



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 499

Medicamento	X
Material	

**Solicitante:** Exma. Sra Dra Lia Sammia Souza Juíza da 09ª

Vara da Comarca de Fortaleza.

**Número do processo:** 0261206-88.2020.8.06.0001

**Data:** 05/11/2020

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	02
3. Eficácia do medicamento-----	03
4. Evidências científicas-----	03
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	05
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	05
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	06
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	06
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	06
10. Custo da medicação-----	06
11. Sobre as perguntas do Magistrado -----	07
12. Conclusões-----	09
13. Referências-----	10



## NOTA TÉCNICA 499

### 1) Tema.

Trata-se de solicitação por parte de mulher de 53 anos, de medicamento imunoterápico Avelumabe (Bavencio<sup>R</sup>) na dose de 10 mg/kg (500 mg), endovenoso (EV), a cada duas semanas e por tempo indeterminado, para tratamento de Carcinoma de Células de Merkel - CCM (CID -10 M8247/3), recidivado e refratário ao uso de outros esquemas de quimioterapias prévias.

### 2) Considerações teóricas.

O carcinoma das células de Merkel (CCM) corresponde a uma forma incomum e agressiva de neoplasia maligna cutânea. Normalmente acomete pacientes acima de 60 anos em áreas cronicamente expostas ao sol. As células de Merkel se localizam na camada basal da epiderme, estão associadas aos mecanorreceptores locais e têm função neuroendócrina pouco compreendida. Integram o sistema neuroendócrino-imuno-cutâneo (N.I.C.S.). Com o uso de novos marcadores imunohistoquímicos, houve aumento no número de casos relatados. No entanto, a baixa incidência desta neoplasia dificulta a realização de estudos com maior nível de evidência científica. O tratamento do CCM envolve cirurgia, radioterapia, quimioterapia e, mais recentemente, imunoterapia, persistindo na literatura discussões a respeito da abordagem mais efetiva. O prognóstico não é bom, sendo observados elevados índices de recidivas locais e metástases linfonodais e à distância.

O avelumabe é um anticorpo monoclonal imunoglobulina G1 (IgG1) humano, dirigido contra o ligando 1 de morte celular programada (PD-L1). O avelumabe liga-se ao PD-L1 e bloqueia a interação entre o PD-L1 e os receptores de morte celular programada 1 (PD-1) e B7.1, o que remove os efeitos supressores de PD-L1 sobre as células T CD8+ citotóxicas,



restabelecendo as respostas antitumorais das células T. Também se demonstrou que o avelumabe induz a lise direta das células tumorais mediada pelas células *natural killer* (NK), através de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC).

### 3) Eficácia do medicamento.

A eficácia e segurança do avelumabe foram investigadas no estudo JAVELIN Merkel 200 (EMR100070-003), um estudo com duas partes. A Parte A foi um estudo de braço único, multicêntrico, realizado em doentes com CCM metastático confirmado histologicamente, cuja doença tinha progredido durante ou após a quimioterapia administrada para a doença metastática à distância, com uma esperança de vida de mais de 3 meses. A Parte B incluiu doentes com CCM metastático confirmado histologicamente que não tinham recebido anteriormente terapêutica sistêmica em contexto metastático. A parte A demonstrou uma taxa de resposta (completa e parcial) de 33%, com duração de resposta que variou de 2,8 a 24,9 meses e uma taxa de sobrevida livre de progressão de seis e doze meses, respectivamente, em 40% e 29% dos pacientes. O estudo da parte B demonstrou uma taxa de resposta (completa e parcial) de 62,1%, com duração de resposta que variou de 1,2 a 8,3 meses e uma taxa de sobrevida livre de progressão de três meses em 67% dos pacientes.

### 4) Evidências científicas.

O estudo JAVELIN Merkel 200, que originou a aprovação pela ANVISA em junho de 2018, mostrou que o BAVENCIO<sup>R</sup> (avelumabe) aumenta a sobrevida global de pacientes com Carcinoma de células de Merkel metastático, mantendo 50% dos pacientes, previamente tratados, vivos ao final do primeiro ano e 36% vivos ao final do segundo ano de tratamento. A taxa de resposta foi de 71% para pacientes virgens de tratamento, dos quais 29% obtiveram resposta completa.

