



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.: 50064921320218130433

SECRETARIA: 2ª Vara de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: MDDCC

IDADE: 73 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Vemurafenibe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 73

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapia alvo, de caráter paliativo

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 37040

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002284

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informações acerca do tratamento pretendido pela parte autora, acometida por Neoplasia Maligna Papilífera de Tireoide, com o fármaco Vemurafenibe.

III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:

Conforme documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna papilífera de tireoide, submetida a tratamento cirúrgico em 2015, seguida de irradiação com iodo radioativo (100). Evoluiu com recidiva em 2017, quando foi novamente submetida a tratamento cirúrgico, seguido por nova irradiação com iodo (200). Apresenta desde a ocasião, nódulos pulmonares que apresentaram sinais de progressão ao exame de tomografia realizada em 2020, além da presença de metástase em parede torácica esquerda.

Consta que foi realizado tratamento sistêmico com pazopanibe por 12 meses, evoluindo com nova progressão. Sendo feita então a proposta de tratamento sistêmico paliativo (terapia alvo) com o uso de vemurafenibe.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

Os carcinomas da tireóide surgem dos dois tipos de células presentes na glândula tireóide. Os carcinomas diferenciados da tireoide são tumores derivados de células foliculares desta glândula, e correspondem a 90% das neoplasias malignas tireoidianas. O carcinoma papilífero e o carcinoma folicular constituem os carcinomas diferenciados da tireóide.

Os cânceres são divididos em carcinomas papilíferos, carcinomas foliculares, carcinomas medulares da tireoide, carcinomas anaplásicos, linfomas primários da tireoide e sarcomas primários da tireoide. O carcinoma papilífero representa 80% de todas as neoplasias da tireoide. O carcinoma folicular é o segundo câncer mais comum da tireoide, correspondendo a aproximadamente 10% dos casos. Os carcinomas medulares da tireoide representam 5-10% das neoplasias. Os carcinomas anaplásicos são responsáveis por 1-2%. Linfomas e sarcomas primários são raros.

A incidência da doença é três vezes maior nas mulheres do que nos homens, e atinge o pico na terceira e quarta décadas de vida. O carcinoma da tireoide mais comumente se manifesta como um nódulo da tireoide indolor, palpável e solitário. Os pacientes ou médicos descobrem a maioria desses nódulos durante a palpação de rotina do pescoço. Nódulos tireoidianos palpáveis estão presentes em aproximadamente 4-7% da população geral e a maioria representa doença benigna. Os diagnósticos malignos requerem intervenção cirúrgica sempre que possível.

A anamnese, o exame físico, a avaliação laboratorial e a biópsia aspirativa por agulha fina são os pilares da avaliação dos nódulos tireoidianos. Os estudos de imagem podem ser auxiliares em casos selecionados.

O carcinoma diferenciado da tireoide do tipo papilífero, é a neoplasia maligna mais comum da tireoide, representando aproximadamente 80%. O carcinoma papilífero possui 15 variantes histológicas identificadas, sendo as de melhor prognóstico a clássica e a folicular; e as mais agressivas, a colunar, de células altas, esclerosante difusa, sólida, insular e trabecular. As mulheres



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

desenvolvem câncer papilar 3 vezes mais frequentemente do que os homens, e a idade média de apresentação é de 34-40 anos.

O carcinoma papilífero é um tumor de crescimento lento que surge da tiroxina (T4) e das células foliculares produtoras de tireoglobulina da tireóide. As células são sensíveis ao TSH e absorvem iodo. Eles produzem tireoglobulina em resposta à estimulação do TSH. Esse recurso tem valor diagnóstico e terapêutico para o gerenciamento de doença residual e recorrências após a excisão cirúrgica.

Os tumores podem crescer diretamente através da cápsula da tireoide para invadir as estruturas vizinhas. Outra característica comum do carcinoma papilar é sua propensão a se espalhar para os linfonodos cervicais. Metástases linfonodais clinicamente evidentes estão presentes em aproximadamente um terço dos pacientes por ocasião do diagnóstico. Metástases microscópicas estão presentes na metade.

Aproximadamente 5-10% dos pacientes com carcinoma papilífero da tireoide desenvolvem metástases à distância. A disseminação à distância do carcinoma papilar geralmente afeta os pulmões e os ossos. A sobrevida livre de doença em longo prazo com tratamento e manejo agressivos é de quase 90% no geral.

