle aninhado. Nas análises univariadas de associação entre uso/não uso de Nivolumabe e óbitos, houve associação em participantes com neoplasia renal. Nas análises de sobrevida, houve diferença entre uso/não uso de Nivolumabe para todos os participantes agregados, naqueles com melanoma e neoplasia renal. No mais, não foram observadas diferenças entre os grupos, conforme eram demonstradas nas referências. Esperava-se diferenças significativas

nos três tipos de neoplasias, porém o número de pacientes expostos ao medicamento não permitiu essa comparação. Houve viés de perda pela possibilidade única de análise somente de prontuários eletrônicos, sem acesso a prontuários físicos, impossibilitando análise da amostra total.

4.1 MELANOMA:

A cirurgia de excisão local com ampliação das margens é o principal tratamento nas lesões de fase inicial dos melanomas (PURIM, 2020). Até o início dos anos 2000, a base do tratamento para a doença metastática eram os agentes quimioterápicos, no entanto, avanços recentes mostram estratégias que demonstraram benefícios nas taxas de sobrevivência. Dentre eles, bloquear a transdução de sinal (inibição de BRAF) e/ou aumentar as respostas imunes antitumorais (bloqueio de CTLA-4), além da imunoterapia, vacinas e inibidores da quinase, que surgiram nos últimos anos (NGUYEN, et al. 2020).

A imunoterapia é um dos tratamentos mais modernos existentes atualmente no mundo para neoplasia de pele (CONITEC, 2021). Entre os anticorpos monoclonais aplicados na terapia antineoplásica encontra-se o Nivolumabe (WEBER, et al, 2015). No ano de 2020 o nivolumabe e o pembrolizumabe foram incluídos no SUS (CONITEC, 2020a).

Em relação ao melanoma avançado, o estudo CheckMate 037 estudou uma população com a maioria dos participantes do sexo masculino e diagnóstico de melanoma estágio IV que passaram por algum tratamento prévio. Nesse estudo avaliou-se a eficácia e segurança do nivolumabe como um tratamento de segunda linha em pacientes que progrediram após imunoterapia com ipilimumabe ou ipilimumabe e quimioterapia, com um inibidor de BRAF. O grupo de pacientes em uso de nivolumabe obteve uma resposta objetiva de 31,7% (IC 95% 23,5-40,8), e o grupo em quimioterapia de 10,6% (IC 95% 3,5-23,1) (WEBNER, et al. 2015).

Outro estudo de CheckMate 066, randomizou pacientes com melanoma avançado não tratados anteriormente para receber nivolumabe ou dacarbazina. A sobrevida

geral em 1 ano foi significativamente melhor nos pacientes que receberam nivolumabe (73%, IC 95%, 66%–79%) em comparação com os que receberam dacarbazina (42%, IC 95%, 33%–51%) (LONG, et al. 2015).

Já Larkin et al. 2015, realizou um estudo randomizado, duplo-cego de fase 3 em que o uso do nivolumabe sozinho ou nivolumabe com ipilimumabe foi comparado apenas com o uso do ipilimumabe sozinho em pacientes com melanoma metastático. Os pacientes selecionados com idade mínima de 18 anos, que tiveram o diagnóstico de melanoma estágio III histologicamente confirmado, do tipo não ressecável ou melanoma estágio IV, que não receberam tratamento sistêmico prévio para a doença avançada. Como resultado obteve-se que a média de sobrevida livre de doença nos pacientes com melanoma intratável em uso de nivolumabe e ipilimumabe foi de 11,5 meses (IC 95%, 8,9-16,7) e os que usaram somente ipilimumabe de 2,9 meses (IC 95%, 2,8-3,4) (LARKIN, et al. 2015).

No presente estudo, na análise de caso controle, não foi observado diferença do total de óbitos em relação ao uso/não uso do nivolumabe para melanoma, com o valor p 0,99 e IC 95%. O OR foi de 0,84 (0,24 - 2,91) IC 95%, ou seja, houve associação significativa de proteção do uso do nivolumabe. Já na análise de HR para coortes abertas, não houve diferença nos desfechos entre o uso e não uso de nivolumabe para melanoma [HR 0,88 (0,36 - 2,17) IC 95%]]. Diante da amostra de 50 participantes, 28 (56%) apresentaram registros de datas suficientes para caracterizar a sobrevida global em melanoma, resultando num teste de Logrank significativo para amostra em relação ao uso/não uso do nivolumabe (valor p 0,05).

Contudo, os estudos citados acima corroboram com os resultados encontrados nesta pesquisa em relação ao uso do imunoterápico em melanoma avançado. Apesar da amostra pequena e da perda de informações por dificuldade de acesso aos prontuários, o uso do nivolumabe parece estar associado como fator protetor para o melanoma, aumentando o tempo de sobrevida global.

