Nota Técnica 94133

Data de conclusão: 06/09/2022 18:56:04

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 94133

CID: C44.0 - Neoplasia maligna da pele do lábio

Diagnóstico: Neoplasia maligna da pele do lábio

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo 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 150mg tomar 1 cp por VO diariamente

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: Há possibilidade de tratamentos cirúrgicos e de suporte exclusivo.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VISMODEGIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VISMODEGIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 (6). Tem seu início por meio da ativação de receptores de superfície celular, chamados de cell surface receptor smoothened homolog (SMO) (7). O vismodegibe age inibindo os receptores SMO e, com isso, inibindo essa via de sinalização.

Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo, publicado em 2012, Tang e colaboradores avaliaram a eficácia e segurança do vismodegibe no tratamento de CBC especificamente em pacientes com diagnóstico de síndrome de Gorlin-Goltz (8). Para isso, foram incluídos 42 pacientes diagnosticados de múltiplos CBC, não necessariamente em estágio avançado, e de síndrome de Gorlin-Goltz com idades entre 35 e 75 anos. Os participantes foram randomizados (2:1) em dois grupos: tratados com vismodegibe na dose de 150 mg ao dia (n=26) ou placebo (n=15). O desfecho principal foi a taxa de aparecimento de novos tumores. Depois de três meses de seguimento, verificou-se que o vismodegibe, quando comparado ao placebo, reduziu a incidência de novos CBC (2 versus 29 CBCs por ano; P<0,001). Ademais, não houve progressão tumoral na vigência do tratamento, considerando-se o seguimento médio de oito meses (de um a 15 meses). Em contrapartida, o vismodegibe foi mais frequentemente responsável por eventos adversos de forma que 54% dos participantes interromperam o tratamento por toxicidade inaceitável. Os eventos adversos mais frequentes foram perda de paladar, cãibras musculares, perda de cabelo e perda de peso. Ao término do estudo, 37 pacientes continuaram o tratamento com vismodegibe por até 36 meses (9). Apenas 17% dos pacientes toleraram os eventos adversos associados ao vismodegibe ao longo dos 36 meses. Após a interrupção do fármaco, os tumores CBC voltaram a crescer.

O novo crescimento dos CBC, mesmo na vigência do tratamento com vismodegibe, foi descrito em outro estudo (10). Trata-se de uma série de casos que incluiu 28 pacientes (dentre eles, cinco pacientes com diagnóstico de síndrome de Gorlin-Goltz) com um total de 230 CBCs avançados e não avançados. O crescimento dos CBCs ocorreu em 6 pacientes (21%), em média, 56 semanas depois do início do tratamento.

É digno de nota que, até o momento, a eficácia do vismodegibe no tratamento de pacientes com CBC avançado, sem a síndrome de Gorlin-Goltz, foi avaliada por estudos de baixa qualidade metodológica (4). 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 cirúrgicas prévias ou risco de sequelas importantes (11,12). Todos os pacientes incluídos apresentavam boa reserva funcional (ECOG 0-2). O total de 104 pacientes foram seguidos ao longo de 13 meses. Um terço dos pacientes com CBC metastático exibiu resposta ao tratamento (30%, IC95% 16,0 a 48,0) – ou seja, a massa tumoral reduziu de tamanho, porém nenhum deles obteve resposta completa. A duração média da resposta foi de 7,6 meses (IC95% 2,1 a 11,1). Durante o seguimento, aproximadamente metade dos pacientes interrompeu o tratamento, especialmente em decorrência de progressão da doença (18%) e 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%). Nessa linha, estudo longitudinal, novamente sem grupo controle, denominado STEVIE avaliou 1.215 pacientes diagnosticados com CBC localmente avançado ou metastático (12,13). 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 metastática, de 37% (5% completa, 32% parcial). A sobrevida média livre de progressão, para pacientes com doença metastática, foi de 13 meses. Um terço dos casos (31%) apresentou efeitos adversos, associados ao tratamento, que acarretaram a interrupção dele. Os mais comuns foram espasmos musculares (7%), alteração do paladar (5%), perda de peso (4%), perda de cabelo (3%), diminuição do apetite (3%) e astenia (3%). Efeitos adversos graves ocorreram em 24% dos pacientes.
O vismodegibe é produzido pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sob o nome comercial Erivedge® na forma farmacêutica de comprimidos de 150 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA no momento de criação desta nota e considerando a prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.
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 CBC (14). 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 (11), comparando uso de vismodegibe com cuidados paliativos, calculou-se razão custo-efetividade incremental (RCEI) de $147.860,0 a $656.314,0 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho.
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 (15). Em análise de custo-efetividade, estimou-se custo de £96.548 por QALY ao assumir que há ganho em sobrevida e de £4.694.943 por QALY na ausência de benefício em sobrevida global.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diminuição da incidência de CBC em um primeiro momento e interrupção do crescimento tumoral com tempo de duração da ação indeterminado.