Uma variedade de fatores, estão associados ao prognóstico: idade, sexo, tamanho do tumor primário, histologia, invasão local e metástase linfonodal e a distância. O uso de marcadores moleculares pode ser considerado para orientar o manejo. O perfil molecular distinguiu duas classes principais de carcinoma papilífero, caracterizadas por assinaturas moleculares predominantes no BRAF e no RAS.

As formas fatais de carcinoma não anaplásico da tireoide são geralmente as formas variantes que possuem mutações BRAF ou RAS mais outras alterações genômicas (por exemplo, mutações envolvendo o promotor



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

TERT, efetores de vias P53, POLE, PI3K/AKT/mTOR, SWI/SNF subunidades e/ou metiltransferases de histonas).

O tratamento contemporâneo de pacientes com câncer de tireoide requer uma abordagem multidisciplinar envolvendo um endocrinologista, um cirurgião da tireoide, um radiologista e, ocasionalmente, oncologistas. O manejo primário do carcinoma papilífero da tireoide deve ser baseado na classificação de risco: risco muito baixo, risco baixo, risco intermediário e alto risco.

O tipo de tratamento a ser realizado dependerá do tipo e estágio da doença e do estado de saúde geral do paciente. A ressecção cirúrgica é elemento essencial no tratamento dos carcinomas diferenciados da tireoide, sendo a extensão do procedimento cirúrgico indicada de acordo com estadiamento da doença. A ressecção cirúrgica, associada a dissecação profilática dos linfonodos centrais pode ser recomendada no tratamento cirúrgico do carcinoma papilífero da tireoide.

A terapia adjuvante com radioiodoterapia pós-operatória é recomendada para carcinoma papilífero de alto risco sem metástase à distância. A radioterapia ablativa pós-operatória é considerada para carcinoma papilífero de risco intermediário depois que os fatores prognósticos do paciente são considerados.

A decisão pela radioiodoterapia para o tratamento do carcinoma diferenciado da tireoide recorrente deve ser tomada após a progressão da doença e a localização, o número e o tamanho das lesões recorrentes serem completamente considerados. A terapia com radioiodoterapia é fortemente recomendada para metástases pulmonares e ósseas. É fracamente recomendado para recorrência local ou metástase de linfonodo que é inoperável, mas requer terapia. A radioiodoterapia não é recomendada para metástases cerebrais, metástases para órgãos diferentes dos já mencionados ou para pacientes sem recorrência aparente, mas com níveis elevados de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

tireoglobulina.

A terapia com medicamento alvo molecular tem sido considerada como uma opção promissora para o tratamento paliativo do carcinoma progressivo (recidivado e/ou disseminado), refratário a terapia com radioiodoterapia. A terapia alvo busca atingir as células cancerígenas, com poucos danos às células normais. Cada tipo de terapia alvo age de uma forma, mas todas alteram a forma como uma célula tumoral cresce, se divide, se auto repara, e/ou interage com as outras células.

Cerca de metade dos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide têm tumores com mutações ativadoras *BRAF* V600E. Vemurafenibe, um inibidor da quinase *BRAF* oncogênico aprovado para melanoma *BRAF* +, mostrou benefício clínico em três pacientes com câncer papilar de tireoide *BRAF* V600E-positivo em um ensaio clínico de fase 1. Nosso objetivo foi estabelecer a atividade de vemurafenibe em pacientes com câncer papilar de tireoide positivo para *BRAF* V600E.

As mutações *BRAF* ocorrem em cerca de 40% a 50% dos pacientes com câncer diferenciado de tireoide e têm sido associadas a tumores agressivos e com menor resposta ao iodo radioativo, geralmente a primeira linha de tratamento. Muitas vezes os pacientes são curados com cirurgia, com ou sem iodo radioativo, mas 50% deles permanecem com tumor residual, recorrente ou metastático.

O estudo realizado financiado pela F. Hoffmann-La Roche, mostrou potencial atividade antitumoral com o uso de vemurafenibe em um terço dos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide metastático *BRAF* positivo.

