

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Santa Luzia/MG

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0009891

IDADE: 69 anos

Sexo: feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C34.9

PEDIDO DA AÇÃO: Fornecimento do medicamento crizotinibe (Xalkori) 250 mg para o tratamento de adenocarcinoma de pulmão metastático.

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento oncológico paliativo pelo SUS para paciente de 69 anos, portadora de adenocarcinoma de pulmão estágio IV, já tendo sido submetida a quimioterapia, apresentando progressão da doença.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Verificar se há a necessidade do medicamento crizotinibe (Xalkori) 250 mg para o tratamento de Adenocarcinoma de pulmão metastático com fusão de ROS-1(CID-10 C34,9) considerando as especificidades do caso.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente de 69 anos, em acompanhamento oncológico em virtude de adenocarcinoma de pulmão metastático com fusão de ROS-1. Em maio de 2021 foi submetida a lobectomia e linfadenectomia mediastinal, seguida por quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbina, com término em novembro de 2021. Apresentou recidiva precoce em 2022, mostrando doença resistente a platina. Iniciado docetaxel como 1ª linha de tratamento quimioterápico paliativo. Submetida a tomografias para avaliar a resposta em março de 2023 que evidenciaram progressão de doença em vigência do tratamento instituído. Assim sendo, foi iniciada 2ª linha de quimioterapia paliativa com gencitabina. Paciente manteve uso do quimioterápico até abril de 2024, quando foi evidenciada progressão pulmonar da doença, com necessidade de internação.

Foi então indicado e iniciado em maio de 2024 o uso de crizotinibe para a paciente, que recebeu a medicação por meio de doações. Após 3 meses de uso da medicação, a paciente evoluiu com melhora importante dos sintomas e nos exames de imagem, sem registro de eventos adversos limitantes relacionados a terapia. O objetivo desta prescrição é, portanto, o aumento da sobrevida. Não consta em relatório médico qual seria o *status performance* (capacidade funcional) da paciente, dado importante para uma análise individualizada. Também não consta se houve negativa do município para o fornecimento do medicamento pelo SUS.

O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte evitável em todo o mundo, pois, em 90% dos casos diagnosticados, está associado ao tabagismo. Altamente letal, a sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% e 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento. No Brasil, entre 2005-2009, foi o tipo de câncer que mais fez vítimas entre os homens e foi o segundo mais letal entre as mulheres ¹.

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), **capacidade funcional** (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente. A extensão da doença nos casos de câncer de pulmão de pequenas células é classificada para fins terapêuticos em doença localizada e doença extensa. Doença localizada é aquela confinada ao hemitórax de origem, mediastino e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais, passíveis de tratamento por um mesmo campo de irradiação. A presença de derrame pleural ipsilateral enseja prognóstico intermediário entre casos de doença localizada e doença extensa. Doença extensa é aquela disseminada além da fossa supraclavicular ipsilateral, incluindo-se os casos de metástases à distância ¹.

A cirurgia é a modalidade terapêutica com maior potencial curativo para os casos de carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP), nos doentes com doença localizada ao diagnóstico realizada por toracotomia ou toracoscopia vídeo-assistida. No intra-operatório, o cirurgião optará, dependendo da extensão real do tumor e da necessidade de se preservar a

função pulmonar, pela ressecção em cunha, segmentectomia, lobectomia ou mesmo pneumectomia com ressecção das cadeias linfáticas regionais.

A radioterapia externa (teleterapia) tem indicação nos casos de CPCNP em qualquer estágio tumoral, com finalidade curativa ou paliativa e em uso associado ou combinado com a cirurgia ou a quimioterapia.

O esquema terapêutico padrão para a quimioterapia prévia ou adjuvante do CPCNP é associação de cisplatina com o etoposido. A quimioterapia adjuvante confere maior sobrevida para doentes com doença localizada operados. Alguns doentes com doença localmente avançada logram benefício com quimioterapia prévia à cirurgia, tratamento associado ou não à radioterapia. Em doentes com doença avançada ou metastática ao diagnóstico, a quimioterapia paliativa resulta em modesto incremento na sobrevida mediana (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura.

Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, tipo histológico, perfil de toxicidade clínica, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais.

