Nota Técnica 348695

Data de conclusão: 16/05/2025 11:18:01

Paciente

Idade: 8 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Rosário do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 348695

CID: C96.1 - Histiocitose maligna

Diagnóstico: Histiocitose maligna

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: VEMURAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: vemurafenibe 240mg - Uso contínuo por 1 ano. Tomar 10mg/kg 2x ao dia (220mg).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O vemurafenibe é um inibidor seletivo da quinase oncogênica serina-treonina BRAF. Vemurafenibe inibe o crescimento tumoral em melanomas ao inibir a atividade quinase de certas formas mutadas de BRAF, incluindo BRAF com mutação V600E, bloqueando assim a proliferação celular em células de melanoma com essa mutação. Não possui atividade contra células com BRAF de tipo selvagem. Mutações ativadoras do BRAF V600E estão presentes em aproximadamente 50% dos melanomas; A mutação V600E envolve a substituição de ácido glutâmico por valina no aminoácido 600 (3). Mais tradicionalmente o vemurafenibe é utilzado em combinação com o cobimetinibe, um inibidor da proteína MEK (4), resultando em inibição da sinalização intracelular e diminuição da proliferação tumoral mais intensas do que vemurafenibe em monoterapia, com consequente melhora na resposta terapêutica (5).
Existem poucos estudos que apontam evidências do uso específico de vemurafenibe no tratamento da histiocitose maligna. O uso deste medicamento apoia-se principalmente em estudos retrospectivos sem braço controle. Descreveremos nos próximos parágrafos as evidências encontradas para a situação em tela.
O vemurafenibe foi avaliado em um estudo que analisou seis coortes pré-especificadas de câncer e uma sétima em que pacientes com todos os outros tipos de tumor foram incluídos (6). Um total de 122 pacientes com câncer positivo para mutação BRAF V600 foram tratados. Na coorte de pacientes com doença de Erdheim-Chester e histiocitose de células de Langerhans, 14 pacientes puderam ser avaliados quanto à resposta no momento da análise. No total, 6 dos 14 pacientes tiveram uma resposta (1 resposta completa e 5 respostas parciais), representando uma taxa de resposta de 43% (IC 95%, 18 a 71). A regressão da doença foi observada na maioria dos pacientes (12 de 14), e foi observada melhora nos sintomas relacionados à doença em todos os graus de regressão do tumor. Com uma duração média de tratamento de 5,9 meses (intervalo de 0,6 a 18,6), nenhum paciente apresentou doença progressiva durante o tratamento. Quatro pacientes interromperam o tratamento devido a eventos adversos. Um desses pacientes apresentou progressão da doença durante o período de acompanhamento. A sobrevida mediana livre de progressão e a sobrevida global não foram alcançadas no momento da análise. A taxa preliminar de sobrevida livre de progressão em 12 meses foi de 91% (IC 95%, 51 a 99) e a taxa de sobrevida global em 12 meses foi de 100% .
Além disso, seu uso off-label foi avaliado em um estudo multicêntrico de braço único em que 54 pacientes com histiocitose de células de Langerhans infantil, positiva para mutação BRAFV600E foram expostos ao vemurafenibe (7). Quarenta e quatro pacientes apresentavam envolvimento positivo de órgãos de risco e os demais não apresentavam esse envolvimento. O acompanhamento mediano foi de 22 meses (variação de 4,3 a 57 meses), enquanto a mediana de duração do tratamento foi de 13,9 meses (para 855 pacientes-meses). Às 8 semanas, foram obtidas 38 respostas completas e 16 respostas parciais, com a mediana do Índice de Atividade da Doença diminuindo de 7 no momento do diagnóstico para 0 (P < 0,001). A erupção cutânea, o evento adverso mais frequente, afetou 74% dos pacientes. A descontinuação do vemurafenibe em 30 pacientes levou a 24 reativações de HCL.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
VEMURAFENIBE	240 MG COM REV13 CT BL AL AL X 56		R$ 8.711,85	R$ 113.254,05

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em junho de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano do tratamento.
Não foram encontradas análises de custo-efetividade do uso desta terapêutica neste contexto tanto no cenário nacional como no cenário internacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto. Avaliação de eficácia realizada em estudos sem comparador.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem poucas evidências do emprego de vemurafenibe para o tratamento da histiocitose de células de Langerhans. Os estudos encontrados não apresentam braço controle, porém entendemos tratar-se de condição rara. Mesmo assim, a evidência é limitada, portanto, o benefício da terapêutica empregada neste caso é incerto. Além disso, o medicamento apresenta custo muito elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração destes aspectos econômicos, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Kenneth L McClain, MD, PhDGaurav Goyal, MD. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate [Internet]. 2024; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis
2. Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans'-cell histiocytosis in adults. Med Pediatr Oncol. janeiro de 1997;28(1):9–14.

