Nota Técnica 265150

Data de conclusão: 24/09/2024 13:34:05

Paciente

Idade: 88 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Guaíba/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 Porto Alegre

Tecnologia 265150

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: AVELUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Avelumabe (20 mg/ml-frasco/ampola com 10ml) - 8 ampolas/mês. Aplicar 4 ampolas (800 mg), EV, a cada 14 dias até progressão ou toxicidade.

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: AVELUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim. No SUS estão disponíveis outros esquemas como quimioterapia citotóxica (carboplatina, cisplatina, etoposídeo, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e topotecano) e tratamentos não farmacológicos.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: AVELUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: AVELUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: AVELUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O avelumabe é um anticorpo monoclonal, 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 avelumabe bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral (3).
Um estudo de fase 2 avaliou o tratamento de 116 pacientes com carcinoma de Merkel metastático sem tratamento prévio com avelumabe na dose de 10?mg/kg a cada 2 semanas (4) . O desfecho primário foi resposta duradoura, definida como resposta objetiva (resposta completa ou parcial; avaliada por revisão independente) com duração ? 6 meses. Também foram avaliados desfechos como sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), segurança e análises de biomarcadores. Após mediana de acompanhamento de 21,2 meses (variação: 14,9-36,6), 35 pacientes tiveram uma resposta com duração ? 6 meses, dando uma taxa de resposta duradoura de 30,2% [intervalo de confiança (IC) de 95% de 22,0% a 39,4%]. A taxa de resposta objetiva foi de 39,7% (IC de 95% de 30,7% a 49,2%). A mediana de SLP foi de 4,1 meses (IC de 95% de 1,4 a 6,1) e a mediana de SG foi de 20,3 meses (IC de 95% de 12,4 a não estimável). As taxas de resposta foram numericamente maiores em pacientes com tumores PD-L1+, tumores negativos para poliomavirus de células de Merkel (MCPyV) e tumores com densidade intratumoral aumentada de células T CD8+. Eventos adversos relacionados ao tratamento (qualquer grau) ocorreram em 94 (81,0%) pacientes, incluindo eventos de grau 3/4 em 21 (18,1%) pacientes; nenhuma morte relacionada ao tratamento ocorreu.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
AVELUMABE	20 MG/ML SOL104 DIL INF IV CT FA VD TRANS X 10 ML		R$ 6.064,55	R$ 630.713,20

* 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 avelumabe é produzido e comercializado pela indústria farmacêutica Merck sob o nome

