NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Robert Lopes de Almeida
PROCESSO Nº.: 50004494920218130081
SECRETARIA: Vara Única
COMARCA: Bonfim

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: IMDQP

IDADE: 59 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Keytruda® (Pembrolizumabe 200 mg)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 53.9

FINALIDADE/INDICAÇÃO: Tratamento imunoterápico paliativo complementar

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 26134

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002318

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

“Para obter informações técnicas acerca do medicamento solicitado (KEYTRUDA® - (PEMBROLIZUMABE) 200 mg intravenoso), prazos e procedimentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos, bem assim sobre a adequação/necessidade do método, registro na ANVISA, possibilidade ou não de prestação pelo SUS e existência de tratamento alternativo, encaminhando-se cópia da inicial e dos documentos imprescindíveis”.

III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:

Conforme documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna de colo uterino estabelecido em 2009 estadiamento clínico IIB, a qual foi inicialmente submetida a tratamento com o uso de cisplatina + radioterapia, e braquiterapia.

Consta que em junho/2017, a paciente apresentou recidiva local com quadro de obstrução ureteral e hidronefrose. A paciente foi na ocasião

submetida a tratamento com o esquema (Al Sarraf) cisplatina + fluorouracil, seguida de radioterapia. Apesar do tratamento instituído, foi evidenciada nova progressão da doença e indicada quimioterapia com Paclitaxel e radioterapia. Em avaliação de resposta realizada em 30/05/2018, foi identificada doença "estável" e proposto novo esquema de quimioterapia com Taxol, com resposta ótima até fevereiro de 2019.

Em seguida, paciente apresentou dor abdominal, e foi submetida em 18/09/2019, à realização de exame de tomografia computadorizada do abdômen total. O exame realizado possibilitou a identificação de metástase hepática e progressão da doença em linfonodo para aórtico, tocando a coluna vertebral. A paciente foi então, até março de 2020, submetida a nova linha de tratamento com Gencitabina. Evoluiu sem resposta, e foi acrescentado o uso de Docetaxel em 30/06/2020, mantendo progressão da doença, apesar das terapias instituídas.

Devido à persistência de progressão da doença, entre julho e setembro de 2020, foi proposto novo programa de tratamento com o uso de methotrexate e adriamicina, sem, no entanto, apresentar resposta.

Recentemente foi iniciada quimioterapia em monoterapia com o uso de Topotecano, mantendo progressão da doença. A atual avaliação realizada, mostrou metástase hepática e em linfonodo para aórtico com invasão de corpo vertebral, sem indicação de abordagem cirúrgica. Por fim, foi prescrita imunoterapia em caráter paliativo com o uso intravenoso de Pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias, por tempo indeterminado.

Keytruda é o nome comercial do medicamento que contem a substância ativa pembrolizumabe, categoria regulatória biológico, classe terapêutica outros antineoplásicos. É um anticorpo monoclonal humanizado seletivo IgG4 anti PD-1. O pembrolizumabe se liga ao PD-1 humano e bloqueia a interação entre o receptor PD-1 da via de morte celular programada e de seus ligantes PD-L1 e PD-L2 (ligantes de morte

programada). Dessa forma, o pembrolizumabe estimula o sistema imunológico a atacar e destruir células cancerosas.

A via PD-1 representa uma chave de controle imunológico que pode ser induzida por células tumorais para suplantar as células T de vigilância imunológica. Os ligantes para PD-1 (PD-L1 e PD-L2) são constitutivamente expressos ou podem ser induzidos em vários tumores. Ao bloquear o PD-1, o medicamento ajuda a aumentar a resposta imunológica contra as células cancerígenas. Isso pode reduzir o tamanho de alguns tumores ou retardar seu crescimento. A imunoterapia tem o objetivo de estimular o sistema imunológico a reconhecer e destruir as células cancerígenas com mais eficácia.

O medicamento possui indicação de bula para o tratamento de várias neoplasias malignas: para o câncer de pele tipo melanoma, o câncer de pulmão de células não pequenas, o carcinoma urotelial inelegível a cisplatina, o câncer gástrico, o linfoma de Hodgkin clássico, o carcinoma de células renais, o câncer de cabeça e pescoço e o câncer esofágico. Não foi identificado registro em bula - ANVISA, para a indicação requerida/prescrita.

