

Data: 12/12/2017

NT 58 –/2017

Solicitante: Juiz de Direito Carlos José Cordeiro da 2ª Vara Cível Comarca de Uberlândia

Processo: 5027568-04.2017.8.13.0702

|              |   |
|--------------|---|
| Medicamento  | X |
| Material     |   |
| Procedimento |   |
| Cobertura    |   |

Ré: Unimed Uberlândia Coop. Regional Trabalho Medico Ltda.

## Cobimetinibe para melanoma metastático

---

### Sumário

|   |   |
|---|---|
| 1. Demanda .....                            | 2 |
| 2. Contexto .....                           | 2 |
| 3. Relatório Médico .....                   | 3 |
| 4. Pergunta estruturada .....               | 4 |
| 5. Descrição da tecnologia solicitada ..... | 4 |
| 6. Revisão da literatura.....               | 5 |
| 7. Discussão .....                          | 7 |
| 8. Recomendação .....                       | 8 |
| Referências .....                           | 8 |

## 1. Demanda

Vistos etc.

Requisitem-se informações ao NATS, acerca da indispensabilidade do tratamento referido na petição inicial. Consigne-se o prazo improrrogável de três dias para resposta.

Cumpra-se. Int.

Uberlândia, \_\_\_\_/2017.

Carlos José Cordeiro

Juiz de Direito

## 2. Contexto

Trata-se de paciente do sexo feminino, 19 anos, com diagnóstico de melanoma, BRAF mutado, metastático para sistema nervoso central e linfonodos. Médico assistente solicita tratamento com cobimetinibe mais vemurafenibe justificando que essa associação melhora a resposta com controle dos sintomas e aumenta a sobrevida global. O plano de saúde autorizou apenas o uso da medicação vemurafenibe justificando que a mesma não tem cobertura no rol de procedimentos da ANS.

### 3. Relatório Médico



**CENTRO ONCOLÓGICO DO TRIÂNGULO**

Paciente: [REDACTED]

**Diagnóstico:** Melanoma maligno metastático - CID: C-43

**Assunto:** Solicitação de medicação especial – Cobimetinibe

A paciente acima tem 19 anos e diagnóstico de melanoma maligno no couro cabeludo com lesão extensa onde apresentou recaída no sistema nervoso central agressiva linfonodos cervicais. A doença tem mutação no gene BRAF o que confere sensibilidade à terapia alvo combinada com vemurafenibe e cobimetinibe.

Reitero que é muito importante a associação da terapia visando a melhor resposta com controle dos sintomas e aumento na sobrevida dos pacientes que fizeram o uso conjunto. Envio referências bibliográficas de nível 1 de evidência científica (ensaio randomizado de fase III) com resultados positivos, o que fez com que a droga fosse aprovada para uso no Brasil pela ANVISA com indicação em bula específica para o caso clínico em questão.

**A paciente fará uso da medicação por período inicial de 06 meses com exames de avaliação clínica a cada 04 semanas e imagens a cada 90 dias para avaliação de resposta. Informo também que se trata de doença grave, ou seja, neoplasia maligna metastática em paciente jovem com risco de progressão de doença e óbito mais precoce caso não seja utilizado a melhor terapia disponível.**

Atenciosamente,

Uberlândia, 24 de Novembro de 2017.

  
Rodolfo Gadia  
Oncologia Clínica  
CRM/MG 36.491

#### 4. Pergunta estruturada

P: paciente com melanoma metastático para sistema nervoso central e linfonodos

I: cobimetinibe+ vemurafenibe

C: vemurafenibe

O: sobrevida global, qualidade de vida, eventos adversos.

#### 5. Descrição da tecnologia solicitada

Cotellic™ inibe a ação de algumas enzimas no tumor, diminuindo a multiplicação e o tempo de vida de suas células, além de reduzir a formação de vasos sanguíneos que alimentam o tumor e permitem a migração de células do tumor para o restante do corpo.

A dose recomendada de Cotellic™ é de 60 mg (três comprimidos de 20 mg), uma vez ao dia. Cotellic™ é administrado em ciclos de 28 dias. Cada dose de Cotellic™ é constituída por três comprimidos de 20 mg (que totaliza 60 mg) e deve ser administrada uma vez ao dia durante 21 dias consecutivos (dias 1 a 21 – período de tratamento), seguidos por uma pausa de 7 dias no tratamento com Cotellic™ (dias 22 a 28 – pausa do tratamento).

