



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

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

PROCESSO Nº.: 50101317320208130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: G.E.S.P.

IDADE: 70 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Keytruda® (Pembrolizumabe 200 mg – anticorpo monoclonal humanizado seletivo anti PD-1)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 43

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento sistêmico (imunoterapia adjuvante - anti PD-1, por 12 meses) para melanoma ressecado com envolvimento linfonodal

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 61123

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001924

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicita informações sobre o medicamento PEMBROLIZUMABE, em cápsulas de 200 mg, com aplicação a cada 21 dias, durante 12 (doze) meses, para tratamento de paciente com MELANOMA DE PELE (CID 10 C43), estágio IIIB, status BRAF desconhecido.

III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:

Conforme documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma estágio IIIB, status BRAF desconhecido, submetido a exérese de lesão em 18/02/2020, cujo exame anatomopatológico foi compatível com melanoma extensivo superficial de pele Breslow 2,5 mm, ulcerado, margens livres de 5-7mm. Submetido a procedimento para ampliação das margens e pesquisa do linfonodo sentinela em 09/06/2020,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

sendo evidenciado um linfonodo positivo de 2,0 mm, sem sinais de extravasamento capsular ou coalescência linfonodal.

Melanoma: A incidência de melanoma cresceu nas últimas décadas. Embora não esteja entre os tumores malignos com maior incidência, o melanoma é considerado o tipo mais agressivo de câncer de pele devido ao grande potencial de disseminação à distância e conseqüente elevada mortalidade. O melanoma é entre as neoplasias de pele, a de pior prognóstico. Quando diagnosticado em estágio inicial, o melanoma geralmente tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, razão por que a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.

A profundidade que o melanoma atinge em milímetros a partir das camadas mais superficiais da pele, é chamado de índice de Breslow. A medida que a lesão aprofunda continuamente, aumenta a chance da doença estar mais avançada, ter se disseminado para linfonodos ou órgãos a distância. De maneira geral, considera-se inicial um melanoma até 1 mm, intermediário entre 1 e 4 mm e profundo com mais de 4 mm.

“O estadiamento é o principal fator prognóstico do melanoma que dependerá da profundidade da invasão da lesão primária (índice de Breslow), do comprometimento de linfonodos e da presença de metástase à distância. As metástases sistêmicas produzem um prognóstico mais reservado e menor sobrevida para os pacientes, sendo o número e quais sítios acometidos pelas metástases os fatores prognósticos mais importantes”.

ESTADIAMENTO CLÍNICO			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer	≥N1	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1
ESTADIAMENTO PATOLÓGICO			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/T1b/T2a	N1a, N2a	M0
IIIB	T0 T1a/T1b/T2a T2b/T3a	N1b/N1c N1b/N1c/N2b N1a a N2b	M0
IIIC	T0 T1a a T3a T3b a T4a T4b	N2b/N2c/N3b/N3c N2c ou N3 Qualquer N pós N1a a N2c	M0
IIID	T4b	N3 (a,b,c)	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

(Melanoma cutâneo, 8ª edição AJCC/2017)

De maneira geral, quando o melanoma está localizado apenas na pele (doença inicial, ainda não metastática), há uma probabilidade de cura maior. Quando acomete os gânglios, ou linfonodos, evidenciando uma disseminação próxima à pele que originou o tumor, tem uma probabilidade de cura intermediária. Quando acomete órgãos a distância, tais como, pulmão, fígado e cérebro, tem um tratamento mais complexo e sem probabilidade de cura.

“Os dados utilizados no desenvolvimento da 8ª edição do manual de estadiamento do câncer do American Joint Committee on Cancer (AJCC) indicam, para melanoma cutâneo, taxas de sobrevivência específicas para melanoma em cinco anos de 98% para o estágio I, 90% para o estágio II e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

77% para doença em estágio III, com taxas tão baixas quanto 32% para o subgrupo estágio IIID”².

No **caso em tela** foi informado estadiamento clínico-patológico IIIB. Para pacientes que se apresentam com doença ainda localizada (não metastática) o número de linfonodos acometidos é fator prognóstico importante para a chance de cura.

Pacientes em estágio III (acometimento linfático regional) constitui-se num grupo de risco heterogêneo de recorrência, com curvas de sobrevida específica por melanoma bastante diferentes entre si, conforme dados de volume tumoral, presença ou não de ulceração e número de linfonodos positivos. É portanto, o principal foco/grupo dos estudos que avaliam a eficácia das novas terapias adjuvantes, a fim de identificar os pacientes que podem realmente se beneficiar com a terapia adjuvante – tratamento complementar à ressecção cirúrgica do tumor primário.

A cirurgia ainda é a pedra angular do tratamento para pacientes com lesão primária ressecável. O tratamento cirúrgico consiste na retirada da lesão por meio de biópsia incisional, e as margens (em torno da lesão, de 0,5 cm a 2 cm) para retirada são definidas pela profundidade da lesão, medida pelo índice de Breslow. O prognóstico para pacientes com melanoma de alto risco permanece ainda ruim. Dada a baixa sobrevida de doenças mais avançadas, mas ressecáveis, muitos ensaios clínicos investigaram o uso de terapia sistêmica adjuvante.