4.2 PULMÃO

No Brasil, Segundo a Diretriz Diagnóstica Terapêutica de Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde, Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014, o tratamento inicial recomendado para o Carcinoma Pulmonar de Células Não Pequenas (CNPNP) é inicialmente a ressecção cirúrgica ou radioterapia para pacientes com contraindicações cirúrgicas, seguida de quimioterapia adjuvante pós cirúrgica, variando de acordo com o estágio da doença. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). A radioterapia tem indicação em qualquer estágio tumoral com finalidade curativa ou paliativa e em uso associado ou combinado com a cirurgia ou a quimioterapia. A quimioterapia adjuvante (cisplatina ou carboplatina, principalmente) à segmentectomia lobar da região tumoral pode promover maior sobrevida ao paciente, já em doenças em estágio avançado, a quimioterapia paliativa confere incremento na sobrevida mediana, sem possibilidade de cura. O Nivolumabe é indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina, aumentando a sobrevida geral e a duração da resposta e o perfil de segurança de longo prazo (GETTINGER , 2015).

Para o carcinoma pulmonar de células não pequenas, o estudo CheckMate 017 avaliou pacientes com CPCNP em estágio IIIB ou IV com recorrência após quimioterapia com platina em estudo. 131 utilizaram dose padrão de nivolumabe e 129 receberam docetaxel 75 mg/m² a cada três semanas, por no mínimo 11 meses. A idade média dos pacientes foi 63 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (82%), com câncer em estágio IV e eram fumantes atuais ou ex-fumantes. Os resultados mostraram que a sobrevida global média foi de 9,2 meses (IC 95%, 7,3-13,3) no grupo nivolumabe em comparação com 6,0 meses no grupo docetaxel (IC 95% 5,1-7,3). O risco de morte foi 41% menor com nivolumabe (HR 0,59; IC 95% 0,44-0,79; p<0,001). Totalizando assim uma taxa de sobrevida em um ano foi de 42% no grupo nivolumabe (IC 95% 34-50) e 24% no grupo docetaxel (IC 95% 17-31). A taxa de resposta objetiva confirmada foi 20% com nivolumabe e 9% com docetaxel (P=0,008). A sobrevida média livre de progressão foi de 3,5 meses no

grupo nivolumabe e 2,8 meses no grupo docetaxel (HR 0,62; IC 95% 0,47-0,81; $p < 0,001$) (BRAHMER, 2015).

Já o CheckMate 057 avaliou pacientes com CPCNP que progrediram após quimioterapia à base de platina para receber nivolumabe na dose de 3 mg/kg a cada 2 semanas ou docetaxel na dose de 75 mg/m² a cada 3 semanas. A sobrevida geral foi mais longa com nivolumabe do que com docetaxel. A sobrevida global mediana foi de 12,2 meses (IC 95% 9,7-15,0) entre 292 pacientes no grupo de nivolumabe e 9,4 meses (IC 95%, 8,1-10,7) entre 290 pacientes no grupo de docetaxel (HR 0,73; IC 96% 0,59-0,89; $p = 0,002$). Em 1 ano, a taxa de sobrevida global foi de 51% (IC 95% 45-56) com nivolumabe versus 39% (IC 95% 33-45) com docetaxel. A taxa de sobrevida livre de progressão em 1 ano foi maior com nivolumabe (19%) do que com docetaxel (8%) (BORGHAEI, 2015).

A população com neoplasia pulmonar deste artigo representa 45,7% (139 pacientes) da amostra total, sendo que somente 4,3% (6) fizeram uso de Nivolumabe. 71,8% (84 pacientes) apresentavam estágio IV para neoplasia pulmonar, ou seja, metastático com acometimento linfonodal disseminado e de outros órgãos e tecidos. De acordo com o *National Cancer Data Base* (NCDB) houve um aumento de pacientes classificados com estágio IV a partir de 2002 (NCDB, 2019), evidenciando a tendência analisada também neste estudo. A maioria dos pacientes com neoplasia pulmonar realizou terapia anterior ao encaminhamento ao setor (83/136, 61%). A taxa de mortalidade foi de 61,9% para neoplasia pulmonar (86/139). Na análise de caso controle, não houve diferença do total de óbitos em relação ao uso/não uso do nivolumab para neoplasia pulmonar (valor p 0,99 e 0,50, respectivamente). Por meio de uma análise univariada de caso-controle, foi possível observar que não houve diferença entre o uso e não uso do nivolumab (IC 95%, $p=0,02$). O OR foi de 3,21 (0,36-28,26) e o HR para coorte aberta foi de 1,37 (0,93-2,01). 57% (79) dos participantes apresentaram registros suficientes para caracterizar a sobrevida global e estruturar a análise de sobrevida CPCNP e o teste de Logrank não foi significativo para amostra em relação ao uso/não uso do nivolumabe (valor p 0,11).

