NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Desembargadora Dra. Juliana Campos Horta
PROCESSO Nº.: 10000221627953001
CÂMARA/VARA: 12ª Câmara Cível
COMARCA: Segunda Instância

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: MODS

IDADE: 85 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 54

PEDIDO DA AÇÃO: Mesilato de Lenvatinibe + Pembrolizumabe

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como imunoterapia paliativa complementar, não disponível na rede suplementar e/ou pública de saúde - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 42381

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003057

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) O que é o medicamento Lenvatinibe 20 mg? **R.: O mesilato de lenvatinibe é um medicamento de uso oral, um inibidor multiquinase de efeito antiproliferativo e anti-angiogênico, que tem como alvos receptores vasculares endoteliais do fator de crescimento (VEGF), receptores do fator de crescimento de fibroblastos e receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas.**

2) Quais são suas indicações? **R.: Tem indicação de bula com registro aprovado na ANVISA, de uso em monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (papilífero, folicular ou célula de Hürthle) localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a radioiodoterapia.**

Em combinação com everolimo, para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado, após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica.

Em monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma

hepatocelular, que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável.

Recentemente em 06/12/2021, a ANVISA aprovou a combinação com o pembrolizumabe, para o tratamento de mulheres adultas com câncer de endométrio avançado ou recorrente em progressão, ou após tratamento prévio com terapia à base de platina em qualquer estágio, e que não são candidatas a tratamento curativo por cirurgia ou radiação.

3) Trata-se de medicamento de uso domiciliar? **R.: É medicamento de uso oral, possibilitando seu uso domiciliar. A proposta de tratamento aprovado é em regime de uso combinado com o pembrolizumabe, sendo esse último de uso intravenoso a cada 03 ou 06 semanas.**

4) Trata-se de medicamentos antineoplásicos orais e correlacionados? **R.: Sim.**

5) A indicação feita pelo médico da autora é off label? **R.: Não. A indicação requerida, teve registro aprovado recentemente na ANVISA, em dezembro/2021.**

6) Há estudos com metodologia adequada, baseada em evidência de que a prescrição é prudente e adequada? **R.: Em 2019 a imunoterapia combinada (pembrolizumabe + lenvatinibe) obteve aprovação acelerada pelo FDA, para o tratamento do câncer de endométrio. A aprovação foi baseada no estudo KEYNOTE-146/Study 111, e sustentada pelo estudo KEYNOTE-775/Study 309. Os estudos foram financiados pelo fabricante Eisai e Merck Sharp e Dohme.**

7) Quais as respostas em percentuais, de melhora e aplicabilidade efetiva do medicamento para o caso da autora? **R.: Após um <u>acompanhamento médio de 11,4 meses</u>, a combinação de lenvatinibe + pembrolizumabe reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 44% (P < 0,0001) e o risco de morte em 38%, com base nos resultados nos braços experimental *versus* padrão, descritos abaixo:**

- **<u>Sobrevida livre de progressão</u> mediana: 7,2 *vs* 3,8 meses (HR = 0,56; P < 0,0001) = diferença de 3,4 meses entre as duas**

alternativas terapêuticas (terapia convencional de escolha X imunoterapia paliativa).

- **<u>Sobrevida global</u> mediana: 18,3 *vs* 11,4 meses (HR = 0,63; P < 0,0001) = diferença de 6,9 meses entre as duas alternativas terapeuticas (terapia convencional de escolha X imunoterapia paliativa).**

<u>III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS</u>:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna do endométrio (carcinoma seroso de alto grau) com metástase peritoneal, receptores hormonais (estrógeno e progesterona) negativos, sem instabilidade de microssatélites. O diagnóstico foi estabelecido em 25/02/2021, por ocasião da realização de cirurgia de retossigmoidectomia devido a megacólon chagásico.

