

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Pedro Câmara Raposo Lopes

PROCESSO N.º: 50112817920238130079

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Contagem

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: AADS

IDADE: 36 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 50

PEDIDO DA AÇÃO: Adição de pembrolizumabe à quimioterapia neoadjuvante (total 08 ciclos)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Adição do uso de pembrolizumabe (imunoterapia anti PD1), para aumentar a probabilidade de obtenção de resposta patológica completa, definida como câncer de mama não invasivo e linfonodos negativos, no momento da cirurgia definitiva para ressecção do tumor.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 71188

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003516

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

À Secretaria, para que expeça ofício ao NAT-JUS, requisitando a formulação de resposta técnica acerca dos seguintes aspectos:

a) Se existe comprovação da eficácia, à luz das ciências da saúde, baseada em evidências científicas e plano terapêutico; **R.: Gentileza reportar-se às considerações abaixo.**

b) Se existem recomendações pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), ou exista recomendação de, no mínimo, 1 (um) órgão de avaliação de tecnologias em saúde que tenha renome internacional, desde que sejam aprovadas também para seus nacionais; **R.: A incorporação da adição do pembrolizumabe não foi avaliada pela CONITEC para a finalidade específica prescrita, ou seja,**

imunoterapia neoadjuvante e adjuvante adicional à quimioterapia sistêmica de base, no tratamento do câncer de mama triplo negativo. Essa nova indicação terapêutica para o pembrolizumabe foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) em julho/2021 e pela ANVISA em maio/2022.

c) Informações sobre a adequação/necessidade do método, especialmente, em face do quadro clínico apresentado pela parte autora; **R.: O câncer de mama triplo negativo, compreende um subtipo molecular do câncer de mama de natureza heterogênea, que possui comportamento biológico de maior agressividade, maior taxa de crescimento, apresentando geralmente maiores dimensões ao diagnóstico, quando comparado aos outros tipos de câncer de mama, além de alto risco de recidiva e de metástases, e portanto, pior prognóstico.**

Conforme documentação apresentada, a paciente possui diagnóstico de carcinoma ductal invasor (T3cN2M0) triplo negativo. As opções terapêuticas para esse tipo de tumor são ainda escassas e a quimioterapia não específica é a terapia de base para o tratamento sistêmico. Embora o desfecho dessas pacientes com carcinoma triplo negativo seja, na maioria das vezes, pior, comparado a pacientes com outros subtipos, a sensibilidade à quimioterapia é maior.

“Uma metanálise considerando 9 ensaios clínicos randomizados, demonstrou que não há diferença em sobrevida global, progressão da doença e recidiva entre mulheres que foram submetidas a quimioterapia adjuvante e àquelas que foram submetidas ao tratamento neoadjuvante”.

(7)

d) A viabilidade do tratamento solicitado e quaisquer outras informações complementares que este Núcleo considerar relevantes.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de carcinoma ductal invasor triplo negativo de mama direita estabelecido em 02/02/2023, estágio IIIA – cT3cN2M0 (cT3c - tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão) (N2 - metástase em linfonodo axilar

homolateral, nível I, II, móvel, clinicamente fixos ou confluentes; ou metástase detectada clinicamente***** em linfonodo mamário interno homolateral, na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo axilar) e (M0 ausência de metástase a distância por critério clínico ou radiológico), status funcional (ECOG 0).

*“***** Metástase detectada clinicamente é definida como por exame clínico ou de imagem (exceto linfocintilografia), tendo características altamente suspeitas de malignidade, ou uma micrometástase patologicamente presumida, baseada em punção aspirativa por agulha fina e exame citológico. A confirmação de metástase detectada clinicamente detectada por punção aspirativa por agulha fina, sem biópsia excisional, é designada com um sufixo (f), por exemplo cN3a(f). A biópsia excisional de um linfonodo ou a biópsia de um linfonodo sentinela, na ausência de uma designação para pT, é uma classificação clínica para N, por exemplo cN1. A classificação patológica (pN) é usada para a excisão de um linfonodo ou biópsia de um linfonodo sentinela, somente em associação com a designação patológica do T. Fonte: Martin et al, 200538”*

Foi prescrito o uso adicional de imunoterapia à quimioterapia neoadjuvante, com o uso de pembrolizumabe 200 mg 21/21 dias – 08 ciclos. Não foi informado se foi feita pesquisa de expressão de PD-L1 (Programmed cell death ligand-1) para a paciente.