O medicamento foi em junho de 2018 aprovado pela agência regulatória norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento do câncer de colo uterino recorrente ou metastático com expressão de PD-L1 acima de 1%, para pacientes com câncer de células escamosas cervical avançado, que progrediram durante ou após uso prévio de quimioterapia baseada em platina. O referido uso foi aprovado a partir do estudo de fase 2 Keynote-158.

O estudo envolveu 98 pacientes com câncer de colo do útero avançado, previamente tratado, que foram incluídas no estudo de fase II. As pacientes receberam pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas por 2 anos ou até progressão, toxicidade intolerável ou decisão do médico ou paciente. O desfecho primário foi definido como a proporção de pacientes com resposta

completa (RC) ou resposta parcial (RP). A avaliação incluía a duração da resposta, definida como o tempo do primeiro CR ou PR para a progressão da doença, conforme avaliado por RECIST v1.1 por revisão central independente ou morte, o que ocorrer primeiro

A idade mediana foi de 46,0 anos (variação de 24 a 75 anos) e a duração mediana do acompanhamento foi de 10,2 meses (variação de 0,6 a 22,7 meses). **A taxa de resposta objetiva foi de apenas 12,2%, com três respostas completas e nove parciais**. Todas as 12 respostas foram em pacientes com tumores PD-L1 positivos. A positividade PD-L1foi definida como um CPS de 1 ou maior.

A mediana de duração da resposta não foi atingida (intervalo, ≥ 3,7 a ≥ 18,6 meses). A duração da resposta é uma variável importante quando se quer avaliar o valor clínico das terapias contra o câncer. Oitenta e oito pacientes (89,8%) interromperam o uso do pembrolizumabe, predominantemente devido a progressão da doença (n = 64; 65,3%. A duração média do tratamento com pembrolizumabe foi 2,9 meses (variação, 1 dia a 22,1 meses) e a mediana do número de doses de pembrolizumabe foi cinco (variação, 01 a 33 doses).

O câncer de colo uterino avançado é uma doença de mau prognóstico, o tratamento das neoplasias malignas ginecológicas em estádios avançados segue sendo um desafio, especialmente aquelas resistentes às platinas. Um grande número de drogas promissoras, visando um grande número de alterações moleculares de tumor de câncer do colo uterino, estão atualmente em desenvolvimento.

A conclusão do estudo Keynote-158 foi que os dados preliminares do estudo, sugerem que o pembrolizumabe tem atividade antitumoral promissora e segurança manejável em pacientes com câncer de células escamosas cervical avançado previamente tratado.

O uso da imunoterapia com pembrolizumabe é bem estabelecido no tratamento das neoplasias de pulmão, rim e no melanoma. Para o tratamento

de neoplasia maligna ginecológica avançada, é a primeira imunoterapia aprovada.

O pembrolizumabe em agosto/2020 foi incorporado ao SUS, para o tratamento da neoplasia maligna de pele do tipo melanoma em estágio avançado não cirúrgico e metastático.

No **caso concreto**, paciente apresenta neoplasia maligna avançada em progressão, sem possibilidade de cura. Consta resultado de pesquisa PDL1 positivo, (CPS = 10 - Combined Positive Score) e performance status ECOG 1 (Eastern Cooperative Oncology Group), em conformidade com o estudo Keynote 158.

As opções de tratamento de segunda linha e posterior, após progressão da doença são limitadas, e possuem resultado parcial e temporário, além de alto custo. O alto custo do medicamento deve ser sempre, rigorosamente avaliado quando indicado em tratamento adicional, para o estabelecimento/cálculo da relação custo-benefício.

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 - SUS.

IV - REFERÊNCIAS:

1) Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 37:1470-1478. © 2019 by American Society of Clinical Oncology.
https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.01265

2) 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

3) Explorando alterações somáticas como alvos terapêuticos no câncer cervical avançado e metastático. Tratamento antitumoral, volume 98, 102225 01 de julho de 2021. Https://doi.org.10.1016/j.ctrv.2021.102225

4) Desenvolvimentos no tratamento sistêmico do câncer cervical metastático. Tratamento Anti-tumoral, volume 39, Edição 5, P430-443, 01 de agosto de 2013. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.009

5) Consulta medicamentos registrados na ANVISA.
https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351643945201574/?classeTerapeutica=L01,L,V03AF,0702013,0702005,0702110,0702021,0702102,L01X,0702994&situacaoRegistro=V

V - DATA:

21/06/2021 NATJUS – TJMG