



## 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. Marcelo Alexandre do V. Thomaz

**PROCESSO Nº.:** 50009876620208130145

**SECRETARIA:** 2ª vara de Fazenda Municipal

**COMARCA:** Juiz de Fora

#### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** H.A.F.

**IDADE:** não informada

**PEDIDO DA AÇÃO:** Vemurafenibe 240 mg + Cobimetinibe 20 mg

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C 43

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção de terapêutica paliativa para o tratamento de melanoma cutâneo metastático, estágio IV

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 47470

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2020.0001738

#### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1 - O medicamento requerido pelo autor é utilizado para a doença que o acomete? **R.: Sim, como opção terapêutica paliativa. Não há terapêutica eficaz, capaz de alterar o prognóstico, de propiciar cura. Melanoma é o câncer que causa mais de 90% das mortes por câncer de pele, devido ao seu grande potencial metastático.**

2 - Existe relato que o referido medicamento é eficaz? **R.: Não há terapêutica eficaz, com possibilidade de mudança de prognóstico / cura para o estadiamento apresentado pelo paciente. Trata-se de terapêutica paliativa, em que o benefício líquido deve ser rigorosamente avaliado.**

3 - Existe outro medicamento fornecido pelo SUS que seja eficaz no tratamento? **R.: Não. Não há terapêutica eficaz, com possibilidade de mudança de prognóstico / cura.**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

---

4 - Existe medicamento não fornecido pelo SUS com custo menor e que tem o mesmo efeito para o tratamento da doença do autor? **R.: Não.**

### **III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:**

Conforme a documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma cutâneo com mutação V600E de BRAF, estadiamento IV (metástases cerebrais e adrenais). Consta que o paciente foi submetido a radioterapia holocraniana em novembro/2019 e uso de quimioterapia paliativa com Dacarbazina no período de 20/11/2019 a 02/01/2020, evoluindo com progressão da metástase cerebral e adrenais.

Consta que atualmente o paciente encontra-se em estágio geral regular e em uso de corticoides em altas doses. Devido à presença da mutação V600E de BRAF, foi prescrito o uso de Vemurafenibe 240 mg - 04 comprimidos duas vezes ao dia + Cobimetinibe 20 mg - 03 comprimidos/dia por 03 meses, com possibilidade de prorrogação conforme evolução/resposta em reavaliações previstas a cada período de 90 dias.

*“O estadiamento é o principal fator prognóstico do melanoma que dependerá da profundidade da invasão da lesão primária, do comprometimento de linfonodos e da presença de metástase à distância. As metástases sistêmicas produzem um prognóstico mais reservado e menor sobrevida para os pacientes, sendo o número e quais sítios acometidos pelas metástases os fatores prognósticos mais importantes.*

*O tratamento do melanoma irressecável e metastático tem como objetivo principal aumentar a sobrevida dos pacientes, considerando o balanço entre o controle de sintomas da doença e a ocorrência de eventos adversos da terapia e o conseqüente impacto na qualidade de vida. Nos últimos anos, considerando o limitado benefício clínico proporcionado pela quimioterapia com Dacarbazina, medicamentos com diferentes mecanismos de ação têm sido pesquisados e utilizados, como as terapias-alvo (inibidores de BRAF e inibidores da MEK) e as imunoterapias anti-CTLA-4 e anti-PD-1”<sup>1</sup>.*



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

Até cerca de 10 anos atrás, a terapêutica citotóxica, particularmente a Dacarbazina, era o tratamento utilizado para o melanoma avançado (irressecável e/ou metastático), com uma taxa de resposta baixa, na ordem dos 10%. Com o avanço na compreensão do perfil molecular das células tumorais, surgiram os novos tratamentos (terapia alvo e imunoterapia), que melhoraram a terapêutica do melanoma avançado, em relação aos tratamentos anteriormente existentes.

Quando comparadas ao tratamento padrão com Dacarbazina, as terapias alvo e imunoterapia demonstraram superioridade estatisticamente significativa, tanto no desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) quanto em sobrevida global (SG), exceto Dabrafenibe isolado.

