

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Fausto Geraldo Ferreira Filho

PROCESSO Nº.: 50215043320228130433

CÂMARA/VARA: 2ª Câmara Cível

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: CSV

IDADE: 50 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 18

PEDIDO DA AÇÃO: Keytruda® (Pembrolizumabe 100 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de imunoterapia paliativa de quarta linha, não disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 37040

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003103

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Apresentar Parecer Técnico acerca da eficácia do medicamento PEMBROLIZUMAB (Imunoterapia) 100 mg de uso contínuo, com aplicação de 2 (dois) frascos que somam a quantidade de 200 mg, de 21 em 21 dias, pelo período de 24 (vinte e quatro) meses, indicado para o tratamento de Neoplasia de Cólon - CID 10 C18.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de cancer colorretal estágio IV, VUS no gene MSH3, além de mutação gene SMARCA 4, estabelecido em 2020. Consta que a paciente foi inicialmente submetida a cirurgia de urgência devido a quadro de semi-obstrução intestinal, seguida de quimioterapia adjuvante.

Consta que apesar de toda terapêutica previamente instituída, cirúrgica + (quimioterapia de 1ª, 2ª e 3ª linhas), a paciente evoluiu com progressão da doença (local e sistêmica), com elevação do marcador CEA e novos implantes metastáticos (ovário esquerdo, peritoneal, pulmão e pleura,

linfonodal).

Foi por último, feita proposta de imunoterapia paliativa com o uso de pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias, por período inicial estimado em 24 meses, caso seja obtida resposta.

“O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico”.INCA

“Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma)”.INCA

“Para o Brasil, estimam-se, para cada ano do triênio de 2020-2022, 20.520 casos de câncer de cólon e reto em homens e 20.470 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,63 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres”.INCA

“Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto em homens é o segundo mais incidente nas Regiões Sudeste (28,62/100 mil) e Centro-Oeste (15,40/100 mil). Na Região Sul (25,11/100 mil), é terceiro tumor mais frequente. Enquanto nas Regiões Nordeste (8,91/100 mil) e Norte (5,27/100 mil), ocupa a quarta posição. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas Regiões Sudeste (26,18/100 mil) e Sul (23,65/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (15,24/100 mil), Nordeste (10,79/100 mil) e Norte (6,48/100 mil) é o terceiro mais incidente”.INCA

Câncer colorretal (CCR): *“O câncer de cólon e reto abrange os tumores que se iniciam na parte do intestino grosso (chamada cólon) e no reto (final do intestino, imediatamente antes do ânus) e ânus. Também é conhecido como câncer colorretal. É passível de tratamento e, na maioria dos casos, é curável, quando detectado precocemente e ainda não atingiu outros*

órgãos. Grande parte desses tumores inicia-se a partir de pólipos, que são lesões benignas que podem crescer na parede interna do intestino grosso (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019)". INCA

“Os principais fatores relacionados ao maior risco de desenvolver câncer de cólon e reto são: idade igual ou acima de 50 anos, obesidade, inatividade física, tabagismo prolongado, alto consumo de carne vermelha ou processada, baixa ingestão de cálcio, consumo excessivo de álcool e alimentação pobre em frutas e fibras. Existem fatores de origem hereditária que aumentam o risco, os quais incluem histórico familiar de câncer colorretal e/ou pólipos adenomatosos, algumas condições genéticas como a polipose adenomatosa familiar e o câncer colorretal hereditário sem polipose, histórico de doença inflamatória intestinal crônica (colite ulcerativa ou doença de Crohn) e diabetes tipo 2; e ainda fatores como a exposição ocupacional à radiação ionizante (American Cancer Society, 2019a; Instituto Nacional de Câncer, 2019)". INCA

“As taxas de sobrevida em 5 anos são de 90%, 72% e 15%, respectivamente, para a doença localizada, regional e metastática”.² Um dos fatores mais importantes para diminuição da morbimortalidade do câncer colorretal é o tempo de evolução da lesão. O estadiamento implica que tumores com a mesma classificação histopatológica e extensão apresentam evolução clínica, resposta terapêutica e prognóstico semelhantes. O diagnóstico de doença metastática no câncer colorretal implica aumento da morbidade e redução da sobrevida.

