NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiza de Direito Dra. Lílian Maciel Santos

PROCESSO Nº.: 51090677020188130024

SECRETARIA: 2ª Vara da Fazenda Pública Estadual e Autarquias

COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: J.D.M.

IDADE: 64 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento – Erivedge® (Vismodegibe 150 mg)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 44.9

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica para o tratamento de carcinoma basocelular extenso, inoperável, recidivado em região pré-esternal

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 24548

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000719

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) o medicamento/aparelho postulado tem indicação de bula/do fabricante para o tratamento proposto? **R.: Sim.** Está aprovado pela ANVISA para ser comercializado no Brasil no uso proposto? **R.: Sim.**

2) há pedido de inclusão do medicamento/aparelho nos protocolos clínicos do SUS? **R.: Não.** se já foi analisado o pedido, qual a conclusão do parecer? **R.: Prejudicado.**

3) todas as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS já foram tentadas? **R.: Consta que foram adotadas as opções indicadas para o paciente, o qual foi por duas vezes submetido à exerese cirúrgica, além de terapia tópica com Imiquimode; evoluindo no entanto, com recidiva local da lesão, apresentando no momento lesão extensa em região pré-esternal.** em caso negativo, qual é o tratamento ainda não tentado? **R.: Não consta relato de uso de radioterapia adjuvante.** há contraindicação ao

tratamento não tentado levando-se em conta as demais condições clínicas do paciente? **R.: Relativa, ainda que o tratamento cirúrgico seja pouco exequível, há a possibilidade de terapêutica combinada cirúrgica, plastia e radioterapia.**

4) há evidência científica de que o uso do medicamento/aparelho postulado tem resposta satisfatória e/ou superior aos tratamentos disponíveis no SUS? **R.: Não há estudos científicos de relevância comparando o Vismodegibe com as demais tecnologias existentes empregadas no tratamento do carcinoma basocelular. *O vismodegibe é um inibidor oral da via de sinalização por Hedgehog que tem mostrado benefícios no tratamento do carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado), porém, o protocolo e a duração ideal do tratamento e os resultados de seguimento a longo prazo após a cessação da terapêutica ainda são desconhecidos*.**

5) o uso do medicamento/aparelho postulado impõe risco à saúde do paciente (efeitos colaterais severos, comorbidades, toxicidade, etc)? **R.: Sim, o medicamento não é isento de riscos, os benefícios da continuação do tratamento devem ser regularmente avaliados e o melhor tempo de duração do tratamento, variará com base nos benefícios e efeitos colaterais experimentados por cada paciente, alguns pacientes não dão continuidade ao tratamento, por não suportar os efeitos colaterais. Os efeitos colaterais mais frequentes incluem: espasmos musculares, alopecia, disgeusia, disosmia, perda de peso, fadiga/mal-estar, náuseas, redução do apetite, diarreia, abrasão de córnea, dispneia, fibrilação atrial, hiponatremia, linfopenia. Foram também descritos queratoacantoma e carcinoma de células escamosas após terapia com Vismodegibe. O prognóstico a longo prazo permanece desconhecido e estudos prospectivos adicionais são necessários.**

6) quais os riscos para o paciente com o diagnóstico acima que não trata

adequadamente a doença? **R.: Evolução pela história natural da doença, ou seja, progressão da doença, com possibilidade de metástase e/ou invasão local, e óbito.** há risco de morte? **R.: Sim.**

7) outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso.

R.: Conforme a lista de preços máximos dos medicamentos por princípio ativo da ANVISA, atualizada em 11/07/2018, o preço máximo ao consumidor para o Erivedge® (28 cápsulas de 150 mg de Vismodegibe), varia de R$ 23.204,03 a R$ 29.686,42.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de carcinoma basocelular no tronco há vinte anos, o qual foi inicialmente submetido a duas exereses cirúrgicas (2008 e 2010), além do uso tópico de imiquimode, evoluindo com recidiva local do tumor.

Consta que atualmente o paciente apresenta carcinoma basocelular recidivado, extenso em região pré-esternal, inoperável; além de outras lesões de carcinoma basocelular em face e dorso. Foi prescrito o uso contínuo de Vismodegibe 150mg/dia por tempo indeterminado, como proposta terapêutica atual.

