



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.: 50146067220208130433

SECRETARIA: 2ª vara de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: D.R.M.ilegível

IDADE: 46 anos

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

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 43

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento oncológico sistêmico paliativo (imunoterapia adjuvante - anti PD-1 de 2ª linha) para melanoma estágio IV

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 63456

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0002001

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informações a cerca do medicamento.

III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:

Conforme documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma de couro cabeludo em estágio avançado, operado, com histórico de recidivas cervicais e metástase em pulmão. Não foi informado o tempo de evolução da doença e nem o status funcional atual da paciente. Dados esses, essenciais para análise da indicação (avaliação da relação custo-benefício/efetividade), para a imunoterapia isolada requerida para o caso concreto.

Consta que foi prescrita imunoterapia com o uso de pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias, como terapia de 2ª linha de tratamento, com a finalidade/expectativa de ganho de sobrevida. Embora surgiu uma nova era



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

de terapias adjuvantes mais eficazes para esta doença, principalmente imunoterapias anti-PD1, que mudaram inteiramente o contexto atual do melanoma metastático, representando uma evolução atual no tratamento, o custo dessas terapias permanece muito elevado. Fato que exige indicação criteriosa. Tendo em vista que trata-se de terapia ainda de caráter paliativo, em que o melhor resultado temporário possível, significa obter resposta completa sustentada em um período determinado de tempo.

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 consequente 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.

“O estadiamento é o principal fator prognóstico do melanoma que dependerá da profundidade da invasão da lesão primária, 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”.

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)



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

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 77% para doença em estágio III, com taxas tão baixas quanto 32% para o subgrupo estágio IIID”³.

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.

Os resultados dos estudos das terapias-alvo e imunoterapias quando comparadas ao tratamento padrão com dacarbazina, demonstraram superioridade estatisticamente significativa. Os estudos com o uso de pembrolizumabe apresentaram satisfatórios perfis de eficácia e segurança, 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. Em relação à dacarbazina, as terapias-alvo e as imunoterapias foram capazes de aumentar a sobrevida mediana dos pacientes, em aproximadamente, 1,5 a 2 vezes (terapia-alvo isolada e combinada, respectivamente) e 2, 3 e 5 vezes (imunoterapia isolada anti-CTLA-4, anti PD-1 e imunoterapia combinada, respectivamente). 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

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. O pembrolizumabe tem indicação aprovada na Anvisa para uso em monoterapia, para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irresssecável.

A imunoterapia requerida (pembrolizumabe), foi recentemente avaliada pela CONITEC e incorporada ao SUS para o tratamento em primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático.

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 6ª, 7ª ou 8ª 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
 - em trânsito, satélite ou metástases microssatélites (linfonodo-positivo e estágios IIIA-IIIC na AJCC 6ª ou 7ª edições, ou estágios IIIA-IIID na AJCC 8ª edição);
- Metástase distante (estágio IV);



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

-
- Recorrência de melanoma previamente ressecado completamente.

No **caso concreto**, embora não tenham sido apresentados dados técnicos essenciais para a avaliação da indicação particular da prescrição requerida, ou seja, tempo de evolução da doença e status funcional atual da paciente para conclusão da avaliação da relação custo-benefício/efetividade. O uso de pembrolizumabe 200 mg, administrados a cada 3 semanas como terapia adjuvante para melanoma cutâneo metastático cirúrgico, com recidivas cervicais, está em conformidade com a indicação de bula e com as diretrizes técnico-científicas atuais.

IV - REFERÊNCIAS:

- 1) Portaria 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.
- 2) 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.
- 3) 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>
- 4) Portaria SAS/MS nº 357, de 8 de abril de 2013, Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Melanoma Maligno Cutâneo.
- 5) 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.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

6) 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.

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

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

9) 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: 29/09/2020

NATJUS - TJMG