Terapia-alvo no melanoma: a utilização dos medicamentos inibidores BRAF em monoterapia ou em associação com inibidores MEK são terapêuticas atualmente preconizadas para o tratamento de doentes com melanoma BRAF-mutado. Inibidores BRAF são medicamentos que têm como alvo as células de melanoma com a proteína BRAF. As mutações no proto-oncogene B-Raf produzem uma ativação da proteína quinase serina-treonina BRAF, resultando em proliferação celular não dependente de fatores de crescimento. A terapia-alvo atua bloqueando essa via de sinalização e, conseqüentemente, inibindo o crescimento tumoral, e é indicada, portanto, para aqueles pacientes que apresentam a mutação BRAF.

**Vemurafenibe** (medicamento inibidor seletivo da quinase oncogênica serina-treonina BRAF), pode ser utilizado de forma isolada ou combinada. Atualmente a combinação deste medicamento com inibidores da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MEK), tem sido o tratamento preferencialmente indicado para pacientes com melanoma que não pode ser removido cirurgicamente ou melanoma metastático que possui mutação BRAF V600E ou V600K.



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

---

Hemifumarato de **Cobimetinibe** (medicamento inibidor seletivo das quinases tirosina-treonina MEK1 e MEK2), a combinação dos medicamentos Vemurafenibe em associação ao inibidor – Cobimetinibe), tem como alvos celulares, simultaneamente, as proteínas BRAF mutadas e as proteínas MEK, resultando em uma inibição da sinalização intracelular e diminuição da proliferação tumoral mais intensas, com esperada melhor resposta terapêutica.

A taxa de sobrevida global (SG) para as novas terapias em comparação com a Dacarbazina nos períodos de um a cinco anos foi avaliada em ensaios clínicos randomizados. A taxa de SG encontrada no estudo clínico randomizado realizado (COBRIM) para a terapia-alvo combinada (Vemurafenibe + Cobimetinibe), foi de 74,5 % no primeiro ano e foi de 48,3% no segundo ano.

Nos estudos realizados, a sobrevida mediana dos pacientes em uso de Dacarbazina foi de aproximadamente 11 meses, e nos pacientes em uso de terapia-alvo isolada foi de 17 meses, terapia-alvo combinada foi de 24 meses. Em relação à Dacarbazina, as terapias-alvo e as imunoterapias foram capazes de aumentar a sobrevida mediana dos pacientes, em aproximadamente, 1,5 a 2 vezes (terapia-alvo isolada e combinada, respectivamente). As terapias combinadas produziram maior benefício em relação às terapias isoladas dentro das respectivas classes, terapia-alvo e imunoterapia.

Considerando as terapias-alvo, a redução do risco de progressão da doença foi de 78% (aproximadamente 70% no pior cenário) com o uso dos esquemas combinados, enquanto entre 60-70% (entre 54-59% no pior cenário) com o uso dos esquemas isolados. Considerando as terapias-alvo, a redução o risco de morte foi de 20% (3% no pior cenário) com o uso de Vemurafenibe e a associação de um inibidor MEK ao anti-BRAF produziu



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

---

maior benefício em sobrevida, com redução do risco de morte em 44% (23% no pior cenário) com o uso de Vemurafenibe/Cobimetinibe.

Embora a utilização dos inibidores tenha demonstrado ser eficaz, não é isenta de risco de eventos adversos (perfil de toxicidade alto - moderado a grave), e a duração da resposta é limitada, dada a ocorrência de resistência adquirida a estes fármacos. A resistência à terapêutica combinada BRAF e MEK é ainda tida como um problema.

Existe ainda a necessidade de se reconhecerem marcadores que permitam identificar doentes com mutação BRAFV600 que beneficiem de inibidores BRAF/MEK como terapêutica de primeira linha versus aqueles que se beneficiem de iniciar imunoterapia.

A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) estabeleceu algumas recomendações entre as terapias combinadas e isoladas para o tratamento do melanoma avançado irressecável ou metastático.

A única combinação não recomendada foi do Vemurafenibe com Cobimetinibe para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático em adultos com uma mutação BRAF V600. O comitê avaliador observou por meio dos dados de pesquisa clínica que os pacientes com melanoma avançado com mutação positiva para BRAF V600 tiveram mais vantagens com o benefício a longo prazo da imunoterapia ao invés da terapia alvo.