Apesar do que foi visto a partir da revisão de literatura, o nivolumabe não apresentou aumento do índice de sobrevida global dos pacientes usuários. Esse resultado se

justifica devido a amostragem pequena e poucos participantes expostos ao medicamento desde sua implementação no serviço, o que não produziu uma amostragem significativa para estudo.

4.3 RENAL

No Brasil, Segundo a Diretriz Diagnóstica Terapêutica (DDT) do carcinoma de células renais do Ministério da Saúde, Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014, o tratamento inicial recomendado para a doença metastática e mais eficaz é a nefrectomia radical. A exceção são os pacientes que não apresentam condições clínicas para o procedimento cirúrgico. A nefrectomia está associada a maior sobrevida do doente e auxilia no controle de sintomas, como dor lombar e hematúria macroscópica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Para o carcinoma de células renais avançado, os inibidores da tirosina quinase, como pazopanibe e sunitinibe são os tratamentos padrões atuais no SUS (CONITEC, 2021). O uso do Sunitinibe é recomendado em pacientes sem tratamento prévio, em uma dose de 50mg por dia por via oral durante 4 semanas em cada ciclo de 6 semanas (MOTZER, et al. 2018). A CONITEC recomenda o uso do nivolumabe em associação com o ipilimumabe como tratamento de 1ª linha para CCR metastático, porém a relação de custo-efetividade é desfavorável, por impactar o orçamento do SUS (CONITEC, 2021).

No estudo CheckMate 214, os pacientes tinham idade média de 62 anos, com carcinoma de células renais avançado não tratado anteriormente, e 75% eram do sexo masculino. A taxa de resposta objetiva foi de 42% (IC 95%, 37-47) nos pacientes que usaram Nivolumabe e Ipilimumabe e de 27% (IC 95% 22-31) para os que receberam Sunitinibe. Além disso, houve uma melhora estatisticamente relevante na sobrevida geral a favor do Nivolumabe e Ipilimumabe, comparado ao Sunitinibe (HR 0,63; $p < 0.001$) (MOTZER, 2018).

Já o estudo CheckMate 025, comparou o uso do nivolumabe em monoterapia com o Everolimus em pacientes com neoplasia renal avançada. A população em uso do Nivolumabe tinha idade média de 62 anos e a maioria era do sexo masculino (77%). Além disso, haviam realizado nefrectomia (89%) e/ou terapia antiangiogênica (72%)

prévias. Houve uma melhora na sobrevida geral de 25 meses a favor do Nivolumabe (25 meses, IC 95%, 21,8-não estimado), e de 19,6 meses com Everolimus (IC 95% 17,6-23,1) (MOTZER, 2015).

A população com neoplasia renal deste artigo representa 37,8% (115 pacientes) da amostra total, sendo que somente 5,2% (6) fizeram uso de Nivolumabe. 46,6% apresentava estágio I da doença, ou seja, possuíam tumores ≤ 7 cm na maior dimensão, limitado ao rim, sem metástase linfonodal regional ou à distância (AMIN, et al. 2018, Ministério da Saúde, 2004). Além disso, 18,3% (21) haviam realizado algum tratamento prévio. A idade média da amostra total foi de $69,5 \pm 11,6$, sendo equivalente à população dos estudos citados. Segundo dados de 2009 a 2018 do *National Cancer Data Base* (NCDB), a maioria dos casos são em pacientes do sexo masculino (63.1%) (NCDB, 2021), porém nesse estudo 50,3% (153/304) eram do sexo feminino, discrepância evidenciada também pela revisão de literatura.

Por meio de uma análise univariada de caso-controle, foi possível observar diferença estatisticamente significativa no total de óbitos entre o uso/não uso de nivolumabe (p 0,02, IC 95%). O OR foi de 9,47 (1,62 - 55,51), ou seja, houve associação significativa, porém, como fator de risco. Na análise de HR para coortes abertas, houve diferença nos desfechos entre o uso e não uso de nivolumabe para neoplasia renal [HR 3,82 (1,90 - 7,69, IC 95%)], com um teste de Logrank significativo (valor p 0,01).

Diferentemente do que esperava-se com base na revisão de literatura, o uso do Nivolumabe foi associado como fator de risco para a neoplasia renal. Esse resultado se justifica devido a amostragem pequena com poucos expostos ao medicamento, o que gerou um grupo sem representatividade.