O câncer de pele é a neoplasia maligna mais prevalente no país, correspondendo aproximadamente a 33% dos tumores malignos registrados no Brasil. 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, alguns subtipos de CBC são mais agressivos do que outros, podendo infiltrar tecidos adjacentes, inclusive cartilagem e osso, causando destruição e desfiguração consideráveis.

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. Os tumores surgem com maior frequência nas áreas 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.

As pessoas que apresentam maior risco são aquelas de pele clara, cabelo loiro ou ruivo e olhos claros. As pessoas mais velhas em geral são as mais afetadas, apesar que tem sido observado um aumento de casos novos e uma redução constante na média de idade dos pacientes. As pessoas que já tiveram um CBC têm maior risco de desenvolver outros com o passar dos anos, seja na mesma área inicialmente afetada, seja em outra região do corpo.

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 modalidade terapêutica depende entre outros fatores, do exame histológico e natureza biológica do tumor, do tamanho, da localização, da profundidade de penetração do tumor, da idade do paciente e suas condições gerais de saúde, se é um tumor primário ou recidivado, do provável resultado cosmético do tratamento.

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, sempre que possível. As alternativas terapêuticas cirúrgicas incluem a excisão convencional e a cirurgia micrográfica de Mohs, que permitem determinar quão completa foi a remoção do tumor (lesão). Outras alternativas “destrutivas” são: a curetagem e cautério / eletrodissecção, criocirurgia, cirurgia a laser, terapia fotodinâmica. Além de

outras alternativas: terapia tópica (por exemplo com o uso de Imiquimod, 5-fluorouracil), interferon intralesional, quimioterapia, radioterapia e terapia medicamentosa direcionada (Erivedge® (Vismodegibe) e o Odomzo® (sonidegibe).

Cirurgia excisional convencional envolve a remoção do câncer e uma margem de tecido clinicamente não envolvido, seguido de fechamento em camadas ou cicatrização por segunda intenção.

A cirurgia micrográfica de Mohs é técnica que preserva o máximo de tecido sadio, com alta acurácia na definição de margens comprometidas pelo CBC. A técnica de Mohs pode ser adotada principalmente para tumores recidivados, tumores com maior agressividade no seu comportamento biológico e em áreas como a região dos olhos, nasal, orelhas, lábios e sulco nasogeniano, também em tumores de maiores dimensões (> 2 cm), especialmente em áreas de risco, ou em situações especiais como disseminação perineural.

A cirurgia micrográfica de Mohs ganhou aceitação como o tratamento de escolha para cânceres de pele recorrentes, bem como para cânceres de pele primários localizados em locais anatômicos que requerem conservação máxima do tecido para preservação da função e resultado cosmético.

Radioterapia é uma opção de tratamento para certos tipos de câncer de pele não melanoma, angiossarcoma, Carcinoma de células de Merkel, linfomas cutâneos, e outras neoplasias cutâneas primárias e metastáticas. Radioterapia em doses devidamente fraccionadas, é indicada quando o estado geral de saúde do paciente (como pacientes idosos que não querem ou não podem se submeter a cirurgia) ou tamanho do tumor impede a extirpação cirúrgica. O procedimento também é usado como tratamento adjuvante de pacientes com margens cirúrgicas positivas, invasão perineural (PNI), ou metástase nodal regional local. Os efeitos cosméticos tardios são mais pronunciados com uma grande dose por fração (acima de 3 a 4 Gy), se a dose total é > 55 Gy, seguindo

o tratamento para campos grandes e/ou lesões invasivas profundas e com exposição solar contínua e desprotegida.

A eficácia da radioterapia, no entanto, é limitada pela incapacidade de avaliar e controlar as margens do tumor. Além disso, o tratamento de uma área excessivamente grande de pele normal ao redor do tumor pode aumentar o risco de dermatite pós-radiação e risco futuro de câncer de pele.

A consideração dos efeitos agudos e permanentes dos tecidos submetidos a radioterapia, como dermatite de radiação aguda e crônica, atrofia epidérmica, telangiectasias, pigmentação alterada, radiação retardada necrose, alopecia e malignidades cutâneas secundárias, devem ser antecipados e gerenciados.

A criocirurgia é um método terapêutico adotado para o tratamento de lesões benignas e malignas da pele e mucosas. É fundamentada em um processo físico que provoca morte celular pelo congelamento brusco e intenso, seguido do descongelamento lento, com provável ação na célula ou a na microcirculação.

