

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Carlos José Cordeiro

PROCESSO Nº.: 50390714620228130702

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Uberlândia

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: MADC

IDADE: 73 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 44

PEDIDO DA AÇÃO: Erivedge® (Vismodegibe 150 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapia alvo adjuvante para doença localmente avançada

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 56783

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003423

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) Há comprovação da eficácia do medicamento cuja liberação é pretendida, à luz das ciências da saúde, baseada em evidências científicas e plano terapêutico? **R.: A terapia alvo com o uso de inibidores da via sonic hedgehog, como o vismodegibe (Erivedge®) e sonidegibe (Odomzo®), tem sido utilizada. No entanto, as evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança do vismodegibe para tratamento do carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) em pacientes que não sejam candidatos à cirurgia ou radioterapia são baseadas em estudos de baixo nível de evidência.**

Não há estudos comparativos, randomizados ou não, avaliando a efetividade e segurança do vismodegibe para esta indicação. A ausência de estudos comparativos se associa a alto nível de incerteza em relação aos resultados de eficácia e de segurança do medicamento.

O prognóstico a longo prazo permanece desconhecido e estudos prospectivos adicionais são necessários.

2) Existem recomendações pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), ou, ainda, de um órgão de avaliação de tecnologias em saúde que tenha renome internacional, de utilização do fármaco respectivo? **R.: A tecnologia (vismodegibe) não foi submetida à avaliação da CONITEC.**

A conclusão da análise do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Reino Unido, avaliação TA 489 é de que o vismodegibe não é recomendado dentro de sua autorização de comercialização para o tratamento de carcinoma basocelular metastático sintomático, ou carcinoma basocelular localmente avançado que seja inapropriado para cirurgia ou radioterapia, em adultos.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta489>

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Canadá, apesar de considerar o vismodegibe como uma opção viável para pacientes com doença avançada em que não há opção de terapêutica cirúrgica ou radioterápica, não recomenda a sua incorporação / reembolso.

Até o momento, o uso do vismodegibe para a finalidade terapêutica requerida, não é recomendado pelas principais agências de tecnologia, devido à incerteza nas evidências e o padrão de custo efetividade não justificável.

3) A terapêutica recomendada ao paciente representado atende às diretrizes de utilização definidas pela ANS? **R.: Prejudicado. O uso do vismodegibe para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia ou radioterapia, não está contemplado entre as diretrizes da ANS. A recomendação técnica preliminar na ANS Ciclo 2019-2020, foi pela não incorporação do vismodegibe para a finalidade terapêutica requerida.**

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com

diagnóstico de carcinoma basocelular (CBC) na região da orelha direita estabelecido em 1994, quando foi inicialmente submetido à exereses da lesão e a radioterapia. Paciente evoluiu em 2001 com recidiva local, sendo na ocasião submetido à radioterapia. No ano de 2005, apresentou nova recidiva e foi submetido a ressecção da orelha direita.

Consta que atualmente o paciente encontra-se com piora dos sintomas clínicos, com extensa lesão recidivada comprometendo região parietal e de orelha direita, com aumento gradativo da lesão e da infiltração tumoral, com achado de biópsia revelando tumor em atividade, sem possibilidade de ressecção cirúrgica ou tratamento radioterápico. Foi no momento indicado tratamento adjuvante com o uso de vismodegibe 150 mg/dia, com finalidade de controle da doença e ganho de sobrevida. Não foi informado o status funcional atual do paciente.

O câncer de pele é a neoplasia maligna mais frequente, e vem apresentando aumento de incidência em todo o mundo. O câncer de pele divide-se em dois tipos: melanomas e não melanomas, entre os não melanomas, o carcinoma basocelular (CBC) é o tipo mais comum e é o que possui a mais baixa mortalidade, uma vez que possui crescimento lento e baixo potencial de metastatização. Porém, alto potencial de invasão local, sua morbidade se relaciona com a invasão tecidual.

Os cânceres de pele não melanoma têm múltiplos fatores de risco. A oncogênese do CBC resulta da combinação entre a predisposição genética individual e a exposição a fatores ambientais específicos. O principal fator envolvido na gênese do CBC é a exposição ao sol (radiação ultravioleta), e em menor frequência outros fatores. Há relação direta entre a exposição e o risco de desenvolver o câncer. Tanto a exposição ao sol acumulada ao longo da vida, quanto os episódios ocasionais de exposição intensa, contribuem para provocar os danos que podem resultar em carcinoma basocelular.

