

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. David Pinter Cardoso

PROCESSO N.º: 50108890820228130231

CÂMARA/VARA: Fazenda Pública, Empresarial e de Registros Públicos

COMARCA: Ribeirão das Neves

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: CPDSDC

IDADE: 42 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 43

PEDIDO DA AÇÃO: Pembrolizumabe

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapia sistêmica complementar paliativa (imunoterapia anti PD-1), para aumento de sobrevida global e livre de progressão no manejo de melanoma metastático recidivado

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 78000

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003532

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Apresentar Parecer Técnico acerca da eficácia do medicamento PEMBROLIZUMABE 100 mg de uso contínuo, com aplicação endovenosa de 200 mg a cada 21 dias, indicado para o tratamento de Melanoma Metastático.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma nodular ulcerado na face lateral do pé, com estadiamento inicial IIC (T4bN0M0), submetida a tratamento cirúrgico em abril/2020. Evoluiu com recidiva em linfonodo axilar e inguinal evidenciada ao exame de tomografia realizado em janeiro/2022.

Em 21/03/2022 a paciente foi submetida a linfadenectomia ilioinguinal esquerda, com acometimento linfonodal (02 linfonodos) e extranodal. Consta que foi prescrita imunoterapia paliativa com o uso de pembrolizumabe 200 mg a cada 21 dias, por tempo indeterminado, para ganho de sobrevida global e livre de progressão, no tratamento de melanoma estágio atual IV. “Já o

estádio IV indica câncer metastático, inclusive por invadir linfonodos não regionais”.⁽³⁾

Não foi informado o nível sérico de LDH, o status funcional atual da paciente, não foi especificado qual o comprometimento extranodal, impedindo desta forma, identificar qual é a classificação M atual da paciente (M1a, M1b, M1c ou M1d). Informações essas, imprescindíveis na análise da conduta terapêutica / prognóstico.

“Exames séricos não são rotineiramente indicados para o estadiamento de pacientes assintomáticos. No entanto, a dosagem de DHL/LDH deve ser feita em pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV, uma vez que é parte da classificação de rotina.⁽³⁾

Nos estádios III e IV, deve-se considerar a realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdômen e pelve. Pacientes com lesões em pescoço, face ou couro cabeludo têm indicação de TC de região cervical”.⁽³⁾

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. Quando diagnosticado em estágio 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 melanoma maligno, simplesmente chamado de melanoma, é entre as neoplasias de pele, a de pior prognóstico. O melanoma representa 4% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide, porém, é a causa mais comum de óbito relacionada a câncer de pele.

“O melanoma cutâneo é uma neoplasia que se forma a partir da transformação dos melanócitos, os quais são células produtoras de melanina originárias embriologicamente da crista neural. Além da pele, os melanócitos também estão presentes nos olhos (mucosas uveal e conjuntival), ouvidos, trato gastrointestinal (esôfago superior e mucosa anorretal), meninges e nas

mucosas oral, nasofaríngea, anorretal e genital. O melanoma cutâneo é proveniente da pele, podendo ser maligno extensivo superficial, nodular, lentigo maligno e lentiginoso acral.”⁽¹⁾

O principal fator prognóstico do melanoma é o estadiamento, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura), da existência de comprometimento linfonodal e de metástases à distância. O estágio IV indica câncer metastático, inclusive por invadir linfonodos não regionais. Outros fatores reconhecidos por exame histopatológico também são importantes fatores prognósticos independentes, como ulceração, ausência de regressão tumoral e de infiltrados linfocitários, alta taxa mitótica (número de mitoses por mm²) e invasão vascular.

O número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para pacientes com metástases linfonodais. Pacientes com acometimento metastático cutâneo ou linfonodal exclusivo, descritos no estadiamento como M1a (metástase para pele, tecido subcutâneo ou linfonodos além dos linfonodos regionais), têm a melhor sobrevida.

“De acordo com a classificação The American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8ª edição, os casos com metástases em trânsito, satélites ou microssatélites categorizam-se como N1c, N2c ou N3c com base no número de linfonodos regionais acometidos por melanoma (respectivamente, nenhum, um e dois ou mais linfonodos).”⁽²⁾ A presença de metástases linfáticas microscópicas, indica risco aumentado de recorrência neoplásica.

