



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.: 50075577720208130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: C.C.F.F.

IDADE: 58 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Keytruda® (Pembrolizumabe 200 mg)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 16

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapêutica paliativa (através de imunoterapia), para o tratamento de tumor gástrico avançado, estágio IV

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG - 37040

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001855

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações técnicas sobre o medicamento PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA), aplicação endovenosa, 200mg (02 frascos de 100mg) a cada 21 dias, para tratamento de paciente com Neoplasia Maligna Gástrica ESTÁGIO IV com metástase ovariana e peritoneal, além de derrame pleural pulmonar.

III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:

Conforme documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna do estômago em estágio avançado – estadiamento IV, apresentando metástase em ovário, peritônio e derrame pleural. Consta que a paciente foi submetida a tratamento paliativo quimioterápico e suporte sintomático, que não é possível a realização de cirurgia devido à presença das metástases em ovário e peritônio.

Consta que foi proposto e requerido o uso de pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias, com previsão de reavaliações trimestrais, até resposta



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

máxima e/ou toxicidade inaceitável, como “acréscimo” ao tratamento quimioterápico utilizado. Não foi informado o tipo/subtipo específico do tumor, sua localização, o status funcional atual da paciente e a expressão tumoral, se PD-L1 \geq 1% CPS \geq 1, se foi submetida a duas linhas de tratamento prévio.

O câncer gástrico é uma neoplasia de grande importância, estando entre as principais causas de morte e configurando-se em algumas regiões como o terceiro câncer mais incidente. O tipo histológico mais comum do câncer gástrico, é o adenocarcinoma, que corresponde a mais de 90-95% dos casos de neoplasia maligna do estômago. O adenocarcinoma do estômago pode ser subdividido em dois tipos: o difuso de Lauren e o tipo intestinal. O primeiro apresenta-se com padrão infiltrativo, com extensão submucosa e metástases precoces, acomete mais mulheres em idade jovem, do tipo sanguíneo A e está associado a pior prognóstico. O tipo intestinal apresenta-se como um tumor mais diferenciado, acomete mais homens, em especial, idosos, e evolui principalmente de lesões pré-malignas.

O adenocarcinoma do estômago pode apresentar-se difusamente no órgão ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção gastroesofágica, ou na porção mais distal, junto ao piloro. Diversas séries mostram que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial na porção distal podem ser curados quando o tumor tiver sido totalmente ressecado, enquanto pacientes com tumores da porção proximal podem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que iniciais. A sobrevida esperada de pacientes com câncer de estômago metastático é inferior a um ano.

O câncer gástrico tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização e estadiamento do tumor, número de linfonodos ressecados e acometidos e presença de metástases. O acometimento linfonodal torna o prognóstico desfavorável, mesmo nos estágios iniciais. O prognóstico varia grandemente, conforme o estadiamento. O melhor prognóstico é associado ao câncer inicial (Estadiamento Clínico 0) que, com tratamento cirúrgico,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

pode ser curado em até 90% dos casos avaliados em 5 anos.

O tratamento é multidisciplinar e envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia, na tentativa de modificar a história natural da doença. O momento em que cada uma das opções terapêuticas será instituída, combinadas ou não, e a sequência dos tratamentos são alvo de estudos até o momento.

O tratamento de eleição do câncer de estômago é cirúrgico, sempre que exequível. A ressecção cirúrgica completa do tumor continua como a única possibilidade terapêutica capaz de proporcionar chance de cura para os pacientes diagnosticados com adenocarcinoma gástrico. Aproximadamente 85% dos pacientes com este diagnóstico serão candidatos a cirurgia e, destes a metade poderá ser ressecada e um quarto será com intenção curativa. No entanto, a taxa de recidiva após a cirurgia é alta. A extensão da ressecção e da linfadenectomia e o momento da cirurgia em relação a outros tratamentos oncológicos devem ser definidos de acordo com a localização do tumor, o estadiamento, as condições clínicas do paciente e a experiência da equipe assistencial.