O câncer de mama é uma doença complexa e com diversos padrões de comportamento, evolução e resposta terapêutica, representando um problema de saúde pública em escala global.

A evolução do câncer de mama e a sobrevida variam de acordo com características próprias do tumor e da paciente. Por ocasião do diagnóstico, são avaliados os fatores preditivos e prognósticos, que servem de parâmetro para estimar a sobrevida da paciente e nortear as condutas terapêuticas.

“O câncer não invasivo ou carcinoma in situ é o primeiro estágio em que o câncer pode ser classificado (essa classificação não se aplica aos

cânceres do sistema sanguíneo). Nesse estágio, as células cancerosas estão somente na camada de tecido na qual se desenvolveram e ainda não se espalharam para outras camadas do órgão de origem. A maioria dos cânceres *in situ* é curável se for tratada antes de progredir para a fase de câncer invasivo.

No câncer invasivo, as células cancerosas invadem outras camadas celulares do órgão, ganham a corrente sanguínea ou linfática e têm a capacidade de se disseminar para outras partes do corpo. Essa capacidade de invasão e disseminação que os tumores malignos apresentam, produzindo outros tumores, em outras partes do corpo, a partir de um já existente, é a principal característica do câncer. Esses novos focos de doença são chamados de metástases”.(3)

Dois importantes fatores anatômicos prognósticos clássicos são o comprometimento linfonodal e a dimensão do tumor no momento do diagnóstico. O comprometimento linfonodal é um importante fator prognóstico no câncer de mama, como indicador de sobrevida livre da doença e sobrevida global. Apenas 20% a 30% das pacientes com linfonodo negativo irá desenvolver recidiva no prazo de 10 anos, em comparação com 70% das pacientes com comprometimento linfonodal axilar.

Tumores menores que 1,0 cm têm entre 10% a 20% de possibilidade de comprometimento linfonodal, e pacientes com tumores menores que 1,0 cm e com linfonodos negativos têm uma sobrevida livre de doença em 10 anos de 90%.

“O carcinoma da mama compreende um grupo de neoplasias epiteliais malignas muito heterogêneo clínica, morfológica e molecularmente. Por esse motivo, é imperativa a sua divisão em vários subtipos. A classificação do carcinoma da mama faz-se, portanto, segundo o tipo e grau histológicos e o estágio TNM”.(6)

O câncer de mama triplo negativo é um subtipo clínico de câncer de mama. Consiste em uma doença agressiva e heterogênea com prognóstico reservado e sem terapia alvo estabelecida. Os tumores triplo-negativos são

aqueles que, somados a uma macro e molecular características, são negativos na análise imuno-histoquímica para receptores de estrogênio, de progesterona e oncoproteína HER-2.

O subtipo triplo-negativo apresenta características mais agressivas, como aparecimento em idade mais precoce, estágio avançado ao diagnóstico, alta graduação histológica e nuclear, alto índice mitótico, maior frequência de metástases regionais e à distância, altas taxas de recorrência, e menor sobrevida global (alta mortalidade).

Um tratamento é chamado de adjuvante quando é administrado após um tratamento considerado definitivo, em geral cirúrgico ou, mais raramente, radioterápico, dependendo do tipo e do estadiamento do tumor.

Um tratamento é chamado neoadjuvante quando é administrado antes do tratamento definitivo. À semelhança do tratamento adjuvante, quatro modalidades de tratamento podem ser empregadas nessa situação: quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia, terapia-alvo e imunoterapia.

A busca por um tratamento específico para tumores triplo negativos permanece um desafio à ciência. *“Carece de tratamento dirigido sendo, por isso, objeto de estudo em múltiplos ensaios clínicos, recentes e em curso, que visam a identificação dos mecanismos moleculares específicos envolvidos nas vias de sinalização ou do processo metastático deste subtipo”*.

(6)

Com o avanço das técnicas moleculares, a implementação de terapia alvo, tem sido alternativa de estratégia terapêutica que vem sendo estudada, a partir da descoberta da diversidade molecular do tumor triplo negativo.

A imunoterapia neoadjuvante e adjuvante com o uso adicional do agente anti PD-1 e PD-L1 - pembrolizumabe à quimioterapia, foi introduzida no tratamento do câncer de mama triplo negativo a partir do estudo Keynote 522. As pacientes foram consideradas elegíveis para o estudo, independentemente do status de PD-L1.

