

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50172201620218130433

CÂMARA/VARA: 2ª Vara de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: BDSS

IDADE: 53 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Pembrolizumabe 200 mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 53

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de imunoterapia paliativa complementar à alternativa terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 46801

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002561

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informação sobre o medicamento PEMBROLIZUMABE 200 mg.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de câncer do colo uterino, estágio IV, com metástase linfonodal extensa em cadeias abdominais, retroperitoneais e cervical. Foi inicialmente em 2013, por ocasião do estabelecimento do diagnóstico, submetida à histerectomia e tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia.

Evoluiu com recidiva em 2020, apresentando linfadenopatia extensa, sendo submetida a tratamento quimioterápico com Cisplatina e Paclitaxel, com resposta metabólica completa temporária, apresentando nova progressão da doença em julho/2021. Imuno-histoquímica com expressão de PD-L1 positivo (= 40).

Considerando o perfil PD-L1 > 1%, foi proposto tratamento com pembrolizumabe 200 mg a cada 03 semanas, até máxima resposta ou toxicidade proibitiva, com controle de resposta a cada 3-4 meses.

“O câncer do colo do útero, apesar de prevenível, é um dos cânceres mais frequentes em mulheres no Brasil, com altas taxas de incidência e de mortalidade. A introdução da vacina contra o Papilomavírus humano (HPV) no calendário do Sistema Único de Saúde (SUS), em 2014, foi um passo importante para o controle da doença no país em conjunto com a continuidade do rastreamento”.

*“A escolha terapêutica no câncer do colo de útero se dá não apenas pelo estadiamento, mas também pelas condições clínicas e o desejo da paciente, sendo papel da equipe multidisciplinar definir a melhor abordagem para cada paciente. O tratamento é baseado em cirurgia, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) ou na combinação dessas estratégias terapêuticas”.*⁹

Keytruda® é o nome comercial do medicamento que contém 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 suplantarem 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, o câncer esofágico e recentemente, em julho/2021 obteve registro na ANVISA para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer colorretal com instabilidade de microssatélites. 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-L1 foi definida como um CPS de 1 ou maior.

A mediana de duração da resposta não foi atingida (intervalo, $\geq 3,7$ a $\geq 18,6$ 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. Não consta informação sobre o status funcional atual da paciente. 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 em tratamento de caráter paliativo com resposta parcial e temporária.

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>

6) Registro ANVISA, Keytruda® (pembrolizumabe), indicações de uso registradas em bula.

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351643945201574/?nomeProduto=keytruda>

7) Nota Técnica nº 23/2021-DAPES/SEAD/DAPES/SAPS/MS. Trata-se da criação da Câmara Técnica Assessora, para o enfrentamento do Câncer de Colo do Útero no âmbito da Atenção Primária à Saúde.

[https://egestorab.saude.gov.br/image/?](https://egestorab.saude.gov.br/image/?file=20210625_N_NotaTecnica232021DapesSapsMS_5350340080713372673.pdf)

[file=20210625_N_NotaTecnica232021DapesSapsMS_5350340080713372673.pdf](https://egestorab.saude.gov.br/image/?file=20210625_N_NotaTecnica232021DapesSapsMS_5350340080713372673.pdf)

8) Parâmetros Técnicos para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. INCA, Ministério da Saúde.

[https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/parametros_tecnicos_colo_do_uterio_2019.pdf)

[parametros_tecnicos_colo_do_uterio_2019.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/parametros_tecnicos_colo_do_uterio_2019.pdf)

9) Câncer do Colo Uterino. Diretrizes Oncológicas 2018.

[https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol](https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte21.pdf)

[%C3%B3gicas-2_Parte21.pdf](https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte21.pdf)

10) Rastreio e Tratamento do Câncer de Colo do Útero. FEBRASGO.

[https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/05Z-](https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/05Z-ZDIAGNOSTICOZRASTREIOZEZTRATAMENTOZDOZCAyNCERZDEZCOLOZDEZUyTERO.pdf)

[ZDIAGNOSTICOZRASTREIOZEZTRATAMENTOZDOZCAyNCERZDEZCOLOZD](https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/05Z-ZDIAGNOSTICOZRASTREIOZEZTRATAMENTOZDOZCAyNCERZDEZCOLOZDEZUyTERO.pdf)

[EZUyTERO.pdf](https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/05Z-ZDIAGNOSTICOZRASTREIOZEZTRATAMENTOZDOZCAyNCERZDEZCOLOZDEZUyTERO.pdf)

V – DATA:

07/12/2021

NATJUS – TJMG