



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.: 50062720420208130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: E.M.R.A.

IDADE: 50 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Carboplatina + Pemetrexede + Pembrolizumabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Adenocarcinoma de Pulmão, estágio IV

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Terapia oncológica sistêmica paliativa

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG - ilegível

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001829

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações técnicas sobre os medicamentos CARBOPLATINA - 375mg, PEMETREXEDE - 930mg e PEMBROLIZUMABE –200mg

III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:

Conforme documentação apresentada, trata-se de paciente de 50 anos, não tabagista, com diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão, estadiamento IV, com nódulos bilaterais, e infiltração em pleura/derrame pleural identificados ao exame de Pet-CT, performance status atual = zero, driver genes negativo, PDL-1 < 1% (ausência de expressão). Consta que foi prescrita/requerida terapia oncológica sistêmica paliativo com o uso combinado de (quimioterapia + imunoterapia): 04 ciclos de carboplatina, pemetrexede e pembrolizumabe, seguidos de manutenção com o uso de pemetrexede e pembrolizumabe.

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.

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 câncer de pulmão em pacientes não fumantes são diversos, sendo a mutação do gene EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) o mais relatado.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

As mutações ativadoras do (gene EGFR) ocorrem em cerca de 15% dos pacientes na população geral.

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. 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 alcançar a cura.

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. O SUS disponibiliza como rotina para o tratamento do câncer de pulmão avançado (estádio IV), apresentado pela paciente, as



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

tecnologias abaixo citadas:

- 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.

Os medicamentos (carboplatina e pemetrexede) prescritos para o caso concreto constam na relação dos agentes apresentados pelas Diretrizes da Portaria nº 957/2014 do Ministério da Saúde, podendo compor os vários esquemas de terapia oncológica sistêmica paliativa, e serem disponibilizados através de protocolos terapêuticos institucionais complementares.

No SUS a assistência em oncologia é estruturada para atender de forma integral e integrada os pacientes, a rede de atenção oncológica é formada por estabelecimentos de assistência à saúde, habilitados como unidade de assistência de alta complexidade em oncologia (UNACON) ou como centro de assistência de alta complexidade em oncologia (CACON). O fornecimento dos medicamentos usados no tratamento das neoplasias, ocorre por meio de inclusão desses medicamentos nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS; sendo dessa forma, oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia.

As instituições, estabelecimentos de saúde habilitados em oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer, cada Instituição dispõe de protocolo clínico institucional complementar ao protocolo do Ministério da Saúde, adequado às Diretrizes Nacionais.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

Carboplatina: categoria terapêutica antineoplásico alquilante, pertence a uma 2ª geração dos análogos de platina, atua de forma similar aos agentes alquilantes e apresenta propriedades bioquímicas semelhantes às da cisplatina. Produz predominantemente ligações cruzadas intercadeias no DNA, alterando sua estrutura e inibindo sua síntese. Assim como a cisplatina, contém um átomo central de platina; no entanto, apresenta menor toxicidade renal, neurológica e gastrointestinal. Agente não específico de fase do ciclo celular.

Indicações: câncer de pulmão, cabeça e pescoço, endométrio, esôfago, bexiga, mama, cervical, tumores do SNC, tumores de células germinativas, sarcoma osteogênico e terapia de dose alta com suporte de célula-tronco ou medula óssea.

Nas Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde, há previsão do uso da carboplatina, na composição dos esquemas quimioterápicos sistêmicos utilizados no tratamento da neoplasia, ainda que com finalidade paliativa, vide Portaria nº 957 de 26/09/2014.

Preço máximo do medicamento por princípio ativo, vide página 153 da CMED – ANVISA, publicada em 01/05/2020.

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/>

[LISTA_CONFORTIDADE_2020_05_v1.pdf/8d43d7b7-d8d3-48c9-8b5b-225b1ca57d3f](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORTIDADE_2020_05_v1.pdf/8d43d7b7-d8d3-48c9-8b5b-225b1ca57d3f)

Pemetrexede: categoria terapêutica antineoplásico, antimetabólito (antifolato), possui mecanismo de ação rompe o processo metabólico dependente de folato, essencial para a replicação celular. Indicações: tratamento do mesotelioma pleural maligno; tratamento de câncer de pulmão de células não-pequenas.

Nas Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde, há previsão do uso do pemetrexede, na composição dos esquemas terapêuticos sistêmicos utilizados no tratamento da neoplasia, ainda que para casos específicos, e não como rotina, vide Portaria nº 957 de 26/09/2014.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

Preço máximo do medicamento por princípio ativo, vide página 744 da CMED – ANVISA, publicada em 01/05/2020.

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/>

[LISTA_CONFORMIDADE_2020_05_v1.pdf/8d43d7b7-d8d3-48c9-8b5b-225b1ca57d3f](#)

Pembrolizumabe: anticorpo monoclonal anti PD-1, o pembrolizumabe liga-se ao receptor PD-1 e bloqueia sua interação com os ligantes PDL-1 e PDL-2, ligação responsável pela inibição da resposta imune mediada pela via PD-1. O bloqueio da via de sinalização PD-1/PDL1 permite que as células-T ativadas secretem citocinas para restaurar a resposta imune antitumoral.