5 CONCLUSÃO

Este estudo apresenta várias limitações pelo seu delineamento não concorrente. Em primeiro lugar, houve poucos participantes com uso do Nivolumabe e no caso de neoplasias renais e pulmonares, baixa taxa de uso do Nivolumabe em relação ao

total de participantes. Isto reduziu o poder do estudo para identificar diferenças entre uso/não uso do Nivolumabe. Além disso, há alto risco de viés de informação e de seleção de participantes devido a perda de quase metade de registros das datas de óbitos. Neste sentido, os resultados do estudo devem ser avaliados com cautela, devendo ser considerados como preliminares e insuficientes para concluir sobre a efetividade do Nivolumabe com estas indicações, na instituição. Caso seja relevante para o setor, recomendamos realizar nova amostragem quando se organizar processos de coleta de datas de óbitos ou de pacientes com perda de acompanhamento e abrangendo maior número de pacientes, desta maneira reduzindo as limitações encontradas no presente estudo.

Concluimos que o uso do Nivolumabe aplicado como imunoterapia parece ser promissor para as indicações avaliadas. Para avaliações mais robustas, recomenda-se a repetição do estudo quando se dispuser de maior número de participantes submetidos ao tratamento imunoterápico. Além disso, são recomendadas ações para melhorar o processo de registro de desfechos terapêuticos em pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

AETNA. **Nivolumab (Opdivo)**. ed. 0892 Disponível em: https://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0892.html. Acesso em: 27 jul. 2021.

American Joint Committee on Cancer. Lung. **AJCC Cancer Staging Manual**. New York, Springer, ed. 8, p. 431-456. 2017.

AMIN, Mahul B, Edge S, Greene F, Byrd DR, et al. **AJCC Cancer Staging Manual**. New York, Springer, ed. 8. 2018.

ANSELL, Stephen M., et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. **New England Journal of Medicine**. v. 372, n. 4, p. 311–319. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Produto biológico novo para tratamento de câncer é aprovado pela Anvisa**. 2016. Elaborada por ASCOM. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2645372&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=produto-biologico-novo-para-tratamento-de-cancer-e-aprovado-pela-anvisa&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dnivolumabe%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true. Acesso em: 22 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia**. São Paulo, ed. 2. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de Dezembro de 2014. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais**. Internet, p. 265-280. 2014a. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_therapeuticas_oncologia.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 26 de Setembro de 2014. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão**. Internet, 2014b. <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/29/Portaria-SAS-DDT-Pulmao-23-09-2014.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos**: traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. Rio de Janeiro: INCA, ed. 6. 2004.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde – Cmat/Cgts/Dgitis/Sctie/MS. **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. Brasília ed. 541, 2020. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/ministerio-da-saude-incorpora-imunoterapia-para-tratamento-do-melanoma>. Acesso em: 22 jun. 2021.

BRAHMER, Julie *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non–small-cell lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 2, p. 123-135. 2015.

BORGHAEI, H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. **New England Journal of Medicine**. v. 373, p.1627–39. 2015.

CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - org.). Ministério da Saúde. Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. **Relatório de recomendação** Nº 541. Conitec. Julho 2020a.

CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - org.). **Ministério da Saúde incorpora imunoterapia para tratamento do melanoma**. 2020b. Disponível em: <http://conitec.gov.br/ministerio-da-saude-incorpora-imunoterapia-para-tratamento-do-melanoma>. Acesso em: 22 jun. 2021.

CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - org.). Relatório de recomendação: **Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais**. Jun, 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210629_Relatorio_Pembrolizumabe_Axitinibe_Ipilimumabe_Nivolumabe_CCR_primeira_linha_CP_59.pdf. Acesso em: 23 jun 2021.

CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - org.). Relatório de recomendação: **Cabozantinibe ou nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático**. Jun, 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210629_Relatorio_Cabozantinibe_Nivolumabe_CCR_segunda_linha_CP_60.pdf. Acesso em: 23 jun 2021.

FERNANDES, Nurimar C. et al. Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 1, p. 25-34. 2005 Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000100004>>. Epub 25 Nov 2005. ISSN 1806-4841. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000100004>. [Acessado 8 Agosto 2021].

GIBOONS, Robert P. et al. Manifestations of renal cell carcinoma. **Urology**. n. 8, v. 201.1976.

GILL, David; Hahn, Andrew W.; Sonpavde, Guru; Agarwal, Neeraj. Immunotherapy of advanced renal cell carcinoma: Current and future therapies. **Hum Vaccin Immunother**. v.12, n.12, p. 2997-3004. 2016.

GONG, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**. v.6, n.8. 2018.

GETTINGER, Scott N. et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **Journal Of Clinical Oncology**. Sydney, p. 1-12. abr. 2015.

HAMMERS HJ, Plimack ER, Infante JR, Ernstoff MS, Rini BI, McDermott DF, et al. Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). **Journal Of Clinical Oncology**. v.32, n. 15, p. 4504. 2014.

