Nota Técnica 261994

Data de conclusão: 16/09/2024 10:09:35

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cachoeirinha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 261994

CID: C44 - Outras neoplasias malignas da pele

Diagnóstico: Outras neoplasias malignas da pele

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CEMIPLIMABE

Via de administração: IV

Posologia: Cemiplimabe 350mg (1 ampola), a cada 3 semanas, de forma contínua.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: CEMIPLIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, quimioterapia citotóxica.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CEMIPLIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CEMIPLIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CEMIPLIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O cemiplimabe é um anticorpo monoclonal anti-PD1 que 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 cemiplimabe bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral. Está indicado para pacientes com carcinoma espinocelular de pele metastático ou localmente avançado que não sejam candidatos à cirurgia ou radioterapia curativas.
A aprovação do uso de cemiplimabe em pacientes com CEC de pele avançado foi baseada em publicação que reuniu dados de duas coortes: uma coorte de expansão de estudo de fase I contendo 26 pacientes, sendo 16 com doença metastática e 10 com doença localmente avançada, e outra oriunda da coorte 1 do estudo de fase II incluindo 59 pacientes, todos com doença metastática. Desses pacientes, 56% já haviam recebido algum tratamento sistêmico prévio e 82% tinham sido submetidos à radioterapia. Foi observada taxa de resposta de 47% naqueles com doença metastática e de 60% nos casos de doença localmente avançada, com duração de resposta prolongada (57% dos pacientes com doença metastática do estudo de fase II mantinham resposta após 7,9 meses de seguimento). Eventos adversos ocorreram em 15% dos pacientes com CEC metastático e 7% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. A toxicidade observada nesse estudo foi consistente com os dados de outros estudos com anti-PD-1 (6).
Dados com maior seguimento do estudo de fase II foram publicados posteriormente, incluindo 193 pacientes, sendo 78 com doença metastática e 115 com doença localmente avançada. Destes, 128 foram tratados com cemiplimabe na primeira linha e 65 em linhas subsequentes. Após seguimento mediano de 15,7 meses, foi observada taxa de resposta de 54,4% (57,8% na primeira linha e 47,7% em linhas subsequentes), com duração de resposta mediana não alcançada. Também foi observado que essas respostas eram bastante duradouras, com 76% dos casos com resposta mantida após 2 anos, com sobrevida global (SG) estimada em 2 anos de 73,3% (7,8).
Outro estudo de acompanhamento mais longo dos pacientes da coorte do estudo de fase II foi publicado com a inclusão dos desfechos de duração de resposta e qualidade de vida (9). A mediana de idade dos pacientes foi de 72 anos (38 a 96) e 161 (83,4%) eram homens. A duração média do acompanhamento foi de 15,7 meses. No geral, 89 de 193 pacientes apresentaram resposta à terapia, com uma taxa de 46,1% (IC 95%: 38,9% a 53,4%), e uma resposta completa em 16,1% dos pacientes. A mediana de tempo para a resposta completa foi de 11,2 meses (7,4 a 14,8), a duração de resposta estimada não foi alcançada. Para os pacientes que responderam, a duração de resposta estimada em 12 e 24 meses foi de 87,8% (IC95% 78,5% a 93,3%) e 69,4% (IC95% 55,6 a 79,6%), respectivamente. A sobrevida global estimada aos 24 meses foi de 73,3% (IC95% 66,1% a 79,2%), com a SG mediana não alcançada. Em relação a qualidade de vida, foram administrados questionários aos pacientes previamente ao início e após cada ciclo de tratamento. O estudo apresenta os resultados previamente ao início do tratamento com os ciclos 3 e 12 mostrando uma melhora na qualidade de vida geral e redução de dor, perda de apetite e constipação (P<0,001).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual

CEMIPLIMABE	350 MG SOL DIL18 INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	R$ 34.891,87	R$ 628.053,66

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O cemiplimabe é produzido pela empresa Regeneron Pharmaceuticals Inc., com registro e importação, atualmente, do laboratório Adium S.A., sob o nome comercial Libtayo®. Em consulta à tabela CMED no site da ANVISA em agosto de 2024 e considerando a prescrição médica, construiu-se a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
Não foram identificadas análises econômicas conduzidas para o contexto nacional, considerando o caso em tela.
Subdivisão da Agência Canadense de Drogas e Tecnologias e Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH), destinada ao auxílio de gestores em saúde na tomada de decisão baseada em evidências, a Revisão de Drogas Oncológicas Canadense (do inglês, Pan Canadian Oncology Drug Review ou pCODR) emitiu parecer acerca da utilização de cemiplimabe em pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular (CEC) (10). Destacou-se a ausência de estudos randomizados e com comparadores e falta de dados maduros de sobrevida. Por esse motivo, concluiu-se que com o preço apresentado não poderia ser considerado custo-efetivo em comparação a quimioterapia à base de cisplatina e melhores cuidados de suporte e exigiria uma redução de preço para melhorar a rentabilidade a um nível aceitável. O comitê notou que havia incerteza considerável nas estimativas de custo-eficácia devido à falta de dados robustos de eficácia comparativa direta e indireta na avaliação econômica submetida. Sob a condição de ajuste da custo-efetividade a um nível aceitável, o medicamento foi recomendado para pacientes com CEC metastático ou localmente avançado que não são elegíveis para cirurgia ou radioterapia curativos.
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence), do governo britânico, divulgou em 2022 recomendações acerca do uso de cemiplimabe para CEC de pele (11). Após análise de evidências adicionais coletadas, apesar de não haver ensaios clínicos comparando diretamente o cemiplimabe com cuidados de suporte e de existirem incertezas quanto à sobrevida com o uso da tecnologia, o cemiplimabe foi recomendado para pacientes com CEC metastático ou localmente avançado que não são elegíveis para cirurgia ou radioterapia curativos, condicionado a interrupção do tratamento ao completar 24 meses ou antes, se a doença progredir, e ao acordo comercial com a indústria farmacêutica para disponibilizar o medicamento com desconto ao sistema de saúde. Ressalta-se que as estimativas de custo-efetividade são incertas devido às incertezas dos dados clínicos. No entanto, considerou-se que as estimativas prováveis de custo-efetividade estão dentro do que o NICE considera uma utilização aceitável dos recursos do NHS para recomendação da tecnologia.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sobrevivência de 73,3% em 24 meses sem grupo comparador.

