

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 7ª Câmara Cível

COMARCA: Segunda instância

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0007981

IDADE: 46 anos

Sexo: feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C44, C69

PEDIDO DA AÇÃO: Erivedge® (vismodegibe 150 mg/dia)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: como alternativa de terapia sistêmica (terapia alvo adjuvante), para doença localmente avançada, irressecável.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

No caso concreto, a substituída (autora) comprovou que se enquadra na excepcionalidade descrita no Tema nº 6 do STF para a concessão do medicamento Vismodegibe 150 mg / dia, para tratamento “de carcinoma basocelular e neoplasia maligna do olho e anexos (CID C 44 e CID C69) no olho direito”)?

R.: Conforme os elementos técnicos apresentados, a paciente apresenta lesão tumoral irressecável e sem possibilidade de tratamento radioterápico.

A cirurgia é a base do tratamento para carcinoma basocelular (CBC). No entanto, em alguns pacientes, a neoplasia evolui para uma doença localmente avançada ou metastática, considerada inapropriada para tratamento cirúrgico e/ou radioterápico. Nesse estágio, não há tratamento padrão e a doença pode ser debilitante ou fatal.

As alternativas terapêuticas regularmente disponíveis no SUS e na Saúde Suplementar, são: Cirurgia, radioterapia local e quimioterapia padrão.

O vismodegibe representa uma alternativa de terapia sistêmica, indicada para pacientes com carcinomas de células basais avançados a nível local, que não são candidatos para cirurgia ou radioterapia e para pacientes com tumor metastático.

O medicamento não foi comparado com nenhum outro tratamento. A principal evidência se baseou em estudo que apresenta fragilidades metodológicas, sem comparador, com questionamentos quanto à validade externa e sem avaliação de qualidade de vida.

O tratamento prolongado com vismodegibe pode causar efeitos colaterais significativos e necessitar da interrupção do tratamento. Sobre a prescrição feita no caso concreto, há evidência científica de alto nível, “ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise” conforme determinado nos Temas 6 e 1.234 de repercussão geral do STF?

R.: Não. O tratamento não cirúrgico do CBC é ainda alvo de muitos estudos.

Até o momento, a eficácia do vismodegibe no tratamento de pacientes com Carcinoma Basocelular (CBC) avançado foi avaliada por estudos não randomizados (baixa qualidade metodológica e alto risco de benefícios incertos).

As evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança do vismodegibe não são consideradas robustas, sendo derivadas de estudos não randomizados e sem comparadores (grupo controle), não é possível afirmar que se trata de medicamento mais eficaz que a quimioterapia ou radioterapia, terapias disponíveis para casos recidivantes.

Há uma escassez de dados sobre os resultados do tratamento com vismodegibe para (BCC) periocular localmente avançado.

Apesar das respostas benéficas descritas nos estudos realizados, ainda existem áreas de grande incerteza no tratamento com vismodegibe, combinadas com enorme variação na resposta individual ao tratamento.

Faltam estudos comparativos robustos com cuidados de suporte, faltam evidências sobre a duração ideal do tratamento, sobre como avaliar a resposta ao tratamento, sobre preditores para o grau de resposta ao tratamento de pacientes individuais, sobre quais tumores realmente reduzirão em tamanho ao longo de sua margem e quais mostrarão

redução irregular, deixando focos tumorais em toda a área original que podem ser mais difíceis de delinear e excisar, e sobre até que ponto os tumores desenvolvem resistência ao tratamento.

- O Vismodegibe ainda não teve sua incorporação avaliada pela CONITEC.
- A recomendação preliminar na ANS (Ciclo 2019-2020) foi pela não incorporação, devido à incerteza das evidências, o caráter paliativo não curativo do tratamento e a ausência de uma relação custo-benefício efetiva e justificável.
- O NICE (National Institute for Health and Care Excellence), que regula as recomendações em saúde no Reino Unido, não incorporou o uso de vismodegibe (Erivedge®) para o tratamento de carcinoma basocelular localmente avançado irresssecável ou metastático, no contexto do sistema de saúde do Reino Unido para carcinoma basocelular avançado irresssecável.
- A agência canadense (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH) emitiu recomendação condicional favorável ao financiamento do vismodegibe, em casos selecionados de carcinoma basocelular metastático ou localmente avançado, desde que os critérios clínicos sejam atendidos (como ECOG ≤ 2 , inoperabilidade confirmada por, pelo menos, dois especialistas e discussão em comissão multidisciplinar), desde que haja negociação de preço com a indústria, para que o tratamento se torne custo efetivo no contexto canadense.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente em tratamento no hospital das clínicas da UFMG – ambulatório Borges da Costa, com diagnóstico de carcinoma basocelular recorrente. Possui histórico de amaurose do olho esquerdo, secundária à rejeição de transplante de córnea. Evoluiu com lesão orbital biopsiada como carcinoma basocelular irresssecável, sem possibilidade de tratamento radioterápico devido a íntimo contato com a musculatura extrínseca do olho.