A gastrectomia com linfadenectomia, quando exequível, tem intuito curativo. No estadiamento IV, quando exequível, a cirurgia tem como objetivo somente o controle de sintomas, como dor, sangramento ou obstrução. A radioterapia pode ser utilizada em combinação com quimioterapia, antes ou depois da cirurgia. A quimioterapia pode ser Peri operatória ou adjuvante, associada ou não à radioterapia, dependendo do estágio da neoplasia e das condições do paciente.

Para pacientes com doença avançada EC IV, a quimioterapia paliativa convencional de 1ª linha (combinação de um agente de platina e uma fluoropirimidina), associada às medidas de suporte, demonstram impacto benéfico sobre a sobrevida e a qualidade de vida. Caso haja resposta clínica inicial, o tratamento é mantido até que o paciente não apresente progressão



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

da doença ou intolerância ao tratamento. A radioterapia ou quimioterapia quando indicadas têm duração específica e devem ser interrompidas no caso de sinais clínicos, laboratoriais ou de imagem que indiquem progressão da doença ou na presença de efeitos colaterais que comprometam a efetividade do tratamento, nessa situação, mantêm-se as medidas de suporte.

O **pembrolizumabe** é um anticorpo monoclonal seletivo, humanizado e de alta afinidade contra PD-L1, projetado para bloquear a interação do receptor PD-1 com seus ligantes PD-L1 e PD-L2 e permitir uma resposta imune antitumoral. No Brasil o medicamento Keytruda® (pembrolizumabe) recebeu em 2018, aprovação da ANVISA para o tratamento em 3ª linha de pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado e/ou metastático ou no câncer da junção gastroesofágica (GEJ), com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ e que progrediram a pelo menos duas linhas de tratamento anteriores, essa indicação foi baseada no estudo de fase II Keynote-059, que avaliou 31 pacientes PD-L1 + e CPS > 1 , que receberam pembrolizumabe em monoterapia de 3ª linha; o acompanhamento médio foi de 17,5 meses. A positividade para PD-L1 foi definida como CPS ≥ 1 , onde CPS é o número de células positivas para PD-L1 (células tumorais, linfócitos e macrófagos) dividido pelo número total de células tumorais multiplicado por 100.

O estudo Keynote-061 avaliou pacientes com adenocarcinoma avançado de junção gástrica ou gastroesofágica, tumores que mostraram expressão positiva do ligante 1 da morte celular programada (PD-L1 + e CPS > 1), e que tiveram progressão tumoral após tratamento de 1ª linha com terapia com duplete de platina e fluoropirimidina. O resultado do estudo foi negativo, mostrou que o pembrolizumabe como terapia de 2ª linha não melhorou significativamente a sobrevida global em comparação com o paclitaxel para câncer avançado de junção gástrica ou gastroesofágica.

O estudo randomizado de fase III Keynote-062, avaliou o uso do



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

pembrolizumabe em monoterapia e em combinação com a quimioterapia no tratamento de 1ª linha em pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado ou da GEJ, cujos tumores expressam PD-L1 e são HER2-negativo. Foram randomizados 763 pacientes para um dos três braços/grupos de tratamento: uso do pembrolizumabe como monoterapia, uso do pembrolizumabe em combinação com quimioterapia, e uso da quimioterapia convencional em monoterapia. O tratamento continuou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os resultados encontrados foram: o uso do pembrolizumabe em monoterapia apresentou toxicidade menor, e menor taxa de resposta que a quimioterapia, porém como a duração da resposta foi mais duradoura, se revelou similar/não inferior à quimioterapia convencional (ambos alcançaram a mesma sobrevida global em torno de 11 meses). Sobrevida mediana mais longa foi alcançada somente no subgrupo dos pacientes forte-expressores (PD-L1 + e CPS > 10), que devido a duração de resposta mais duradoura, alcançaram 17 meses de sobrevida mediana comparada com os 11 meses da quimioterapia. A combinação de pembrolizumabe com a quimioterapia não mostrou ganho na sobrevida global, mesmo no subgrupo de forte-expressores; o que permite concluir que o uso do pembrolizumabe em monoterapia é similar a quimioterapia, porém, com uma taxa de resposta menor e um custo mais alto, e a combinação com pembrolizumabe em terapia de 1ª linha não trouxe nenhum benefício/ganho, não revelou superioridade para sobrevida global ou sobrevida livre de progressão comparada com quimioterapia isolada, ou seja, a combinação não trouxe nenhum benefício para o uso em 1ª linha.

