

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra. Maria Isabela Freire Cardoso

PROCESSO N.º: 50153451120218130433

CÂMARA/VARA: 2º Juizado Especial

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: TMDGVS

IDADE: 73 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Imunoterapia – Keytruda® (Pembrolizumabe 200 mg)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 18 – Neoplasia maligna do cólon

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento oncológico sistêmico paliativo (imunoterapia adjuvante anti PD-1)

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 14447

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002447

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Determino a requisição de informações acerca dos medicamentos pretendidos, a patologia apresentada, bem como sobre o tratamento prescrito e competência para a sua realização.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna de cólon estadiamento IV, com metástase hepática e mutação de genes de reparo (Síndrome Linchy). A paciente foi anteriormente submetida a tratamento cirúrgico e quimioterápico paliativo. Apresenta no momento recidiva inoperável, tendo sido prescrita imunoterapia com o uso de pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias, com a finalidade/expectativa de aumento de sobrevida.

“O câncer colorretal é uma doença que atinge indiscriminadamente homens e mulheres e geralmente, apresenta três padrões distintos: esporádico, hereditário e familiar. A forma esporádica da doença, sem nenhuma predisposição hereditária ou familiar, representa cerca de 80% dos

casos de CCR (DANTAS et al., 2009), e é comum em pessoas com mais de 60 anos de idade. Nesses casos, os danos ao DNA são causados pela interação com fatores ambientais (exposição a substâncias carcinogênicas e radiações) ou pelos efeitos da idade, resultando numa instabilidade genômica através do acúmulo de múltiplas mutações somáticas em uma célula.

O CCR hereditário decorre principalmente da existência de uma mutação na linhagem germinativa em um gene de predisposição ao câncer. Os portadores herdaram de um dos pais uma mutação deletéria, geralmente em um gene supressor de tumor. As síndromes hereditárias representam cerca de 10% de todos os casos de CCR, e nesse grupo, a síndrome mais comum é a SL, sendo responsável por aproximadamente 5% de todos os diagnósticos de CCR (LYNCH et al., 2005)⁵.

“O câncer de cólon e reto abrange tumores malignos do intestino grosso. Tanto homens como mulheres são igualmente afetados, sendo uma doença tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. A recorrência após o tratamento cirúrgico é um relevante evento clínico no curso da doença, constituindo-se nestes casos, em geral, na causa primária de morte”.¹

Responsável por cerca de 5% dos casos de câncer de intestino, a Síndrome de Lynch é decorrente de uma alteração genética que aumenta o risco de desenvolvimento de tumores no cólon e no reto. A Síndrome de Lynch é caracterizada por uma alteração principalmente nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MHH6* ou *PMS2*, que têm a função de ajudar nos reparos do DNA. A mutação interrompe o funcionamento correto desses genes e, assim, acelera o processo de divisão e multiplicação de células com erros, elevando o risco de surgimento de tumores.

O tratamento do câncer colorretal depende do tamanho, da localização e da propagação do câncer. O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado envolve a ressecção cirúrgica por via aberta do tumor primário e linfonodos regionais. No estágio IV o tumor já se disseminou para outros órgãos e tecidos. A disseminação tumoral pode ocorrer por via linfática,

hematogênica, por continuidade, por contiguidade e por implantação. Por via hematogênica, geralmente se dissemina para o fígado, mas pode também se disseminar para outros órgãos como pulmões, cérebro, e ossos.

Se a doença estiver muito generalizada para ser feita a cirurgia, podem ser realizados tratamentos com quimioterapia, terapia-alvo ou imunoterapia com o objetivo de controlar a doença. As opções terapêuticas dependem de quais tratamentos já foram realizados anteriormente, do tempo passado desde esses tratamentos, bem como o estado geral de saúde do paciente.

A imunoterapia, consiste no uso de medicamentos para estimular o sistema imunológico de uma pessoa a reconhecer e destruir células cancerígenas. Uma função importante do sistema imunológico consiste em sua capacidade de atacar as células anormais do corpo. Para fazer isso, ele usa pontos de verificação, as chamadas moléculas de controle imunológico em células imunológicas que precisam ser ativadas (ou desativadas) para iniciar uma resposta imunológica. As células cancerígenas, às vezes, usam esses pontos de controle para evitar de serem atacadas pelo sistema imunológico.

Os medicamentos imunoterápicos que têm como alvo esses pontos de controle visam restaurar a resposta imunológica contra as células do câncer. Os medicamentos chamados inibidores do controle imunológico podem ser usados em pacientes cujas células cancerígenas colorretais tenham sido testadas positivamente para alterações genéticas específicas, como um alto nível de instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou alterações em um dos genes de reparo de incompatibilidade (MMR). Os medicamentos são usados no tratamento de pacientes cujo tumor não pode ser removido cirurgicamente, ou recidivou após o tratamento, ou quando a doença está disseminada.