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

Conclusão

Tecnologia: VISMODEGIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências para o uso de vismodegibe, especificamente para pacientes com CBC associado à síndrome de Gorlin-Goltz, como o caso em tela, são de reduzida qualidade metodológica sugerindo que, por curto período de tempo, o medicamento é capaz de interromper o crescimento tumoral, atrasando o surgimento de novas lesões, quando comparado ao placebo às custas de importantes eventos adversos. Não há, contudo, descrição de impacto em desfechos clinicamente relevantes, como sobrevida global ou qualidade de vida. Por sua vez, 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, não há evidência suficiente para tomada de decisão uma vez que inexistem estudos que comparam pacientes utilizando vismodegibe com pacientes manejados com

cuidados paliativos apenas. Trata-se, portanto, de uma medicação com efeitos adversos relevantes, sem benefício clínico comprovado.
Por fim, países de alta renda, como o Canadá e Reino Unido, consideraram o custo do vismodegibe excessivo em casos mais brandos, sem diagnóstico concomitante de Síndrome de Gorlin-Goltz. 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. Benjamin Barankin, Gary Goldenberg. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/nevoid-basal-cell-carcinoma-syndrome-gorlin-syndrome?search=Gorlin-Goltz&source=search_result&selectedTitle=2~12&usage_type=default&display_rank=2#H33
2. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. N Engl J Med. 1960;262(18):908–12.
3. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, Bhaskar SS, O'Sullivan J, Anderson B, et al. Germline mutations in SUFU cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations. J Clin Oncol. 2014;4155–61.
4. Martins R, Robinson JK, Brockstein BE. Systemic treatment of advanced cutaneous squamous and basal cell carcinomas. UpToDate Walth Mass UpToDate. 2020;
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Basal Cell Skin Cancer. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
6. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. Nat Rev Cancer. 2008;8(10):743–54.
7. 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.
8. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. N Engl J Med. 2012;366(23):2180–8.
9. Tang JY, Ally MS, Chanana AM, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Lindgren JA, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(12):1720–31.
10. Chang ALS, Oro AE. Initial assessment of tumor regrowth after vismodegib in advanced basal cell carcinoma. Arch Dermatol. 2012;148(11):1324–5.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Pan Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: Vismodegib (Erivedge) for Advanced Basal Cell Carcinoma [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-erivedge-bcc-fn-rec.pdf

15. National Institute for Health and Care Excellence. Vismodegib for treating basal cell carcinoma [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta489

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 (Evento 1 - LAUDO8) descrevendo ser portadora de síndrome de Gorlin-Goltz, que está associada a uma predisposição para neoplasias malignas de pele. Devido a isso, já necessitou de mais 100 abordagens cirúrgicas. Nessa situação pleiteia o tratamento com vismodegibe para prevenir o surgimento de novas lesões.
A síndrome de Gorlin-Goltz, também chamada de síndrome do carcinoma basocelular nevóide, é uma doença genética rara: acomete entre 1 a cada 31.000 - 164.000 pessoas (1). Embora tenha sido primeiramente descrita em 1894, as suas manifestações clínicas foram detalhadas mais claramente, em 1960, por Gorlin e Goltz (2). Em geral, os pacientes acometidos pela síndrome de Gorlin-Goltz apresentam anomalias de desenvolvimento, carcinomas basocelulares (CBC) e ceratocistos da mandíbula em uma idade precoce. Ademais, possuem risco aumentado de meduloblastoma na primeira infância (3). Não foram encontrados estudos indicando prognóstico de portadores da síndrome de Gorlin-Goltz.
Os cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. O CBC, diagnosticado no caso em tela, juntamente com o carcinoma de células escamosas compõem os subtipos mais frequentes de câncer de pele não melanoma. A maioria dos pacientes diagnosticados com CBC necessita apenas de procedimentos cirúrgicos simples e fármacos quimioterápicos de uso tópico ou dermatológico para tratamento curativo (4). Entretanto, para pacientes diagnosticados com CBC avançado localmente pode ser necessária quimioterapia sistêmica. Protocolos internacionais recomendam o uso de medicamentos inibidores da via de sinalização da sonic hedgehog (5). Entre eles, vismodegibe e sonidegibe.
Em função do grande número de tumores CBC que acometem pacientes com diagnóstico de síndrome de Gorlin-Goltz, o tratamento torna-se complexo (1). Estão disponíveis as mesmas estratégias terapêuticas utilizadas para pacientes sem diagnóstico de síndrome de Gorlin-Goltz; contudo, a excisão das lesões possui eficácia limitada devido ao grande número de tumores e ao seu crescimento rápido. Em acréscimo, a radioterapia é contra-indicada por risco de aumentar o número de CBC. Os medicamentos inibidores da via de sinalização da sonic hedgehog são recomendados para o tratamento quimioterápico paliativo de CBC em estágio avançado ou metastático.