No **caso concreto**, trata-se de paciente com câncer gástrico avançado (EC-IV) inoperável, sem possibilidade de cura. As informações apresentadas não deixam claro se o tratamento paliativo adicional requerido constitui-se em combinação como terapia de 1ª linha, ou como monoterapia / terapia



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

combinada de 2ª/3ª linha, tendo em vista que o prescritor informa no relatório datado de 15/05/2020, que a “*quimioterapia sozinha não é suficiente. Não respondeu*”. “*Ausência de resposta a quimioterapia necessidade de acrescentar a imunoterapia*”, “*Doença em progressão*”. Já no outro relatório, em resposta à pergunta 9, o prescritor informa que não foram prescritas outras medidas médicas alternativas, em razão dos seguintes motivos: “NO MOMENTO, NÃO MAIS EXISTE OUTRAS FORMAS DE TRATAMENTO. É O MEDICAMENTO DE ESCOLHA PARA A DOENÇA associado a quimioterapia convencional. PACIENTE JOVEM, TENTATIVA DE REDUÇÃO TUMORAL E CONTROLE DE DOENÇA”.

Independente de qualquer modalidade terapêutica que seja instituída, não há possibilidade / expectativa de tratamento com finalidade curativa, o máximo que se pode alcançar é o controle temporário da doença. Infelizmente trata-se de neoplasia maligna em estágio avançado, incurável.

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.

O uso do pembrolizumabe para o tratamento do adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica avançado, representa um tratamento paliativo de alto custo, cuja relação custo efetividade não se mostrou favorável no estudo Keynote 061, estudo esse referenciado pelo médico em sua prescrição/relatório como base/fundamentação para a sua indicação. O medicamento proposto não possui capacidade de alterar o prognóstico reservado da requerente.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

Em resumo, no momento os estudos revelam que na 1ª linha de tratamento o uso do pembrolizumabe em monoterapia não foi superior à quimioterapia convencional, no uso em combinação não trouxe ganho, não foi considerada superior para sobrevida global comparado com a quimioterapia convencional isolada. No contexto do tratamento do câncer gástrico avançado, o uso do pembrolizumabe aprovado atualmente, é apenas para a 3ª linha de tratamento de pacientes PD-L1+ - CPS >1, até que outros estudos possam mudar ou não esse cenário.

IV - REFERÊNCIAS:

- 1) Portaria Conjunta nº 3 de 15 de janeiro de 2018. Aprova as Diretrizes Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago. Ministério da Saúde.
- 2) Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062).
- 3) Pembrolizumabe versus paclitaxel para câncer de junção gástrica ou gastroesofágica previamente tratada, avançada (KEYNOTE-061): um estudo de fase 3 randomizado, aberto, controlado e controlado. Lanceta 14 de julho de 2018; 392 (10142): 123-133. doi: 10.1016 / S0140-6736 (18) 31257-1. Epub 2018 4 de junho.
- 4) Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol. 2018; 4 (5): e180013. doi: 10.1001 / jamaoncol.2018.0013.
- 5) Estado Atual do Tratamento Multidisciplinar do Adenocarcinoma Gástrico. Toneto MG, Viola L. Estado atual do tratamento multidisciplinar do adenocarcinoma gástrico. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(2):e1373. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1373.

V – DATA:

03/06/2020

NATJUS – TJMG