A origem celular do CBC não está ainda bem definida mas acredita-se que tenha origem em células pluripotentes da camada basal da epiderme interfolicular ou células estaminais do folículo piloso. Os tumores surgem com

maior frequência nas áreas foto expostas do corpo, especialmente na face, nas orelhas, no pescoço, no couro cabeludo, nos ombros e no dorso. Em raras ocasiões, desenvolvem-se em áreas não foto expostas.

Alguns subtipos de CBC são mais agressivos do que outros, podendo infiltrar tecidos adjacentes, inclusive cartilagem e osso, causando destruição e desfiguração consideráveis. Quando a cirurgia e/ou a radioterapia não são exequíveis, quer pela impossibilidade de controle tumoral, quer por condicionarem morbidade inaceitável, o carcinoma basocelular é classificado como “carcinoma basocelular avançado”. O carcinoma basocelular avançado constitui um subgrupo particular de carcinoma basocelular, constituído por duas categorias: tumores localmente avançados e doença metastática. A doença localmente avançada é definida por aqueles que têm doença local primária ou recorrente que não é passível de cirurgia ou radioterapia.

O tratamento oncológico deve ser sempre individualizado. Os CBC em estágios iniciais são facilmente tratáveis, com índices de cura próximos de 100%. Existem diversas modalidades terapêuticas eficazes para o tratamento do CBC. A escolha da(s) modalidade(s) terapêutica(s) deve considerar entre outros fatores, o tipo histológico, o tamanho, a profundidade de penetração do tumor, a localização da lesão, a idade do paciente e suas condições gerais de saúde, a expectativa de vida, se é um tumor primário ou recidivado, e a disponibilidade da terapia proposta (considerando a relação custo-benefício).

Como formas de tratamento existentes têm-se: curetagem, eletrocoagulação, cirurgia convencional, agentes tópicos ou intralesionais, radioterapia, cirurgia micrografia de Mohs, crioterapia, terapia fotodinâmica e terapias sistêmicas. A abordagem terapêutica depende do estágio, do padrão clínico-patológico da lesão, e das condições clínicas do paciente.

O tratamento cirúrgico, de forma geral, é o tratamento de escolha para atingir os objetivos no tratamento do CBC (remoção total do tumor com a maior preservação funcional e cosmética). Visa a remoção completa do tumor com margens livres de comprometimento neoplásico evitando recidivas, sempre que possível. O tratamento não cirúrgico do CBC é ainda alvo de

muitos estudos.

O tratamento radioterápico pode ser utilizado isoladamente ou associado a outra terapia. O tratamento pode se concentrar em lesão individual, numa pequena área do corpo ou linfonodos regionais. A radioterapia pode ser usada antes, durante ou depois do tratamento cirúrgico, com a finalidade de tratar ou retardar o crescimento do tumor, especialmente, se as margens cirúrgicas são positivas (contêm células cancerígenas).

A terapia sistêmica atinge todo o corpo, pode ser feita através de quimioterapia, hormonioterapia, terapia alvo e imunoterapia, na tentativa de retardar a progressão e a recorrência do tumor. Grandes lesões do CBC são desafios terapêuticos, e tratamento tópico adicional efetivo tem sido buscado.

A via de sinalização Hedgehog foi descrita pela primeira vez em 1980. Ativação aberrante da via de sinalização celular Hedgehog está envolvida em diversos tipos de câncer. Existem três mecanismos responsáveis pela ativação: mutação genética, ativação autócrina e ativação parácrina. O primeiro mecanismo é o envolvido na patogênese do carcinoma basocelular.

O **vismodegibe** é um inibidor da via de sinalização sonic hedgehog (HHI). A via de transdução do sinal de Hedgehog desempenha um papel importante na proliferação e sobrevivência celular, através da regulação da expressão gênica. A sinalização da via hedgehog através da proteína transmembrana *Smoothed* (SMO) leva à ativação e à localização nuclear dos fatores de transcrição do oncogene associado ao glioma (GLI) e à indução dos genes Hedgehog alvo. Muitos destes genes estão envolvidos na proliferação, sobrevivência e diferenciação. O vismodegibe liga-se e inibe a proteína SMO, bloqueando assim a transdução do sinal da via hedgehog.

A eficácia e a segurança do uso do vismodegibe em pacientes com CBC metastático (CBCm) ou localmente avançado (CBCla) foram avaliadas através de três estudos de baixa qualidade metodológica: estudos ERIVANCE e STEVIE, e um estudo de acesso expandido (EAS - Chang et al, 2014). Não foram identificados estudos comparativos. O vismodegibe não foi comparado com nenhum outro tratamento. Uma outra limitação importante

das terapias de inibição (HHI), é que o CBC avançado pode desenvolver resistência, o que limita a duração da resposta.