HGIP (Hospital Governador Israel Pinheiro). **Diretrizes reguladoras com foco na farmacoterapia**. 2013. Atualizado em 2021. Disponível em: http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/ecp/files.do?evento=download&urlArqPlc=diretrizes_de_prescricao_especial_maio_2021.pdf. Acesso em: 22 jun. 2021.

IPSEMG - Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (org.). **Unidades Administrativas**: hospital governador israel pinheiro (hgip). Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP). Disponível em: <http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/portal/c/site/institucional/551-unidades-administrativas/1814-hospital-governador-israel-pinheiro-hgip/517/561>. Acesso em: 22 jun. 2021.

IPSEMG. Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais. **Cadernos de gestão** – Evolução na Assistência Previdenciária e de Saúde 2015-2018. Minas Gerais, ed. 6. 2019.

KANE, Christopher J. et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the **National Cancer Data Base**. v.113, n. 78. 2008.

KOGA, Shigehiko, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. **The Journal of Urology**, v. 166, n. 6, p. 2126–2128. 2001.

LARKIN, James; et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. **N Engl J Med**. v. 373, n.1, p. 23-34. 2015.

LONG, Georgina V; et al. Nivolumab Improved Survival vs Dacarbazine in Patients with Untreated Advanced Melanoma. **J Transl Med**. ed. 13, n.1. 2015.

LOPES, Ademar; CHAMMAS, Roger; IYEYASU, Hirofumi. **Oncologia para a graduação**. 3. ed. São Paulo: Lemar, 2013.

MCNUTT, M. Cancer immunotherapy. **Science**. v. 20, n. 342. 2013.

MORGENSZTERN, D, et al. Trends in Stage Distribution for Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Survey, Journal of Thoracic Oncology, Volume 5, Issue 1, 2010, Pages 29-33, ISSN 1556-0864, <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c5920c>.

MOTZER, RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase ii trial. **J Clin Oncol**. v.33, p.1430–7. 2015.

MOTZER, RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. IMmotion151: a randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). **J Clin Oncol**. v. 36, Suppl. 6:578. 2018.

MOTZER, RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**. v.12; n.8. 2020.

MOTZER et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. **N Engl J Med**; v. 378, p.1277-1290. 2018.

MOTZER et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised phase 3 trial .**Lancet Oncol**. v. 20, n.(10), p.1370–1385. 2019.

NCDB. NATIONAL CANCER DATA BASE - COMMISSION ON CANCER (COC) (United States). American College Of Surgeons (comp.). **Gender by race/ethnicity of kidney and pelvis cancer diagnosis in 2009 to 2018**. 2021. Disponível em: https://reportsncdb.facs.org/BMPub/BMR_report_1st2.cfm?CFID=12189&CFTOKEN=ef64175954163ece-1AD4BA6A-98E7-E0AB-9D0FBC8BD23A41E0. Acesso em: 12 jul. 2021.

NAIDOO, J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. **Ann Oncol**. *Ann Oncol*. v. 26, n.(12), p.2375-2391. 2015.

NCCN Foundation. **NCCN Guidelines for Patients: Kidney Cancer**, 2020. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440>. Acesso em: 4 out 2021.

NGUYEN, K., Hignett, E., & Khachemoune, A. Opções de tratamento atuais e emergentes para melanoma metastático: uma revisão focada. ***Dermatology Online Journal***, v. 26, n. 7. 2020.

NICE (org.). **NICE guidance: products being developed or updated. Products being developed or updated.** Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed?title=nivolumab>. Acesso em: 29 jun. 2021.

NICE (org.). **NICE guidance: Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma.** 2019. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta581 . Acesso em: 26 jul. 2021.

NICE (org.). **NICE guidance: Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma.** 2016. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta417 . Acesso em: 26 jul. 2021.

OPDIVO: nivolumabe. Resp. Técnico: Dra. Elizabeth M. Oliveira. São Paulo: **Bristol-Myers Squibb Farmacêutica**, 2020. Bula de medicamento na internet. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?nomeProduto=OPDIVO> acesso em: 22/06/2021.

PEREIRA, J. Iniciação à bioestatística médica. Ed.3, Benvinda editora, 2016.

PETRIE, Aviva; SABIN, Caroline. Medical Statistics at a Glance. 3. ed. London: Wiley-Blackwell, 2009. 180 p.

RAEDLES, Lisa A. "Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 Inhibitor Receives FDA Approval for Unresectable or Metastatic Melanoma." ***American health & drug benefits*** vol. 8,Spec Feature (2015): 180-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665056/>. Acesso em:22/06/21).

RIZVI, NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. ***Lancet Oncol.*** v. 16, n. 3, p. 257-265, 2015.

ROBERT, Caroline *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. ***New England Journal of Medicine***, v. 372, n. 4, p. 320–330, 2015.

