

Nota Técnica 12539

Data de conclusão: 20/08/2020 10:19:53

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 12539

CID: C43.5 - Melanoma maligno do tronco

Diagnóstico: Melanoma maligno do tronco.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico, exames de imagem e patológico imuno-histoquímico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: VEMURAFENIBE / HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

Via de administração: ORAL

Posologia: Vemurafenibe 240mg, 4 comprimidos 2 vezes ao dia, uso contínuo, e hemifumarato de cobimetinibe 20mg, 3 comprimidos/dia, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: VEMURAFENIBE / HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Dacarbazina.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VEMURAFENIBE / HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

Laboratório: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

Marca Comercial: VEMURAFENIBE - Zelboraf® / HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE - Cotellic®

Apresentação: VEMURAFENIBE 240 MG COM REV CT BL AL AL X 56 / HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE 20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 21.218,51

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VEMURAFENIBE / HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: VEMURAFENIBE / HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O vemurafenibe é um medicamento indicado para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático com mutação no gene BRAF (V600E). A combinação deste com o cobimetinibe, um inibidor da proteína MEK, resulta em inibição da sinalização intracelular e diminuição da proliferação tumoral mais intensas do que aquela produzida pelo vemurafenibe em monoterapia, com consequente melhora na resposta terapêutica (7).

Os estudos que avaliam a eficácia e efetividade da associação de vemurafenibe e cobimetinibe limitam-se, muitas vezes, à comparação do seu versus estes mesmos produtos em monoterapia, tornando escassas as evidências que comparam a tecnologia pleiteada com a quimioterapia com dacarbazina, alternativa disponível na rede pública.

Em revisão sistemática com metanálise que compara um conjunto de sete novos tratamentos para o melanoma maligno de estágio IV irressecável, incluindo aquele pleiteado pelo autor, à dacarbazina, estimou-se Hazard Ratio para a sobrevida global em dois anos de 0,50 [IC95% 0,26 - 0,96] e, para sobrevida livre de doença, no mesmo período, de 0,22 [IC95% 0,11 - 0,48], a partir de evidência de nível moderado (8). Similarmente, uma segunda revisão sistemática com metanálise em rede, estimou um Hazard Ratio para a sobrevida global de 0,56 [IC95% 0,41 - 0,77] (9). Assim, o benefício da redução do risco de morte por qualquer causa conferido pela tecnologia pleiteada é estimado em, aproximadamente, 50%, podendo chegar a 74%, no melhor cenário.

Quanto à segurança da tecnologia, enquanto uma revisão sistemática com metanálise em rede apresenta risco relativo de 1,1 [IC95% 0,23 - 5,08] para eventos adversos graves, que requerem hospitalização, de graus 3 e 4 (8), uma segunda revisão, que aplica o mesmo método, aponta para um risco relativo de 1,49 [IC95% 0,85 - 2,61]. É necessário considerar que esta última inclui uma gama maior de eventos em sua análise incluindo aqueles de graus 3, 4 e 5 (10). Os eventos adversos mais comuns foram náusea, rash cutâneo, dor de cabeça, dispneia e aumento de enzimas hepáticas.

Em recente relatório publicado pela CONITEC, que avalia o uso de imunoterapias e terapias-alvo no tratamento de condições como aquela em tela, são apresentadas, de maneira sumarizada, as estimativas de sobrevida de diferentes ensaios clínicos que avaliam pacientes submetidos tanto ao tratamento associado de vemurafenibe com cobimetinibe quanto daqueles tratados com dacarbazina. Observa-se que esta última confere sobrevida de 36,4% a 42,1% em um ano, e de 17,8% em dois anos, sendo a sobrevida mediana dos pacientes com melanoma de estágio IV irressecável estimada em 11 meses. Já a terapia com vemurafenibe e cobimetinibe confere sobrevida global estimada em 74,5% no primeiro ano e 48,5% no segundo ano, mostrando que esta pode aumentar a sobrevida mediana dos pacientes em, aproximadamente, 2 vezes, uma vez que a sobrevida mediana destes pacientes foi de 24 meses (7). Salieta-se que a comparação entre estudos diferentes, com desenhos e populações diversas costuma ser frágil; entretanto, quando observado o conjunto de estudos que avaliam o uso da tecnologia pleiteada, a mediana de sobrevida global e sobrevida livre de doença apresenta pouca variabilidade.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: VEMURAFENIBE / HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências disponíveis permitem a conclusão de superioridade clínica do tratamento pleiteado frente à dacarbazina, oferecida pelo sistema público de saúde. Sua superioridade é expressa tanto pelo aumento de sobrevida global, quanto pelo aumento de sobrevida livre de doença.