A via de morte programada 1 (PD-1), representa um checkpoint imunológico usado por células tumorais para evitar o ataque por células T direcionadas ao tumor. O PD-1 é expresso na superfície das células T

ativadas, onde interage com seus ligantes para atenuar sinalização, o que resulta na regulação negativa da proliferação das células T, inibindo a resposta imune antitumoral.

Estudo Keynote 522, é um estudo randomizado duplo cego de fase III, financiado pela Merck Sharp & Dohme, que analisou a eficácia e a segurança do tratamento de primeira linha (fase neoadjuvante e adjuvante) com a adição de pembrolizumabe à quimioterapia neoadjuvante. Foi feita comparação para verificar se a adição do pembrolizumabe aumentaria a porcentagem de pacientes com câncer de mama triplo negativo inicial, que apresentariam uma resposta patológica completa (definida como câncer de mama não invasivo e linfonodos negativos) na cirurgia definitiva.

A resposta patológica completa é *“definida como o tempo de randomização até a data de progressão da doença que impediu a cirurgia definitiva, a data de recorrência local ou distante ou a recorrência de um segundo tumor primário, ou a data de morte por qualquer causa”*.⁽¹⁾

Neste estudo, foi feita distribuição aleatória (em uma proporção de 2:1) de pacientes com câncer de mama triplo negativo localmente avançado, em estágio tumoral T1c e estágio nodal N1-2 ou estágio tumoral T2-4 e estágio nodal N0-2), não tratado anteriormente, para receber terapia neoadjuvante com quatro ciclos de pembrolizumabe (na dose de 200 mg) a cada 3 semanas mais paclitaxel e carboplatina (784 pacientes; o grupo pembrolizumabe-quimioterapia) ou placebo a cada 3 semanas mais paclitaxel e carboplatina (390 pacientes; o grupo placebo-quimioterapia); os dois grupos receberam quatro ciclos adicionais de pembrolizumabe ou placebo, e ambos os grupos receberam doxorubicina-ciclofosfamida ou epirubicina-ciclofosfamida. Após a cirurgia definitiva, as pacientes receberam pembrolizumabe ou placebo adjuvante a cada 3 semanas por até nove ciclos.

“Na primeira análise interina, entre os primeiros 602 pacientes que foram randomizados, a porcentagem de pacientes com resposta patológica completa foi de 64,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 59,9 a 69,5) no grupo pembrolizumabe-quimioterapia e 51,2% (95% CI, 44,1 a 58,3) no grupo

placebo-quimioterapia (diferença de tratamento estimada 13,6 pontos percentuais; 95% CI, 5,4 a 21,8; $P < 0,001$). Após um acompanhamento médio de 15,5 meses (intervalo de 2,7 a 25,0), 58 de 784 pacientes (7,4%) no grupo pembrolizumabe-quimioterapia e 46 de 390 pacientes (11,8%) no grupo placebo-quimioterapia tiveram progressão da doença que impediu a cirurgia definitiva, teve recorrência local ou distante ou um segundo tumor primário, ou morreu por qualquer causa (razão de risco, 0,63; IC 95%,0,43 a 0,93)".⁽¹⁾

"A duração mediana da exposição ao tratamento foi de 51,1 semanas (intervalo de 0,1 a 88,4) no grupo de quimioterapia com pembrolizumabe e 54,1 semanas (intervalo de 0,1 a 79,3) no grupo de quimioterapia com placebo. O número médio de doses de quimioterapia administradas foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento".⁽¹⁾

"No entanto, a duração mais adequada da terapia com pembrolizumabe é incerta porque o estudo não foi desenhado para discernir as contribuições relativas das fases de tratamento neoadjuvante e adjuvante".⁽¹⁾

A incidência de efeitos adversos graves relacionados ao tratamento foi maior no grupo pembrolizumabe-quimioterapia do que no grupo placebo-quimioterapia. "Esses eventos adversos relacionados ao tratamento foram de grau 3 ou superior em 76,8% e 72,2% dos pacientes, respectivamente. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento ocorreram em 32,5% dos pacientes no grupo pembrolizumabe-quimioterapia e 19,5% dos pacientes no grupo placebo-quimioterapia, com neutropenia febril (14,6% e 12,1%, respectivamente), anemia (2,6% e 2,1%, respectivamente), sendo a pirexia (2,6% e 0,3%, respectivamente) a mais comum. Os eventos adversos relacionados ao tratamento levaram à descontinuação de qualquer medicamento experimental em 23,3% dos pacientes no grupo pembrolizumabe-quimioterapia e 12,3% dos pacientes no grupo placebo-quimioterapia. Os eventos adversos de interesse ocorreram em 38,9% dos pacientes no grupo pembrolizumabe-quimioterapia e 18,3% dos pacientes no grupo placebo-quimioterapia; eventos de grau 3 ou superior ocorreram em