Esses medicamentos agem basicamente removendo uma das proteções que impede o sistema imunológico de atacar outras partes do corpo. Isso eventualmente pode levar a problemas sérios nos pulmões, intestinos, fígado, glândulas produtoras de hormônios, nervos, pele, rins ou outros órgãos.

O **pembrolizumabe** é um anticorpo monoclonal altamente seletivo (IgG4-kappa), humanizado e de alta afinidade contra PD-L1 expresso em

linfócitos T citotóxicos, projetado para bloquear a interação do receptor PD-1 com seus ligantes PD-L1 e PD-L2 e permitir uma resposta imune anti-tumoral.

No Brasil o medicamento Keytruda® (pembrolizumabe) recebeu em março de 2020, aprovação da ANVISA para a inclusão de um novo regime de administração do medicamento pembrolizumabe na dose de 400 mg a cada 6 semanas para todas as indicações de tratamento utilizando a droga em monoterapia. Previamente, o regime de tratamento aprovado pela ANVISA consistia na administração padrão de 200 mg a cada 3 semanas.

Não foi identificada análise da CONITEC para o uso de pembrolizumabe para o tratamento do câncer de cólon estágio IV com metástase hepática.

Não consta em bula oficial, a indicação requerida para o caso concreto. Atualmente no Brasil, o uso de pembrolizumabe é aprovado pela ANVISA para o tratamento de:

1 • Melanoma

- pembrolizumabe é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irresssecável.
- pembrolizumabe como monoterapia, é indicado para o tratamento adjuvante em adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos, que tenham sido submetidos a ressecção cirúrgica completa.

2 • Câncer de pulmão de células não pequenas

- pembrolizumabe é indicado em combinação com quimioterapia a base de platina e pemetrexede para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso, metastático e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.
- pembrolizumabe é indicado em combinação com carboplatina e paclitaxel ou paclitaxel (ligado à albumina) para tratamento de primeira linha em pacientes com CPCNP escamoso e metastático.
- pembrolizumabe em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP não tratado anteriormente, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) $\geq 1\%$, conforme determinado por

exame validado e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, e que estejam:

a) - em estágio III, quando os pacientes não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva, ou

b) - metastático

- pembrolizumabe em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP em estágio avançado, cujos tumores expressam PD-L1, com PPT $\geq 1\%$, conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido quimioterapia à base de platina. Pacientes com alterações genômicas de tumor EGFR ou ALK devem ter recebido tratamento prévio para essas alterações antes de serem tratados com pembrolizumabe.

3 • Carcinoma urotelial

- pembrolizumabe é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que tenham apresentado progressão da doença durante ou após a quimioterapia contendo platina ou dentro de 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina.

- pembrolizumabe é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não elegíveis à quimioterapia à base de cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10 , conforme determinado por exame validado.

4 • Câncer gástrico

- pembrolizumabe é indicado para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático com expressão de PD-L1 (pontuação positiva combinada (PPC) > 1) conforme determinado por exame validado, com progressão da doença em ou após duas ou mais linhas de terapias anteriores incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina e platina e, se apropriado, terapias-alvo HER2/neu.

5 • Linfoma de Hodgkin Clássico

- pembrolizumabe é indicado para o tratamento de pacientes com Linfoma de

Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado após 3 ou mais linhas de terapias anteriores.

6 • Carcinoma de células renais

-pembrolizumabe, em combinação com axitinibe, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de células renais (RCC) avançado ou metastático.

7 • Câncer de cabeça e pescoço

- pembrolizumabe, em monoterapia, é indicado para tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irressecável ou recorrente e que possuam expressão de PD-L1 (pontuação positiva combinada (PPC) > 1).

- pembrolizumabe, em combinação com quimioterapia a base de platina e 5-fluorouracil (5-FU), é indicado para tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irressecável ou recorrente.

8 • Câncer esofágico

- pembrolizumabe é indicado para o tratamento de pacientes com câncer esofágico localmente avançado e recorrente ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10 , conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido uma linha anterior de terapia sistêmica.

O estudo Keynote-177 é um estudo internacional multicêntrico, randomizado de fase III, comparando pembrolizumabe versus quimioterapia no MSI-H ou no estágio IV do câncer colorretal. Os dois desfechos primários foram a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global.