Entretanto, a relação de custo-efetividade do vemurafenibe associado ao cobimetinibe inviabiliza não apenas sua incorporação aos sistemas de saúde brasileiro e internacionais, mas tolhe decisões individuais como esta que se lê, uma vez que representa a captura de quase cinco vezes o valor do limiar de custo-efetividade, que é estimado em três vezes o valor do PIB per capita brasileiro. Esse custo é considerado impraticável, mesmo para casos que envolvem o tratamento de doenças raras e com desfechos fatais.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [Internet]. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [citado em 20 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/>
2. Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):527–34.
3. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. oitava edição. Nova Iorque: Springer, 2007: 3-30
4. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. [Internet] CONITEC, 2013 [citado em 20 de julho de 2020]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melano ma-Maligno-Cutaneo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melano%20ma-Maligno-Cutaneo.pdf)
5. Grupo Brasileiro de Melanoma. Recomendações para o Tratamento do Melanoma Cutâneo [Internet]. GBM, maio de 2019 [citado em 20 de julho de 2020]. Disponível em: <https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2019/09/Livro-GBM.pdf>
6. Sosman JA, Atkins MB, Shah S. Molecularly targeted therapy for metastatic melanoma [Internet] Waltham, MA: [citado em 20 de julho de 2020]. Disponível em:

7. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. [Internet] COINTEC, 2019 [citado em 20 de julho de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf
8. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open* 2017;7:e014880
9. Zoratti M J, Devjia T, Levinea O, Thabanea L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treatment Reviews* 2019; 74: 43–48.
10. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; Issue 2. Art. No.: CD011123.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA414) [Internet]; 26 outubro 2016 [citado em 20 de julho de 2020]. Technology appraisal guidance No.: 414. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta414>
12. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Cobimetinib and Vemurafenib for the treatment of patients with unressectable or methastatic melanoma with BRAF V600 mutation (pCODR 10070) [Internet]; 30 junho 2016 [citado em 20 de julho de 2020] Disponível em: <https://www.cadth.ca/cotellic-metastatic-melanoma-details>

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo e outros documentos médicos relatando tratar-se de paciente diagnosticado com melanoma maligno do tronco, em 2014, quando foi submetido à ressecção de lesão localizada na parede abdominal e de linfonodo sentinela inguinal. Seis anos depois, em 2020, apresentou metástase linfonodal em retroperitônio, caracterizando melanoma de estadiamento IV, irresssecável e com mutação no gene BRAF, comprovada por exames de imagem e patológico imuno-histoquímico. Não foram identificadas metástases viscerais e o paciente apresenta sinais clínicos (dor) de difícil controle. Dada a gravidade da condição em tela, o paciente pleiteia tratamento paliativo com vemurafenibe

associado à cobimetinibe, pretendendo aumento na sobrevida, além de melhora na qualidade de vida.

Cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil, e é assim caracterizado por originar-se nos melanócitos (células produtoras de melanina); aparecem em diferentes partes do corpo, na forma manchas, pintas ou sinais e são ditos graves, dada à alta possibilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástase). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que 8.450 novos casos de melanoma serão diagnosticados no Brasil, no ano de 2020 (1). O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena, e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica e oferece o melhor prognóstico, muitas vezes curativo. Entretanto, a detecção tardia, quando já são observadas metástases (estágio IV), leva a um pior prognóstico, uma vez que são praticamente incuráveis, com sobrevida estimada em 6 a 9 meses (2, 3).

O tratamento do melanoma de estágio IV irressuscável é paliativo e tem o objetivo de atrasar a evolução da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente. A opção de tratamento disponível no sistema público de saúde, para estes casos, conforme descrito pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Melanoma Maligno Cutâneo, publicadas em 2013, é a quimioterapia com dacarbazina que, apesar de não conferir aumento de sobrevida, promove abrandamento dos sintomas e pode retardar o tempo entre o evento e uma possível recidiva (4). Atualmente, tanto a Sociedade Brasileira de Melanoma, quanto outros órgãos internacionais especializados no tema, não recomendam a quimioterapia com dacarbazina como tratamento de primeira linha, uma vez que existem novas alternativas terapêuticas mais eficazes, a exemplo da imunoterapia e da terapia-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor (mutação do gene BRAF). A mutação do gene BRAF está presente em, aproximadamente, 50% dos melanomas metastáticos, e associa-se às formas clínicas mais agressivas de melanoma (5,6). Cabe ressaltar que as recomendações terapêuticas de sociedades e outros órgãos costumam avaliar as tecnologias de acordo com sua eficácia e segurança, e nem sempre consideram a relação custo-efetividade nas suas avaliações.