



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. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50096787820208130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: L.F.L.

IDADE: 71 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Zelboraf® (Vemurafenibe 240 mg)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 43

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

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 63452

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001911

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações técnicas sobre o medicamento VEMURAFENIB (ZELBORAF) na dosagem de 240mg para tratamento de portador de MELANOMA OCULTO COM METÁSTASES em SNC, EC IV (CID - C 43).

III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma oculto avançado (estadiamento IV) estabelecido em 2019, com metástases em sistema nervoso central (SNC). Consta que o paciente foi submetido a tratamento neurocirúrgico e radiocirúrgico da metástase em junho/2019, que apresentou recidiva da doença em SNC, sendo novamente submetido a radiocirurgia em outubro de 2019.

Há informação de que o paciente fez uso de Nivolumabe de novembro/2019 a maio/2020, quando foi constatada progressão da doença em SNC. Pesquisa de BRAF mostrou mutação V600K, sendo então prescrito o uso de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

vemurafenibe 240 mg (total de 960 mg 12/12 horas) por três semanas / folga de 01 semana. Não foi informado o status funcional do paciente em tela.

“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 consequente 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.

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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

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.

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. 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

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

O BRIM-3 trial foi o estudo responsável pela aprovação do vemurafenibe para pacientes com melanoma metastático e BRAF mutado. Foram randomizados 675 pacientes com melanoma irresssecável (estádio IIIC/IV), com mutação no BRAF. Os pacientes foram randomizados em dois braços: o primeiro recebeu vemurafenibe, 960 mg VO, 2x/dia; e o braço controle recebeu dacarbazina, 1.000 mg/m² IV, a cada 3 semanas. Os dados referentes à sobrevida global e à sobrevida livre de progressão foram os desfechos primários.

Sobrevida Global: 13,6 (vemurafenibe) versus 9,7 meses (dacarbazina), HR=0,70 (IC de 95%: 0,57-0,87; p=0,0008); pacientes com mutação no BRAFV600K: 14,5 (vemurafenibe) versus 7,6 meses (dacarbazina), HR=0,43 (IC de 95%: 0,21-0,90; p=0,024).

Embora a utilização dos inibidores tenha demonstrado maior eficácia em relação a Dacarbazina, 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. Em relação à toxicidade, o vemurafenibe foi associado a maiores taxas de artralgia, fadiga, fotossensibilidade, carcinoma de células escamosas na pele e queratoacantoma.

Existe ainda a necessidade de se reconhecerem marcadores que permitam identificar doentes com mutação BRAF V600 que beneficiem de inibidores BRAF/MEK como terapêutica de primeira linha versus aqueles que se beneficiem de iniciar imunoterapia.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

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 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 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

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, publicada em 01/07/2020, o preço do Vemurafenibe 240 mg / 56 comp. é de R\$ 11.478,24, no caso foram prescritos 8 comprimidos/dia totalizando 240 a 248 comprimidos/mês.

O elevado custo das novas terapias oncológicas exige uma **rigorosa e criteriosa indicação**, observando a relação custo/benefício. No **caso concreto** não foi informado o status funcional atual do paciente segundo a escala ECOG/Zubrod. Informação essencial para a avaliação da pertinência da indicação, considerando tratar-se de terapia paliativa de alto custo.

Foi informado que o paciente apresentou progressão das metástases cerebrais. O medicamento requerido não é isento de risco de eventos adversos, a finalidade da terapêutica 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. A terapia alvo pleiteada não tem potencial de reverter o estágio avançado, já comprometido, no qual o paciente se encontra.

IV - REFERÊNCIAS:

- 1) Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo.
- 2) 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.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

-
- 3) 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.*
- 4) 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.
- 5) Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED, Secretaria-Executiva. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. ANVISA. Publicada em 01/07/2020.

V - DATA:

21/07/2020

NATJUS - TJMG