Entre janeiro de 2011 e janeiro de 2013 os pesquisadores inscreveram 51 pacientes de 10 centros acadêmicos e hospitais de todo o mundo com câncer papilífero de tireoide progressivo, iodo-refratário recorrente ou metastático, positivo para a mutação *BRAF*V600E. Os pacientes no grupo um (n=26) não tinham sido previamente tratados com MKIS, enquanto os



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

pacientes no grupo dois(n=25) foram tratados com MKIS. Em ambos os grupos alguns pacientes tinham sido previamente tratados com quimioterapia.

Os pacientes receberam vemurafenibe 960 mg via oral duas vezes por dia. O *endpoint* primário foi a melhor resposta global no grupo 1 avaliada pelo investigador (confirmada em duas avaliações de 4 semanas ou mais de intervalo).

A duração média do acompanhamento foi de 18,8 meses (IQR 14,2-26,0) na coorte 1 e 12 meses (6,7-20,3) na coorte 2. Respostas parciais foram registradas em 10 dos 26 pacientes no grupo 1 (melhor resposta global 38,5%, 95% CI 20,2 - 59,4).

Na coorte um, 10 pacientes tiveram uma resposta parcial ao vemurafenibe e nove pacientes adicionais alcançaram doença estável por, pelo menos, seis meses, para uma taxa combinada de controle da doença de 73%. A mediana de sobrevida livre de progressão foide 18,2 meses.

Na coorte dois, que tinha pacientes fortemente pré-tratados, seis pacientes tiveram uma resposta parcial e seis alcançaram doença estável por, pelo menos, seis meses, para uma taxa combinada de controle da doença de 54,5%. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 8,9 meses e a mediana de sobrevida global foi de 14,4 meses.

Eventos adversos de grau 3 ou 4 foram registrados em 17 (65%) dos 26 pacientes na coorte 1 e 17 (68%) dos 25 pacientes na coorte 2; os eventos adversos de grau 3 e 4 mais comuns foram carcinoma de células escamosas da pele (sete [27%] na coorte 1, cinco [20%] na coorte 2), linfopenia (dois [8%] em cada coorte) e aumento γ -glutamilttransferase (um [4%] na coorte 1, três [12%] na coorte 2). Dois indivíduos da coorte 2 morreram devido a eventos adversos, um de dispneia e um de falência de múltiplos órgãos, mas nenhum estava relacionado ao tratamento. Eventos adversos graves foram relatados em 16 (62%) dos 26 pacientes na coorte 1 e 17 (68%) dos 25 pacientes na coorte 2.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

Considerando o exposto acima, trata-se de proposta de terapia alvo de alto custo e de caráter paliativo, fundamentada em ensaio clínico aberto, não randomizado, em população pequena (51 pacientes), cujos resultados mostraram respostas parciais registradas em um terço dos pacientes, e não isenta de eventos adversos.

O tumor avançado possui prognóstico reservado, o alto custo do medicamento deve ser sempre, rigorosamente avaliado quando indicado, para o estabelecimento/cálculo da relação custo-benefício. No caso em tela, não foi informado o status funcional atual do paciente, importante dado, que compõe a análise da relação custo-benefício.

IV - REFERÊNCIAS:

1) Vemurafenib in patients with BRAF V600E-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. Volume 17, ISSUE 9, P1272-1282, september 01, 2016.

DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30166-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30166-8)

2) Diretrizes de Conduta no Carcinoma da Tireoide, 2020.

[https://portugues.medscape.com/verartigo/6505322#:~:text=O%20tratamento%20do%20carcinoma%20papil%C3%ADfero,baixo%20e%20baixo%20\(T1N0M0\).](https://portugues.medscape.com/verartigo/6505322#:~:text=O%20tratamento%20do%20carcinoma%20papil%C3%ADfero,baixo%20e%20baixo%20(T1N0M0).)

3) Treatment of Thyroid Cancer, by Type and Stage. Papillary cancer and its variants. 2019.

<https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/treating/by-stage.html>

4) Nova Diretriz para Câncer de Tireoide, o que mudou, parte 1. 16/12/2019.

<https://pebmed.com.br/nova-diretriz-de-para-cancer-de-tireoide-o-que-mudou-parte-1/>

5) Diretrizes Oncológicas, Carcinomas Diferenciados da Tireoide.

https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte5.pdf

V – DATA:

14/05/2021

NATJUS – TJMG