#### Indicação de bula

Cotellic™, em combinação com vemurafenibe, é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF V600 irressecável ou metastático.

#### Contraindicações

Cotellic™ é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a cobimetinibe ou a qualquer dos excipientes contidos no comprimido revestido.

**Entre as advertências e precauções: NÃO FOI AVALIADA A EFICÁCIA E SEGURANÇA DE COTELIC™ EM COMBINAÇÃO COM VEMURAFENIBE EM PACIENTES COM MELANOMA POSITIVO PARA MUTAÇÕES BRAF V600 QUE APRESENTEM METÁSTASE CEREBRAL.**

Recentemente, em dezembro de 2016, o fabricante do Cobimetinibe enviou informativo para os médicos a respeito de comunicação do risco de hemorragia grave, incluindo sangramentos intracraniano e do trato gastrointestinal, nos pacientes em tratamento com esse medicamento<sup>a</sup>:

“Relatos de segurança após o início da comercialização do medicamento e provenientes dos estudos clínicos em andamento identificaram eventos adversos adicionais de hemorragia severa, incluindo sangramentos intracraniano e do trato gastrointestinal, nos pacientes em tratamento com Cotellic™ (hemifumarato de cobimetinibe). É aconselhável que se discuta os riscos que podem estar associados ao tratamento com Cotellic™ (hemifumarato de cobimetinibe) com os pacientes e seus cuidadores. Como descrito na bula vigente do produto, hemorragia é uma reação adversa de Cotellic™ (hemifumarato de cobimetinibe). Uma análise dos relatos de segurança pós-comercialização e de estudos clínicos em andamento identificou eventos de hemorragia severa em pacientes em tratamento com Cotellic™ (hemifumarato de cobimetinibe). No momento dessa análise, um total de 30 casos de hemorragia severa foi reportado dentro de um número estimado de 2817 pacientes expostos ao Cotellic™ (hemifumarato de cobimetinibe). Esses eventos de hemorragia severa incluem sangramentos intracraniano e do trato gastrointestinal. Na maioria dos casos de hemorragia severa, os pacientes tinham fatores de risco adicionais para sangramentos, como metástase do sistema nervoso central, distúrbios gastrointestinais pré-existent e/ou uso concomitante de medicações que aumentam o risco de sangramento, como antiagregantes plaquetários ou terapias anticoagulantes. A fim de apresentar adequadamente esse risco, a bula de Cotellic™ (hemifumarato de cobimetinibe) foi atualizada com as advertências sobre hemorragia e está disponível para consulta no website da Roche”.

**PREÇO DO TRATAMENTO PARA SEIS CICLOS (APROXIMADAMENTE SEIS MESES)<sup>b</sup>: R\$ 97.171,92**

## 6. Revisão da literatura

O melanoma maligno é, entre as neoplasias malignas de pele, o de pior prognóstico e tem sua origem a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina, sendo

<sup>a</sup> [http://portal.anvisa.gov.br/cartas-aos-profissionais-de-saude/-/asset\\_publisher/6Qk8g2SPHy9v/document/id/3251109?inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/cartas-aos-profissionais-de-saude/-/asset_publisher/6Qk8g2SPHy9v/document/id/3251109?inheritRedirect=false)

<sup>b</sup> CMED, atualizada em 21/11/17, considerando o preço de fábrica, ICMS 18%:

[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2017-11-21.pdf/0eb8be77-d218-4494-a0c5-4415bfd35193](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2017-11-21.pdf/0eb8be77-d218-4494-a0c5-4415bfd35193)


seu principal sítio primário a pele. A maioria dos melanomas (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes.<sup>1</sup> O melanoma é o menos frequente entre os tumores de pele (que também incluem carcinomas basocelulares e epidermóides), representando 4% do total dos cânceres cutâneos.<sup>2</sup> Entretanto, apesar de ter uma incidência relativamente baixa, assume grande importância devido ao seu elevado potencial de gerar metástases e a sua letalidade. É a neoplasia cutânea com maior taxa de mortalidade e um dos cânceres com maior potencial de disseminação. O prognóstico dos pacientes com melanoma metastático (MM) é sombrio, com taxa de sobrevivência em cinco anos entre 5 a 19%. Essa taxa de sobrevivência é influenciada pela localização e número de metástases. As metástases para o Sistema Nervoso Central acarretam um prognóstico muito ruim, com mediana de sobrevivência de menos de um ano, apesar dos tratamentos mais modernos disponíveis.<sup>3</sup>