Na busca por opções adicionais de tratamento, novos medicamentos estão sempre sendo testados, há um novo medicamento ainda em estudo, **Erivedge®** (Vismodegibe), o primeiro da classe, aprovado para uso em 2012. O medicamento não possui estudos científicos de relevância, existe 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. O Erivedge® não foi comparado com nenhum outro tratamento.

O estudo principal envolveu 104 pacientes em tratamento de carcinoma basocelular avançado (33 metastático e 71 localmente avançado), praticamente todos os pacientes haviam recebido terapias anteriores incluindo cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas. Os pacientes receberam o Erivedge® até que a doença piorasse, ou que não pudessem mais tolerar o

tratamento, ou até que desistissem e saíssem do estudo.

Em ensaios clínicos, o tratamento com Erivedge® foi mantido até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram permitidas interrupções no tratamento de até 4 semanas com base na tolerabilidade individual. A duração mediana de tratamento foi de 12,9 meses; doentes elegíveis que receberam Vismodegibe descontinuaram a medicação devido a efeitos colaterais. O benefício da continuação do tratamento deve ser regularmente avaliado e o melhor tempo de duração do tratamento, variará com base nos benefícios e efeitos colaterais experimentados por cada paciente, a duração média máxima alcançada foi de 18 meses.

O medicamento é indicado para o tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de carcinoma basocelular avançado metastático sintomático, ou carcinoma basocelular localmente avançado considerado inapropriado para cirurgia ou radioterapia. É um Inibidor de pequenas moléculas da "via de sinalização por Hedgehog", 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 *Smoothened* (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.

No estudo principal realizado, um paciente era considerado respondedor se, pelo menos, um dos seguintes critérios fosse atendido e o paciente não houvesse apresentado progressão:

1) ≥ 30% redução em tamanho da lesão (soma dos maiores diâmetros (SMD)), em relação ao valor inicial, em lesões alvo, por radiografia;

2) ≥ 30% redução em SMD em relação ao valor inicial em dimensão visível

externamente de lesões alvo;

3) Resolução completa de ulceração em todas as lesões alvo.

Os desfechos secundários adicionais incluem a duração de resposta (DR), sobrevida livre de progressão (SLP), resposta histopatológica e sobrevida global (SG). O uso do medicamento mostrou que ele ajuda a diminuir os tumores em algumas pessoas, embora ainda não esteja claro se é capaz de ajudar as pessoas a viverem mais.

Conclusão: O uso do Vismodegibe é recente, e embora tenha mostrado benefícios no tratamento do carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado), o protocolo e a duração ideal do tratamento e os resultados de seguimento a longo prazo após a cessação da terapêutica ainda são desconhecidos. ***Estudos adicionais, incluindo ensaios prospectivos, serão necessários para avaliar completamente a utilidade dessa nova abordagem de tratamento***.

No caso concreto, trata-se de paciente com CBC recidivado, já submetido a duas exereses cirúrgicas e tratamento tópico com Imiquimode. O mesmo apresenta ao aspecto fotográfico, extensa lesão dérmica na região pré-esternal, sendo a abordagem cirúrgica uma opção pouco exequível, porém, ainda possível com terapia combinada: exerese alargada com plastia (enxerto ou retalho de pele), além de avaliar radioterapia adjuvante. A cura do CBC recidivado nem sempre é possível, e quando ocorre é geralmente mais mutilante.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Cancer Principles e Practice of Oncology, 92.Cancer of the Skin, Devita, Helman and Rosenberg's, 10th Edition.

2) Eficácia do Vismodegib para o Carcinoma Basocelular envolvendo a órbita e a área periocular, Ophthal Plast Reconst Surg. 2015 nov-dez, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564370

3) Ata da 19ª Reunião Comitê de Regulação de Atenção à Saúde – COSAÚDE Consulta Pública nº 61, Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2018, Agência Nacional Saúde Suplementar.

4) Nota Técnica nº 196/2017 Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - 2018 Processo nº 33902.440494/2016-22 Rio de Janeiro, 02 de outubro de 2017, Agência Nacional Saúde Suplementar.

V – ANEXO FOTOGRÁFICO ILUSTRATIVO:

Obs.: Resultado de cirurgia micrográfica de Mohs + plastia em face. (figura do livro Cancer Principles e Practice of Oncology, Devita, Helman and Rosenberg's, 10th Edition. Pag. 1316.

VI – DATA: 10/08/2018 NATJUS – TJMG