



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. Rafael Lopes Lorenzoni

PROCESSO Nº.: 50026294620208130704

SECRETARIA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Unai

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: A.L.M.

IDADE: 83 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos Tafinlar® (Mesilato de Dabrafenibe) e Mekinist® (Dimetilsulfóxido de Trametinibe)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 34

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapêutica oncológica paliativa dirigida

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM-SP 104421

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001886

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Eficácia dos medicamentos TAFINLAR 75mg e Mekinist 2mg para o tratamento de Adenocarcinoma Pulmonar Invasivo de padrões sólidos e Lepídico e possibilidade de sobrevida do paciente.

III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:

Conforme documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão não pequenas células em estágio avançado (estágio IV com metástase óssea), que apresentou mutação em BRAF V600E, e que diante do quadro foi recomendado o uso combinado de Dabrafenibe e Trametinibe por tempo indeterminado.

O **câncer de pulmão** é a doença maligna mais comum em todo o mundo, 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

câncer de pulmão continua sendo um grande desafio para a oncologia, tendo em vista a alta incidência e mortalidade. Os tipos de câncer de pulmão são divididos de acordo com o tipo de células presentes no tumor, cada um dos tipos apresentam evolução (sobrevida) e tratamento peculiares. Na prática clínica, para fins terapêuticos e prognósticos, o câncer de pulmão é classificado em dois grupos: carcinoma de pequenas células e carcinoma não pequenas células.

O câncer de pulmão não pequenas células é um dos canceres com maior incidência e mortalidade no mundo. Assim como ocorre em países desenvolvidos, no Brasil, o câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) é geralmente diagnosticado em estágios avançados e apresenta baixas taxas de resposta/sobrevida. No geral, aproximadamente 70% dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou metastática (estágio III e IV, respectivamente). Inicialmente a neoplasia evolui de forma assintomática, os sintomas surgem geralmente quando a doença já está avançada, por isso, a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágio avançado.

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 câncer de pulmão não pequenas células se subdivide ainda em outras categorias: o adenocarcinoma, o carcinoma espinocelular, o câncer de pulmão de células grandes e os tipos mistos. Estimativas globais apontam que apenas 1% dos pacientes com câncer de pulmão avançado estão vivos, cinco anos após o diagnóstico.

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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

câncer de pulmão em pacientes não fumantes são diversos, sendo a mutação do gene EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) o mais relatado. Outra proteína que pode ser alterada é o HER-2, receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano, envolvido em cascatas de sinalização importantes para o crescimento e desenvolvimento celular. Muitas outras alterações, podem ser detectadas, tais como mutações / alterações dos genes responsáveis pela proliferação celular, como ALK, ROS1, METy e RET, BRAF etc.

Em todo o mundo, o câncer de pulmão causa mais mortes que o câncer de cólon, mama e próstata juntos, e se estima que a cada ano sejam diagnosticados cerca de 1,8 milhão de novos casos de tumor pulmonar. Do 1,8 milhão de novos casos estimados de câncer de pulmão a cada ano em todo o mundo, cerca de 1 a 3% podem apresentar a mutação BRAF. A mutação BRAF resulta na ativação da via MAPK que promove o crescimento, proliferação e sobrevivência celular. A mutação BRAF V600E ocorre em 1-4% dos adenocarcinomas de pulmão e atua como um driver oncogênico.

Os tratamentos atuais não são eficazes o suficiente para erradicar todas as células cancerígenas, o que se reflete no fato de que menos de 5% dos pacientes com metástases sobrevivem mais de 5 anos após o diagnóstico. A fase ou estágio em que o câncer é encontrado é essencial, tanto para o tratamento mais adequado quanto para o prognóstico.

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.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

O tratamento nos tumores avançados divide-se basicamente em não farmacológico (cirúrgico, radioterapia) e/ou farmacológico (quimioterapia clássica, medicamentos de terapia dirigida e imunoterapia). O tratamento do câncer de pulmão em estágio IV sofreu alterações nos últimos anos, a partir da descoberta de mutações suscetíveis a terapêuticas dirigidas. Por muitas décadas, o tratamento baseado em quimioterapia a base de platina foi o padrão no tratamento paliativo do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado, com taxa de resposta baixa e perspectiva de sobrevida com mediana inferior a 12 meses.

Apesar da evolução alcançada com as novas opções terapêuticas, o **objetivo/expectativa do tratamento sistêmico oncológico paliativo** com as novas linhas de medicamentos (antiangiogênicos, imunoterapia, terapia alvo) direcionados para o tratamento do câncer de pulmão, **é ainda o de transformá-lo em uma doença crônica gerenciável**, ou seja, representa uma estratégia de tratamento, que envolve o uso combinado e sequencial de medicamentos de grupos diferentes, na tentativa de prolongar a sobrevida, não objetiva alcançar a cura.

Os medicamentos de terapia dirigida agem especificamente contra células tumorais, bloqueando as vias de sinalização envolvidas no crescimento celular. Dabrafenibe e Trametinibe são utilizados na terapia dirigida do adenocarcinoma de pulmão, quando há mutação BRAF, chamados “bloqueadores do crescimento do câncer”, são usados por via oral diariamente. A combinação dos fármacos fornece uma dupla inibição da via em que atuam.