“Em pacientes com melanoma estágio IV, ter LDH alto, doença visceral (com exceção do pulmão), maior idade no momento do diagnóstico, envolvimento de mais de um órgão e mais de uma metástase foram fatores prognósticos associados com menor sobrevida. O número de metástases foi o fator preditor de sobrevida mais relevante e a mediana de sobrevida foi de nove meses, sendo que a sobrevida em cinco anos da coorte de pacientes seguida foi de 9%.”⁽²⁾

“O conhecimento dos fatores genéticos e moleculares relacionados ao melanoma cutâneo exerce papel relevante no seu diagnóstico, tratamento e

prognóstico. A identificação de indivíduos geneticamente predispostos e dos genes envolvidos, bem como a intervenção em vias de sinalização específicas, isto é, agir nas vias intracelulares que possibilitam o desenvolvimento do tumor na doença metastática, têm possibilitado novos métodos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento, impactando sobremaneira na terapêutica do paciente.

Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado para esta neoplasia. Até o momento, a existência de uma mutação universal para todos os melanomas cutâneos é desconhecida. Em amostras, as mutações identificadas estavam presentes nas vias de sinalização da MAP quinase (proteína quinase ativada por mitógeno), da PI3K (fosfoinositol 3-quinase) e da Wnt. As duas mutações mais comuns, BRAF e NRAS, são oncogenes dentro da via MAP quinase enquanto o NF1 é um gene supressor tumoral que contribui para a regulação da ativação de RAS. Para classificação genômica, sugerem-se quatro subgrupos: mutações em BRAF, RAS, NF1 e tipo selvagem triplo (quando os três tipos citados anteriormente não estão mutados)".(2)

"O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento do caso. As modalidades terapêuticas do melanoma cutâneo incluem tratamento cirúrgico (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), tratamento adjuvante, terapia sistêmica e radioterapia".(3)

No SUS o PCDT para o tratamento do melanoma, define que os pacientes que necessitarem de tratamento adjuvante, terapia sistêmica, tratamento cirúrgico e radioterapia devem apresentar critérios de inclusão específicos, conforme a seguir:

- Uso de tratamento adjuvante: pacientes com melanoma cutâneo em estágio III;
- Uso de terapia sistêmica ou tratamento cirúrgico (ressecção de metástases à distância): pacientes com melanoma cutâneo em estágio

IV limitado ou disseminado, e;

- Uso de radioterapia: pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV disseminado (irressecável) e pacientes em cuidados paliativos.

“O estadiamento preciso do melanoma cutâneo orienta o tratamento cirúrgico, a intensidade da vigilância e outras opções terapêuticas, incluindo o uso de terapias adjuvantes sistêmicas mais recentes”. “O status do linfonodo sentinela também é um fator determinante para consideração de terapia adjuvante sistêmica e inscrição em ensaios clínicos.” (7)

“A cirurgia continua sendo a principal modalidade de tratamento para melanoma cutâneo, com os objetivos de controle local duradouro e cura em pacientes sem nódulo regional oculto ou metástase à distância. Após a biópsia inicial, uma excisão mais ampla e profunda é realizada para garantir a remoção completa da lesão, confirmar margens histologicamente claras e reduzir o risco de recorrência local. Este último inclui tanto a recorrência local verdadeira, definida pela presença de fase de crescimento in situ e/ou radial (ou seja, doença persistente) quanto a recorrência local satélite ou metástase (ou seja, recorrência intralinfática profunda da derme ou gordura subcutânea sem uma recidiva in situ ou fase de crescimento radial) dentro ou adjacente à cicatriz” .(7)

“Embora os resultados anormais dos testes laboratoriais raramente sejam o único indicador de doença metastática, o nível sérico de LDH foi incorporado ao sistema de estadiamento de melanoma AJCC em 2002 (sexta edição) para a classificação da doença em estágio IV (distante) e continua sendo um fator prognóstico chave para este subgrupo de pacientes. Níveis elevados de LDH estão associados a pior sobrevida, podem prever a resposta à terapia em pacientes em estágio IV e, portanto, são incorporados em todas as categorias M na oitava edição do sistema de estadiamento AJCC.”(7)

Terapias sistêmicas direcionadas, como inibidores de checkpoint imunológico e inibidores de BRAF, modificaram o tratamento do melanoma metastático. As taxas de sobrevida em cinco anos melhoraram desde a

aprovação dessas terapias e agora estão se aproximando de 30%. Apesar dos avanços da quimioterapia, inclusive da imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma avançado permanece com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado.