Em sete de abril de 2020, foram atualizados dados do seguimento de longo prazo da Fase 2 do Estudo JAVELIN Merkel 200, avelumabe demonstrou respostas duradouras



continuadas e desfechos de sobrevida de longo prazo significativos em pacientes com CCM metastático, reforçando o mesmo como opção terapêutica padrão para o tratamento desta condição clínica. Por conta desta e outras evidências que o mesmo é recomendado pelas agências de tratamento de câncer tanto americana (NCCN) quanto europeia (ESCO) para o CCM metastático.

Recentemente, em vinte de outubro de 2020, foi publicado na *Cancer Immunology, Immunotherapy*, estudo de autoria do oncologista clínico do Hospital Sírio-Libanês de São Paulo Dr. Rodrigo Munhoz que descreveu uma experiência de mundo real com o uso de avelumabe como tratamento de segunda linha (ou primeira linha em pacientes não fictícios) em um subconjunto de participantes da América Latina (LATAM) inscritos em um Programa de Acesso Expandido (EAP) global que apresentavam CCM metastático.

Os participantes do EAP (NCT03089658) tinham CCM metastático confirmado e não estavam aptos para quimioterapia, falharam em pelo menos uma linha de quimioterapia prévia (definida como um mínimo de dois ciclos) ou não eram elegíveis para participar de qualquer ensaio clínico em andamento para CCM (incluindo o estudo JAVELIN Merkel 200 [NCT02155647]). Em contraste com o JAVELIN Merkel 200, os pacientes no EAP eram todos da América Latina e poderiam ter status de desempenho ECOG de 0 a 3, metástases cerebrais tratadas e/ou condições de imunossupressão. Avelumabe foi fornecido por três meses. Os pacientes receberam 10 mg/kg de avelumabe EV a cada duas semanas até progressão de doença (PD) ou toxicidade inaceitável. A reexposição ao avelumabe foi permitida para pacientes que apresentaram resposta completa (RC), resposta parcial (RP), doença estável (DE) ou benefício clínico por avaliação do médico assistente, mesmo em pacientes com progressão de doença. A atividade antitumoral foi avaliada por RECIST v1.1. Os médicos eram responsáveis pelo monitoramento da segurança e da eficácia do avelumabe e foram solicitados a relatar os eventos adversos (EAs) à *Global Drug Safety*. Um total de 75 solicitações da LATAM foram preenchidas e 46 (61,33%) pacientes foram elegíveis para a revisão de resultados. A idade média foi de 71,6 anos e 60,9% dos pacientes latino-americanos eram do sexo masculino. Respostas objetivas avaliadas pelos médicos estavam disponíveis para 19 pacientes, incluindo RC em 15,8% (n = 3) e RP em 42,1% (n = 8). A taxa de resposta objetiva (TRO), portanto, foi de



57,9% (n = 11). Idade avançada foi associada a maiores taxas de benefícios clínicos. Enquanto os três pacientes com menos de 65 anos apresentaram progressão da doença (PD), os pacientes mais velhos apresentaram RC (n = 3), RP (n = 8), doença estável (n = 2) ou PD (n = 3). O EAP foi encerrado em 31 de dezembro de 2018 devido à aprovação regulatória em vários países. Segundo Munhoz, “as taxas de resposta reportadas em uma população de vida real replicam o que foi visto em estudos clínicos e reforçam a eficácia da imunoterapia para essa população selecionada LATAM”. De acordo com o banco dos dados de segurança, incluindo eventos cumulativos, os médicos relataram três eventos adversos relacionados ao tratamento em pacientes latino-americanos (dor abdominal não grave, erupção cutânea não grave e fadiga grave). No entanto, os eventos de segurança podem ter sido subnotificados pelos médicos responsáveis pelo tratamento. Nenhum novo sinal de segurança foi identificado nesta população. Conclui-se, assim, que o avelumabe proporcionou benefícios a pacientes com CCM metastático em uma análise de população de mundo real. Para o oncologista, portanto, “esses dados da experiência, utilizando a casuística da América Latina (LATAM), reforçam os avanços obtidos no Carcinoma de células de Merkel com a incorporação da imunoterapia, que hoje representa a primeira linha de tratamento padrão nesses pacientes, salvo situações excepcionais”. Esses resultados são os primeiros dados regionais sobre o tratamento com avelumabe nessa população de pacientes.

#### **5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.**

O SUS disponibiliza tratamento cirúrgico, esquemas de quimioterapia e radioterapia para o tratamento de CCM, todos, segundo relatório médico já foram realizados na paciente, entretanto, houve recidiva da lesão tumoral, demonstrando refratariedade ao que foi implementado, daí a solicitação da imunoterapia com avelumabe.

