

Nota Técnica 90158

Data de conclusão: 15/08/2022 18:41:43

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 90158

CID: C44 - Outras neoplasias malignas da pele

Diagnóstico: Outras neoplasias malignas da pele

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e documentos de prontuário médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: VISMODEGIBE

Via de administração: VO

Posologia: vismodegibe 150 mg, uso contínuo, 1 comprimido ao dia, 30 comprimidos ao mês

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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: VISMODEGIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: cuidados de suporte

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VISMODEGIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 20.076,10

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VISMODEGIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: VISMODEGIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A via de sinalização sonic hedgehog é associada à proliferação celular e ao crescimento tumoral [\(5\)](#). Tem seu início por meio da ativação de receptores de superfície celular, chamados de cell surface receptor smoothened homolog (SMO). O vismodegibe age inibindo os receptores SMO e, com isso, inibindo essa via de sinalização.

Até o momento, a eficácia do vismodegibe no tratamento de pacientes com CBC avançado foi avaliada por estudos de baixa qualidade metodológica. Publicado em 2012, estudo multicêntrico, internacional, sem grupo controle, não randomizado, acompanhou pacientes com CBC localmente avançado ou metastático para os quais tratamento cirúrgico seria inapropriado em função de múltiplas cirurgias prévias ou risco de sequelas importantes [\(7,8\)](#). Todos os pacientes incluídos apresentavam boa reserva funcional (ECOG 0-2). O total de 104 pacientes foram seguidos ao longo de 13 meses. A taxa de resposta parcial foi de 43% e a taxa de resposta completa foi de 21%, quando avaliados os 63 pacientes com diagnóstico de CBC localmente avançado. A duração média da resposta foi de 7,6 meses (IC95% 2,1 a 11,1); com 9,5 meses de sobrevida livre de progressão da doença. Durante o seguimento, aproximadamente metade dos pacientes interrompeu o tratamento, especialmente por progressão da doença (18%) e por efeitos adversos (12%). Todos os pacientes reportaram efeitos adversos e 25% dos pacientes referiram efeitos adversos graves. Os efeitos adversos mais frequentes foram espasmos musculares (68%), perda de cabelo (63%), alteração do paladar (51%), perda de peso (46%), fadiga (36%), náusea (29%), perda de apetite (23%) e diarreia (22%).

Nesta mesma linha, um estudo longitudinal, novamente sem grupo controle, denominado STEVIE avaliou 1.215 pacientes diagnosticados com CBC localmente avançado ou metastático [\(9,10\)](#). Estes pacientes foram tratados com vismodegibe de uso contínuo até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou desistência do estudo. Após seguimento médio de 18 meses, verificou-se taxa de resposta, entre pacientes com doença localmente avançada, de 68% (35,1% parcial e 33,4% completa) [\(9\)](#). A duração da resposta foi de 23 meses (IC95% 20,4 a 26,7) com a mediana de sobrevida livre da progressão de doença de 23,2 meses (IC95% 21,4 a 26,0). A grande maioria dos pacientes (98%) relatou pelo menos um efeito adverso. Os efeitos adversos mais comuns foram espasmos musculares (66%), perda de cabelo (62%), alteração do paladar (55%), perda de peso (41%), diminuição do apetite (25%) e astenia (24%). Efeitos adversos graves ocorreram em 23,8% dos pacientes e um terço dos casos (31%) apresentou efeitos adversos, associados ao tratamento, que acarretaram a interrupção dele. Além disso, 4% dos pacientes foram diagnosticados com carcinoma de células escamosas, cuja associação com uso de vismodegibe segue controversa [\(11\)](#).

O vismodegibe é produzido pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sob o nome comercial Erivedge® na forma farmacêutica de comprimidos. Em consulta à tabela CMED e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso.

Subdivisão da Agência Canadense de Drogas e Tecnologias e Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH), destinada ao auxílio de gestores em saúde na tomada de decisão baseada em evidências, a Revisão de Drogas Oncológicas Canadense (do inglês, Pan Canadian Oncology Drug Review ou pCODR) emitiu parecer acerca

da utilização de vismodegibe em pacientes diagnosticados com carcinoma basocelular (CBC) (12). Em parecer, destacou-se a ausência de estudos randomizados e com comparadores. Por esse motivo, foi encontrada enorme variação nas estimativas de custo-efetividade da medicação. Com base em dados publicados em 2012 (7), comparando uso de vismodegibe com cuidados paliativos, calculou-se razão custo-efetividade incremental (RCEI) de \$147.860,0 a \$656.314,0 por QALY ganho. A recomendação final do comitê avaliador foi de que vismodegibe poderia ter efeito benéfico, e poderia ser indicado para pacientes com CBS avançado, irresssecável e não candidato a radioterapia, mas que sua incorporação ficasse condicionada à redução de preço.