A paciente em 28/07/2021 foi submetida à cirurgia de histerectomia total com linfadenectomia, acompanhada de tratamento quimioterápico paliativo de 1ª linha com o uso de Carboplatina + Paclitaxel (07 ciclos) de setembro/2021 a março/2022. Apesar do tratamento cirúrgico e quimioterápico instituído, foi identificada progressão da doença, ao exame de tomografia computadorizada (aumento de linfadenomegalias pélvicas e retroperitoneais) e aumento de marcador tumoral (CA125), realizada em março/2022.

Em virtude do achado, foi prescrita imunoterapia paliativa, com o uso de lenvatinibe 20 mg/dia + pembrolizumabe, por tempo indeterminado, tendo sido iniciado o uso a partir de 27/05/2022.

O **câncer de endométrio** vem apresentando rápido aumento de incidência em todo o mundo. O aumento da expectativa de vida da população aumentou o grupo de risco para carcinoma de endométrio, formado por mulheres na peri e pós-menopausa, mais de 90% dos casos ocorre em mulheres com mais de 50 anos, com uma média etária de 63 anos. O *<u>carcinoma endometrial é a quarta causa mais comum de câncer em</u>*

mulheres, superado apenas pelos de mama, de cólon e de pulmão; e a doença maligna de maior incidência no trato genital feminino.

"*Com relação ao câncer de corpo uterino no Brasil, foram estimados 6.600 casos novos, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 6,22 casos a cada 100 mil mulheres. No mundo, o câncer de corpo uterino é a segunda neoplasia ginecológica mais incidente, com 382.069 casos novos e 89.929 mortes estimadas em 2018".*[7] O câncer de endométrio é a segunda neoplasia maligna do trato genital feminino no Brasil.

O câncer de endométrio é uma doença heterogênea, de etiologia não bem definida. Sabe-se que a exposição prolongada ao estímulo estrogênico sem a antagonização por progestogênios desempenha importante papel na carcinogênese endometrial. Em 1983 o carcinoma de endométrio foi classificado em um modelo dualístico, nos subtipos: tipo I e tipo II, duas doenças com características epidemiológicas, demográficas e patológicas muito diferentes. Em 1987 Creasman et al., estabeleceram os principais fatores prognósticos do carcinoma de endométrio, ou seja, tipo histológico, grau histológico, profundidade de invasão miometrial e comprometimento linfonodal.

"*Em 1988, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) determinou que o carcinoma do endométrio passasse a ter estadiamento cirúrgico, que incluía o estudo da extensão da doença no útero, a profundidade de invasão miometrial, o estudo citológico do líquido peritoneal, além da avaliação dos linfonodos pélvicos e paraórticos. Não havia definição clara de como a avaliação linfonodal deveria ser realizada". Em 2009, o estadiamento FIGO foi revisto com a incorporação de mudanças mínimas nos estádios I e II, e manutenção da exploração dos linfonodos pélvicos e paraórticos".*[7]

A classificação histológica do carcinoma de endométrio "Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), subdivide os tumores nos seguintes tipos histológicos: 1) carcinoma endometrioide; 2) carcinoma mucinoso; 3) carcinoma seroso; 4) carcinoma de células claras; 5) tumores

neuroendócrinos (subdividido em tumores neuroendócrinos de baixo grau e de alto grau); 6) adenocarcinoma misto; 7) carcinoma indiferenciado; 8) carcinoma desdiferenciado. O carcinossarcoma uterino possui dois componentes: o epitelial (componente principal) e o sarcomatoso ou mesenquimal. Esse tipo de tumor apresenta comportamento biológico agressivo, similar aos carcinomas de alto grau uterinos, e está associado às mutações TP53 em até 60% dos casos".[7]

A cirurgia estadiadora é a base do tratamento e do estadiamento da doença. "*Basicamente, o carcinoma de endométrio é tratado com cirurgia e terapia adjuvante ou não, de acordo com os achados histopatológicos*".[7]

