

Nota Técnica 91321

Data de conclusão: 22/08/2022 15:02:23

Paciente

Idade: 58 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 91321

CID: C43.9 - Melanoma maligno de pele, não especificado

Diagnóstico: Melanoma maligno de pele, não especificado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e laudos de exames complementares

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: VEMURAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: vemurafenibe 240 mg, tomar 4 cp de 12 em 12 horas, uso contínuo, e cobimetinibe 20 mg, tomar 3 comprimidos ao dia por 21 dias consecutivos com 7 dias de intervalo, até progressão da doença ou intolerância ao tratamento.

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: VEMURAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicadas em 2014, há disponibilidade de quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [\(6\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O vemurafenibe é um inibidor seletivo da quinase oncogênica serina-treonina BRAF (9). A combinação deste com o cobimetinibe, um inibidor da proteína MEK (10), resulta em inibição da sinalização intracelular e diminuição da proliferação tumoral mais intensas do vemurafenibe em monoterapia, com consequente melhora na resposta terapêutica (8-10).

Os estudos que avaliam a eficácia e efetividade da associação de vemurafenibe e cobimetinibe limitam-se, muitas vezes, à comparação com 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 irresssecável, incluindo aquele pleiteado pelo autor, à dacarbazina, estimou-se Hazard Ratio para a sobrevida global em dois anos de 0,50 [IC95% 0,26 a 0,96] e, para sobrevida livre de doença, no mesmo período, de 0,22 [IC95% 0,11 a 0,48], a partir de evidência de nível moderado (11). Similarmente, uma segunda revisão sistemática com metanálise em rede, estimou um Hazard Ratio para a sobrevida global de 0,56 [IC95% 0,41 a 0,77] (12). 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 a 5,08] para eventos adversos graves, que requerem hospitalização, de graus 3 e 4 (12), uma segunda revisão, que aplica o mesmo método, aponta para um risco relativo de 1,49 [IC95% 0,85 a 2,61] (13). É necessário considerar que esta última inclui uma gama maior de eventos em sua análise, incluindo aqueles de graus 3, 4 e 5. Os eventos adversos mais comuns foram náusea, rash cutâneo, dor de cabeça, dispneia e aumento de enzimas hepáticas.

Em relatório publicado pela CONITEC (8), 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 irresssecável 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. Salienta-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.

Em consulta à tabela CMED em junho de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, não recomenda o uso da combinação de vemurafenibe e cobimetinibe para o tratamento do melanoma irresssecável ou metastático com mutação no gene BRAF, uma vez que a razão incremental de custo efetividade é superior a £ 100.000,00 por QALY (14).

A Revisão de Drogas Oncológicas Canadense (do inglês, Pan Canadian Oncology Drug Review - pCODR), pertencente à Agência Canadense de Drogas e Tecnologias e Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH), emitiu parecer acerca da utilização de vemurafenibe e cobimetinibe em pacientes diagnosticados com melanoma irresssecável ou metastático com mutação no gene BRAF, mostrando-se favorável ao reembolso da terapia apenas se o custo do tratamento for reduzido. A conclusão é fundamentada em evidências que demonstram aumento da sobrevida global e livre de doença com o uso da terapia combinada, em relação ao uso do vemurafenibe isoladamente (15).

O relatório que avalia o uso de imunoterapia e terapias-alvo no Brasil para o tratamento de situações como esta em tela, publicado em versão preliminar pela CONITEC em dezembro de 2019, assim como aqueles das agências internacionais, reconhece a superioridade do tratamento do vemurafenib com cobimetinibe, mas sustenta a recomendação de não incorporação das terapias no fato de que nenhuma delas se mostrou custo-efetiva. A razão incremental de custo-efetividade da tecnologia pleiteada comparada à dacarbazina foi de R\$ 462.375,63, valor que representa quase cinco vezes o limiar de custo-efetividade, que é estimado em três vezes o valor do PIB per capita brasileiro (aproximadamente R\$ 100.000,00). Ainda, o impacto orçamentário da sua incorporação foi estimado em, aproximadamente, R\$ 1,5 bilhões em um horizonte temporal de cinco anos (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: provável aumento de sobrevida livre de progressão e aumento de sobrevida global em relação ao tratamento com dacarbazina.