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

Conclusão

Tecnologia: CEMIPLIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência é proveniente apenas de um estudo de fase II, onde o uso de cemiplimabe em pacientes com CEC de pele localmente avançados ou metastáticos, não incluiu grupo comparador, impossibilitando a comparação com outros tratamentos. Não estão disponíveis estudos comparando o cemiplimabe com quimioterapia citotóxica à base de platina e cuidados paliativos, portanto restam incertezas quanto à eficácia comparada.
Além da limitação de evidências, é razoável estimar que a tecnologia tem um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo da paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e avançada. No entanto, frente à incerteza de benefício incremental; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Martins R, Robinson JK, Brockstein BE. Systemic treatment of advanced cutaneous squamous and basal cell carcinomas. UpToDate Waltham, Mass: UpToDate. 2020;
2. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. Archives of dermatology. 2010;146(3):283–7.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Síntese de Resultados e Comentários: Câncer de pele. [Internet]. 2023 [citado 5 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios
4. Jarkowski III A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane III JM, May KS, et al. Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): The Roswell Park experience and a review of the literature. American journal of clinical oncology. 2016;39(6):545–8.

5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Basal Cell Skin Cancer. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
6. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2018;379(4):341–51.
7. Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminski AD, Chang ALS, Lewis KD, et al. Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. 2020;
8. Guminski AD, Lim AML, Khushalani NI, Schmults CD, Hernandez-Aya LF, Modi B, et al. Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; Group 1): 12-month follow-up. 2019;
9. Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminski A, Chang ALS, Lewis KD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. J Immunother Cancer. agosto de 2021;9(8):e002757.
10. Pan Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: Cemiplimab (Libtayo) for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma [Internet]. 2020. Disponível em: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10187CemiplimabCSCC_fnRec_REDACT_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf
11. National Institute for Health and Care Excellence. Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta802

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, LAUDO7; Evento 1, EXMMED9), a parte autora, com 70 anos de idade, é portadora de úlcera em dorso do pé direito há mais de 10 anos, com piora progressiva recentemente, a despeito de diversas tentativas de tratamento com antibióticos e avaliação de cirurgiões vasculares. Em internação hospitalar em junho de 2024, por infecção local, paciente teve a indicação de amputação abaixo do joelho para evitar novos episódios de infecção. Além disso, foi realizada biópsia em diversos pontos da lesão confirmando se tratar de um carcinoma escamoso de pele, estágio clínico IV, com metástase em linfonodos inguinais bilaterais. Conforme sumário de alta de 27 de junho de 2024, em avaliação da equipe de oncologia, optou-se por tratamento com cemiplimabe e radioterapia, sem maiores detalhes. Sem tratamento oncológico até o momento. Nesse contexto, pleiteia o medicamento cemiplimabe.
Cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. O carcinoma de células escamosas (CEC) da pele é um câncer de pele maligno comum não melanoma, juntamente com o carcinoma basocelular (CBC) (1). Os fatores de risco para CEC cutâneo incluem idade> 50 anos, pele ou cabelo claro, exposição crônica à luz ultravioleta (UV), imunossupressão, exposição a medicamentos fotossensibilizantes ou uma história familiar ou pessoal de câncer de pele não melanoma. O diagnóstico é clínico, através de observação com o uso de dermatoscópio, podendo ser confirmado com biópsia da lesão. Já o carcinoma basocelular possui epidemiologia menos exata já que não existe uma obrigatoriedade para o seu registro, porém é estimada uma incidência de 226 e uma prevalência de 343 carcinomas basocelulares a cada 100 mil pessoas nos Estados Unidos (2).

Conforme o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil, o número de casos novos de câncer de pele não melanoma estimados, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 220.490, o que corresponde a um risco estimado de 101,95 por 100 mil habitantes (3). Em 2020, foram registrados 2.653 óbitos decorrentes de câncer de pele não melanoma, sendo o risco de morte da doença de 1,48 por 100 mil homens e 1,03 a cada 100 mil mulheres. Ou seja, apesar de muito comuns, os cânceres de pele não melanoma raramente são fatais.

A maioria dos pacientes diagnosticados com CEC realizam tratamento com exérese da lesão e radioterapia (1). Entretanto, para pacientes diagnosticados com CEC avançado localmente ou metastático, pode ser necessária quimioterapia sistêmica. Protocolos internacionais recomendam o uso de medicamentos cemiplimabe, pembrolizumabe, quimioterapia citotóxica como carboplatina, paclitaxel, capecitabina, cisplatina ou a inclusão em estudos clínicos (4). Em pacientes com câncer basocelular, o tratamento de escolha é baseado na ressecção cirúrgica. Para aqueles que não desejam realizar tratamento cirúrgico ou não são candidatos para esse tipo de tratamento alternativas tais como cremes de imiquimod ou de fluorouracil podem ser utilizados. Outras alternativas como radioterapia e criocirurgia também podem ser tentadas (5).