Há apenas um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado avaliando o cobimetinibe + vemurafenibe *versus* placebo + vemurafenibe em pacientes com melanoma metastático ou irresssecável BRAF mutado. Esse estudo foi desenhado, patrocinado e analisado pelo fabricante do medicamento. Incluiu 495 pacientes (93% com melanoma metastático). O desfecho primário foi sobrevivência livre de progressão e o secundário foi sobrevivência global; a qualidade de vida dos pacientes não foi avaliada. Em uma mediana de seguimento de 18,5 meses, a mediana de sobrevivência foi de 22,3 meses no grupo do cobimetinibe+ vemurafenibe e de 17,4 meses no grupo placebo + vemurafenibe, uma diferença que foi estatisticamente significativa. A combinação de vemurafenibe e cobimetinibe esteve associada com maior frequência de certos eventos adversos do que o uso do vemurafenibe isolado, incluindo retinopatia serosa central, distúrbios gastrointestinais, fotossensibilidade, aumento dos níveis de transaminases e aumento da enzima muscular CPK. Eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo cobimetinibe + vemurafenibe do que no grupo vemurafenibe (32% versus 28%).<sup>4,5</sup>

Segundo a revista internacional *PRESCRIRE*<sup>6</sup> – SEM CONFLITO DE INTERESSES, o cobimetinibe apresenta um perfil de toxicidade similar ao trametinibe (droga que pertence à mesma classe farmacológica do cobimetinibe), podendo ocasionar efeitos adversos graves como distúrbios gastrointestinais, oculares, elevação de enzimas hepáticas, reações de hipersensibilidades,

diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Algumas destas reações adversas podem inclusive ser fatais.

**NOTHING NEW**



**Clinical evaluation of *cobimetinib* in patients with metastatic or inoperable melanoma positive for the BRAF V600 mutation confirms that frontline treatment with a MEK kinase inhibitor plus a BRAF inhibitor prolongs survival by a few months, at a cost of many potentially serious adverse effects. The adverse effect profile of *cobimetinib* is similar to that of *trametinib*. Its higher potential for drug interactions makes *cobimetinib* more difficult to use than *trametinib*.**

*Rev Prescrire* 2016; 36 (395): 655-656.

## 7. Discussão

Trata-se de caso grave de melanoma metastático, com prognóstico sombrio. Infelizmente, o tratamento disponível ainda não altera esse prognóstico de forma satisfatória. A literatura descreve que as metástases para o Sistema Nervoso Central (SNC) levam a mediana de sobrevida de menos de um ano, apesar dos tratamentos mais modernos disponíveis. Assim, deve-se ter cautela para não dar falsas esperanças a paciente e a sua família.

Apesar de ter mostrado aumento da sobrevida global em pacientes com melanoma metastático BRAF mutado em um único ensaio clínico coordenado pelo fabricante do medicamento, o **cobimetinibe ocasionou mais eventos adversos, alguns graves.** No caso específico dessa paciente, em que o médico descreve “recaída no sistema nervoso central agressiva”, ou seja, metástase no sistema nervoso central, o cobimetinibe pode ocasionar hemorragia grave, potencialmente fatal, como descrito na bula e no alerta emitido pelo fabricante do medicamento em 2016.

Assim, nesse caso, o uso do cobimetinibe é temerário, podendo ocasionar mais riscos do que benefícios.

## 8. Recomendação

Não recomendado

### Referências

1. Freedberg I, Eisen A, Wolf K, Austen F, Goldsmith L, Stephen K: Fitzpatrick's dermatology In: General medicine, (Ed. (Eds). (2003).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativas 2010 - Incidência de câncer no Brasil. Disponível em <http://www2.inca.gov.br>.
3. Wasif N, Bagaria SP, Ray P, Morton DL. Does metastasectomy improve survival in patients with Stage IV melanoma? A cancer registry analysis of outcomes. J Surg Oncol. 2011 Aug 1;104(2):111–115.
4. Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1867-76.
5. Ascierto PA. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-60.
6. Cobimetinib (Cotellic®) and metastatic melanoma – BRAF V600 mutation: a second MEK kinase inhibitor. Rev Prescrire September 2016; 36 (395): 655-656



**Anexo 1 – Pirâmide das evidências**



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al