#### **6) Sobre a liberação pela ANVISA.**



Foi aprovado exatamente para o tratamento de Carcinoma de células de Merkel metastático em junho de 2018.

#### 7) Sobre a incorporação pela CONITEC.

Não foi solicitada incorporação pelo CONITEC, portanto, não foi feita nenhuma análise neste sentido.

#### 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS.

Devido o mesmo não ser incorporado pela CONITEC não há integração do mesmo ao SUS, portanto, o mesmo não é fornecido no sistema público.

#### 9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público.

Não existem diretrizes clínicas sobre este assunto.

#### 10) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (em 05/10/20)			
	PF ICMS 18%	PMG ICMS 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal dose de 500 mg ou 2 frascos e meio.	Custo global médio estimado do tratamento (Anual)
Avelumabe (Bavencio) frasco de 20mg/ml com 10 ml = 200mg	R\$ 5997,34	R\$ 4792,47	R\$ 11.981,17	R\$ 143.774,1

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



**PF:** Preço de fábrica  
**PMG:** preço máximo ao governo  
**N/D:** Não disponível

### 11) Sobre as perguntas do Magistrado.

a) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso ?

O relatório médico aponta que a paciente já foi submetida a dois esquemas diferentes de quimioterapia e ressecção cirúrgica da lesão, que se mostrou refratária e recidivou, portanto, dado o quadro clínico atual não há mais alternativas disponibilizadas pelo SUS.

b) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Sim. Sim.

c) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Sim (vide item 4)

d) Há possibilidade de contra-indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?

Sim , para alérgicos ao princípio ativo. Não.



e) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Segundo relatório médico já foi tentado o que havia de disponível no sistema público.

f) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Foi aprovada pela ANVISA, mas não incorporada ao SUS (vide itens 6,7 e 8).

g) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Avelumabe é um medicamento recentemente desenvolvido e aprovado para uso no tratamento do CCM metastático, portanto, passível de eventos adversos inesperados e com efetividade terapêutica que varia para cada paciente. Sendo assim, conforme o exposto no estudo de vida real em pacientes da América Latina (LATAM), capitaneado pelo oncologista paulista Dr Rodrigo Munhoz (vide item 4), pode-se fornecer inicialmente o medicamento suficiente para três meses consecutivos e, a partir de relatório criterioso do médico-assistente, avaliando se o perfil de benefícios clínicos são reais e repercutem positivamente na qualidade de vida desta paciente, superando os riscos e possíveis eventos adversos, então, pode-se ter uma visão mais clara de que o medicamento é realmente efetivo para a parte autora, devendo ser continuado até que se decida o contrário do ponto de vista da equipe assistencial.

h) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Sim.





## 12) Conclusões.

O Carcinoma de células de Merkel (CCM) é um câncer raro de pele com maiores taxas de mortalidade que o melanoma. Devido sua raridade, não existem estudos clínicos randomizados de grande monta e nem metanálises a respeito de sua abordagem terapêutica. Possui alta taxa de recidiva e de metastatização. Recentemente, o tratamento com imunoterapia tem demonstrado evidências científicas estatisticamente significativas em termos de prolongar a sobrevida com perfil de efeitos adversos tolerável, embora de custo elevado. Portanto, o avelumabe tem sido colocado nas diretrizes oncológicas americana e europeia como tratamento de primeira linha padrão para o CCM metastático, especialmente, se refratário a esquemas de quimioterapia prévios.



### 13) Referências

<http://www.rbcj.org.br/details/576/pt-BR/carcinoma-das-celulas-de-merkel--relato-de-2-casos>

[https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170918138675/anx\\_138675\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170918138675/anx_138675_pt.pdf)

Kaufman HL et al., Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1374–85.

D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020; **8**:e000674. doi:10.1136/jitc-2020-000674

<https://merkelcell.org/news-and-publications/2019/nccn-clinical-practice-guidelines-in-oncology-for-merkel-cell-carcinoma/>

[https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(15\)00661-9/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(15)00661-9/fulltext)

Munhoz, R.R., Cayol, F., Corrales, L. *et al.* Merkel cell carcinoma in Latin America: a contribution from an expanded access program for avelumab to address issues from experts recommendations. *Cancer Immunology Immunotherapy* (2020). Published: 26 october 2020.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>