



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

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

PROCESSO Nº.: 50021664420208130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: M.D.L.F.

IDADE: não informada (idosa)

PEDIDO DA AÇÃO: Osimertinibe 80 mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 34

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapêutica paliativa para o tratamento de neoplasia maligna avançada de pulmão, estágio IV

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 37040

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001815

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações técnicas sobre o medicamento OSIMERTINIB – 80mg, na quantidade de 01 (um) comprimido diário, totalizando 30 (trinta) comprimidos mensais, para tratamento de paciente com Neoplasia Maligna de Pulmão com Metástase Pleural (CID 10 - C 34).

III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:

Conforme documentação apresentada, trata-se de paciente idosa, com diagnóstico de neoplasia maligna de pulmão em estágio avançado, estadiamento IV (metástase pleural).

Consta que antes de ser prescrito o fármaco requerido, a paciente foi inicialmente submetida a terapêutica paliativa dirigida, com o uso de inibidor da tirosina quinase de primeira geração (não informou qual e por quanto tempo foi usada). Há informação que a paciente encontra-se sintomática, e que a presença de comorbidade (Lupus), contraindicaria o uso da



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

quimioterapia convencional, sendo então indicado tratamento paliativo com o uso do inibidor de tirosina quinase de 3ª geração, Osimertinibe 80 mg/dia, até progressão da doença e/ou toxicidade inaceitável/intolerável.

Não foram apresentadas informações sobre o subtipo específico da neoplasia apresentada pela paciente, sobre o status funcional atual da paciente (escala ECOG/Zubrod), tão pouco sobre os resultados dos testes laboratoriais sobre a positividade ou não para mutação EGFR T790M. Informações essas importantes/indispensáveis para a análise da indicação/elegibilidade, e efetiva relação custo-benefício justificável para o caso concreto.

O **câncer de pulmão** é a terceira neoplasia maligna mais comum em homens e mulheres no Brasil. Cerca de 13% de todos os casos novos de câncer são de pulmão. O câncer de pulmão continua sendo um grande desafio para a oncologia, tendo em vista a alta incidência e mortalidade. Inicialmente a neoplasia evolui praticamente de forma assintomática, os sintomas geralmente surgem quando a doença já está avançada. Por isso, a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágio avançado. Os tipos de câncer de pulmão são divididos de acordo com o tipo de células presentes no tumor, e apresentam evolução (sobrevida) e tratamento peculiares.

As taxas de sobrevida são utilizadas como uma forma padrão para discutir o prognóstico de um paciente. As estatísticas sobre o prognóstico de um determinado tipo e estágio de câncer são calculadas com base em 5 anos de sobrevida relativa, apesar de alguns pacientes poderem sobreviver além disso.

As taxas de sobrevida são estimativas e o prognóstico pode variar com base em uma série de fatores individuais específicos. Estas estatísticas são baseadas no estágio do câncer no momento do diagnóstico.

As taxas de sobrevida citadas abaixo foram calculadas com dados do banco de dados (SERR) do Instituto Nacional do Câncer, dos Estados Unidos,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

com base em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de não pequenas células, entre 1998 e 2000. Embora elas estejam baseadas em pacientes diagnosticados há vários anos, são as taxas mais recentes publicadas pelo sistema de estadiamento da AJCC.

Estádio	Taxa de Sobrevida Relativa em 05 anos
IA	49%
IB	45%
IIA	30%
IIB	31%
IIIA	14%
IIIB	5%
IV	1%

Fonte: American Cancer Society (16/05/2016).

Essas taxas de sobrevida incluem pessoas que morreram de outras causas além do câncer.

O câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), é o subtipo mais comum, representa cerca de 80-85% dos casos, e a maioria dos pacientes apresenta a doença em estágio avançado ou metastático no momento do diagnóstico. O carcinoma de pulmão não pequenas células se subdivide ainda em três categorias: o adenocarcinoma, o carcinoma espinocelular, o câncer de pulmão de células grandes e os tipos mistos. O carcinoma de pulmão pequenas células (CPPC) representam 10-15% dos casos.