Os principais objetivos do tratamento são: a cura quando possível, o prolongamento da sobrevida útil e a melhora da qualidade de vida. Ao longo do tempo, as estratégias de tratamento do câncer colorretal metastático (mCCR) vêm sendo aprimoradas, além da quimioterapia citotóxica adjuvante, outras classes de medicamentos com potencial efeito antitumoral vêm sendo estudadas e utilizadas no tratamento do mCCR.

Entre as drogas com potencial efeito antitumoral, podem ser citadas as que possuem ação nos receptores do fator de crescimento do endotélio

vascular (VEGF), no fator de crescimento epidérmico (EGFR), no fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), os inibidores de BRAF, os inibidores do receptor de tropomiosina quinase (TRK) e a imunoterapia.

O prognóstico deve prever uma expectativa de vida suficiente para que o tratamento proposto se justifique (custo/efetividade/benefício). O pembrolizumabe apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável.

O câncer colorretal desenvolve-se a partir de progressão ordenada com alterações genéticas distintas e cumulativas. Algumas características que diferenciam os tumores colorretais malignos com erros de replicação (MSI) das neoplasias colorretais estáveis para microssatélites devem ser investigadas. Os critérios clínicos de Amsterdam e Bethesda Lynch, orientam a indicação de investigação genética para pacientes com câncer colorretal.

“Cada vez mais, a compreensão do CCR como uma doença heterogênea do ponto de vista molecular implica alterações prognósticas e terapêuticas, principalmente na doença metastática”.²

O sistema imune é capaz de diferenciar as células normais e as células anormais (como as células cancerígenas). As imunoterapias são o tratamento contra o câncer que usam o sistema imunológico contra as células cancerígenas. São fármacos que bloqueiam os checkpoints (pontos de verificação) imunológicos. O sistema imunológico usa o sistema de checkpoint para ajudar as células imunológicas a reconhecer as células normais.

Os checkpoints são as moléculas de controle das células imunológicas que precisam ser ativadas ou desativadas para iniciar uma resposta de defesa. As células cancerosas podem utilizar esses checkpoints para evitar driblar o sistema imune, e com isso evitar de serem combatidas, por isso os medicamentos imunoterápicos as tornam alvos.

As imunoterapias podem ser administradas isoladamente ou em combinação com outras terapias. Os principais tipos de imunoterapia atualmente utilizadas são: inibidores de checkpoint imunológico, transferência

de células T adotivas, anticorpos monoclonais, vacinas e moduladores do sistema imune. O pembrolizumabe é um exemplo de inibidor de checkpoint imunológico. Os inibidores de checkpoint ativam as células imunológicas do sistema imune para destruir as células cancerígenas.

Os inibidores de checkpoint imunológico podem apresentar eficácia em cânceres que possuem um defeito nos genes responsáveis por um tipo de dano-DNA, conhecido como reparo de incompatibilidade de DNA. Os genes “*Mismatch repair*” (MMR) reparam os danos no DNA, que ocorrem durante a divisão celular. Tumores com mutações em genes de reparo de *mismatch repair* são chamados de “MMR-deficientes” (dMMR). Esses tumores possuem uma anormalidade celular conhecida como instabilidade de microssatélites ou MSI-H. Mutações nos genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM estão associados a tumores dMMR. A instabilidade de microssatélites é definida como qualquer alteração no tamanho da sequência repetitiva de DNA por inserções e deleções.

Pacientes com câncer colorretal podem apresentar alterações genéticas em genes responsáveis pelo reparo do DNA (hMLH1, hMSH2, hMLH3, hMSH3, hMSH6, hPMS1 e hPMS2, com os dois primeiros representando cerca de 90% das situações clínicas). O câncer colorretal hereditário sem polipose (Síndrome de Lynch) constitui a principal síndrome hereditária de predisposição ao câncer colorretal, sendo responsável por 3% a 15% do total de neoplasias malignas colorretais. Pessoas com Síndrome de Lynch que desenvolvem câncer, são mais propensas a desenvolver cânceres com instabilidade de microssatélites alta MSI-H.

