



NOTA TÉCNICA Nº 45

Solicitante: Juiz Fernando Teles de Paula Lima da 8ª. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0144360 – 90.2017.8.06.0001

Data: 04 de Setembro de 2017

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1. Tema -----	02
2. Esclarecimentos sobre a patologia em questão-----	02
3. Esclarecimentos sobre o mecanismo de ação da droga VEMURAFENIB (ZELBORAF) e COBIMETINIB (COTELLIC) para o tratamento de melanoma metastático -----	04
4. Qual o tratamento disponibilizado pelo SUS para a doença que acomete o autor? -----	07
5. As substâncias VEMURAFENIB (ZELBORAF) e COBIMETINIB (COTELLIC) são aprovadas pela ANVISA? -----	08
6. Existem estudos que comprovam a eficácia das referidas drogas, e qual é índice de cura, assim como existe a possibilidade de contraindicação para algum paciente? -----	08
7. Fora os nomes indicados VEMURAFENIB (ZELBORAF) e COBIMETINIB (COTELLIC), existem outras drogas similares? Comparativo de preços? Aprovada pela ANVISA? Medicamento incorporado ao SUS? -----	09
8. Custo da terapia -----	09
9. Os medicamentos são produzidos por empresa sediada no país ou dependem de importação? -----	10



10. Qual o prazo necessário para o seu fornecimento? -----	10
11. Conclusões -----	11
12. Referências -----	12

NOTA TÉCNICA

1) Tema.

Terapia com VEMURAFENIB (ZELBORAF) 240mg e COBIMETINIB (COTELLIC) 20mg para o tratamento de melanoma metastático.

2) Esclarecimentos sobre a patologia em questão.

O melanoma maligno, simplesmente chamado de melanoma é, entre as neoplasias de pele, o de pior prognóstico. Forma-se a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo a pele seu principal sítio primário. A maioria desses tumores (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes. Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas¹.

O tumor apresenta uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática. Quando não diagnosticado e, portanto, não tratado no início, o tumor tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, com progressiva alteração de suas cores e formas originais. Mais tarde, há ulceração, sangramento ou sintomas como prurido, dor ou inflamação.



O melanoma representa 4% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide. Entretanto, apesar de ter uma incidência relativamente baixa, assume grande importância devido ao seu elevado potencial de gerar metástases e a sua letalidade. Muito mais frequente em pessoas de pele clara, afeta principalmente a faixa etária dos 30 aos 60 anos e acomete ambos os sexos em igual proporção, sendo no homem mais comum no dorso e, na mulher, nos membros inferiores.

Importante fator de risco para o desenvolvimento de melanoma são os fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, indivíduos que apresentam pele, cabelos e olhos claros e se queimam facilmente ao invés de se bronzear. Outros fatores de risco são a presença de lesões pigmentadas, como efélides, nevos atípicos ou grande número de nevos comuns (mais de 50), exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância), uso de camas de bronzamento e melanoma cutâneo prévio. História familiar positiva tanto para melanoma como para múltiplos nevos atípicos também é fator relevante. Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado de 60%-90% para essa neoplasia¹.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, para 2012 foram estimados 6.230 novos casos de melanoma cutâneo no Brasil, sendo 3.170 em homens e 3.060 em mulheres. O número de mortes registrado em 2008 foi de 1.311, sendo 754 homens e 557 mulheres ([http:// tabnet. datasus. gov. br/ cgi/ tabcgi. exe? sim/cnv/obt10uf.df](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.df)).

Nos últimos anos, principalmente devido à detecção precoce, houve melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma. A sobrevida média mundial estimada em 5 anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. O melanoma geralmente tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, quando diagnosticado em estágio inicial, razão por que a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.



Para pacientes que se apresentam com doença ainda localizada (não metastática) o número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para a chance de cura. Para aqueles com doença avançada, as principais variáveis de significado prognóstico são número de metástases locais e o sítio de acometimento das metástases, mas infelizmente esses casos, em sua quase totalidade, são incuráveis. As metástases sistêmicas implicam um prognóstico reservado, com sobrevida média de 6-9 meses após o reconhecimento da disseminação metastática.