Cerca de 30% dessas neoplasias apresentam alterações específicas em seu material genético, representando as mutações patogênicas. Fatores genéticos podem esclarecer a existência de alguns tipos de câncer também em pessoas que nunca fumaram. Os genes associados à susceptibilidade de câncer de pulmão em pacientes não fumantes são diversos, sendo a mutação do gene EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) o mais relatado. As mutações ativadoras do (gene EGFR) ocorrem em cerca de 15% dos pacientes na população geral.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

A definição do tratamento deve considerar a histologia e as alterações moleculares e genéticas do tumor, o estadiamento clínico-patológico da doença (classificação TNM: tamanho do Tumor T; disseminação para os linfonodos próximos - N; presença de metástases - M), além de considerar a capacidade funcional/performance status (escala ECOG/Zubrod), a idade, a presença de comorbidades, a disponibilidade e preferência do paciente, a fim de se estabelecer uma racional relação de custo-benefício da terapêutica proposta.

O tratamento do câncer de pulmão em estágio IV sofreu alterações nos últimos anos, a partir da descoberta de mutações suscetíveis a terapêuticas dirigidas. A mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é um alvo importante, dado que a sua presença permite a implementação de terapia dirigida com o uso de inibidores da tirosina quinase (TKIs).

A curto prazo, os inibidores da tirosina quinase (TKIs) têm impacto importante no tratamento dos doentes com CPNPC estágio IV, mas o problema do desenvolvimento de resistências é transversal a todos os inibidores de tirosina quinase, inclusive o osimertinibe. As resistências a estes fármacos surgem geralmente no decorrer do primeiro ano de tratamento. Portanto, a terapia dirigida com o uso de inibidores da tirosina quinase deve ser monitorizada para adequação terapêutica.

A grande maioria dos pacientes com uma resposta inicial aos inibidores da tirosina quinase (EGFR-TKIs de 1ª geração) tendem à perda da resposta por desenvolvimento dos mecanismos de resistência (mutações secundárias). A mais frequente, a mutação T790M do gene EGFR, é o principal fator que leva à resistência adquirida aos EGFR-TKIs de 1ª geração.

A mutação *EGFR* T790M é o mecanismo mais comum de resistência aos inibidores de tirosina quinase de 1ª geração no câncer de pulmão de células não pequenas - CPNPC, momento esse, que é proposta substituição por inibidores de 3ª geração, como o osimertinibe.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

No Brasil quatro medicamentos inibidores da tirosina quinase (TKIs) foram aprovados, são eles: gefitinibe, erlotinibe (TKIs reversíveis de 1ª geração), o bloqueador irreversível de segunda geração - afatinibe e o inibidor irreversível de 3ª geração, mesilato de osimertinibe (não disponível na rede pública - SUS). Esses agentes estão associados a resultados clínicos mais favoráveis em relação a ganho de sobrevida livre de progressão e melhor tolerabilidade, em comparação com o padrão anterior de tratamento, quimioterapia convencional a base de platina.

Mesilato de osimertinibe é a 3ª geração de EGFR-TKI (Inibidores do sítio da tirosina-quinase associada ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). O Osimertinibe é um inibidor irreversível da tirosina quinase concebido para inibir seletivamente mutações de sensibilidade ao EGFR-TKI e EGFR T790M em pacientes com CPNPC. O osimertinibe atua bloqueando o EGFR, seu uso busca ajudar a retardar ou parar o crescimento do câncer; pode também ajudar a reduzir o volume do tumor. Possui um perfil de tolerabilidade mais favorável em relação aos inibidores de 1ª e 2ª gerações, e uma taxa mais baixa de eventos adversos de grau ≥ 3 , que normalmente são responsáveis pela necessidade de suspensão do tratamento.

Conforme lista de preços máximos de medicamentos da ANVISA - CEMED atualizada em 16/04/2020, o preço do medicamento osimertinibe na apresentação de 80mg / 30 comprimidos, conforme ICMS local - MG 18%, é de R\$ 40.836,29, vide página 648.

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/>

[LISTA_CONFORMIDADE_2020_04_v1.pdf/48b2fac3-225a-43d6-a118-13992c1a8fcf](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/Lista_Conformidade_2020_04_v1.pdf/48b2fac3-225a-43d6-a118-13992c1a8fcf)

A elegibilidade / indicação do tratamento com Osimertinibe em substituição aos inibidores de 1ª geração, está vinculada à confirmação de que a mutação EGFR T790M esteja presente. A determinação positiva do



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

status da mutação EGFR (mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R), são necessárias para a indicação do tratamento de primeira linha.

Inicialmente, em dezembro de 2016, o Tagrisso® (orsimertinibe) obteve seu registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de pacientes com Câncer de Pulmão não Pequenas Células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR T790M, que progrediram quando em uso de/ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase para o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR TKI). Posteriormente, em abril de 2018, a ANVISA aprovou a ampliação do uso do osimertinibe para tratamento de primeira linha em casos de (CPNPC).