Estadiamento da FIGO de carcinoma endometrial

Estágio*,†	Definição
I	Confinado ao corpo uterino
• IA	Limitado ao endométrio ou envolve menos da metade do miométrio
• IB	Invasão da metade ou mais do miométrio
II	Invasão do estroma cervical, mas nenhuma extensão para fora do útero
III	Disseminação local e/ou regional do tumor
• IIIA	Invasão da serosa, dos anexos ou ambos (extensão direta ou metástase)
• IIIB	Metástases ou propagação direta para a vagina e/ou disseminação para os parametrios
• IIIC	Metástases nos linfonodos pélvicos ou para-aórticos ou ambos
• IIIC1	Metástases nos linfonodos pélvicos
• IIIC2	Metástases linfonodais para-aórticas, com ou sem metástases linfonodais pélvicas
IV	Envolvimento da bexiga e/ou mucosa do intestino e/ou metástases à distância
• IVA	Invasão da bexiga ou da mucosa do intestino, ou ambas
• IVB	Metástases distantes, incluindo metástases para os linfonodos inguinais, pulmões, fígado ou ossos e doenças intraperitoneais

*O câncer de endométrio geralmente é estadiado cirurgicamente.

Outras opções de tratamento vêm sendo recentemente utilizadas para mulheres com carcinoma endometrial avançado/recorrente, entre elas a

imunoterapia. O manejo da doença recorrente é ainda desafiador.

A aprovação acelerada em 2019 pela FDA, da imunoterapia com a combinação de pembrolizumabe + lenvatinibe, para o tratamento do câncer de endométrio, foi baseada no estudo KEYNOTE-146/Study 111, e sustentada pelo estudo KEYNOTE-775/Study 309, que é um ensaio confirmatório para pacientes com carcinoma endometrial avançado negativo para dMMR ou alta instabilidade de microssatélites (MSI-H), que apresentaram progressão da doença após terapia sistêmica, e que não são candidatas a cirurgia curativa ou radioterapia.

No Brasil, a ANVISA aprovou a inclusão da nova indicação terapêutica: Keytruda® em combinação com lenvatinibe, para o tratamento de pacientes com câncer de endométrio avançado que apresentaram progressão da doença após terapia sistêmica anterior e não são candidatas a cirurgia curativa ou radioterapia. A nova indicação foi publicada em 06/12/2021.

O estudo KEYNOTE-775/Study 309 (NCT03517449), é um ensaio pivotal de fase III, multicêntrico, aberto e randomizado que comparou a eficácia e a segurança de lenvatinibe em combinação com pembrolizumabe *versus* tratamento à escolha do médico assistente em 827 pacientes com câncer de endométrio avançado, metastático ou recorrente que tiveram progressão de doença após regime prévio à base de platina. As pacientes poderiam receber até dois regimes anteriores, se um deles fosse administrado em configuração neoadjuvante ou adjuvante. Das 827 mulheres, 697 tinham tumores pMMR e 130 tinham dMMR.

Após um acompanhamento médio de 11,4 meses, a combinação de lenvatinibe + pembrolizumabe reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 44% (P < 0,0001) e o risco de morte em 38%, com base nos resultados nos braços experimental *versus* padrão, descritos abaixo:

- **Sobrevida livre de progressão (PFS)** mediana: 7,2 vs 3,8 meses (HR = 0,56; P < 0,0001) = diferença de 3,4 meses entre as duas alternativas terapêuticas (terapia convencional de escolha X imunoterapia paliativa). *A PFS foi definida como o tempo desde a data de randomização até a data*

da primeira documentação da progressão da doença, conforme determinado pelo Blinded Independent Central Review (BICR) por Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1 ou morte por qualquer causa (o que ocorrer primeiro).

