RESPOSTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo
PROCESSO Nº.: 50049011620218130433
SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública
COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: MDON

IDADE: 60 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Pembrolizumabe 200 mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C43

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

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 63456

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002248

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações sobre o medicamento Pembrolizumabe 200 mg para o tratamento de paciente com tumor na vulva e agora também no pulmão.

III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:

Conforme documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma vulvar EC PT4aN0M0, submetida a tratamento radioterápico até 21/07/2020, com resposta completa. Encontra-se em bom estado geral, apesar de ter evoluído com recidiva local e pulmonar. Foi feita pesquisa de BRAF sem identificação de mutações, sendo então indicado o uso de Pembrolizumabe 200 mg (dose fixa) a cada 21 dias, por período de 24 meses, com expectativa de aumento de sobrevida global, livre de progressão da doença.

Consta que o valor pago pela APAC atualmente, não cobre o tratamento proposto.

Embora tenha surgido uma nova era 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 estádio 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.

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 biopsia 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 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 irressecável.

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);

• Recorrência de melanoma previamente ressecado completamente.

No **caso concreto**, a indicação do uso do pembrolizumabe 200 mg, administrados a cada 3 semanas como terapia adjuvante para melanoma de

mucosa vaginal, com recidiva localmente e à distância está em conformidade com a indicação de bula e com as diretrizes técnico-científicas atuais.

Consta inclusive, que a solicitação foi previamente avaliada pela comissão local de judicialização do acesso à saúde, a qual concordou com a prescrição / indicação do tratamento feito pela médica assistente. Porém, disseram que o valor pago pela APAC atual, não comporta o custeio do tratamento, recentemente incorporado ao SUS.

Portanto, trata-se de questão de gestão em saúde pública.

IV - REFERÊNCIAS:

1) 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.

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.

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:

09/04/2021 NATJUS - TJMG