Nota Técnica 73427

Data de conclusão: 25/04/2022 17:07:18

Paciente

Idade: 26 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Alvorada/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 73427

CID: C44 - Outras neoplasias malignas da pele

Diagnóstico: Outras neoplasias malignas da pele

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudos médicos

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PEMBROLIZUMABE

Via de administração: IV

Posologia: pembrolizumabe 25 mg/mL, infundir 200 mg a cada 3 semanas até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: No SUS estão disponíveis outros esquemas como quimioterapia citotóxica e tratamentos não farmacológicos.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 12.911,04

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O pembrolizumabe 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 pembrolizumabe bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral.
O principal estudo avaliando o uso de pembrolizumabe no tratamento de CCM avançado é o estudo multicêntrico de fase 2 “Cancer Immunotherapy Trials Network-09/Keynote-017” (4). Os critérios de inclusão descritos são: pacientes maiores de 18 anos, com performance status 0 ou 1, função normal dos órgãos e da medula óssea, e presença de carcinoma de células de Merkel metastático à distância ou locorregional recorrente que não era passível de cirurgia definitiva ou radioterapia (estádios IIIB ou IV). Uma coorte inicial de 26 pacientes foi incluída entre janeiro e dezembro de 2015, e os resultados provisórios para esse grupo de pacientes foram relatados em 2016 (5). Após a publicação desses dados, o protocolo foi então alterado para incluir 24 pacientes adicionais; estudos da coorte completa foram publicados em 2019 (6), e seguimento estendido foi publicado em 2021 (7). A dose prevista para tratamento era de pembrolizumabe 2 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas, e o tratamento era continuado até o desenvolvimento de eventos adversos inaceitáveis, doença progressiva, resposta completa com pelo menos 24 semanas de terapia e pelo menos dois tratamentos além da data da resposta completa confirmada, retirada do consentimento ou critério médico.
Cinquenta pacientes receberam pelo menos uma dose de pembrolizumabe. Os pacientes receberam uma mediana de 10,5 doses (desvio padrão de 10,92 doses) e a duração mediana do tratamento foi de 6,6 meses (desvio padrão de 7,73 meses). A idade mediana foi de 70,5 anos (variação de 46 a 91 anos), e 80% dos pacientes tinham mais de 65 anos. No momento da inscrição no estudo, 43 pacientes (86%) tinham doença em estágio IV e sete (14%) tinham doença em estágio IIIB irressecável. A taxa de resposta global (ORR) entre todos os 50 pacientes, definida por pelo menos uma avaliação tumoral em tratamento e uma avaliação confirmatória realizada pelo menos 4 semanas depois, foi de 56% (12 respostas completas e 16 respostas parciais; IC95% de 41,3% a 70,0%). O tempo médio de sobrevida livre de progressão (PFS) foi de 16,8 meses (IC95% 4,6 meses até não estimável), e a estimativa de Kaplan-Meier da taxa de PFS em 24 meses foi de 48,3%. A sobrevida geral (OS) mediana não havia sido alcançada no momento da análise (IC95% 26,0 meses até não estimável), e a estimativa de Kaplan-Meier para taxa de OS em 24 meses foi de 68,7%. No seguimento de três anos publicado em 2021, a sobrevida livre de progressão de 3 anos foi de 39,1%; a sobrevida geral mediana ainda não havia sido atingida, com sobrevida geral em 3 anos de 59,4% para todos os pacientes.
A fins de comparação, embora com todas as limitações dessa metodologia, apresentam-se dados de duas séries de pacientes com CCM avançado e tratados com quimioterapia publicadas previamente. Iyer e colaboradores, em estudo publicado em 2016, analisaram retrospectivamente registros detalhados de 62 pacientes com CCM metastático distante tratados com quimioterapia citotóxica em diversas instituições dos Estados Unidos (8). A taxa de resposta global para quimioterapia de primeira linha foi de 55%, com respostas completas em 13% (8 de 62) e respostas parciais em 42% (26 de 62) dos pacientes. PFS mediana foi de 94 dias e OS mediana foi de 9,5 meses desde o início da quimioterapia. Já Cowey e

colaboradores, também através de revisão retrospectiva de registros de casos, apresentaram dados para 67 pacientes em quimioterapia de primeira linha. A taxa de resposta foi de 29,4%, com duração mediana de responsta de 6,7 meses, e a sobrevida livre de progressão mediana foi de 4,6 meses (9).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: maior taxa de resposta sustentada e maior sobrevida global em comparação a quimioterapia (estimativa derivada de estudos não comparados e séries históricas).