A terapia com a combinação dos três medicamentos têm potencial de toxicidade renal. Importante avaliar com cuidado a disfunção renal dos pacientes e observar se existe aumento de creatinina; lembrar que um possível diagnóstico é a nefrite autoimune, uma das causas de insuficiência renal que pode ocorrer em pacientes submetidos à imunoterapia com anti-PD1.

Para o tratamento de pacientes com diagnóstico de CPNPC, pembrolizumabe, possui aprovação para uso em combinação com quimioterapia a base de platina e pemetrexede para o tratamento de primeira linha em pacientes CPNPC não escamoso, metastático e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK; ou em combinação com carboplatina e paclitaxel ou paclitaxel (ligado à albumina) para tratamento de primeira linha em pacientes com CPNPC escamoso e metastático; ou em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPNPC em estágio avançado, cujos tumores expressam PD-L1, com PPT = 1%, conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido quimioterapia à base de platina. Pacientes com alterações genômicas de tumor EGFR ou ALK devem ter recebido tratamento prévio para essas alterações antes de serem tratados com pembrolizumabe.

Preço máximo do medicamento por princípio ativo, vide página 744 da CMED



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

– ANVISA, publicada em 01/05/2020.

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/>

[LISTA_CONFORMIDADE_2020_05_v1.pdf/8d43d7b7-d8d3-48c9-8b5b-225b1ca57d3f](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_2020_05_v1.pdf/8d43d7b7-d8d3-48c9-8b5b-225b1ca57d3f)

Em junho de 2018 a ANVISA aprovou o uso do pembrolizumabe em combinação com quimioterapia para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio avançado ou metastático com base nos resultados do estudo Keynote-189, publicado no New England Journal of Medicine, como primeira linha de tratamento.

Estudo Keynote-189: estudo de fase 3 duplo-cego, patrocinado pela Merck, pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, metastático não-escamoso sem mutações no EGFR ou ALK, com qualquer nível de expressão PD-L1, status funcional (ECOG) de 0-1 (em uma escala de 5 pontos), que não receberam tratamento prévio para doença metastática, para receber a combinação de quimioterapia com pemetrexede e um agente a base de platina + pembrolizumabe ou placebo, a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de pembrolizumabe ou placebo por até um total de 35 ciclos, mais terapia de manutenção com pemetrexede. Os 616 pacientes inscritos, receberam pelo menos uma dose da terapia combinada atribuída. O tratamento foi continuado até progressão radiográfica, efeitos tóxicos inaceitáveis, decisão do investigador ou retirada do consentimento do paciente.

Os desfechos primários foram sobrevida global (tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa) e sobrevida livre de progressão (tempo desde a randomização até a progressão da doença), avaliada por revisão radiológica central independente e cega ou morte por qualquer causa, o que ocorresse primeiro. Com um acompanhamento médio de 10,5 meses a sobrevida média livre de progressão foi de 8,8 meses no grupo de combinação com pembrolizumabe e de 4,9 meses no grupo de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

combinação com placebo. A sobrevida global mediana não foi alcançada no grupo de combinação de pembrolizumabe e foi de 11 meses no grupo de combinação placebo. A taxa de controle da doença (a proporção de pacientes com resposta completa ou parcial confirmada ou doença estável) foi de 84,6% no grupo de combinação de pembrolizumabe e 70,4% no grupo de combinação de placebo.

A duração média da resposta foi de 11,2 meses (variação de 1,1 a 18,0+) no grupo com combinação de pembrolizumabe e de 7,8 meses (variação de 2,1 a 16,4+) no grupo de combinação com placebo. *(Os sinais de mais nos intervalos indicam que não havia doença progressiva no momento da última avaliação da doença.)* A taxa de resposta foi maior no grupo de combinação de pembrolizumabe do que no grupo de combinação de placebo em todas as categorias de proporção de tumor PD-L1, com a maior diferença entre grupos em pacientes com uma proporção de tumor de 50% ou mais (61,4% vs. 22,9%). O estudo realizado não avaliou a manutenção do tratamento com o uso de pembrolizumabe, como prescrito/requerido no caso concreto.

No **caso concreto**, a 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.

Considerando o alto custo do tratamento combinado (quimioterapia + imunoterapia) e que a real vantagem terapêutica máxima que a combinação pode ofertar é obter o gerenciamento temporário da doença, 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.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

IV - REFERÊNCIAS:

1) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. n engl j med 378;22 nejm.org May 31, 2018.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1801005?articleTools=true>

2) 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.

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

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

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

6) Nota Técnica NATJUS – TJMG nº 053/2017, vide biblioteca TJMG.

<https://bd.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/8661/1/NT%2053%20-%202017%20CEMED%20Pemetrexede%20e%20Carboplatina%20%28prot.%202017.00066%29.pdf>

7) Lista de Preços Máximos por Medicamentos ANVISA, atualizada em 01/05/2020.

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

V – DATA:

04/05/2020

NATJUS – TJMG