A NICE recomenda o tratamento do melanoma irressecável ou metastático positivo para mutação BRAF V600 com Vemurafenibe ou Dabrafenibe tão somente sob a condição de o fabricante fornecer o medicamento com o desconto acordado junto ao projeto Patient Access Schemes, o qual visa garantir aos pacientes o acesso a medicamentos de alto custo, não considerados custo-efetivos pelos contribuintes do sistema público.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), condicionou recomendações dos medicamentos para o tratamento de primeira



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

linha do melanoma avançado (não ressecável e metastático), à viabilidade de adoção conforme o impacto orçamentário e a melhoria da relação custo efetividade para um nível aceitável em cada jurisdição do Canadá, de acordo com uma combinação do preço ou uma estruturação do custo.

A agência *Scottish Medicines Consortium* avaliou os medicamentos para o tratamento do melanoma avançado e a recomendação sobre a incorporação no sistema de saúde escocês, não recomendou a combinação Vemurafenibe/Cobimetinibe.

Atualmente na rede pública – SUS, a quimioterapia com Dacarbazina é a terapia padrão disponível e recomendada como primeira linha de tratamento em pacientes com melanoma avançado não-cirúrgico e metastático no SUS, conforme os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados em 2014, alternativa está já utilizada pelo paciente.

Estudo que avaliou a razão de custo utilidade incremental (RCUI) de esquemas de terapias-alvo isoladas e combinadas em comparação à Dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático com mutação no gene BRAF V600. Verificou que a incorporação das terapias-alvo no SUS produziria um gasto adicional de pelo menos 19 vezes o PIB per capita nacional para aumentar em um ano a sobrevida ajustada por qualidade de cada paciente com melanoma avançado/metastático BRAF-mutante.

Conforme relação de preços máximos de medicamentos por princípio ativo da ANVISA, atualizada em 16/04/2020, o preço do Vemurafenibe 240 mg/56 comp. é de R\$ 11.119,10, no caso foram prescritos 8 comprimidos/dia totalizando 240 a 248 comprimidos/mês. O preço do Cobimetinibe 20 mg/63 comp. é R\$ 23.150,78, foram prescritos 03 comprimidos/dia, totalizando 90 a 93 comprimidos/mês.

O elevado custo das novas terapias oncológicas exige uma rigorosa e criteriosa indicação, observando a relação custo/benefício. No **caso**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

**concreto** não foi informado o status funcional atual do paciente segundo a escala ECOG/Zubrod. Foi informado que o paciente apresenta-se atualmente em estágio geral regular, com progressão das metástases cerebral e adrenais. Condição essa desfavorável para a indicação, tendo em vista que os medicamentos possuem risco de eventos adversos que não podem ser desconsiderados, e que trata-se de terapêutica paliativa, cuja finalidade é retardar a progressão da doença na busca de uma sobrevida livre de progressão e sobrevida geral maior, porém, condicionadas a um estado clínico geral favorável preservado, que justifique, ainda que parcialmente, o emprego de terapia paliativa de alto custo. A terapia alvo pleiteada não tem potencial de reverter um estágio geral regular avançado, já comprometido.

### **IV - REFERÊNCIAS:**

- 1) Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. CONITEC, Relatório de Recomendação, dezembro/2019.
- 2) Terapia-alvo *versus* dacarbazina no tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático: análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde, 2018-2020. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 28(2):e 2018325, 2019.*
- 3) Update on BRAF and MEK inhibition for treatment of melanoma in metastatic, unresectable, and adjuvant settings. Kristy Kummerow Broman, Lesly A Dossett, James Sun, Zeynep Eroglu & Jonathan S Zager. Pages 381-392 | Received 12 Jan 2019, Accepted 10 Apr 2019, Accepted author version posted online: 12 Apr 2019, Published online: 24 Apr 2019.
- 4) Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED, Secretaria Executiva. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. ANVISA. Publicada em 09/04/2020, atualizada em 16/04/2020.

**V – DATA:**                      28/04/2020                                      NATJUS – TJMG