Em resumo as indicações aprovadas são para pacientes que:

- paciente que teve resultado positivo para o teste de mutações de deleção do éxon 19 ou substituição do éxon 21 (L858R) do EGFRs (Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico) para o tratamento inicial do câncer (1ª linha).
- paciente que teve resultado positivo para o teste de mutação T790M e o câncer progrediu durante o uso de, ou após terapia prévia com outros medicamentos inibidores de tirosina quinase dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).

O objetivo do tratamento paliativo com a nova linha de medicamentos direcionados para o tratamento do câncer de pulmão (CPNPC) avançado, é o de transformá-lo em uma doença crônica gerenciável, ou seja, representa uma estratégia de tratamento envolvendo o uso de inibidores TKIs-EGFR sequenciais ou não, para prolongar o período geral de tratamento sem quimioterapia. Podemos dizer que o Osimertinibe tem sido indicado com esse objetivo, por apresentar potencial para o “**gerenciamento temporário**” de pacientes com câncer CPNPC metastático com mutação positiva para o EGFR T790M, cuja doença tenha progredido após a primeira linha de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

tratamento com inibidores EGFR-TKI de 1ª geração.

No estudo Aura3 – fase III (financiado pela AstraZeneca), avaliou-se pacientes com CPNPC com doença metastática que apresentaram progressão em uso de inibidor de tirosina quinase e com mutação T790M. O mesilato de osimertinibe foi comparado à quimioterapia convencional padrão de primeira e segunda linha (terapia com Platina + Pemetrexed). O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão. Foi encontrado resultado de 10,1 meses para osimertinibe versus 4,4 meses para quimioterapia convencional. Este benefício também foi observado no grupo de pacientes com metástase em sistema nervoso central: 8,5 meses para osimertinibe versus 4,2 meses. Uma nova publicação do estudo feita em novembro de 2019, mostrou uma sobrevida média de 26,8 meses no grupo do Osimertinibe versus 22,5 meses no grupo quimioterapia. O impacto na sobrevida global continuou incerto.

No estudo Flaura fase III (financiado pela AstraZeneca), o osimertinibe foi comparado com inibidores EGFR-TKIs padrão (gefitinibe ou erlotinibe) em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com mutação EGFR positiva não tratada previamente, e status funcional 0-1. Foi avaliado o desfecho primário de sobrevida livre de progressão. A sobrevida média livre de progressão foi de 18,9 meses para o osimertinibe versus 10,2 meses para EGFR-TKIs padrão. A duração mediana da resposta foi de 17,2 meses com osimertinibe versus 8,5 meses com inibidores EGFR-TKIs padrão. A taxa de sobrevida aos 18 meses foi 83% com osimertinibe e 71% com inibidores EGFR-TKIs padrão. A sobrevida global média foi de 38,6 meses com osimertinibe versus 31,8 meses com EGFR de 1ª geração.

Atualmente, a evolução genética do tumor é um grande obstáculo para a “resposta/gerenciamento temporário” a longo prazo / para a continuidade da terapia direcionada, porque com o passar do tempo, sempre ocorrem novas mutações de resistência, com perda da resposta temporária alcançada. O osimertinibe é comumente usado em pacientes com adenocarcinoma



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

pulmonar resistentes a inibidores de tirosina quinase (EGFR) de 1ª geração e portadores da mutação T790M. No entanto, o uso de osimertinibe também pode resultar no desenvolvimento de resistência adicional, mais comumente via mutação *cis*-C797S. O osimertinibe possui uma forte afinidade pelo EGFR contendo a mutação T790M, com um forte efeito antitumoral por ligação covalente à cisteína na posição 797 do EGFR. No entanto, a mutação C797S bloqueia essa ligação, resultando em resistência adquirida ao medicamento. Atualmente nenhum inibidor de tirosina quinase - EGFR sozinho ou em combinação pode superar a resistência.

O Ministério da Saúde, através da Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014, aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão, disponibilizando assistência oncológica aos pacientes nos vários estádios da doença. A seleção do tratamento deve ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente.