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

Conclusão

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência demonstrando que a combinação de vemurafenibe e cobimetinibe é eficaz quando comparada às alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com melanoma metastático avançado, como o caso da parte autora.

Entretanto, como principais justificativas para um parecer desfavorável, cabem considerações de custo e custo-efetividade. A análise econômica realizada pela CONITEC resultou em perfil de custo-efetividade desfavorável para a intervenção proposta, conclusão alinhada a avaliações de outras agências internacionais. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida

pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)

2. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Terapia-alvo \(vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe\) e imunoterapia \(ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe\) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. 2019. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\)](#)

3. [Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva \(INCA\). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. \[Internet\]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>](#)

4. [Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. \[Internet\]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>](#)

5. [Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. The oncologist. 2011;16\(1\):5.](#)

6. [Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. \[Internet\]. Brasília – DF; 2014. Disponível em: \[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\]\(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\)](#)

7. [National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines®\): Cutaneous Melanoma \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf\)](#)

8. [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. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\)](#)

9. [Produtos roche químicos e farmacêuticos S.A. Zelboraf. Bula do Profissional.\[citado em 28 de julho de 2020\]. Disponível em: <https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/z/zelboraf/Bula-Zelboraf-Profissional.pdf>.](#)

10. [Produtos roche químicos e farmacêuticos S.A. Cotellic. Bula do Profissional.\[citado em 28 de julho de 2020\]. Disponível em: \[https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/c/cotellic/Cotellic_Bula_Profissional.pdf\]\(https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/c/cotellic/Cotellic_Bula_Profissional.pdf\)](#)

11. [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](#)

12. [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.](#)

13. [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

14. 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]; [citado em 28 de julho de 2020]. Technology appraisal guidance No.: 414. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta414>

15. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Cobimetinib and Vemurafenib for the treatment of patients with unresectable or methastatic melanoma with BRAF V600 mutation (pCODR 10070) [Internet]; [citado em 28 de julho de 2020] Disponível em: <https://www.cadth.ca/cotellic-metastatic-melanoma-details>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de melanoma maligno de face, metastático em linfonodos, em estágio IIIC, BRAF mutado, em outubro de 2018. Foi submetido à ressecção cirúrgica e, mais tarde, apresentou recidiva. Evoluiu com progressão da doença, sendo internado com quadro de ascite associado ao aumento das linfonodomegalias e perda de capacidade funcional. Conforme laudo médico complementar, a parte autora participou de protocolo de pesquisa recebendo tratamento adjuvante à cirurgia com anti-BRAF por 12 meses, no ano de 2019, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Em 2021, após nova recidiva tumoral, foi indicada retomada do tratamento com vemurafenibe e cobimitinibe (anti-BRAF), tecnologias pleiteadas em processo. Enquanto aguarda, é notada progressão de doença em uso de paclitaxel e carboplatina.

Embora menos frequente, o melanoma maligno é a forma mais grave de câncer de pele (1). Em 2018, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele ocorreram no Brasil com, aproximadamente, 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (2). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (3). Em função do seu potencial de disseminação à distância (metástases), o melanoma é considerado o tipo mais agressivo de tumor de pele, com alta letalidade: entre homens, em 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em uma média de 16,01 anos de vida perdidos (4).

O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. Pacientes diagnosticados com metástases à distância possuem prognóstico mais reservado com menor sobrevida (1). De fato, apenas entre 10 e 25% deles estarão vivos em cinco anos, sendo a sobrevida global média de oito meses (5,6). A quimioterapia padrão, indicada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, dá-se mais comumente com dacarbazina e não altera a sobrevida global (6). Indica-se apenas com a finalidade de palição de sintomas e aumento do tempo para recorrência. Em diretriz internacional, uma das opções para tratamento é a imunoterapia (7).