



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”¹.



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