A CONITEC avaliou a evidência de eficácia e segurança do uso das chamadas imunoterapias (pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe) em comparação à quimioterapia com dacarbazina para o *tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático*, com recomendação final favorável à incorporação.

No Relatório de Recomendação nº 541 de julho de 2020, a recomendação final da CONITEC foi favorável à incorporação da classe anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, conforme a assistência oncológica no SUS.

O **pembrolizumabe** é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (chamada antígeno), que se encontra em determinadas células do organismo. O pembrolizumabe é um inibidor de checkpoint imunológico de morte celular programada 1 (PD-1), bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral.

Até o momento, os estudos realizados mostraram aumento nas taxas de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global no tratamento paliativo de pacientes com melanoma avançado, com o uso de pembrolizumabe.

O pembrolizumabe foi incorporado ao SUS, para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. Apesar de a indicação requerida não configurar tratamento de primeira linha, o uso do pembrolizumabe representa alternativa de terapia sistêmica paliativa de eficácia superior para pacientes com melanoma avançado / metastático, com real potencial de benefício com o ganho de sobrevida livre de progressão e

sobrevida global.

A lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo para compras públicas - CMED, atualizada em 20/03/2023, traz na página 820 o preço do medicamento Keytruda® (pembrolizumabe 100 mg / 04 mL) = R\$ 14.518,45. A posologia foi de 200 mg/mês, o custo mensal é de R\$ 29.036,90. O custo para o período de 12 meses = R\$ 348.442,80.

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

O prognóstico da paciente 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.

“Pacientes sob tratamento devem ser monitorizados para avaliar a resposta terapêutica nos locais de doença prévia, com exames de imagem (TC, preferencialmente) regularmente. Em caso da chamada imunoterapia, deve-se atentar para os efeitos adversos específicos e os respectivos critérios de acompanhamento laboratorial e por imagem, assim como os parâmetros de avaliação da resposta tumoral”.⁽³⁾

No **caso concreto**, não foram apresentados dados clínicos essenciais para análise do prognóstico e da relação de custo/benefício que o fármaco exige (status funcional atual da paciente, dosagem de LDH, comprometimento extranodal / presença de metástase visceral). Trata-se de terapia de alto custo, que exige criteriosa análise, considerando o impacto sobre os recursos limitados e finitos do sistema público de saúde.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) A Portaria SCTIE/MS nº 23, de 4 de agosto de 2020, tornou 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) Relatório de recomendação de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo. CONITEC - maio/2022.

3) Portaria Conjunta nº 19, de 25 de outubro de 2022. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo.

Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo.

4) Lista de preços máximos de venda ao Governo, atualizada em 09/01/2023.

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

5) Comparação de tratamento múltiplo de sete novos medicamentos para pacientes com melanoma maligno avançado: uma revisão sistemática e um modelo de decisão econômica em saúde em um cenário norueguês. Eva Pike, Vida Hamidi, Ingvil Saeterdal, Jan Odgaard-Jensen, Marianne Klemp. BMJ aberto. 21 de agosto de 2017;7(8):e014880. DOI: [10.1136/bmjopen-2016-014880](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014880).

6) Tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático. Revisão do sistema de banco de dados Cochrane. 6 de fevereiro de 2018;2(2):CD011123.

DOI: [10.1002/14651858.CD011123.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2)

7) Diretrizes de cuidados para o manejo do melanoma cutâneo primário. Jornal da Academia Americana de Dermatologia. 01 de novembro de 2018.

<https://www.jaad.org/action/showPdf?pii=S0190-9622%2818%2932588-X>

V – DATA:

04/04/2023

NATJUS – TJMG