- **Sobrevida global (SG)** mediana: 18,3 *vs* 11,4 meses (HR = 0,63; P < 0,0001) = diferença de 6,9 meses entre as duas alternativas terapeuticas (terapia convencional de escolha X imunoterapia paliativa). A *SG foi definida como o tempo desde a data da randomização até a data do óbito por qualquer causa. Os participantes que foram perdidos no seguimento e aqueles que estavam vivos na data de corte dos dados foram censurados na data em que o participante foi conhecido pela última vez com vida, ou na data de corte dos dados, o que ocorrer primeiro.*

As taxas de resposta objetiva entre todas as participantes foram de 31,9% com lenvatinibe + pembrolizumabe *versus* 14,7% com o tratamento de acordo com a escolha do médico. Respostas completas foram observadas em 6,6% e 2,6%, respectivamente (P < 0,0001), e a duração mediana da resposta foi de 14,4 *versus* 5,7 meses (diferença de 8,7 meses).

A administração da combinação de pembrolizumabe com lenvatinibe a pacientes com carcinoma endometrial avançado, apresentou perfil de alta toxicidade. Reações adversas graves ocorreram em 50% dessas pacientes, sendo que reações adversas fatais ocorreram em 4,7% das pacientes.

Eventos adversos de Grau ≥ 3, relacionados ao tratamento foram observados em 88,9% das pacientes no braço que recebeu a combinação, e 72,7% no braço que recebeu a quimioterapia. Hipertensão foi a toxicidade de grau ≥ 3 mais comum relatada (37,9% das pacientes), seguida por hipotireoidismo, diarreia e náusea.

A conclusão dos autores foi de que a associação de mesilato de lenvatinibe + pembrolizumabe é uma nova combinação com eficácia promissora para o tratamento das pacientes com carcinoma de endométrio avançado, metastático ou recorrente. A terapia sistêmica é ainda de benefício incerto. A terapia sistêmica pode utilizar a quimioterapia, terapia-alvo ou a

imunoterapia.

A sobrevida / o prognóstico dependem do estágio em que se detecta a doença. No estágio inicial, a sobrevida em cinco anos pode alcançar 80% a 90% dos casos. Em estágios mais avançados, a sobrevida cai significativamente. As opções de tratamento posterior à falha terapêutica sistêmica, após recorrência/progressão da doença são limitadas, e possuem resultado temporário, além de alto custo.

O câncer avançado de endométrio é uma doença de mau prognóstico. A terapia sistêmica é ainda de benefício limitado. O tratamento das neoplasias malignas ginecológicas em estádios avançados segue sendo um desafio, especialmente aquelas resistentes às platinas.

No **caso concreto**, a paciente apresenta neoplasia maligna avançada em progressão (estádio IV), sem possibilidade de cura. Não consta informação sobre o status funcional da paciente quando da indicação da imunoterapia paliativa requerida.

O alto custo do tratamento deve ser sempre rigorosamente avaliado, quando indicado para tratamento adicional de câncer em caráter paliativo. A racionalização e a otimização dos recursos, o cálculo da relação custo-benefício são fundamentais, considerando não existir possibilidade de cura.

A estimativa de custo anual do tratamento combinado, considerando a prescrição por prazo indeterminado, para uma posologia de mesilato de Lenvatinibe 20 mg/dia, combinada ao pembrolizumabe é de:

Pembrolizumabe: 100 mg / 04 mL (ICMS 18% = R$ 14.518,45 a unidade), total anual R$ 125.584,59.

Mesilato de Lenvatinibe: para o comprimido de 10 mg/caixa com 30 comprimidos (ICMS 18% = R$ 8.068,97); 60 comprimidos/mês = R$ 16.137,94, total anual: R$ 193.655,28.

Para o comprimido de 04 mg/caixa com 30 comprimidos (ICMS 18% = R$ 3.275,33); total anual (1.825 comprimidos) = R$ 199.235,25.

Pembrolizumabe + Lenvatinibe = R$ 125.584,59 + 193.655,28 = R$ 319.239,87. (Fonte: Lista de preços de medicamentos – CMED, publicada

em 05/08/2022.