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence), do governo britânico, também divulgou parecer técnico acerca do uso de vismodegibe em pacientes diagnosticados com CBC (13). Em análise de custo-efetividade, estimou-se custo de £96.548 por QALY ganho ao assumir que há ganho em sobrevida e de £4.694.943 por QALY ganho na ausência de benefício em sobrevida global. O parecer final do comitê foi de que vismodegibe não pode ser recomendado devido à incerteza nas evidências e porque não é custo-efetivo.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: taxa de resposta de cerca de 40% (sendo 20% de resposta completa), com duração de cerca de 8 meses, às custas de efeitos adversos importantes em pelo menos 25% dos pacientes.

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

Conclusão

Tecnologia: VISMODEGIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Mesmo cientes de que cuidados paliativos são atualmente a única alternativa disponível a pacientes com diagnóstico de CBC avançado, inelegíveis para tratamento cirúrgico ou radioterápico, o presente parecer é desfavorável à indicação de vismodegibe por dois motivos principais. Primeiramente, não há evidência suficiente para tomada de decisão: inexistem estudos que comparam pacientes utilizando vismodegibe com pacientes manejados com cuidados paliativos apenas. Trata-se, portanto, de uma tecnologia com efeitos adversos relevantes, sem benefício clínico comprovado.

Além disso, países de alta renda, como o Canadá e Reino Unido, consideraram o custo do vismodegibe excessivo. Com isso, pode-se inferir que seu custo está além de um limiar de custo-efetividade razoável para um país de média renda, como o Brasil.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Martins R, Robinson JK, Brockstein BE. Systemic treatment of advanced cutaneous squamous and basal cell carcinomas. UpToDate Walth Mass UpToDate. 2020;

2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Síntese de Resultados e Comentários: Câncer de pele. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Basal Cell Skin Cancer. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
4. Jarkowski III A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane III JM, May KS, et al. Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): The Roswell Park experience and a review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(6):545–8.
5. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(10):743–54.
6. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, et al. Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell*. 1996;85(6):841–51.
7. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2171–9.
8. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):332.
9. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob J-J, Kunstfeld R, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):729–36.
10. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017;86:334–48.
11. Bhutani T, Abrouk M, Sima CS, Sadetsky N, Hou J, Caro I, et al. Risk of cutaneous squamous cell carcinoma after treatment of basal cell carcinoma with vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):713–8.
12. Pan Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: Vismodegib (Erivedge) for Advanced Basal Cell Carcinoma. 2014. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-erivedge-bcc-fn-rec.pdf>
13. National Institute for Health and Care Excellence. Vismodegib for treating basal cell carcinoma. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta489>

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de carcinoma basocelular de pele em região auricular com diagnóstico no ano 2000. Já apresentou várias recidivas, tendo sido tratado com cirurgias e radioterapia. No momento apresentando nova recidiva desde janeiro de 2021, com aumento progressivo da doença. Foi avaliado para realização de novo tratamento cirúrgico, porém foi considerado inelegível para este pela elevada morbidade associada. Nesse contexto, pleiteia o medicamento vismodegibe, na dose de 150 mg ao dia.

Cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. O carcinoma basocelular (CBC), diagnosticado no caso em tela, juntamente com o carcinoma de células escamosas compõem os subtipos mais frequentes de câncer de pele não melanoma (1). Conforme Instituto Nacional de Câncer (INCA), entre 2020 e 2022, ocorrerão 93.170 novos casos de câncer de pele não melanoma em mulheres no Brasil, correspondendo a um risco estimado de 86,66 casos novos a cada 100 mil mulheres (2). Em 2017, foram registrados 949 óbitos decorrentes de câncer de pele não melanoma em mulheres, o que corresponde ao risco de 0,92 óbitos em cada 100 mil mulheres. Ou seja, apesar de muito comuns, os cânceres de pele não melanoma raramente são fatais (1).

A maioria dos pacientes diagnosticados com CBC necessita apenas de procedimentos cirúrgicos simples e medicações quimioterápicas de uso tópico para tratamento curativo (1). Entretanto, para pacientes com CBC localmente avançado, como ocorrido no caso em tela, há possibilidade de tratamento com radioterapia. Para pacientes com recidiva local, já manejados com radioterapia, os protocolos internacionais recomendam o uso de medicamentos inibidores da via de sinalização da sonic hedgehog (3). Entre eles, vismodegibe e sonidegibe. Há pouca evidência na literatura com relação ao uso de quimioterapia sistêmica para tratamento de CBC (1,4).