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja indicada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando medicamento possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico. Em um único ensaio clínico, a adição de bevacizumabe à quimioterapia de 1ª linha com carboplatina e paclitaxel promoveu aumento de sobrevida (diferença de 2 meses no tempo mediano de sobrevida) para um subgrupo selecionado de doentes: capacidade funcional 0 ou 1, subtipo histológico não escamoso, sem metástase cerebral, sem hemoptise, e à custa

de maior toxicidade. Inexiste evidência de benefício semelhante para a associação de bevacizumabe a outros esquemas de quimioterapia de 1ª linha, e revisões sistemáticas dos estudos de fase III publicados são contraditórias quanto a haver alguma vantagem para tratamentos contendo bevacizumabe. A adição de cetuximabe à quimioterapia de 1ª linha com cisplatina e vinorelbina promoveu aumento de sobrevida (diferença de 1,2 meses) para um subgrupo selecionado de doentes (capacidade funcional 0 ou 1, tumores com expressão do receptor para o fator de crescimento epitelial) e à custa de maior toxicidade. Apesar de que tal benefício não foi observado com o cetuximabe em associação ao esquema carboplatina e paclitaxel, revisões sistemáticas de estudos controlados de fase II-III sugerem incremento de sobrevida com cetuximabe associado a esquemas contendo cisplatina - diferença de 6% na taxa de sobrevida em 1 ano. Há necessidade de corroboração dos resultados de eficácia e segurança das pesquisas clínicas com bevacizumabe e cetuximabe no tratamento do câncer de pulmão, antes que seu uso possa ser adotado rotineiramente ¹.

Para cânceres disseminados, antes de iniciar qualquer tratamento, são realizados exames para determinar a existência de mutações genéticas, como os genes EGFR, ALK, ROS1 ou BRAF. Se for encontrada mutação num desses genes das células cancerígenas, o primeiro tratamento provavelmente será uma terapia alvo. Dos cânceres de pulmão, 85% são de não pequenas células (CPNPC) e 25% deles apresentam alterações oncogênicas que podem ser alvo de terapia. Esse é o caso de pacientes cujos tumores são positivos para a fusão do gene da tirosina-proteína quinase-1 (ROS-1 ; oncogene c-Ros -1) do proto-oncogene.

O medicamento crizotinibe tem registro na ANVISA com o nome Xalkori®. É indicado em bula para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK) e para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para ROS1 ².

Dados observacionais suportam o uso de Crizotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas ROS1 positivos. O crizotinibe é eficaz para pacientes com rearranjos de ROS1 com taxas de resposta de cerca de 70% a 80%, incluindo respostas completas. Um estudo de fase 2 avaliou o crizotinibe em 127 pacientes do leste asiático com CPNPC avançado positivo para ROS1 que receberam 3 ou menos linhas de terapia. A taxa de resposta geral foi de 72% (IC 95%, 63%–79%) com 17 respostas completas; a duração mediana da resposta foi de 19,7 meses (IC 95%, 14,1 – não alcançado). A SLP mediana foi de 15,9 meses ³.

O PROFILE 1001, um estudo de fase 2, avaliou o crizotinibe em 50 pacientes com CPNPC avançado que foram positivos para rearranjos ROS1.³²⁶ O crizotinibe apresentou uma taxa de resposta objetiva de 72% (IC 95%, 58%–84%); houve 3 respostas completas e 33 respostas parciais. A duração mediana da resposta foi de 17,6 meses (IC 95%, 14,5 não alcançado), e a SLP mediana foi de 19,2 meses (IC 95%, 14,4 não alcançado). Os resultados atualizados do PROFILE 1001 relataram uma taxa de resposta geral de 72% (IC de 95%, 58%-83%) com crizotinibe, incluindo 6 respostas completas confirmadas em 53 pacientes com CPNPC avançado positivo para ROS1. A sobrevidamediana foi de 51,4 meses (IC 95%, 29,3-não alcançado). Nenhum evento adverso relacionado ao tratamento de grau 4 ou superior foi relatado ⁴.

O estudo EUCROSS relatou que o crizotinibe produziu uma taxa de resposta geral de 70% (21/30; IC 95%, 51%–85%) em 30 pacientes com CPNPC avançado positivo para ROS1. Eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 97% (33/34) dos pacientes. Um estudo europeu retrospectivo em pacientes (n = 30 avaliáveis) com CPNPC estágio IV e rearranjos ROS1 também avaliou o crizotinibe. Houve 5 respostas completas (taxa de resposta geral, 80%; taxa de controle da doença, 86,7%). A SLP mediana foi de 9,1 meses. Muitos pacientes (n = 26) receberam pemetrexedo (sozinho ou em combinação com platina e antes ou depois de crizotinibe) e tiveram uma taxa de resposta de 57,7% e uma SLP mediana de 7,2 meses ⁵.