comercial Bavencio®. Em consulta à tabela CMED em novembro de 2023 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.
Não localizamos estudos de avaliação econômica do uso de avelumabe nessa condição clínica ou avaliações de agências nacionais ou internacionais para o cenário em tela.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido recomenda o avelumabe para o tratamento do carcinoma de Merkel com doença metastática e sem uso de tratamentos anteriores, desde que o fornecedor a disponibilize através de acordo comercial (5).
A razão de custo-efetividade incremental (ICER) da comparação entre o tratamento com avelumabe e quimioterapia variou de £17.947 por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Esses valores ficam dentro da disposição de pagar desse sistema de saúde que é de £20.000-30.000. Além disso, levando em consideração os tratamentos de fim de vida e os acordos previamente citados, as estimativas de custo-eficácia mais prováveis ficaram dentro do que o NICE normalmente considera um uso aceitável dos recursos do NHS para.
A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomenda o reembolso de avelumabe para o tratamento do carcinoma de Merkel com doença metastática sem tratamento quimioterápico prévio desde que a relação custo-benefício for melhorada para um nível aceitável (6). Esta decisão foi tomada porque, apesar de reconhecer os benefícios do tratamento, este foi considerado como não custo-efetivo com o custo praticado na realidade do sistema de saúde canadense.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Resposta duradoura em 30% dos pacientes e resposta objetiva de aproximadamente 40%. Avaliação realizada através de estudo sem comparação com tratamento quimioterápico ou até mesmo sem comparação com placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: AVELUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências do uso de avelumabe para tratamento do carcinoma de Merkel avançado advém de um único estudo de fase 2 não randomizado. Faltam evidências de eficácia da tecnologia pleiteada na comparação com tratamento ativo com quimioterapia citotóxica.
Além desta lacuna de evidência, o tratamento pleiteado 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 recomendaram a sua incorporação em seus sistemas apenas 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 do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e rara como o carcinoma de Merkel. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; 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. Tai P, Nghiem PT, Park SY. UpToDate. Waltham, Mass: UpToDate. 2021. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-merkel-cell-neuroendocrine-carcinomahttps://www.nice.org.uk/guidance/ta691
2. Tai P, Park SY, Nghiem PT, Silk AW. Staging, treatment, and surveillance of locoregional Merkel cell carcinoma. UpToDate Walth Mass UpToDate [Internet]. 2020; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/staging-treatment-and-surveillance-of-locoregional-merkel-cell-carcinoma
3. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ?1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. J Immunother Cancer. 19 de janeiro de 2018;6(1):7.
4. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, Brohl AS, Fazio N, Grob JJ, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. J Immunother Cancer. julho de 2021;9(7):e002646.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Avelumab for untreated metastatic Merkel cell carcinoma [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta691
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Bavencio for metastatic Merkel Cell Carcinoma [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10187CemiplimabCSCC_fnRec_REDACT_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico descrevendo ser portadora de carcinoma de células de Merkel (CID10: C44) em região cervical direita com metástase em região retroauricular direita, pré-auricular direita, malar direita e cervical direita desde julho de 2021. Foi tratada com ressecção de lesão em região cervical direita, associada a paratireoidectomia parcial direita e esvaziamento cervical em setembro de 2021. Realizou tratamento radioterápico adjuvante, porém apresentou recidiva em linfonodos supraclaviculares à direita em agosto de 2022. Tratou, então, com nova ressecção cirúrgica e novamente realizou radioterapia adjuvante. Apresentou nova recidiva em pavilhão auricular direito em novembro de 2023 realizando ressecção da lesão. Em março de 2024 apresentou nova recidiva de doença também em região cervical direita e hemiface direita. Sua doença foi considerada irressecável. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo com avelumabe.
O carcinoma de células de Merkel (CCM) da pele é uma malignidade cutânea rara, agressiva, com alta propensão a recorrência e metástases (1). Geralmente se apresenta em pacientes idosos, com tons de pele claros, como um nódulo intracutâneo de crescimento rápido, firme, indolor, brilhante, cor de carne ou vermelho-azulado. Os CCMs variam em tamanho de menos de 1 cm a mais de 2 cm e são mais frequentemente localizados em áreas expostas ao sol.

Clinicamente, o CCM pode mimetizar muitas lesões benignas e malignas que ocorrem na pele exposta ao sol, como carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, ceratoacantoma, melanoma amelanótico, granuloma piogênico, lipoma e tumores anexiais. A histologia pode esclarecer o diagnóstico na maioria dos casos, mas a imuno-histoquímica é necessária para um diagnóstico definitivo (1).

A extensão da doença na apresentação (estadiamento) é o determinante mais importante do prognóstico; uma análise do National Cancer Database (NCDB) de mais de 9.000 casos entre 1998 e 2012 aferiu que 65% dos casos se apresentavam como doença local, enquanto 26% eram diagnosticados já com doença nodal e 8% como doença metastática. A extensão da doença na apresentação foi preditiva de sobrevida global (SG) em 5 anos com estimativas de 51, 35 e 14% para doença local, nodal e distante, respectivamente. Para pacientes com doença metastática, a confirmação por biópsia da metástase é frequentemente indicada. Os fatores clínicos que devem ser levados em consideração ao decidir o curso do tratamento incluem locais de envolvimento da doença, idade, comorbidades e preferências do paciente (2).

Em geral, as diretrizes sugerem o tratamento inicial com um agente bloqueador do ligante 1 de morte celular programada (PD-L1) ou imunoterapia baseada em inibidor da proteína 1 de morte celular programada (PD-1), em vez de quimioterapia, pois a imunoterapia tem maior capacidade de induzir respostas clinicamente significativas e duráveis em tais pacientes. A quimioterapia mantém um papel no tratamento de pacientes que não respondem ou recidivam após a imunoterapia ou naqueles pacientes em que a imunoterapia é contraindicada (2).