

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50050819520228130433

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: MDMSA

IDADE: não informada

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 44

PEDIDO DA AÇÃO: Keytruda® (Pembrolizumabe 100 mg / 04 mL)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapêutica sistêmica complementar (imunoterapia paliativa)

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 37040

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003324

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações sobre a indicação/tratamento com Pembrolizumabe, conforme relatório médico.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma, BRAF negativo, estágio IV (metástase linfonodal), submetida inicialmente a tratamento cirúrgico, evoluindo com extensa recidiva em região inguinal, sendo novamente submetida a tratamento cirúrgico e solicitada terapia complementar com o uso de pembrolizumabe 200 mg / aplicação, durante 12 meses.

Não foi informado o tempo de evolução da doença entre o diagnóstico e a imunoterapia paliativa atual requerida, assim também como não foi informada a localização e o número de linfonodos acometidos, e o status funcional atual da paciente.

O melanoma maligno, simplesmente chamado de melanoma é, entre as neoplasias de pele, a de pior prognóstico. O melanoma representa 4% do total

dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide, porém, é a causa mais comum de óbito relacionada a cancer de pele.

“O melanoma cutâneo é uma neoplasia que se forma a partir da transformação dos melanócitos, os quais são células produtoras de melanina originárias embriologicamente da crista neural. Além da pele, os melanócitos também estão presentes nos olhos (mucosas uveal e conjuntival), ouvidos, trato gastrointestinal (esôfago superior e mucosa ano-retal), meninges e nas mucosas oral, nasofaríngea, anorretal e genital. O melanoma cutâneo é proveniente da pele, podendo ser maligno extensivo superficial, nodular, lentigo maligno e lentiginoso acral.”⁽¹⁾

O principal fator prognóstico do melanoma é o estadiamento, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura), da existência de comprometimento linfonodal e de metástases à distância. O estágio IV indica câncer metastático, inclusive por invadir linfonodos não regionais. Outros fatores reconhecidos por exame histopatológico também são importantes fatores prognósticos independentes, como ulceração, ausência de regressão tumoral e de infiltrados linfocitários, alta taxa mitótica (número de mitoses por mm²) e invasão vascular.

O número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para pacientes com metástases linfonodais. Pacientes com acometimento metastático cutâneo ou linfonodal exclusivo, descritos no estadiamento como M1a, têm a melhor sobrevida.

“De acordo com a classificação The American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8ª edição, os casos com metástases em trânsito, satélites ou microssatélites categorizam-se como N1c, N2c ou N3c com base no número de linfonodos regionais acometidos por melanoma (respectivamente, nenhum, um e dois ou mais linfonodos).”⁽²⁾ A presença de metástases linfáticas microscópicas, indica risco aumentado de recorrência neoplásica.

Apesar dos avanços da quimioterapia, inclusive da imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma avançado permanece

com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado.

“Em pacientes com melanoma estágio IV, ter LDH alto, doença visceral (com exceção do pulmão), maior idade no momento do diagnóstico, envolvimento de mais de um órgão e mais de uma metástase foram fatores prognósticos associados com menor sobrevida. O número de metástases foi o fator preditor de sobrevida mais relevante e a mediana de sobrevida foi de nove meses, sendo que a sobrevida em cinco anos da coorte de pacientes seguida foi de 9%”.⁽²⁾

“O conhecimento dos fatores genéticos e moleculares relacionados ao melanoma cutâneo exerce papel relevante no seu diagnóstico, tratamento e prognóstico. A identificação de indivíduos geneticamente predispostos e dos genes envolvidos, bem como a intervenção em vias de sinalização específicas, isto é, agir nas vias intracelulares que possibilitam o desenvolvimento do tumor na doença metastática, têm possibilitado novos métodos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento, impactando sobremaneira na terapêutica do paciente.

Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado para esta neoplasia. Até o momento, a existência de uma mutação universal para todos os melanomas cutâneos é desconhecida. Em amostras, as mutações identificadas estavam presentes nas vias de sinalização da MAP quinase (proteína quinase ativada por mitógeno), da PI3K (fosfoinositol 3-quinase) e da Wnt. As duas mutações mais comuns, BRAF e NRAS, são oncogenes dentro da via MAP quinase enquanto o NF1 é um gene supressor tumoral que contribui para a regulação da ativação de RAS. Para classificação genômica, sugerem-se quatro subgrupos: mutações em BRAF, RAS, NF1 e tipo selvagem triplo (quando os três tipos citados anteriormente não estão mutados)”.⁽²⁾

No SUS, o PCDT para o tratamento do melanoma, define que os pacientes que necessitarem de tratamento adjuvante, terapia sistêmica, tratamento cirúrgico e radioterapia devem apresentar critérios de inclusão

específicos, conforme a seguir:

- Uso de tratamento adjuvante: pacientes com melanoma cutâneo em estágio III;
- Uso de terapia sistêmica ou tratamento cirúrgico (ressecção de metástases à distância): pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV limitado ou disseminado, e;
- Uso de radioterapia: pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV disseminado (irressecável) e pacientes em cuidados paliativos.

O quimioterápico disponível no SUS para terapia sistêmica de melanoma metastático é a dacarbazina. No entanto, o próprio protocolo reconhece que as taxas de resposta a dacarbazina são pequenas, e que quando tem alguma resposta, é somente temporária.