12,9% e 1,8% dos pacientes, respectivamente”.⁽¹⁾

O **pembrolizumabe** é uma medicação da classe dos imunoterápicos, 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 (proteína de morte programada PD-L1 e PD-L2) e permitir uma resposta imune antitumoral. Por ser uma imunoterapia, o pembrolizumabe apresenta efeitos colaterais desencadeados pela ativação do sistema imune.

Apesar de ser uma medicação relativamente segura, podem existir efeitos colaterais graves. Os eventos adversos mais comuns são fadiga, alteração na glândula da tireoide (hipo ou hipertireoidismo), alergia ou coceira na pele. As reações adversas que podem ser mais graves, mas que são menos comuns, são hepatite medicamentosa, inflamação do pulmão (pneumonite), inflamação do pâncreas (pancreatite), diarreia (colite) ou alterações neurológicas (encefalite, meningite, miastenia gravis). A maioria delas, incluindo as reações graves, são resolvidas após a descontinuação do pembrolizumabe e com uso de tratamentos especializados.

O pembrolizumabe possui diversas aprovações para uso no tratamento de neoplasias malignas. No Brasil a partir de maio/2022, duas novas indicações do uso do prembolizumabe foram incluídas/aprovadas em bula pela ANVISA. A medicação passou a ter aprovação para ser utilizada, em primeira linha, para o tratamento do câncer de mama triplo negativo, tanto no cenário inicial, quanto no cenário de doença irresssecável/metastática.

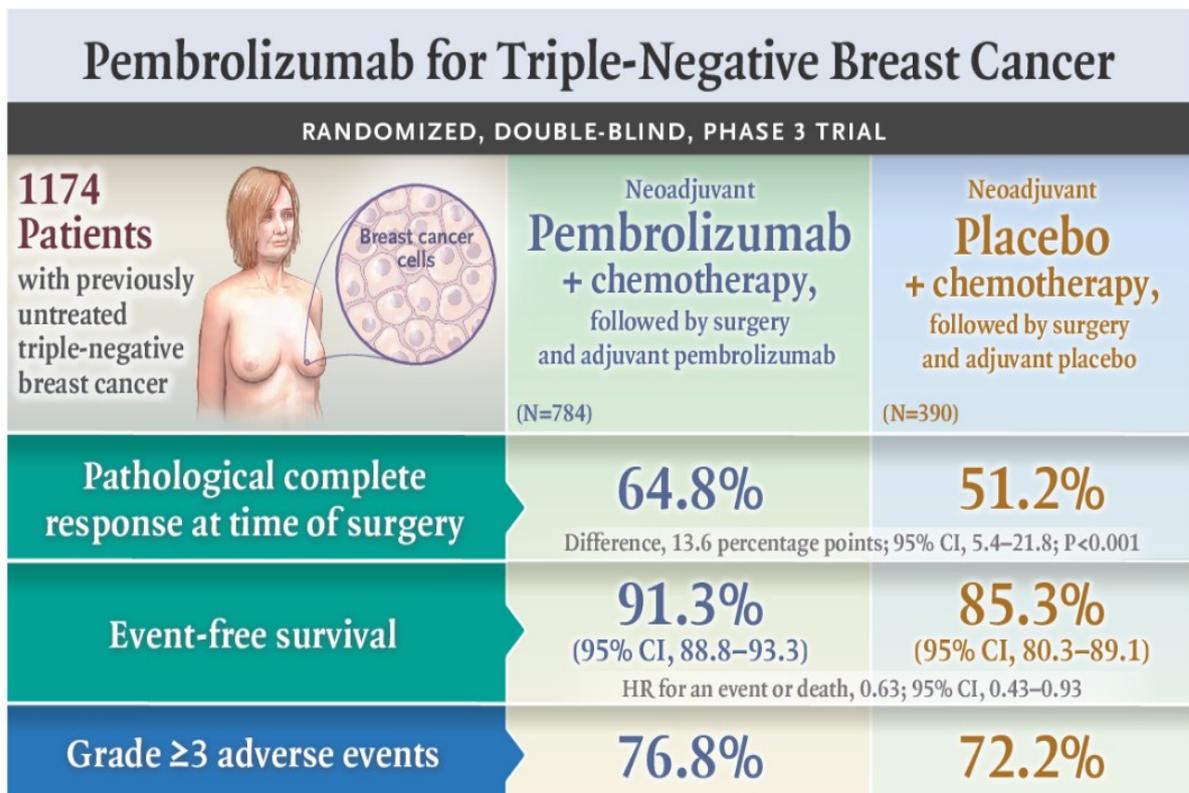
No entanto, infelizmente, o câncer de mama triplo negativo, persiste com fenótipo tipicamente agressivo, com mau prognóstico e elevada tendência para metastatização visceral. A capacidade invasiva das neoplasias malignas é a principal responsável pela dificuldade da erradicação cirúrgica.