Dabrafenibe: Inibidor da proteína BRAF serina-treonina quinase (RAF), é um inibidor de alguns tipos de enzimas BRAF, incluindo a enzima BRAF V600E. As mutações oncogênicas em BRAF levam a estimulação do crescimento das células tumorais e têm sido identificadas em uma alta frequência em cânceres específicos, incluindo adenocarcinoma de pulmão. O dabrafenibe inibe o



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

crescimento celular do adenocarcinoma de pulmão mutante BRAF V600 in vitro e in vivo.

Trametinibe: Pertence a um grupo de medicamentos chamado “Inibidores seletivos MEK”. O trametinibe é um inibidor seletivo reversível da ativação de MEK1 e MEK2 e da atividade de MEK1 e MEK2 quinase. As proteínas MEK são reguladoras a montante da via ERK, que promovem a proliferação celular. As mutações *BRAF* V600E resultam na ativação constitutiva da via BRAF, que inclui MEK1 e MEK2. O trametinibe inibe o crescimento celular de vários tumores positivos para a mutação *BRAF* V600 in vitro e in vivo.

“Os resultados da coorte C do ensaio BR113928 com pacientes com CPNPC mutante BRAF V600E metastático não tratado foram recentemente publicados por Planchard e colaboradores. Nesta coorte, 36 pacientes com um NSCLC avançado não tratado anteriormente no estágio IV com mutação BRAF V600E receberam dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia e trametinibe 2 mg ao dia. O ORR foi de 64% (IC 95%, 46-79%), o DCR 75% (IC 95%, 58-88%) e o DOR 10,4 meses (IC 95%, 8,3-17,9). A PFS mediana foi de 10,9 meses (IC 95%, 7-16,6) e a OS mediana, 24,6 meses [IC 95%, 12,3 - inestimável]. Quase todos os pacientes apresentaram um evento adverso, sendo a pirexia de eventos adversos grau 3–4 mais frequente (11%), aumento de aspartato aminotransferase (8%) e diminuição da fração de ejeção (8%)”⁴.

No **caso concreto**, o paciente possui neoplasia maligna do pulmão em estágio avançado, sem possibilidade de cura; o tratamento combinado proposto/requerido também possui caráter paliativo. 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, em paciente já debilitado, o que constitui-se em fator desfavorável à indicação de terapêutica de alto custo. O status funcional do paciente é um dos pilares para indicação ou contra indicação à terapia proposta. Atualmente, não há evidências para



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

apoiar tratamento paliativo de alto custo para pacientes com baixo status de desempenho.

Considerando o alto custo do tratamento combinado proposto, e que a real vantagem terapêutica máxima que a combinação pode ofertar é obter o gerenciamento temporário da doença em pacientes com status funcional preservado, porque infelizmente não há possibilidade de alterar o diagnóstico / prognóstico reservado. É necessário avaliar com rigor e com racionalidade a relação custo-benefício da indicação/elegibilidade da terapia combinada proposta, considerando a condição clínica desfavorável do paciente. Os profissionais de saúde precisam tomar decisões de alocação de recursos com base em uma avaliação rigorosa dos benefícios e custos relativos ao tratamento paliativo de pacientes nos estágios avançados desta doença.

IV - REFERÊNCIAS:

1) Dabrafenibe mais trametinibe em pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células metastático, como o BRAF V600E anteriormente não tratado: um estudo de fase 2 de rótulo aberto. Lancet Oncol. 2017 oct; 18 (10): 1307-1316.

2) Sobrevida atualizada de pacientes (pts) com câncer de pulmão avançado de células não pequenas (NSCLC) mutante BRAF V600E tratado anteriormente que receberam dabrafenibe, ou drabafenibe + trametinibe no estudo de fase II. BRF113928.

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01397550/full?highlightAbstract=small%7Clung%7Cno%7Ccell%7Cdabrafenib>

3) Aval a dabrafenib+trametinib câncer de pulmón no microcítico BRAF V600.
<https://farmacosalud.com/aval-para-dabrafenib-trametinib-en-cancer-de-pulmon-no-microcitico-braf-v600/>



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

4) Inibidores de BRAF no câncer de pulmão metastático de células não pequenas. Departamento de Oncologia Médica, Hospital de Santa Creu em Sant Pau, Barcelona, Espanha. [J Thorac Dis](#). 2018 fev; 10 (2): 589–592.

<http://jtd.amegroups.com/article/view/19103/14964>

5) 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.

6) Taxa de Sobrevida para Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células por Estágio - Instituto Oncoguia, 15/12/2016.

7) Câncer de Pulmão no Brasil, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44(1):55-64

8) Resolução nº 1.465 de 07 de junho de 2018.

9) Manual de Bases Técnicas da Oncologia, Sistemas de Informações Ambulatoriais SIA-SUS, setembro/2015.

V - DATA:

22/06/2020

NATJUS - TJMG