SEMELKA, R. C., Patrick Shoenut, J., Magro, C. M., Kroeker, M. A., Macmahon, R., & Greenberg, H. M. *Renal cancer staging: Comparison of contrast-enhanced CT and*

gadolinium-enhanced fat-suppressed spin-echo and gradient-echo MR imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging, v. 3, n. 4, p. 597–602, 1993.

SILVA, Fernanda Alves; STROKA, Alessandra; FUSCO, Viviane. aspectos farmacológicos do anticorpo monoclonal (nivolumab) utilizando a via pd-1 no tratamento antitumoral do linfoma de hodgkin. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 31, n. 1, p. 13-19, apr. 2019.

TOI, Yukihiro, *et al.* Association of immune-related adverse events with clinical benefit in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. **The oncologist**. v. 23, n.11, p.1358-1365, 2018.

FDA (U.S. Food and Drug Administration). FDA approves nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma. FDA News Release. Silver Spring, MD: FDA; January 22, 2021.

WAINSTEIN, A. *et al.* **Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica:** melanoma cutâneo. 2021. Disponível em: sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/4.%20Diretrizes%20SBOC%202021%20-%20Melanoma%20FINAL.pdf. Acesso em: 04 out. 2021.

WEBER, Jeffrey S *et al.* “Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.” **The Lancet. Oncology** v. 16, n.4, p. 375-384. 2015.

ZARRABI, Kevin *et al.* An evaluation of nivolumab for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. **Expert Opinion On Biological Therapy**. v.18, n. 6, p. 695-705. jun. 2018.

APÊNDICE A - Definição dos termos utilizados na oncologia:

- Sobrevida global: Período no qual o indivíduo permanece vivo após receber o diagnóstico da doença ou iniciar um tratamento. (Ministério da Saúde, 2013)
- Sobrevida livre de doença: Período em que o indivíduo não apresenta sinais ou sintomas da doença, após ter recebido um tratamento de cura.(Ministério da Saúde, 2013)
- Sobrevida livre de progressão: Período no qual o indivíduo, após receber um tratamento que não conseguiu eliminar a doença, permaneceu estável e sem evolução. (Ministério da Saúde, 2013)
- Sobrevida livre de eventos: Período de tempo que o indivíduo, após um tratamento, permanece sem desenvolver complicações e eventos que a terapia objetivava evitar. Dentre os eventos estão, por exemplo, recidivas e dores ósseas por metástases.(Ministério da Saúde, 2013)
- Taxa de sobrevida global: Indica a porcentagem de indivíduos que, dentro de uma pesquisa, estão vivos em um determinado período de tempo após receber o diagnóstico ou iniciar o tratamento. Na maioria das vezes, o período de cinco anos é usado como padrão. Por exemplo, uma taxa de sobrevida global de 50% em cinco anos significa que metade dos indivíduos daquele grupo estavam vivos cinco anos após receber o diagnóstico ou iniciar o tratamento. (Ministério da Saúde, 2013)
- Taxa de resposta objetiva: é definida como a proporção de indivíduos com diminuição no tamanho do tumor em uma dimensão pré-definida e por um período de tempo mínimo. (Ministério da Saúde, 2013)
- Adjuvante: é utilizada após a ressecção completa do tumor primário, onde não há nenhuma metástase, para evitar recorrência local ou à distância. (LOPES, A. et al. 2013)
- Neoadjuvante: é usada quando há intenção de diminuir o volume do tumor primário para possibilitar uma cirurgia em tumores muito avançados ou, até mesmo, que se retire o tumor. (LOPES, A. et al. 2013)
- Terapêutica: quando o tratamento principal é a quimioterapia, aplica-se o termo terapêutico, onde a cirurgia ou a radioterapia não são as melhores

opções. Se há a possibilidade de cura, denomina-se curativa, caso contrário, paliativa (LOPES, A. et al. 2013).

- Radiossensibilizante: a quimioterapia utilizada junto com a radioterapia com o objetivo de potencializar o efeito desta. Pode ser utilizada tanto no cenário adjuvante, quanto neoadjuvante ou definitivo (LOPES, A. et al. 2013)

ANEXO 1 - Parecer consubstanciado do CEP do HGIP/IPSEMG

	INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA DOS SERVIDORES DO ESTADO DE MINAS GERAIS - IPSEMG/HOSPITAL GOVERNADOR ISRAEL PINHEIRO	
---	---	--

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE NIVOLUMABE EM HOSPITAL PÚBLICO

Pesquisador: Cássia Rodrigues Lima Ferreira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 38290720.7.0000.5136

Instituição Proponente: Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.370.409

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa intitulado " AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE NIVOLUMABE EM HOSPITAL PÚBLICO" da pesquisadora Cássia Rodrigues Lima Ferreira.