Quando se indica tratamento imunoterápico no câncer colorretal metastático, testar os tumores para dMMR/MSI-H, é importante porque essas informações são relevantes para identificar quais são mais propensos a responder à imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico. O componente genético característico do CCR tem importante influência sobre o desempenho dos tratamentos entre os pacientes.

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou em 8 de

julho de 2021, o uso do pembrolizumabe no tratamento de primeira linha de pacientes portadores de câncer colorretal metastático com deficiência de enzimas de reparo do DNA *mismatch repair* (dMMR) ou instabilidade de microssatélite alta (MSI-H); câncer colorretal irressecável ou metastático após terapia prévia combinada a base de fluoropirimidina.

O **pembrolizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado altamente seletivo (IgG4-kappa), com alta afinidade com o receptor PD-1, expresso em linfócitos T citotóxicos. Este receptor inibidor é ativado quando ligado ao seu ligante, PD-L1, expresso (entre outros) por células tumorais, induzindo exaustão celular T citotóxica (inibição de proliferação e secreção ifng). Ao bloquear a interação PD-1-PD-L1, pembrolizumabe restaura a atividade citotóxica dos linfócitos T, e também facilita o recrutamento de outras células imunes ao local do tumor.

O pembrolizumabe foi incorporado ao SUS, apenas para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto, publicadas na Portaria nº 958, de 26 de setembro de 2014, estão no momento em processo de atualização.

Quadro 1: Recomendações das diretrizes de tratamentos oncológicos da SBOC para tratamento de primeira linha em pacientes com CCR metastático irressecável²⁸.

RAS selvagem (e BRAF-V600E selvagem, se disponível)	RAS ou BRAF-V600E mutado
<ul style="list-style-type: none"> - mFOLFOX6 ± cetuximabe/panitumumabe ou bevacizumabe^a; - FOLFIRI ± cetuximabe/panitumumabe ou bevacizumabe^a; - FOLFIRINOX ± bevacizumabe^a; - FOLFIRINOX ± cetuximabe/panitumumabe^b 	<ul style="list-style-type: none"> - mFOLFOX6^a ± bevacizumabe^c; - FOLFIRI^a ± bevacizumabe^c; - FOLFIRINOX ± bevacizumabe^a; <p><i>Pacientes com idade ≥ 70 anos, frágeis ou doença indolente:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - capecitabina + bevacizumabe^a <p><i>Doença agressiva, jovens, PS 0/1, sem comorbidades e/ou BRAF-V600E mutado</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - FOLFOXIRI + bevacizumabe^d
<p>CCRm com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (dMMR)</p> <p>Pembrolizumabe^a</p>	

Legenda – RAS: *rat sarcoma viral oncogene*; BRAF: *B-Raf proto-oncogene*; CCRm: câncer colorretal metastático; FOLFOX e mFOLFOX6: 5-fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina em doses diferentes; FOLFIRI: 5-fluorouracil, leucovorin e irinotecano; FOLFIRINOX e FOLFOXIRI: 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecano e oxaliplatina em doses diferentes.

^aNível de evidência 1 e Força de recomendação A; ^bNível de evidência 2 e Força de recomendação C; ^c Nível de evidência 1 e Força de recomendação B; ^d Nível de evidência 2 e Força de recomendação A.

Conforme a tabela de preços máximos de venda ao governo publicada em 13/10/2022. O preço do fármaco requerido, com ICMS de 18%, pembrolizumabe solução injetável de 100 mg/04 mL é de R\$ 14.518,45 o frasco.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

De acordo com as atuais recomendações das diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), o pembrolizumabe está indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com CCR metastático irressecável. Em junho de 2020, o FDA aprovou em junho de 2020, o uso do pembrolizumabe como terapia inicial para câncer colorretal avançado. Esta aprovação foi estabelecida após os resultados do estudo KEYNOTE-177, primeiro estudo nesse cenário (pacientes virgens de tratamento para doença metastática).