Embora os princípios do tratamento do câncer de mama triplo negativo em estágio inicial, sejam semelhantes aos outros subtipos de tumor com relação à técnica cirúrgica, radioterapia e terapia sistêmica, o manejo desse subtipo está em contínua evolução / atualização.

Apesar de alguns resultados promissores observados nos estudos realizados, ainda existe a necessidade de terapêuticas mais eficazes e seguras, considerando que as pacientes com esse tipo de tumor têm o pior prognóstico em qualquer estágio da doença, quando comparadas com os outros subtipos de neoplasia maligna da mama.

Concluindo, no estudo Keynote 522 os desfechos primários foram a porcentagem de pacientes com resposta patológica completa e a taxa de sobrevida livre de eventos (SLE). O grupo tratado com pembrolizumabe em combinação com quimioterapia apresentou uma diferença estimada de 13,6% de resposta patológica completa em comparação ao grupo tratado com placebo e quimioterapia. De maneira similar, com um acompanhamento mediano de 39,1 meses, as taxas de SLE foram 84,3% versus 76,2%, para os grupos tratados com pembrolizumabe ou placebo, respectivamente.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



P. Schmid et al. 10.1056/NEJMoa1910549

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society

A busca por um tratamento específico para tumores triplo negativos permanece um desafio à ciência. A imunoterapia em monoterapia, ou

combinada a outros terapias (quimioterapia e radioterapia), compreende uma alternativa promissora para o tratamento de neoplasias malignas, incluindo o câncer de mama triplo negativo.

“Tumores triplo negativos não possuem terapia alvo e são basicamente tratados com quimioterapia, a qual em modelo neoadjuvante constitui um teste de sensibilidade “in vivo” de resposta ao tratamento. Vinte a 30% das pacientes com tumores TNBC alcançam resposta patológica completa com quimioterapia neoadjuvante, o que por sua vez está associado a melhores taxas de sobrevida. No entanto, o fator que determina a sensibilidade à terapia nestes tumores permanece incerto”.⁽⁸⁾

“Ainda muito recente, mas a imunoterapia traz a perspectiva de mudar a história natural dos subtipos mais agressivos do câncer de mama. Identificar o perfil da paciente com maior benefício a este tratamento, permanece um desafio. Ao que os estudos indicam, mais de um biomarcador será necessário para tal conclusão”.⁽⁸⁾

IV – REFERÊNCIAS:

1) Pembrolizumabe para Câncer de Mama Triplo Negativo Inicial. Keynote 522. New England Journal.

2) Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do câncer de mama. CONITEC 2022.

3) ABC do câncer. Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. 6ª Edição. INCA. 2020.

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-6-edicao-2020.pdf>

4) Fatores Prognósticos em Câncer de Mama. Buitrago F et al. Com. Ciências Saúde - 22 Sup 1:S69-S82, 2011.

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/artigos/fatores_prognosticos.pdf

5) Sobrevida Geral de 10 anos em Pacientes com Carcinoma Ductal Infiltrante de Mama sem Metástases para Linfonodos Axilares, Triplo-Negativos versus não Triplo-Negativos.

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Ana_Lucia_Eisenberg_Sobrevida_geral_de_10_anos.pdf

6) Cancro da mama triplo negativo: revisão de novas abordagens terapêuticas Gustavo Monteiro Azevedo. Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto. 2022.

<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/143785/2/576905.pdf>

7) Carcinoma de Mama Triplo Negativo: Correlações e Terapêutica. Baggio Pinto, Micheli. Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina. 2019.

8) Câncer de Mama Triplo Negativo e Sua Relação com o Sistema Imune. Schertel Cassiano, Anita. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2022.

V- DATA:

27/03/2023

NATJUS – TJMG