A autora descreve que o câncer vem apresentando crescente incidência e mortalidade, tanto no Brasil quanto no mundo. Com isso, é necessário a busca de medicamentos que melhorem a qualidade de vida desses pacientes e aumentem a chance de cura. A imunoterapia estimula o organismo a identificar as células

neoplásicas e atacá-las com medicamentos que modificam a resposta imunológica. Assim, é de fundamental importância um estudo que avalie a

utilização dos imunoterápicos, como o nivolumabe, para melhor conhecimento da resposta objetiva do tratamento, da redução dos efeitos adversos

e da ausência de progressão da doença. Com isso, a partir do aumento da incidência dessas neoplasias e da mortalidade, pesquisas e tecnologias

estão sendo empregadas para alcançar esses objetivos. Visto ser um medicamento recentemente disponibilizado no mercado, com poucos estudos

sobre seu uso e com potencial referente às terapias convencionais, os pacientes que utilizam o imunoterápico nivolumabe e são atendidos pela

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 225, 11º andar
Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3237-2813 Fax: (31)3237-2273 E-mail: cep.hgip@ipsemg.mg.gov.br



INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA
DOS SERVIDORES DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
IPSEMG/HOSPITAL
GOVERNADOR ISRAEL
PINHEIRO



Continuação do Parecer: 4.379.409

clínica oncológica do Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP). Serão acompanhados com preenchimento de formulário elaborado com dados extraídos do prontuário eletrônico e do acompanhamento farmacoterapêutico, a fim de observar os dados dos pacientes e resultados encontrados com a utilização deste medicamento. Os resultados do trabalho serão de grande valia para a equipe multiprofissional da área da saúde para melhoria do atendimento ao paciente em relação ao uso do medicamento, principalmente a equipe médica quanto a sua prescrição aos pacientes em tratamento oncológico, onde com as informações adquiridas, poderá se tornar um guia rápido e prático para consulta. Tais desfechos mostrarão os benefícios e riscos de utilizar o nivolumabe no tratamento das doenças já estabelecidas para uso (ANVISA, 2019). O imunoterápico nivolumabe atua estimulando o sistema imunológico a reconhecer as células tumorais como uma entidade não pertencente ao organismo, criando assim, estratégias para a sua destruição. As alterações genéticas das células do câncer, as capacitam para a produção de substâncias que dificultam o seu reconhecimento pelo sistema imunológico, esquivando-se assim de serem eliminadas por ação das células desse sistema. Um importante exemplo, é a proteína denominada PD-L1 que é produzida pelas células tumorais e direcionada a se ligar ao receptor PD-1 presentes principalmente nos linfócitos. O complexo formado pela ligação, PD-L1/PD-1, inibe a ação imunológica contra as células do câncer. Os agentes imunoterápicos dentre eles o nivolumabe, impossibilitam a formação do complexo PD-L1/PD-1, ficando, as células tumorais ficam expostas ao reconhecimento e ao ataque do sistema imunológico. (BELLESOEUR et al, 2019). Atualmente esse tema tem sido alvo de estudos e análise de diferentes pesquisadores que buscam evidenciar os benefícios da imunoterapia com resultados consideráveis no aumento da sobrevida global e na sobrevida livre de progressão do tumor quando comparado com a quimioterapia, além da redução das reações adversas (GONDO, MENDES & MARTINS, 2019; BENTO et al,

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 225, 11º andar
Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3237-2813 Fax: (31)3237-2273 E-mail: cep.hgip@ipsemg.mg.gov.br

rk in p
100



**INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA
DOS SERVIDORES DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
IPSEMG/HOSPITAL
GOVERNADOR ISRAEL
PINHEIRO**



continuação do Parecer: 4.370.409

2018; FALEIRO et al, 2019; MOTZER et al, 2019). Ademais, este estudo será uma importante base para racionalização dos custos hospitalares.

Objetivo da Pesquisa:

A autora propõe como objetivo Primário:

Avaliar a utilização do nivolumabe nos pacientes adultos em tratamento oncológico no Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG).