Consta que a paciente foi submetida várias cirurgias para ressecção da lesão, porém, sem resposta satisfatória, apresentando recorrência local. Foi

indicada terapia sistêmica com o uso contínuo de vismodegibe 150 mg/dia por tempo indeterminado, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Não foi informado o estadiamento atual da paciente, não foi informado o tempo de evolução da doença, desde o diagnóstico inicial até a presente data. Não foi informado o status funcional atual da 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 se acredita 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).

Tem sido proposta uma nova classificação em CBC “fácil de tratar” (comum) e CBC “difícil de tratar”. A terapia para um carcinoma basocelular avançado, “difícil de tratar” deve ser preferencialmente discutida por um conselho multidisciplinar de tumores.

Como outras formas de tratamento existentes têm-se: curetagem, eletrocoagulação, cirurgia convencional, agentes tópicos ou intralesionais, radioterapia, cirurgia micrográfica 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 radioterapia representa uma alternativa válida à cirurgia para CBC na face, principalmente em pacientes idosos.

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 medicamento antineoplásico inibidor da via de sinalização *sonic hedgehog* (HHI). Foi o primeiro inibidor aprovado. 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. Mais recentemente, a redução da dose do medicamento tem sido considerada uma alternativa na gestão de toxicidades das drogas inibidoras de HHI.

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. 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 inapropriado 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 do vismodegibe 150 mg, caixa com 28 cápsulas é de R\$ 24.874,97, vide lista publicada em 07/08/2025 12h30min.

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

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.

Considerando as incertezas quanto à eficácia e segurança do uso do vismodegibe, e o padrão de custo-efetividade não justificável, a conclusão da análise do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Reino Unido, avaliação TA 489 não recomendou o reembolso para o uso do vismodegibe 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), apesar de considerar o vismodegibe como uma opção viável para pacientes com doença avançada em que não há opção de terapêutica cirúrgica ou

radioterápica, emitiu recomendação condicionada, para casos selecionados.

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 foi avaliado pela CONITEC e 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.

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 doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29073584/>
- 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%20COMP LETA.pdf>
- 6) Lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo, publicada em 07/08/2025 12h30min.
<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/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re_243_vismodegibe_ca_pele.pdf)

[publicas/cp81/medicamentos/re_243_vismodegibe_ca_pele.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-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.

11) Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. Cad. Saúde
Pública 2017; 33(4):e00040717. doi: 10.1590/0102-311X00040717.

<https://doi.org/10.1590/0102-311X00040717>

[https://www.scielo.br/j/csp/a/GbvqJvNFSZXR4g5MhfhCs3K/?format=html&lan](https://www.scielo.br/j/csp/a/GbvqJvNFSZXR4g5MhfhCs3K/?format=html&lang=pt)
[g=pt](https://www.scielo.br/j/csp/a/GbvqJvNFSZXR4g5MhfhCs3K/?format=html&lang=pt)

12) Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European
consensusebased interdisciplinary guidelines. European Journal of Cancer 118
(2019) 10 e 34.

https://eado.org/medias/Content/Files/2019_BCC_guidelines_EJC2019.pdf

13) Vismodegibe para carcinoma basocelular periocular: uma série de casos
multicêntricos internacionais. Olho (Londres). 29 de janeiro de
2020;34(11):2076–2081. doi: [10.1038/s41433-020-0778-3](https://doi.org/10.1038/s41433-020-0778-3)

14) Clinical Commissioning Policy: Vismodegib for adults with either Gorlin
syndrome or non-Gorlin syndrome related multiple basal cell carcinomas.
(Adults) (210504P) [URN: 1905] Publication date: July 2021 Version number:
1.0

<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/07/1905-policy-Final.pdf>
15) Chemotherapy Protocol. Basal Cell Carcinoma (BCC). Vismodegib. Version 1 (July 2022).

<https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Skincancer/Vismodegib.pdf>

16) 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:

15/09/2025

NATJUS – TJMG