3. Rissmann R, Hessel MHM, Cohen AF. Vemurafenib/dabrafenib and trametinib. Br J Clin Pharmacol. outubro de 2015;80(4):765–7.
4. Hatzivassiliou G, Haling JR, Chen H, Song K, Price S, Heald R, et al. Mechanism of MEK inhibition determines efficacy in mutant KRAS- versus BRAF-driven cancers. Nature. 12 de setembro de 2013;501(7466):232–6.
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. [Internet]. 2019 [citado 15 de agosto de 2023]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf
6. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. 20 de agosto de 2015;373(8):726–36.
7. Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de novembro de 2019;37(31):2857–65.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - RECEIT12) descrevendo ser portadora de histiocitose maligna (CID10: C96.1). Recebeu seu diagnóstico no Hospital da Criança Conceição de Porto Alegre onde internou após transferência por quadro de pancitopenia, dermatite atópia, otites febris de repetição, impetigo de couro cabeludo e lesões extensas em períneo desde os nove meses de idade (a paciente internou com 1 ano e 9 meses), além disso não deambulava desde 1 ano e 6 meses. Em exames de imagem, apresentava numerosas lesões osteolíticas difusas, desde coluna, ossos do crânio e costelas. Realizou seu diagnóstico através de biópsia de pele que foi compatível com o diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans. Em avaliação através de biópsia de medula óssea foi constatado que a paciente possuía infiltramento medular. De posse do diagnóstico a paciente iniciou tratamento com vimblastina e prednisolona e, após o primeiro e segundo ciclos, apresentava doença estável em exames de imagem e melhora clínica, porém ainda com grande volume de doença. Foi optado, então, pela troca de tratamento para cladribina e citarabina durante o qual apresentou múltiplas intercorrências clínicas com necessidade, inclusive, de internação em unidade de terapia intensiva pediátrica. Após reavaliação clínica realizada após o sexto ciclo de tratamento a paciente apresentava melhora clínica, porém com doença ainda sendo classificada como refratária (inclusive com positividade em biópsia de medula óssea). Em avaliação molecular apresentava mutação V600E no gene BRAF. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com vemurafenibe.
A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é um distúrbio histiocítico neoplásico que afeta mais comumente os ossos e a pele, mas também pode envolver a medula óssea, o fígado, o baço, os pulmões, a glândula pituitária/sistema nervoso central e outros órgãos (1). A HCL é rara, mas é consideravelmente mais comum em crianças (especialmente crianças mais novas) do que em adultos. Os distúrbios histiocíticos são doenças caracterizadas pela infiltração tecidual de histiócitos (células dendríticas) e outros glóbulos brancos inflamatórios. O termo

arcaico "histiócito" refere-se a grandes glóbulos brancos residentes nos tecidos e inclui células de Langerhans, monócitos/macrófagos e células dendríticas dérmicas/intersticiais.
A HCL é também mais comum em homens do que em mulheres, mas a incidência desta doença rara é mal definida. A HCL é provavelmente subnotificada devido à sua raridade e às manifestações clínicas variáveis. A incidência foi estimada em 5 casos por milhão de crianças, mas é menos comum em adultos (2). A HCL é mais comum em crianças de um a três anos de idade, mas foi diagnosticada em todas as faixas etárias.
Os sintomas, os sistemas orgânicos afetados e o ritmo da doença da HCL variam entre os pacientes. Os indivíduos afetados variam de neonatos a adultos, embora seja mais comum em crianças pequenas do que em adultos. O diagnóstico pode demorar anos após as primeiras manifestações clínicas devido à sua apresentação variável. Os achados clínicos variam de acordo com os locais da doença, a gravidade e extensão do envolvimento dos órgãos afetados (doença unifocal versus multifocal/extensa) e se o paciente tem doença de sistema único ou doença multissistêmica. As crianças pequenas podem não conseguir descrever com precisão os seus sintomas (1).
HCL deve ser suspeitada em pacientes de qualquer idade com lesão óssea lítica inexplicável, erupção cutânea, deficiência de arginina vasopressina, massa hipofisária ou sintomas respiratórios. A maioria dos pacientes apresenta-se aos seus prestadores de cuidados primários com achados clínicos inespecíficos ou a um subespecialista, de acordo com seus sintomas. O diagnóstico é baseado em evidências patológicas de HCL no contexto de características clínicas e de imagem sugestivas. O estabelecimento do diagnóstico pode exigir múltiplas biópsias.