

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Vemurafenib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5441647	Zelboraf	56 unidades/comprimidos revestidos por película/ 240 mg	*	*	Roche Registration, Ltd

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

**Data de autorização de utilização:** 24/07/2014

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.1.8. – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores – Citotóxicos – Inibidores das tirosinacinas

**Código ATC:** L01XE15 VEMURAFENIB

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** Vemurafenib é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com melanoma irresssecável ou metastático, positivo para a mutação BRAF V600.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Zelboraf possui valor terapêutico acrescentado na indicação avaliada, consubstanciado numa maior eficácia relativamente ao medicamento comparador, DCI – dacarbazina. No que concerne ao custo-efetividade associado à introdução do medicamento, os respetivos valores foram considerados aceitáveis, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da patologia em causa.

### 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	O vemurafenib é um inibidor de baixo peso molecular, disponível por via oral, da quinase serina-treonina do BRAF. As mutações no gene BRAF que substituem a valina na posição do aminoácido 600 resultam em proteínas BRAF constitutivamente ativadas, as quais podem causar proliferação celular na ausência
------------------------------------	---

	<p>de fatores de crescimento que seriam normalmente necessários para a proliferação.</p> <p>Os dados pré-clínicos gerados em ensaios bioquímicos demonstraram que o vemurafenib pode inibir de forma potente as quinases BRAF com mutações do codão 600 ativadoras.</p> <p>Este efeito inibitório foi confirmado nos ensaios antiproliferação celular e de fosforilação ERK em linhas celulares de melanoma disponíveis que expressam a mutação BRAF V600. Nos ensaios antiproliferação celular, a CI50 contra as linhas celulares que expressam a mutação V600 (V600E, V600R, V600D e V600K) variou entre 0,016 e 1,131 <math>\mu</math>M, enquanto que a concentração inibitória 50 contra linhas celulares sem a mutação no BRAF foi de 12,06 e 14,32 <math>\mu</math>M, respetivamente.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<p><b>Comparador selecionado</b></p>	<p>Dacarbazina + (pó para solução injetável, 200 mg e 600 mg, 1 frasco para injetáveis).</p> <p>A dacarbazina está indicada em monoterapia, no tratamento de doentes com melanoma maligno metastático, mostrou ser eficaz e é utilizada há muitos anos em Portugal.</p> <p>Para cumprir com a posologia: administração intravenosa da dose de 1000 mg / m<sup>2</sup> a cada 3 semanas, serão necessários 1809 mg o que corresponde a 3 frascos de solução injetável de 600 mg + 1 frasco de solução injetável de 200 mg.</p>
<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<p>Foi demonstrada a existência de valor terapêutico acrescentado para o vemurafenib uma vez que demonstra eficácia superior em relação à alternativa existente (dacarbazina).</p> <p>Apesar do vemurafenib demonstrar um perfil de segurança pior relativamente ao medicamento comparador (DCI – dacarbazina), apresenta maior eficácia, tanto em significância estatística como clínica, pelo que se conclui que existe uma relação benefício/risco mais favorável para o vemurafenib.</p>

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<p><b>Termos de comparação</b></p>	<p>Vemurafenib vs. dacarbazina</p> <p>Considerou-se um horizonte temporal de 30 anos. A medida de consequência principal foram os anos de vida ganhos e os anos de vida ajustados à qualidade. Foram considerados os custos diretos médicos.</p>
------------------------------------	--

<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-efetividade
<b>Vantagem económica</b>	De acordo com as conclusões do relatório farmacoeconómico, atendendo à robustez do estudo e aos resultados de custo efetividade incremental, que foram considerados aceitáveis tendo em atenção as características específicas do medicamento e da patologia em causa, admite-se a inclusão do medicamento para utilização em meio hospitalar.

#### 4. OBSERVAÇÕES

Dada a necessidade de uma melhor definição do valor do medicamento quando utilizado na prática clínica corrente, incluído na árvore de decisão terapêutica global e em doentes comuns, optou-se por celebrar um contrato de partilha de risco com o Titular de AIM.

Assim, e para efeitos de monitorização do contrato deverão os hospitais reportar ao INFARMED, I.P. os dados relativos aos doentes tratados com o referido medicamento, nos termos definidos num formulário de partilha de risco, que deverá ser enviado para o endereço de e-mail [avalia.hospitalar@infarmed.pt](mailto:avalia.hospitalar@infarmed.pt) e posteriormente reportado via Portal a ser designado pelo INFARMED, I.P.

#### 5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

#### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Zelboraf
2. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. Paul B. Chapman et al., N Engl J Med 2011; 364: 2507-16
3. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. Caroline Robert et al., N Engl J Med 2011; 364: 2517-26
4. Survival in BRAF V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. Jeffrey A. Sosman et al., N Engl J Med 2012; 366: 707-14
5. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. Finn et al. , BMC Medicine 2012, 10: 23
6. Novel Treatments for Metastatic Cutaneous Melanoma and the Management of Emergent Toxicities. C. Lemech and H-T Arkenau, Oncology 2012; 6: 53–66
7. European public assessment report da EMA do medicamento Zelboraf
8. RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. F Su. N Engl J Med 2012; 366: 207-15
9. Registo Oncológico Nacional

---

10. Registo Oncológico do IPO do Porto