A quimioterapia sistêmica, embora paliativa em alguns casos, não parece aumentar de forma expressiva a sobrevida dos pacientes. Uma outra abordagem terapêutica mais recente, baseada na inibição da proteinoquisase ativada por indutores da mitose (MAP), tem revelado (em alguns casos) resultados menos desanimadores, com aumento significativo do tempo de sobrevida média e do tempo de doença em regressão em determinados pacientes. Apesar disso, o prognóstico da doença metastática ainda persiste reservado.

3) Esclarecimentos sobre o mecanismo de ação e eficácia das drogas VEMURAFENIB (ZELBORAF) e COBIMETINIB (COTELLIC) para o tratamento de melanoma metastático.

O manuseio de pacientes com melanoma metastático é um desafio complexo. As abordagens mais recentes (que datam de 2014) - e que demonstraram fornecer benefícios clinicamente relevantes para pacientes adequadamente selecionados com melanoma disseminado - não estão contempladas pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para Melanoma Maligno Cutâneo do Ministério da Saúde, publicadas através da portaria nº 357, de 8 de abril de 2013².

Estas novas abordagens incluem algumas formas de imunoterapia e a inibição da proteinoquisase ativada por indutores da mitose (MAP). Os fármacos solicitados para a terapia em questão (Vemurafenib e Cobimetinib) encontram-se nesta segunda categoria de opção terapêutica³.



É importante compreender um pouco sobre a cronologia e o contexto científico que nos levaram aos avanços recentes no tratamento do melanoma metastático. A seguir uma breve explanação sobre o tema:

Em 2002, demonstrou-se que algumas mutações do gene BRAF estavam relacionadas com o desenvolvimento de alguns tipos de cânceres em seres humanos, dentre os quais o melanoma. O BRAF é um gene humano que codifica uma proteína chamada B-Raf. Esta proteína faz parte da família Raf de proteinoquinas de transdução de sinais. Ela está envolvida no envio de sinais intracelulares relacionados ao crescimento celular, desempenhando um papel relevante na regulação de algumas vias de sinalização.

Desde então, foram desenvolvidas pesquisas com intuito de descobrir fármacos que fossem direcionados contra determinadas mutações do gene BRAF com o objetivo de combater alguns destes tipos cânceres. Um deles, o Vemurafenib (um inibidor do BRAF), teve seu uso clínico aprovado no ano de 2011 pelo FDA para o tratamento do melanoma metastático.

Por este motivo, todos os pacientes com melanoma cutâneo avançado devem ter seus tumores testados quanto à presença ou ausência de uma mutação no gene BRAF. A mais comum delas é a mutação V600E (confirmada no caso em questão), e que costuma ser sensível à terapia com Vemurafenib.

Os inibidores do BRAF (dentre os quais o vemurafenib) representam um importante avanço no tratamento do melanoma metastático para pacientes cujos tumores contêm a característica mutação. Estes fármacos demonstraram importante atividade antitumoral em ensaios clínicos de fase III neste grupo de pacientes.

No ensaio BRIM-3 (de fase III), 675 pacientes (todos com doença avançada) foram distribuídos aleatoriamente para o tratamento com vemurafenib ou dacarbazina (esta última, a terapia adotada pelo SUS). O tratamento deveria continuar até que se constatasse a progressão da doença. O tempo de acompanhamento médio foi de 13,4 meses para pacientes tratados com vemurafenib e de 9,2 meses para aqueles que



receberam inicialmente dacarbazina. No relatório final do estudo, a sobrevivência global média, foi significativamente prolongada no grupo tratado apenas com vemurafenib em comparação ao grupo que recebeu a dacarbazina (13,6 versus 9,7 meses, taxa de risco [HR] 0,81, IC 95%: 0,67-0,98). A sobrevida livre de progressão da doença também foi significativamente maior no grupo vemurafenib (6,9 contra 1,6 meses, HR 0,38, IC 95% 0,32-0,46).^{4,5}

Apesar de significar um avanço em relação à terapia convencional com dacarbazina, praticamente todos os pacientes tratados isoladamente com inibidores do BRAF, ainda que de forma mais tardia, apresentam progressão da doença. Por esta razão, a combinação destes fármacos com outra classe de fármacos também promissora, os inibidores do MEK (caso do cobimetinib), substituiu a terapia isolada com os inibidores do BRAF em pacientes com melanoma metastático.