Estudo canadense retrospectivo observacional “análise de vida real”, publicado em 2022, avaliou o uso, segurança e eficácia do crizotinibe como parte do tratamento de pacientes com CPNPC com mutação ROS1, arranjados em uma coorte clínica. Vinte e um pacientes com mutação ROS1 com doença avançada/metastática recebendo crizotinibe entre 2014-2020 foram identificados; crizotinibe demonstrou tolerabilidade e eficácia nesta população, os resultados foram semelhantes aos descritos em outros estudos nos quais os pacientes foram tratados com crizotinibe, mas inferiores aos da população do ensaio clínico PROFILE 1001. Metade dos pacientes incluídos no estudo receberam quimioterapia com cisplatina + premetrexede previamente ao uso do crizotinibe. Entre todas as terapias sistêmicas recebidas, o crizotinibe mostrou o controle mais eficaz da doença, embora maiores intervalos entre o diagnóstico e o início do crizotinibe foram mais comuns entre aqueles que mostraram falta de resposta clínica ao crizotinibe, e pacientes com metástases cerebrais no momento do início do crizotinibe também apresentaram diminuição da resposta clínica ao crizotinibe ⁶.

São estudos de nível de evidência inferior, mas deve-se considerar que, sendo a mutação ROS-1 rara, correspondendo a apenas 1% de todas as mutações possíveis, é tecnicamente muito difícil a realização de um estudo de fase 3 com grande número de pacientes para estes casos.

O Ministério da Saúde ⁷, através da Portaria SCTIE/MS Nº 168, de 6 de dezembro de 2022, publicou a decisão de incorporar, no SUS, o crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK positivo, mas não fez menção para aqueles com mutação ROS1 positiva. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) analisou e discutiu a ampliação da incorporação do crizotinibe no Rol de procedimentos em 2020 também para o CPNPC com a mutação ROS-1 (ALK positiva já estava incorporado) e a decisão foi por não incorporar.

O *National Institute for Care and Health Excellence* (NICE) reconhece que o crizotinibe pode ser utilizado como um tratamento paliativo que prolonga

a vida, mas que há incertezas nas estimativas de custo-benefício e clínica.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), em 2019, emitiu recomendação do reembolso de crizotinibe como agente único como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) positivo para ROS1. A agência fez essa recomendação por considerar que há um benefício clínico do crizotinibe com base na duração clinicamente significativa da resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Além disso, também foi considerada uma necessidade significativa não atendida de pacientes com CPNPC positivo para ROS1, pois as opções de tratamento eficazes disponíveis são limitadas. O comitê concluiu que o crizotinibe oferece potencial para controle da doença, retarda a progressão e prolonga a sobrevida com efeitos colaterais gerenciáveis.

IV – CONCLUSÃO:

Considerando o caso concreto do presente auto, infelizmente trata-se de neoplasia maligna em estágio avançado, incurável. Trata-se de quadro clínico de alta letalidade e o que se busca com o tratamento prescrito é um aumento no tempo de sobrevida.

São reconhecidas as limitações de serem feitos estudos de fase 3 para o caso de doenças com manifestações raras, como a mutação ROS1. Porém, os estudos disponíveis apontam para um aumento de sobrevida livre de progressão, porém sem aumento de sobrevida global.

Trata-se de um medicamento que já foi incorporado ao SUS, porém estudado somente para a mutação do gene ALK. As agências de saúde britânica e canadense têm adotado o seu uso para casos como o do presente auto.

Por todo o exposto, este NATJUS conclui por considerar a presente demanda como **justificada**.

V – REFERÊNCIAS:

- 1) BRASIL. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão.
<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/c/cancer-de-pulmao/view>.
- 2) ANVISA.
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100454>
- 3) Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018;36:1405-1411. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596029/>.
- 4) Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, Varella-Garcia M, Iafrate AJ, Shapiro GI, Usari T, Wang SC, Wilner KD, Clark JW, Ou SI. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol. 2019 Jul 1;30(7):1121-1126. doi: 10.1093/annonc/mdz131. PMID: 30980071; PMCID: PMC6637370.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6637370/>
- 5) Michels S, Massuti B, Schildhaus HU, et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. J Thorac Oncol 2019;14:1266-1276. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30978502>.
- 6) Gibson, Amanda JW, et al. "Real-World Management and Outcomes of Crizotinib-Treated ROS1-Rearranged NSCLC: A Retrospective Canadian Cohort." Current Oncology 29.3 (2022): 1967-1982.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8947433/>
- 7) BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS Nº 168, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2022
<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-168-de-6-de-dezembro-de-2022-449277889>

VI – DATA:

23/06/2026

NATJUS – TJMG