Há momentos em que é preciso enfrentar com racionalidade a finitude da vida, os limites da ciência e dos recursos terapêuticos. Há momentos em que é preciso reconhecer que não é possível curar / combater a doença, é preciso tratar o doente, proporcionando-lhe assistência oncológica integral que lhe garanta o máximo de qualidade de vida possível, dentro da perspectiva do tratamento paliativo, numa relação de custo-benefício e efetividade justificável, principalmente dentro do contexto de demanda crescente e recursos finitos, tanto na saúde pública - SUS, quanto na suplementar.

O controle dos sintomas é a essência dos cuidados paliativos e desempenha um papel importante na manutenção da dignidade e da qualidade de vida. À medida que a doença progride, pacientes podem apresentar uma ampla gama de sintomas que precisam ser administrados com atenção individual.

A imunoterapia paliativa não representa uma terapia com objetivo de cura, com possibilidade de mudança de prognóstico. Ela constitui-se ainda em uma nova alternativa terapêutica promissora, que busca prolongar a sobrevida global de pacientes com tumores avançados, que esgotaram as alternativas protocolares prévias existentes, em uma relação de custo-benefício justificável.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Lenvatinibe mais Pembrolizumabe para câncer de endométrio avançado. Ensaio Clínico. New England Journal of Medicine. 3 de fevereiro de 2022;386(5):437-448. doi:10.1056/NEJMoa2108330. Epub 2022 19 de janeiro. https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/35045221/

2) Femina, Adenocarcinoma do Endométrio. https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/FEMINAZ1Z-ZAtualizada.pdf

3) Inclusão de nova indicação terapêutica. Pembrolizumabe (antineoplásico). https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/keytruda-r-pembrolizumabe-nova-indicacao-2

4) Phase 3, randomized, open-label study of pembrolizumab plus lenvatinib versus chemotherapy for first-line treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: ENGOT-en9/LEAP-001. Int J Gynecol Cancer. 2022 Jan;32(1):93-100. doi: 10.1136/ijgc-2021-003017. Epub 2021 Nov 19. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34799418/

5) Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Clinical Trial.Lancet Oncol. 2019 May;20(5):711-718. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30020-8.Epub 2019 Mar 25. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922731/

6) Imunoterapia no câncer de ovário, endométrio e cervical: estado da arte e perspectivas futuras. Revisão do Tumor. Volume 59. P 109-116, 01 de setembro de 2017. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.008

7) A história contemporânea do carcinoma do endométrio. Hiperplasia endometrial e câncer de endométrio. FEMINA. Publicação Oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia.2020;48(1): 6-19. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

8) Estadiamento neoplasia epitelial do endométrio. FIGO 2019. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046498/femina-2019-472-105-109.pdf

9) Manual de laudos histopatológicos. Útero – Carcinomas do Endométrio, 5ª Edição, 2019. https://www.sbp.org.br/manual-de-laudos-histopatologicos/utero-carcinomas-endometrio/

10) Guideline de Bolso, Câncer de Endométrio. Colombo, N., Creutzberg C., Amant F.,.Chiva, L. (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Câncer: Diagnosis, Treatment and Follow-Up, International Journal of Gynecological Câncer 27(1), 2-30. DOI:10. 1097/IGC.0000000000000609 https://www.esgo.org/media/2019/01/ESGO_Endometrial-Cancer_A4PT.pdf

11) Câncer de Endométrio. Colégio Brasileiro de Radiologia. Critérios de Adequação do ACR (American College of Radiology).
https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2017/06/04_01v2.pdf

12) Câncer de Endométrio: Quais os fatores associados com a recidiva? Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia (PPGGO), da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre. A. C. Glaucia. Porto Alegre, 2019.

13) Fatores associados à sobrevida de câncer de endométrio em hospital especializado: Brasil (1999–2005). Artigo original. Cad. Saúde Colet., 2012, Rio de Janeiro, 20 (3): 351-8
http://www.cadernos.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2012_3/artigos/CSC_v20n3_351-358.pdf

14) Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, atualizada em 05/08/2022.
https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos

V – DATA:

29/08/2022 NATJUS – TJMG