

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Desembargador Fernando Luiz

PROCESSO Nº.: 10000210868154002

CÂMARA/VARA: 20ª Câmara Cível

COMARCA: Belo Horizonte – Segunda Instância

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: MDCS

IDADE: 64 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 54.1

PEDIDO DA AÇÃO: Keytruda® (pembrolizumabe), Lenvima® (lenvatinibe)

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

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 37003

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002926

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Manifeste-se sobre o caso dos autos, em que a autora postula a cobertura do fornecimento dos medicamentos Pembrolizumabe (KEYTRUDA®) e Lenvatinibe (LENVIMA®) para o tratamento de câncer.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia de endométrio, inicialmente classificado com carcinoma seroso multifocal de alto grau. Estádio cirúrgico da FIGO - IIIC (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia). Posteriormente reclassificado como câncer de endométrio, carcinoma de células claras com metástase pulmonar.

O laudo do exame anatomopatológico da peça cirúrgica, datado de 07/11/2019, descreve: neoplasia epitelial multifocal infiltrando o terço superior da vagina, o colo do útero, o istmo e menos de 50% da espessura miometrial, com presença de metástases em 04 dos 14 linfonodos pélvicos dissecados. Estadiamento anátomo patológico: pT3bpN1apMx.

Consta que em 04/11/2019 a paciente foi submetida à histerectomia radical com anexectomia bilateral e linfadenectomia retroperitoneal pélvica e peri aórtica nível 3, seguida de quimioterapia adjuvante, seis ciclos com Carboplatina + Paclitaxel no período de novembro/2019 a março/2020, e radioterapia complementar no período de 14/04/2020 a 10/06/2020.

Exames de monitoramento (ressonância magnética e tomografia do tórax), evidenciaram nódulos pulmonares com progressão: nódulo de 13 mm em 03/09 evoluiu para 29 mm em 16/10/2020. Nódulo de 5 mm em 03/09 evoluiu para 8 mm em 16/10/2020. Foi então submetida à cirurgia torácica (segmentectomia) em 16/11/2020, sendo identificado em laudo datado de 30/11/2020, carcinoma de células claras metastático no pulmão, elevando o estadiamento para IV.

A análise da metástase pulmonar revelou tratar-se de variante mais agressiva de câncer, carcinoma de células claras, que responde mal à quimioterapia. Novo exame de tomografia de tórax realizado em 16/12/2020, mostrou persistência da progressão, com rápido crescimento dos nódulos remanescentes, podendo ocasionar sintomas respiratórios, sintomas esses, ausentes até aquele momento. A recorrência do tumor está relacionada a redução da sobrevida global.

Frente a refratariedade ao melhor tratamento instituído (cirurgia + quimioterapia adjuvante de 1ª linha + radioterapia), foi indicado tratamento complementar de caráter paliativo, imunoterapia com o uso da combinação de pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias + lenvatinibe 20 mg 01 comprimido/dia, para uso contínuo até nova progressão da doença e/ou toxicidade ao tratamento. Não foi informado o status funcional da paciente, por ocasião da indicação da imunoterapia paliativa.

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 carcinoma endometrial é a quarta causa mais comum de câncer em 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.(3) 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 endometriode; 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 carcinosarcoma 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 paramétrios
• 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 da imunoterapia com a combinação de pembrolizumabe + lenvatinibe pela FDA em 2019, 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 de Keytruda® 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 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 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).

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

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).

O perfil de segurança da combinação foi consistente com os estabelecidos para as monoterapias individualmente. Grau ≥ 3 eventos relacionados ao tratamento foram observados em 88,9% no braço da combinação e 72,7% no da quimioterapia. Hipertensão foi a toxicidade mais comum relatada em pacientes em lenvatinibe + pembrolizumabe e foi de grau ≥ 3 em 37,9%.

A conclusão dos autores foi de que a associação 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 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.

11. Qual é o tratamento sistêmico ótimo para a doença avançada/recorrente?

- C Terapia hormonal está indicada na doença avançada ou recorrente (NdE II)
- B Terapia hormonal tende a ser mais efetiva em tumores endometrioides graus 1 ou 2 (NdE IV)
- B O status dos receptores hormonais deve ser determinado antes da terapia hormonal ser iniciada, uma vez que há maior probabilidade de eficácia em pacientes com receptores de estrógeno e progesterona positivos (NdE III)
- C Biópsia da doença recorrente pode ser considerada, uma vez que pode haver diferença no status do receptor hormonal entre o tumor primário e a metástase (NdE III).
- A Terapia hormonal é o tratamento de escolha de primeira linha para pacientes com tumores positivos para receptores hormonais, graus 1 ou 2 e na ausência de crescimento acelerado (NdE V)
- A Progestágenos (ex., AMP 200mg ou AM 160mg) são geralmente recomendados (NdE III)
- C Outros agentes hormonais a serem considerados após os progestágenos incluem tamoxifeno, fulvestranto e inibidores de aromatase (NdE III)
- A O padrão de tratamento são seis ciclos de carboplatina e paclitaxel a cada 21 dias. Esta recomendação se baseia em comunicação preliminar de estudo randomizado que comparou este esquema terapêutico a cisplatina/doxorubicina/paclitaxel, mostrando eficácia semelhante, com menor toxicidade (NdE I)
- C Não há padrão para o tratamento quimioterápico de segunda linha (NdE V)

Fonte: Guideline de Bolso, Câncer de Endométrio. European Society Gynaecological Oncology. www.esgo.org

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 em 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.

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 de eficácia superior, ela constitui-se em uma nova alternativa terapêutica promissora, que busca prolongar a sobrevida global de pacientes com tumores avançados, sem possibilidade de cura, e que esgotaram as alternativas protocolares existentes.

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

V – DATA: 05/07/2022

NATJUS – TJMG