Terapias sistêmicas direcionadas, como inibidores de checkpoint imunológico e inibidores de BRAF, modificaram o tratamento do melanoma metastático. As taxas de sobrevida em cinco anos melhoraram desde a aprovação dessas terapias e agora estão se aproximando de 30%.

A Conitec avaliou a evidência de eficácia e segurança do uso das chamadas imunoterapias (pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe) em comparação à quimioterapia com dacarbazina para o *tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático*, com recomendação final favorável à incorporação.

O **pembrolizumabe** é um anticorpo monoclonal, 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 é um inibidor de checkpoint imunológico de morte celular programada 1 (PD-1), bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral.

Até o momento, os estudos realizados mostraram aumento nas taxas de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global no tratamento paliativo de pacientes com melanoma avançado, com o uso de

pembrolizumabe.

A lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo para compras públicas - CMED, atualizada em 09/01/2023, traz na página 810 o preço do medicamento Keytruda® (pembrolizumabe 100 mg / 04 mL) = R\$ 14.518,45. A posologia foi de 200 mg/mês, custo mensal é de R\$ 29.036,90. Custo para período de 12 meses = R\$ 348.442,80.

“A cirurgia continua sendo a principal modalidade de tratamento para melanoma cutâneo, com os objetivos de controle local duradouro e cura em pacientes sem nódulo regional oculto ou metástase à distância. Após a biópsia inicial, uma excisão mais ampla e profunda é realizada para garantir a remoção completa da lesão, confirmar margens histologicamente claras e reduzir o risco de recorrência local. Este último inclui tanto a recorrência local verdadeira, definida pela presença de fase de crescimento in situ e/ou radial (ou seja, doença persistente) quanto a recorrência local satélite ou metástase (ou seja, recorrência intralinfática profunda da derme ou gordura subcutânea sem uma recidiva in situ ou fase de crescimento radial) dentro ou adjacente à cicatriz”.⁽⁷⁾

“O estadiamento preciso do melanoma cutâneo orienta o tratamento cirúrgico, a intensidade da vigilância e outras opções terapêuticas, incluindo o uso de terapias adjuvantes sistêmicas mais recentes”. “O status do linfonodo sentinela também é um fator determinante para consideração de terapia adjuvante sistêmica e inscrição em ensaios clínicos.”⁽⁷⁾

“Embora os resultados anormais dos testes laboratoriais raramente sejam o único indicador de doença metastática, o nível sérico de LDH foi incorporado ao sistema de estadiamento de melanoma AJCC em 2002 (sexta edição) para a classificação da doença em estágio IV (distante) e continua sendo um fator prognóstico chave para este subgrupo de pacientes. Níveis elevados de LDH estão associados a pior sobrevida, podem prever a resposta à terapia em pacientes em estágio IV e, portanto, são incorporados em todas as categorias M na oitava edição do sistema de estadiamento AJCC.”⁽⁷⁾

O pembrolizumabe foi incorporado ao SUS, para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. Apesar de a indicação requerida não configurar tratamento de primeira linha, o uso do pembrolizumabe representa alternativa de terapia sistêmica paliativa de eficácia superior para pacientes com melanoma avançado / metastático, com real potencial de benefício com o ganho de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

No **caso concreto**, não foram apresentados dados clínicos essenciais para análise do prognóstico e da relação de custo/benefício que o fármaco exige (idade da paciente, tempo de evolução da doença entre o diagnóstico e a imunoterapia paliativa requerida, localização e número de linfonodos acometidos, status funcional atual da paciente, dosagem de LDH). Trata-se de terapia de alto custo, que exige criteriosa análise, considerando o impacto sobre os recursos limitados e finitos do sistema público de saúde.

O prognóstico da paciente deve prever uma expectativa de vida suficiente para que o tratamento proposto se justifique (custo/efetividade/benefício). O pembrolizumabe apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) A Portaria SCTIE/MS nº 23, de 4 de agosto de 2020, tornou pública a decisão de incorporar a classe anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático, conforme o modelo da assistência oncológica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.
- 2) Melanoma. Relatório de Recomendação CONITEC. Maio/2022.
- 3) Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo
- 4) Lista de preços máximos de venda ao Governo, atualizada em 09/01/2023.
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

5) Comparação de tratamento múltiplo de sete novos medicamentos para pacientes com melanoma maligno avançado: uma revisão sistemática e um modelo de decisão econômica em saúde em um cenário norueguês. Eva Pike, Vida Hamidi, Ingvil Saeterdal, Jan Odgaard-Jensen, [Marianne Klemp](#). BMJ aberto. 21 de agosto de 2017;7(8):e014880. DOI: [10.1136/bmjopen-2016-014880](#).

6) Tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático. Revisão do sistema de banco de dados Cochrane. 6 de fevereiro de 2018;2(2):CD011123. DOI: [10.1002/14651858.CD011123.pub2](#)

7) Diretrizes de cuidados para o manejo do melanoma cutâneo primário. Jornal da Academia Americana de Dermatologia. 01 de novembro de 2018. <https://www.jaad.org/action/showPdf?pii=S0190-9622%2818%2932588-X>

V – DATA:

24/01/2023

NATJUS – TJMG