Os inibidores do MEK (cobimetinib) são drogas que inibem as enzimas que atuam na via MAP. Possuem atividade clínica significativa em pacientes com melanoma cujo tumor contém uma mutação BRAF V600 (como no caso em questão). São fármacos amplamente utilizados, na atualidade, em combinação com inibidores de BRAF para o tratamento do melanoma metastático.

A combinação de vemurafenib mais cobimetinib foi avaliada em um ensaio de fase III, no qual 495 pacientes com melanoma avançado, virgens de tratamento, foram aleatoriamente designados para receber vemurafenib mais cobimetinib ou vemurafenib mais placebo^{5,6}. Todos os tumores de pacientes continham uma mutação V600 (como no caso em questão).

Com um acompanhamento médio de 14,2 meses, foram estes os resultados:

I) O tempo livre de progressão da doença foi significativamente maior no grupo tratado com vemurafenib mais cobimetinib em comparação com o grupo tratado com vemurafenib mais placebo (mediana 12,3 versus 7,2 meses, HR 0,58, IC 95% 0,46-0,72).



II) A taxa de resposta objetiva geral foi aumentada no grupo tratado com vemurafenib mais cobimetinib (70 contra 50 por cento), assim como a taxa de resposta completa (16 versus 11 por cento).

III) A análise final para a sobrevivência global ocorreu quando houve 255 mortes. A sobrevivência média foi significativamente maior com vemurafenib mais cobimetinib em comparação com vemurafenib mais placebo (22,3 versus 17,4 meses, HR 0,70, IC 95% 0,55-0,90).

A conclusão final do estudo foi a de que o Cobimetinib deve ser aprovado para uso em combinação com vemurafenib para pacientes com melanoma metastático e uma mutação V600 em BRAF.⁷

4) Qual o tratamento disponibilizado pelo SUS para a doença que acomete o autor?

O SUS disponibiliza o tratamento à base de quimioterápicos. Normalmente a dacarbazina é o quimioterápico de escolha. Alguns centros especializados associam a interleucina 2 e/ou interferon (IFN) à terapia padrão com a dacarbazina. Foi originalmente relatado, em estudos de fase II mais antigos que este fármaco produziria respostas objetivas em até um quarto dos pacientes; porém, em estudos mais atuais, as taxas de resposta situam-se em torno de 5%-12%. Infelizmente, a maioria das respostas, tanto ao uso de dacarbazina como do seu análogo oral, a temozolamida, é transitória, e apenas 1% - 2% dos pacientes obtêm uma resposta de longo prazo à quimioterapia.

5) As substâncias VEMURAFENIB (ZELBORAF) e COBIMETINIB (COTELLIC) são aprovadas pela ANVISA?

Sim. Ambas as substâncias têm o seu uso aprovado pela ANVISA.



O Vemurafenib sob o registro de nº101000656 (validade:12/2021) e o Cobimetinib com o registro de nº101000662 (validade: 05/2021).

6) Existem estudos que comprovam a eficácia das referidas drogas?

Qual é índice de cura?

Existe a possibilidade de contra-indicação para algum paciente?

E aplica-se ao caso do autor?

- Sim, conforme especificado no subitem 3.

- A terapia proposta não é curativa, mas aumenta de forma significativa a sobrevida do paciente e também a sua qualidade de vida.

- As toxicidades mais comuns associadas à inibição de BRAF incluem complicações dermatológicas (erupções cutâneas, reações de fotosensibilidade, hiperqueratose), artralgia, fadiga, alopecia, náuseas e diarreia. Todos foram relatados em 15% ou mais de pacientes em experiência pós-comercialização prolongada.⁸

- Com base nos autos, nenhum destes efeitos colaterais parece ser proibitivo em relação ao tratamento proposto.

7) Fora os nomes indicados VEMURAFENIB (ZELBORAF) e COBIMETINIB (COTELLIC), existem outras drogas similares? Comparativo de preços? Aprovada pela ANVISA? Medicamento incorporado ao SUS?



Existem drogas diferentes com mecanismos de ação semelhantes às medicações tratadas neste processo, no entanto, não há evidências científicas de êxito terapêutico quando da substituição dessas medicações por similares.