O protocolo atual do Ministério da Saúde contempla para o tratamento do câncer de pulmão no estágio IV apresentado pela paciente:

- Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia;
- Quimioterapia paliativa;
- Ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, seguida ou não por radioterapia craniana;
- Radioterapia externa, associada ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas;
- Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática

Segundo protocolo do Ministério da Saúde a quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de: toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional; redução da capacidade funcional do doente para os níveis 2, 3 ou 4 da escala de Zubrod; ausência de resposta após o 4º ciclo



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

de quimioterapia; após 6 ciclos de quimioterapia, nos doentes responsivos; a qualquer tempo, na evidência de progressão neoplásica; falta de aderência ao tratamento; manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

No **caso concreto**, a paciente/requerente possui neoplasia maligna do pulmão em estágio avançado, sem possibilidade de cura; o tratamento proposto/requerido também possui caráter paliativo, e será mantido enquanto persistir “resposta/gerenciamento temporário”, da doença. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha seja realizada apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod.

Independente de qualquer modalidade terapêutica que seja instituída, não há possibilidade/ expectativa de tratamento com finalidade curativa. Infelizmente trata-se de neoplasia maligna em estágio avançado, incurável.

A vantagem / melhor resposta esperada para o tratamento proposto, se refere a expectativa do alcance do ganho de alguns meses na sobrevida sem progressão da doença, em relação ao tratamento já utilizado e a terapia disponível na rede pública.

O mesilato de osimertinibe tem sido considerado como uma opção de tratamento de câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático, positivo para a mutação EGFR-T790M em adultos, nos casos em que a doença progrediu durante ou após o uso da primeira linha de inibidores da tirosina quinase EGFR.

No entanto, é preciso considerar que o tratamento requerido continua possuindo caráter paliativo. 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

custo-benefício justificável dentro do contexto de recursos escassos na saúde pública.

Considerando o alto custo do tratamento e que a real vantagem terapêutica máxima que o medicamento pode ofertar, é a expectativa do ganho de alguns meses de sobrevida livre de progressão da doença, sem isenção do risco de efeitos adversos também muito prejudiciais. É necessário avaliar com rigor e com racionalidade a relação custo-benefício da indicação/ elegibilidade para o uso do medicamento requerido, considerando que infelizmente, o uso de Mesilato de Osimertinibe na atual situação da autora, não possui capacidade de alterar seu diagnóstico / prognóstico reservado.

IV - REFERÊNCIAS:

- 1) Osimertinib ou Platinum-Pemetrexed em câncer de pulmão positivo para EGFR T790M, New England Journal of Medicine, 16 de fevereiro de 2107; 376 (7): 629-640.
- 2) Osimertinib vs platinum-pemetrexed (plt-pem) in patients (pts) with EGFR T790M advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and progression on a prior EGFRtyrosine kinase inhibitor (TKI). Wu Y-L, Mok TS, Han J-Y, Ahn M-J, Delmonte A, Ramalingam SS, Kim S-W, Shepherd FA, Laskin J, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Su W-C, John T, Sebastian M, Mann H, Miranda M, Laus G, Rukazenzov Y, Papadimitrakopoulou VA. Overall survival (OS) from the AURA3 phase III study: Annals of Oncology, Volume 30, Issue Supplement_9, November 2019.
- 3) Osimertinib in Untreated *EGFR*-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J.-C. Soria, Y. Ohe, J. Vansteenkiste, T. Reungwetwattana, B. Chewaskulyong, K.H. Lee, A. Dechaphunkul, F. Imamura, N. Nogami, T. Kurata, I. Okamoto, C. Zhou, B.C. Cho, Y. Cheng, E.K. Cho, P.J. Voon, D. Planchard, W.-C. Su, J.E. Gray, S.-M. Lee, R. Hodge, M. Marotti, Y. Rukazenzov, and S.S. Ramalingam, for the FLAURA Investigators. N Engl J Med 2018;378:113-25.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

-
- 4) Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Ministério da Saúde.
 - 5) Resistência adquirida aos inibidores de tirosina quinase de terceira geração no câncer de pulmão de células não pequenas. Thanya Runciman Gozzer, Carlos Carracedo Gonzáles. An. Fac. Med. vol.79 no.4 Lima Out / Dez 2018. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i4.15639>
 - 6) Bula Tagrisso® - AstraZeneca do Brasil Ltda.
 - 7) Taxa de Sobrevida para Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células por Estágio - Instituto Oncoguia, 15/12/2016.
 - 8) Lista de Preços Máximos por Medicamentos ANVISA, atualizada em 16/04/2020.

V - DATA:

20/04/2020

NATJUS – TJMG