Vismodegibe tem um perfil de tolerabilidade aceitável com previsível e gerenciável toxicidades. Efeitos adversos graves ocorreram em 34,6% dos participantes do estudo ERIVANCE, sendo 8,7% dos casos considerados como decorrentes do tratamento com vismodegibe. No estudo STEVIE, eventos adversos graves ocorreram em 23,8% dos participantes. Mortes atribuídas aos eventos adversos ocorreram em 3,8% dos participantes. No estudo EAS os eventos adversos ocorreram em 97,5% dos participantes, a incidência de eventos adversos graves foi de 15,1%, a incidência de eventos adversos associados à interrupção de tratamento foi de 5,9% e a incidência de mortes associadas a eventos adversos de 2,5%. No estudo STEVIE, eventos adversos de qualquer gravidade ocorreram em 98% dos participantes. Os efeitos adversos mais comuns do medicamento foram: espasmos musculares, alopecia, perda do paladar, perda de peso, diminuição do apetite, fadiga, náuseas e diarreia.

Quase todos os pacientes tratados com vismodegibe experimentaram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento. Os eventos adversos associados ao vismodegibe frequentemente levaram à interrupção do tratamento.

O vismodegibe representa uma alternativa na linha de cuidado de pacientes com CBC avançado (metastático ou localmente avançado) que não são candidatos à cirurgia e nem à radioterapia, juntamente ao tratamento de suporte. No entanto, a eficácia do vismodegibe no tratamento de pacientes com CBC avançado foi avaliada por estudos de baixa qualidade metodológica, existindo informação limitada sobre o crescimento do CBC após a descontinuação do tratamento com vismodegibe. O prognóstico a longo prazo permanece desconhecido e estudos prospectivos adicionais são necessários. Persistem incertezas quanto a eficácia e segurança da medicação.

O medicamento vismodegibe possui registro ativo na ANVISA, e possui

indicação de bula para o tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de carcinoma basocelular avançado metastático sintomático, ou carcinoma basocelular localmente avançado considerado inadequado para cirurgia ou radioterapia. A dose diária recomendada de vismodegibe é de 150 mg / dia por via oral, até progressão da doença, toxicidade inaceitável e/ou o paciente não consiga mais tolerar os efeitos colaterais. Preço atual de fábrica do vismodegibe 150 mg, caixa com 28 cápsulas é de R\$ 28.769,66 e preço máximo ao consumidor é de R\$ 38.330,06.⁽⁶⁾

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

Não existem estudos prospectivos de fase III ou protocolos definidos de tratamento neoadjuvante e adjuvante para o CBC avançado, não associado a síndrome de Gorlin-Goltz. Outros inibidores da via Hedgehog (HHI), além do vismodegibe, estão sendo testados em pacientes com CBC avançado, para avaliar se eles podem fornecer taxas mais altas de resposta, respostas mais duráveis, respostas em CBC menos avançado, ou respostas em CBC resistentes ao vismodegibe.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Basal Cell Skin Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 2.2022 — March 24, 2022.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
- 2) Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. Eur J Cancer 2017; 86:334
- 3) Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. J Am Acad Dermatol 2014; 70:60
- 4) Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, et al. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2016; 75:113.

- 5) Xavier, M. Martins. Vismodegib no tratamento do carcinoma basocelular avançado. Artigo de Revisão. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Março de 2017. <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/81823/1/tese%20Marta%20Xavier%20COMPLETA.pdf>
- 6) Lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo, publicada em 07/02/2023.
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
- 7) Vismodegib for treating basal cell carcinoma. Technology appraisal guidance Published: 22 November 2017. NICE.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta489/resources/vismodegib-for-treating-basal-cell-carcinoma-pdf-82605034887109>
- 8) Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report Vismodegib (Erivedge) for Advanced Basal Cell Carcinoma January 10, 2014.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-erivedge-bcc-fn-cgr.pdf>
- 9) Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Ciclo 2019/2020. ANS. Incorporação de Vismodegibe para carcinoma basocelular avançado.
https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re_243_vismodegibe_ca_pele.pdf
- 10) Artigo de Revisão. Comparação entre o guideline 2021 e 2019 do Carcinoma Basocelular. BWS Journal. 2022 Janeiro; v.5, e220100290: 1-11. Trabalho submetido: 20/01/22. Publicação aprovada: 26/01/22. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.
- 11) Protocolos de Oncologia do Serviço de Saúde do Exército Brasileiro. 2018.
<https://bdex.eb.mil.br/jspui/bitstream/123456789/10200/1/PROTOCOLOS-DE-ONCOLOGIA-Sv-Sau-EB.pdf>

V – DATA:

01/03/2023

NATJUS – TJMG