O tratamento sistêmico adjuvante é indicado para melanomas com alto risco de recidiva (estágios II e III). Por muitos anos, o interferon foi considerado o único tratamento adjuvante eficaz, seu uso estava associado a um ligeiro benefício de sobrevida livre de recorrência, mas um benefício marginal ou ausente para a sobrevida global. Esse pequeno benefício foi confirmado em meta-análises de estudos, mas era acompanhado por efeitos adversos significativos que afetavam a qualidade de vida.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Após anos de uso da terapia adjuvante com interferon, com benefícios marginais para pacientes com melanoma de alto risco, surgiu uma nova era de terapias adjuvantes mais eficazes para esta doença. Após resultados de quatro ensaios clínicos randomizados demonstrando melhorias substanciais na sobrevida livre de recidiva em pacientes com melanoma ressecado, houve a aprovação de várias dessas terapias adjuvantes para melanoma de alto risco, em resumo: nivolumabe, pembrolizumabe ou associação de dabrafenibe-trametinibe. O uso de ipilimumabe não está recomendado, devido a alta toxicidade.

Recentemente os estudos com o uso de pembrolizumabe demonstraram ganho de sobrevida livre de progressão de doença, sobrevida global e baixa toxicidade (sem novos efeitos tóxicos identificados). Tais estudos reportaram menor risco de eventos adversos para a imunoterapia isolada anti-PD-1 (pembrolizumabe) em relação à quimioterapia com dacarbazina. A eficácia observada nos estudos não foi em relação a índice de cura.

A imunoterapia adjuvante atua no sistema imunológico bloqueando mecanismos que inibem a ativação das células T. A ativação das células T pode ser inibida pela molécula CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein) e pela proteína programada para morte celular (PD-1) com os seus ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos em tecidos periféricos e nos tecidos tumorais malignos. O pembrolizumabe bloqueia a interação do receptor PD-1 com seus ligantes PD-L1 e PD-L2.

Atualmente o SUS disponibiliza para os pacientes com melanoma metastático, quimioterapia sistêmica padrão com dacarbazina associada ou não a interleucina 2 e/ou interferon, conforme orientação da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) para Melanoma Cutâneo. O SUS não disponibiliza imunoterapia como monoterapia de primeira linha para o tratamento do melanoma avançado não cirúrgico ou metastático, tão pouco



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

disponibiliza como terapia adjuvante para o tratamento da doença localizada, o que corresponde ao caso em tela (doença localizada na área loco regional - sem evidências de metástases a distância).

A imunoterapia requerida (pembrolizumabe), foi recentemente avaliada pela CONITEC para o tratamento em primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático no SUS. A avaliação da CONITEC comparou as opções aprovadas pela ANVISA (terapia-alvo e imunoterapia) com a já disponível no sistema público de saúde. O Plenário recomendou, preliminarmente, a não incorporação das tecnologias, inclusive a tecnologia requerida (pembrolizumabe) pois, apesar da comprovada eficácia em relação a tecnologia atualmente disponível, as tecnologias não demonstraram ser custo efetivas, o que traria um impacto orçamentário inviável para o SUS.

As atuais evidências científicas / diretrizes terapêuticas recomendam a prescrição de terapia sistêmica adjuvante para melanoma cutâneo ou mucoso ressecado com alto risco de recorrência. Na determinação do risco de recorrência, a doença com uma das seguintes características é considerada de alto risco:

- Melanoma primário com espessura do tumor maior que 4,0 mm (T4 nas edições 6^a, 7^a ou 8^a da AJCC);
 - Se linfonodos negativos, esses tumores caem no estágio (AJCC) IIB (sem ulceração) ou IIC (ulceração);
- Melanoma primário com espessura do tumor maior que 2,0–4,0 mm, com ulceração (T3b, estágio IIB se negativo para o linfonodo);
- Melanoma primário com um ou mais dos:
 - linfonodos sentinelas positivos (micrometástases);
 - linfonodos regionais positivos clinicamente detectados (macrometástases); ou



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

- em trânsito, satélite ou metástases microssatélites (linfonodopositivo e estágios IIIA-IIIC na AJCC 6ª ou 7ª edições, ou estágios IIIA-IIID na AJCC 8ª edição);
- Metástase distante (estágio IV);
- Recorrência de melanoma previamente ressecado completamente.

No **caso concreto**, a prescrição requerida, ou seja, o uso de 200 mg de pembrolizumabe, administrados a cada 3 semanas por até 1 ano, para paciente/requerente apresentando melanoma cutâneo com alto risco de recorrência (estágio III), está em conformidade com as diretrizes técnico-científicas atuais.

III - REFERÊNCIAS:

- 1) Pembrolizumabe adjuvante versus placebo no melanoma ressecado em estágio III. N Engl J Med. 2018 10 de maio; 378 (19): 1789-1801.doi: 10.1056 / NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15.
- 2) Terapia adjuvante sistêmica para pacientes adultos com alto risco de melanoma cutâneo ou mucoso recorrente: uma diretriz de prática clínica da Ontario Health (Cancer Care Ontario), Curr Oncol. Fevereiro de 2020; 27 (1): e43-e52. doi: 10.3747 / co.27.5933. 1 de fevereiro de 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32218667>
- 3) Portaria SAS/MS nº 357, de 8 de abril de 2013, Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Melanoma Maligno Cutâneo.
- 4) Terapia-alvo versus dacarbazina no tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático: análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde, 2018-2020.
- 5) Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. Relatório de Recomendação da Conitec, dezembro/2019.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

6) Melanoma, https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Melanoma.pdf

7) Melanoma, Novas definições e comentários referentes ao estadiamento proposto na 8ª edição da AJCC de 2017. www.GBM.ORG.BR

8) The new era of adjuvant therapies for melanoma, Nature Reviews | Clinical Oncology, 2018, Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved.

V - DATA:

22/07/2020

NATJUS - TJMG