Os pacientes foram randomizados para receber pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas ou quimioterapia padrão de acordo com a escolha do pesquisador. *“Na data de corte de dados em 19 de fevereiro de 2020, a mediana do acompanhamento do estudo (o tempo desde a randomização até o corte de dados) foi de 32,4 meses (variação de 24,0 a 48,3). Um total de 153 pacientes no grupo de pembrolizumabe e 143 no grupo de quimioterapia*

receberam pelo menos uma dose do tratamento experimental (população tratada). A duração mediana da exposição ao tratamento foi de 11,1 meses (variação de 0,0 a 30,6) no grupo de pembrolizumabe e 5,7 meses (variação de 0,1 a 39,6) no grupo de quimioterapia. Um total de 57 pacientes no grupo de pembrolizumabe completaram 35 tratamentos; 2 pacientes no grupo de pembrolizumabe e 6 no grupo de quimioterapia ainda estavam recebendo tratamento. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 16,5 meses (intervalo de confiança de 95% [IC], 5,4 a 32,4) com pembrolizumabe e 8,2 meses (IC de 95%, 6,1 a 10,2) com quimioterapia”.³

Este estudo permanece em andamento, e ainda está recrutando. O número de recrutados atual é de 370 participantes (somente análises interinas foram publicadas) e foi para pacientes previamente não tratados. Este estudo ainda não forneceu evidências de eficácia para a condição da paciente em questão.

O medicamento requerido (pembrolizumabe), foi recentemente avaliado pela CONITEC, e incorporado ao SUS em agosto/2020, para o tratamento em primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. O uso da imunoterapia com pembrolizumabe é bem estabelecido no tratamento das neoplasias de pulmão, rim e no melanoma.

O financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. Os hospitais habilitados em Oncologia pelo SUS, sejam ele públicos ou privados, com ou sem fins lucrativos, são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos para tratamento do câncer por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS e são ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código da APAC.

Estes medicamentos são padronizados, adquiridos e prescritos pelo próprio hospital e devem seguir os protocolos e diretrizes terapêuticas do

Ministério da Saúde, quando existentes. É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados. Para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que são fornecidos pelos hospitais credenciados (CACON e UNACON).

Até o momento não existem evidências de alto nível da eficácia do tratamento proposto para a condição do caso concreto em análise. A indicação para essa condição foi baseada em um único estudo de pequena amostra, ainda em andamento, financiado pela Merck Sharp e Dohme e pela Stand Up to Cancer. Além disso, o medicamento KEYTRUDA® (pembrolizumabe) não possui aprovação da ANVISA para a condição/moléstia do caso concreto, sendo o uso em tal condição, considerado off-label. O Plenário do Supremo Tribunal Federal (STF) decidiu, em maio de 2018, que o Estado não pode ser obrigado a fornecer medicamento experimental ou sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e que as ações que demandem o fornecimento de medicamentos sem registro na ANVISA deverão ser necessariamente propostas em face da União (Recurso Extraordinário (RE) 657718).

No **caso concreto**, a paciente apresenta neoplasia maligna avançada de cólon em progressão, sem possibilidade de cura. Não foi informado o status funcional atual da paciente, o tempo de evolução entre o diagnóstico, e o tempo entre os tratamentos realizados até a recidiva tumoral.

As opções de tratamento de segunda linha e posteriores, após progressão da doença, são limitadas, e todas possuem resultado parcial e temporário, além de alto custo. O alto custo do medicamento deve ser sempre rigorosamente avaliado, quando indicado em tratamento adicional paliativo, para o estabelecimento/cálculo da relação custo-benefício.

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 tratar / 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 custo-benefício e efetividade justificável, principalmente dentro do contexto de recursos escassos na saúde pública - SUS.

Opções terapêuticas atualmente disponibilizadas no SUS para o tratamento do câncer colorretal.

TABELA 3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA CÂNCER DE CÓLON OU RETO EM ESTÁGIO IV.

Câncer de cólon	Câncer de reto
<ul style="list-style-type: none"> • Ressecção cirúrgica para lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica; • Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática; • Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ressecção paliativa anterior baixa ou amputação abdominoperineal; • Ressecção de metástase hepática ou pulmonar; • Quimiorradioterapia paliativa; • Quimioterapia paliativa; • Radioterapia paliativa.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Portaria nº 958 de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto.
- 2) Portaria SCTIE/MS nº 23 de 04 de agosto de 2020, Torna 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.
- 3) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. n engl j med 383;23 nejm.org December 3, 2020.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2017699?articleTools=true>

4) A Síndrome de Lynch e sua relação com o câncer colorretal.

<https://www.accamargo.org.br/sobre-o-cancer/noticias/sindrome-de-lynch-e-sua-relacao-com-o-cancer-colorretal>

5) Variantes de Sequência no gene MSH2 em Pacientes Seleccionados para a Síndrome de Lynch. Pastor, Tatiane de Pinho. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Pós-graduação. Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Oncologia. Setembro/2014.

<https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/>

[Variantes_sequencia_gene_MSH2_pacientes_seleccionados_para_sindrome_de_Lynch_Pastor_Tatiane_de_Pinho.pdf](#)

V – DATA:

05/10/2021

NATJUS – TJMG