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O caso em tela apresenta cenário complexo de decisão para uma avaliação de tecnologia em saúde. As evidências disponíveis apontam para maior taxa de resposta, maior taxa de sobrevida livre de progressão, e maior sobrevida global com uso de Pembrolizumabe, de magnitude relevante quando comparada a dados históricos disponíveis (mediana de sobrevida global acima de três anos para pembrolizumabe versus menos de um ano para quimioterapia). No entanto, embasam este parecer negativo:

1. O fato de que o tratamento com pembrolizumabe em pacientes com CCM avançado foi estudado somente em um estudo de fase 2, e a comparação dos resultados desse estudo apenas com séries históricas derivadas de análises retrospectivas produz conclusões limitadas;

2. Questões de custo e custo-efetividade, pois trata-se de medicamento de alto custo, cuja incorporação (para outros cenários de uso) em países de mais alta renda só se deu após negociação de preço. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Tai P, Nghiem PT, Park SY. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. This topic last updated: Apr 02, 2021

2. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, Wong SL. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3564-3571. doi: 10.1245/s10434-016-5266-4. Epub 2016 May 19. PMID: 27198511.

3. Tai P, Park SY, Nghiem PT. Staging, treatment, and surveillance of Merkel cell carcinoma. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. This topic last updated: Nov 19, 2020.

4. Clinical Trials identifier (NCT number): NCT02267603. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02267603

5. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, Berry S, Chartash EK, Daud A, Fling SP, Friedlander PA, Kluger HM, Kohrt HE, Lundgren L, Margolin K, Mitchell A, Olencki T, Pardoll DM, Reddy SA, Shantha EM, Sharfman WH, Sharon E, Shemanski LR, Shinohara MM, Sunshine JC, Taube JM, Thompson JA, Townson SM, Yearley JH, Topalian SL, Cheever MA. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2016 Jun 30;374(26):2542-52. doi: 10.1056/NEJMoa1603702. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27093365; PMCID: PMC4927341.

6. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, Friedlander PA, Daud A, Kluger HM, Reddy SA, Boulmay BC, Riker AI, Burgess MA, Hanks BA, Olencki T, Margolin K, Lundgren LM, Soni A, Ramchurren N, Church C, Park SY, Shinohara MM, Salim B, Taube JM, Bird SR, Ibrahim N, Fling SP, Homet Moreno B, Sharon E, Cheever MA, Topalian SL. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. J Clin Oncol. 2019 Mar 20;37(9):693-702. doi: 10.1200/JCO.18.01896. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30726175; PMCID: PMC6424137.

7. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, Friedlander PA, Daud A, Kluger HM, Reddy SA, Boulmay BC, Riker A, Burgess MA, Hanks BA, Olencki T, Kendra K, Church C, Akaike T, Ramchurren N, Shinohara MM, Salim B, Taube JM, Jensen E, Kalabis M, Fling SP, Homet Moreno B, Sharon E, Cheever MA, Topalian SL. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. J Immunother Cancer. 2021 Apr;9(4):e002478. doi: 10.1136/jitc-2021-002478. PMID: 33879601; PMCID: PMC8061836.

8. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabadkar ES, Anderson A, Ma C, Bestick A, Parvathaneni U, Bhatia S, Nghiem P. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Med. 2016 Sep;5(9):2294-301. doi: 10.1002/cam4.815. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27431483; PMCID: PMC5055152.

9. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. Future Oncol. 2017 Aug;13(19):1699-1710. doi: 10.2217/fon-2017-0187. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28605939.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a paciente apresenta carcinoma de células de Merkel metastático para pulmão (com doença primária em couro cabeludo ressecada para controle de sintomas). Informações complementares enviadas declaram que a paciente foi extensamente investigada para diagnósticos alternativos, inclusive com laudo anátomo-patológico ampliado com painel imuno-histoquímico extenso, e que foram considerados diversos diagnósticos diferenciais. Após extensa investigação e diversas discussões com equipe de patologia, a equipe assistencial entende que Carcinoma de Merkel seja o diagnóstico desta paciente, frente aos laudos anátomo-patológicos e imuno-histoquímicos disponíveis. Nesse cenário, pleiteia uso de pembrolizumabe para uso até progressão ou toxicidade inaceitável.
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 (3). 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 (3).