Objetivo Secundário:

- Realizar revisão bibliográfica narrativa sobre a utilização do medicamento considerando artigos publicados no período de 2015 a 2020;- Conhecer o perfil dos pacientes e se a indicação de uso cumpre as diretrizes regulamentadoras;- Acompanhar o impacto orçamentário após a padronização do medicamento;- Realizar o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes em uso observando dados laboratoriais, eventos adversos e desfechos clínicos observados durante o tratamento considerando sobrevida global, sobrevida livre de progressão e tempo para progressão;- Realizar o custo da utilização em cada situação clínica, considerando o custo por ciclo e custo total;- Traçar o perfil de consumo de acordo com doença de base, dose e consumo após a padronização de abril de 2018 a dezembro de 2020.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descreve como riscos e benefícios:

Riscos:

Os riscos para o beneficiário da pesquisa serão a perda de anonimidade. Para minimizar este risco trabalharemos com banco de dados com números únicos de inscrição e a lista de conversão para nome e matrícula institucional será

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 225, 11º andar
Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3237-2813 Fax: (31)3237-2273 E-mail: cep.hgip@ipsemg.mg.gov.br

 Conselho de Ética em Pesquisa	INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA DOS SERVIDORES DO ESTADO DE MINAS GERAIS - IPSEMG/HOSPITAL GOVERNADOR ISRAEL PINHEIRO	
--	---	---

Continuação do Parecer: 4.379.409

armazenada em local de acesso restrito aos pesquisadores. Além disso, nos comprometemos a manter a anonimidade dos participantes, uma vez que serão tomados cuidados para a preservação do anonimato do sujeito da pesquisa. A análise dos dados será de forma anônima, ou seja, não serão divulgados de forma alguma os nomes dos pacientes incluídos no estudo, bem como sua matrícula na instituição ou quaisquer outros dados que os identifiquem. Existe também os riscos inerentes ao tratamento que ele está exposto, como as reações adversas mais comuns como fadiga, náusea, prurido; reações imunorrelacionadas como pneumonite, colite, hepatite, nefrite ou disfunção renal, endocrinopatias, erupção cutânea e reações infusionais (BRISTOL-MYERS, 2019). Durante o tratamento quimioterápico, o paciente será acompanhado pela equipe multiprofissional, visando minimizar estes eventos.

Benefícios:

Os benefícios do estudo serão indiretos no sentido de conhecimento em relação aos casos atendidos no HGIP/IPSEMG, sua condução, consequências e complicações para um melhor atendimento nos casos futuros. Haverá ganhos diretos dos participantes, pois a implantação do acompanhamento da utilização do medicamento e realização de farmácia clínica com melhora do atendimento ao paciente em relação ao uso de medicamento. A realização de estudo aprofundado sobre medicamento recém padronizado no hospital e com várias pesquisas em andamento no mundo pode indicar informações atualizadas e procedimentos melhorados ao longo do tratamento. Os grandes benefícios serão observados para os próximos pacientes internados com a melhoria da conduta de administração de medicamentos. Além disso, gerará um volume de informação que será analisado e utilizado nos próximos pacientes e poderemos elaborar manual para os profissionais da saúde como fonte de consulta rápida e

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 225, 11º andar		CEP: 30.130-110
Bairro: Santa Elégria		
UF: MG	Município: BELO HORIZONTE	
Telefone: (31)3237-2813	Fax: (31)3237-2273	E-mail: cep.hgp@ipsemg.mg.gov.br

Página 04 de 08



CEP
Comitê de Ética em Pesquisa

**INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA
DOS SERVIDORES DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
IPSEMG/HOSPITAL
GOVERNADOR ISRAEL
PINHEIRO**



**Plataforma
Brasil**

Continuação do Parecer: 4.370.409

prática.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo nacional, unicêntrico, retrospectivo, com coleta em prontuários, solicitado dispensa de TCLE, com anuência Institucional em acordo à aprovação pelo CEP. Projeto passível de ser executada com temática relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram devidamente apresentados. Carta de anuência institucional, Folha de rosto, dispensa ao TCLE.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclui-se pela aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1628927.pdf	16/09/2020 19:19:32		Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoNivolumabe.pdf	16/09/2020 19:18:28	Cássia Rodrigues Lima Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoNivolumabefinal.pdf	10/09/2020 20:29:02	Cássia Rodrigues Lima Ferreira	Aceito
Outros	Impressocoleta.pdf	10/09/2020 20:27:58	Cássia Rodrigues Lima Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacaodispensa.pdf	10/09/2020 20:24:25	Cássia Rodrigues Lima Ferreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Solicitacaoanuencia.PDF	10/09/2020 20:23:40	Cássia Rodrigues Lima Ferreira	Aceito

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 225, 11º andar
 Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3237-2813 Fax: (31)3237-2273 E-mail: cep.hgip@ipsemg.mg.gov.br

 Conselho de Ética em Psicologia	INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA DOS SERVIDORES DO ESTADO DE MINAS GERAIS - IPSEMG/HOSPITAL GOVERNADOR ISRAEL PINHEIRO	
--	---	--

Continuação do Parecer: 4.370.409

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 29 de Outubro de 2020

Assinado por:
ADIRSON MONTEIRO DE CASTRO
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 225, 11º andar
Bairro: Santa Elzânia CEP: 30.130-110
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3237-2813 Fax: (31)3237-2273 E-mail: cep.hgio@ipsemg.mg.gov.br