8) Custo da terapia

Valores extraídos da tabela disponibilizada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED/ANVISA, atualizada em 22/08/2017.

Tabela de preços da medicação (preço por)					
Medicamento	PF	PMC	PMVG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo médio estimado do tratamento anual
VEMURAFENIBE 240MG (ZELBORAF) (caixa c/ 56 comprimidos)	7778,46	9343,7	5010,55*	25.052,75	260.548,60
COBIMETINIBE 20MG(COTELLIC) (caixa c/ 63 comprimidos)	16195,3 2	21577,16	10432,33*	10.432,33	125.187,96
				R\$ 35.485,08	R\$ 385.736,56

(*) Valor utilizado no cálculo do custo dos tratamentos

PF: Preço de Fábrica

PMC: Preço Máximo ao Consumidor

PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

Posologia: Tratamento por tempo indeterminado.

ZELBORAF: prescrito 04 comprimidos de 12/12 horas

COTELLIC: prescrito 03 comprimidos uma vez ao dia por 21 dias, parar 7 dias e reiniciar.

9) Os medicamentos são produzidos por empresa sediada no país ou dependem de importação?



Os medicamentos são de fabricação internacional, com representações nacionais responsáveis pela importação e comercialização.

10) Qual o prazo necessário para o fornecimento?

O prazo de fornecimento dos medicamentos dependerá da aquisição dos itens pelo órgão responsável pelo processo.

No estado do Ceará: Coordenadoria de assistência farmacêutica (COASF).

Na prefeitura de Fortaleza: Célula de assistência farmacêutica do município (CELAF).

11) Conclusões

- O melanoma metastático é uma doença de pobre prognóstico e cuja sobrevida média é estimada em 8-9 meses.



- Não existe terapia definitiva para doença em questão neste estadio.
- O tratamento convencional à base de quimioterapia com dacarbazina não aumenta a sobrevida de pacientes acometidos pela doença neste estadio.
- O paciente do caso em questão apresenta a mutação BRAF V600, um preditor de resposta terapêutica aos dois fármacos em questão.
- Um estudo demonstrou que a sobrevivência global média, foi significativamente prolongada no grupo tratado com vemurafenib isoladamente em comparação ao grupo que recebeu a dacarbazina (13,6 versus 9,7 meses, taxa de risco [HR] 0,81, IC 95%: 0,67-0,98).
- Um outro estudo demonstrou que a sobrevivência média foi significativamente maior com vemurafenib mais cobimetinib em comparação com vemurafenib isoladamente (22,3 versus 17,4 meses, HR 0,70, IC 95% 0,55-0,90).
- Ou seja, a terapia proposta não é curativa, mas aumenta de forma significativa a sobrevida do paciente e também a sua qualidade de vida.
- Os custos com a medicação são de fato expressivos (conforme expressos na tabela acima). Há que se levar em consideração 1) a relação custo-benefício da terapia e 2) também a falta de benefícios consistentes com as opções terapêuticas disponibilizadas pelo SUS.

12) Referências

1. cesararevalo. NATS_NT_2014_07 IPILIMUMABE NO TRATAMENTO DO MELANOMA MALIGNO METASTÁTICO. (2014).



2. Ministério da Saúde. Available at:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html.
 (Acessado: 30º agosto 2017)
3. Molecularly targeted therapy for metastatic melanoma - UpToDate. Available at:
https://www.uptodate.com/contents/molecularly-targeted-therapy-for-metastatic-melanoma?source=search_result&search=melanoma+vemurafenib&selectedTitle=1~150. (Acessado: 30º agosto 2017)
4. McArthur, G. A. *et al.* Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet. Oncol.* **15**, 323–32 (2014).
5. Chapman, P. B. *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2507–16 (2011).
6. Larkin, J. *et al.* Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *n engl j med NantesN. Blokhin Russ. Cancer Res. Cent. N Engl J Med* **37120371**, 1867–76 (2014).
7. Commissioner, O. of the. Press Announcements - FDA approves Cotellic as part of combination treatment for advanced melanoma.
8. Larkin, J. *et al.* Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet. Oncol.* **15**, 436–44 (2014).