O estudo Keynote 117 é um estudo de fase III, aberto e randomizado, com acompanhamento médio de 44,5 meses, que comparou o uso do pembrolizumabe versus quimioterapia como 1ª linha de tratamento, em pacientes com câncer colorretal metastático (mCCR), cujos tumores apresentavam deficiência de enzimas de reparo (dMMR) ou instabilidade de microssatélites (MSI-H).

Na análise final, os autores concluíram que como terapia de 1ª linha para pacientes com MSI-H/dMMR mCCR, o pembrolizumabe versus quimioterapia forneceu uma mediana de sobrevida livre de progressão (SLP de 16,5 *versus* 8,2 meses) com menos eventos adversos. Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 79,7% *versus* 98,6% dos pacientes; sendo que em 21,6% *versus* 66,4% desenvolveram eventos de grau ≥ 3 , respectivamente.

Observou-se também uma tendência na redução da mortalidade, que não atingiu significância estatística, provavelmente devido à alta taxa de crossover, 36% dos participantes migraram de quimioterapia para terapias anti-PD1/PD-L1. A sobrevida geral mediana não foi alcançada no grupo do

pembrolizumabe e foi de 36,7 meses no grupo da quimioterapia.

No **caso concreto**, trata-se de paciente com proposta de imunoterapia paliativa, já submetida a tratamento cirúrgico, e quimioterapia adjuvante com esquemas (MFOLFOX6, FOLFIRI e Avastin), persistindo com progressão local e a distância da doença.

A prescrição requerida não é inicial, não está em conformidade com as diretrizes citadas acima. Não foram identificados elementos técnicos que permitam classificar o tumor apresentado pela paciente como sendo MSI-H/dMMR mCCR, ou que possibilitem afirmar que a associação do pembrolizumabe como quarta linha de tratamento, trará benefício adicional que justifique a relação de custo/benefício/efetividade.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Portaria nº 958, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto.
- 2) Medicamentos para Tratamento de Primeira Linha do Câncer Colorretal Metastático. Monitoramento de Tecnologias. CONITEC, 02-2022.
https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_cancercolorretalmetastatico_final_022022.pdf
- 3) Cólon: doença Avançada. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC 2022.
<https://sboc.org.br/images/Diretrizes-SBOC-2022---Clon-avanado-v9-FINAL-23.pdf>
- 4) Atualização sobre o papel do pembrolizumabe em pacientes com câncer colorretal irresssecável ou metastático. Terapêutica Adv. Gastroenterol. 2021; 14: 17562848211024460. Publicado on-line em 28 de junho de 2021.
Doi: [10.1177/17562848211024460](https://doi.org/10.1177/17562848211024460)
- 5) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. New England Journal Medicine 383;23 nejm.org December 3, 2020.
- 6) Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Clinical Trial Lancet Oncol

2022 May;23(5):659-670.Epub 2022 Apr 12. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8.

7) Estimativa 2020. A Incidência de Câncer no Brasil. INCA.

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

8) ABC do Câncer. Abordagens Básica para o Controle do Câncer. Ministério da Saúde. INCA. 2011.

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf

9) Cancro colorretal em estágio avançado: a alta instabilidade de microssatélites no prognóstico Câncer avançado. Mestrado Integrado em Medicina. Ana Isabel Carneiro Santos. Universidade do Porto, Portugal. 2021.

<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/134477/2/479500.pdf>

10) A Influência da instabilidade de microssatélites e outros biomarcadores nos desfechos clínicos de pacientes com câncer colorretal metastático: um estudo caso-controlado. Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São Paulo para Obtenção do título de Doutor em Ciências. São Paulo, 2016.

<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-04082016-162725/publico/AlexandraKhichfyAlexVersaoCorrigida.pdf>

11) Cancer cólon com instabilidade de microssatélites, uma doença diferente. 2012. https://sbcp.org.br/revista/nbr222/P139_144.htm

V – DATA:

27/10/2022

NATJUS – TJMG