



Brasília, DF | Fevereiro de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Vismodegibe para tratamento de pacientes com carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático sem indicação de cirurgia e radioterapia.

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO
NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Bruno Monteiro Barros

Kátia Simões Senna

Lara Barbosa de Souza Moura Canas Lara

Milene Rangel da Costa

Marisa da Silva Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Thaís Conceição Borges

Perspectiva do Paciente - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Patentes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

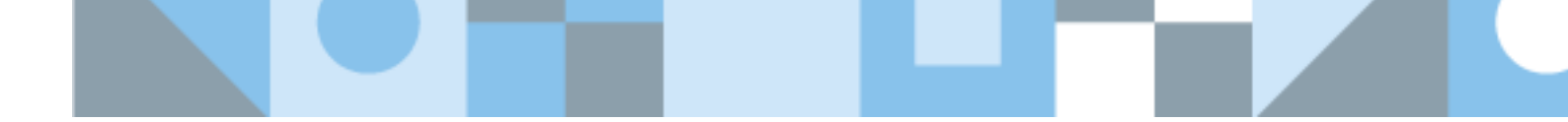
Ana Carolina de Freitas Lopes

Munique Gonçalves Guimarães

Análise qualitativa da consulta pública - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Adriana Prates

Andrea Brígida de Souza



Andrija Oliveira Almeida
Clarice Moreira Portugal

Revisão - CGATS/DGITS/ SCTIE/MS

Denis Satoshi Komoda
Annemeri Livinalli

Coordenação - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Farinasso
Luciana Costa Xavier

Supervisão - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado
Luciene Fontes Schluckebier Bonan

Relatório preliminar

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES	20
TABELA 2. DESFECHOS DE EFICÁCIA DA ANÁLISE PRIMÁRIA.....	21
TABELA 3. DESFECHOS DE EFICÁCIA DA ANÁLISE FINAL DO ESTUDO ERIVANCE.	23
TABELA 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO STEVIE.	26
TABELA 5. EVENTOS ADVERSOS GRAVES COM INCIDÊNCIA $\geq 5\%$ NO ESTUDO STEVIE.	27
TABELA 6. DESFECHOS DE EFICÁCIA DO ESTUDO STEVIE.	28
TABELA 7. PARÂMETROS EMPREGADOS NO MODELO.	35
TABELA 8. RESULTADOS DO MODELO DE CUSTO-UTILIDADE.....	36
TABELA 9. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL EM UM HORIZONTE TEMPORAL DE 5 ANOS.....	38
TABELA 10. RESULTADOS DA ANÁLISE DO DEMANDANTE	38

QUADROS

QUADRO 1. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DO CARCINOMA BASOCELULAR BASEADA EM FATORES PARA RECORRÊNCIA SEGUNDO AS DIRETRIZES DA <i>NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN)-2024</i>	13
QUADRO 2. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
QUADRO 3. PREÇO ESTIMADO DA TECNOLOGIA PARA INCORPORAÇÃO.	16
QUADRO 4. ACRÔNIMO PICOT DA PERGUNTA DE PESQUISA.	17
QUADRO 5. ESTRATÉGIAS DE BUSCA.	18
QUADRO 6. CRITÉRIOS RECIST DE AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TUMORAL.....	20
QUADRO 7. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.	32
QUADRO 8. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DO CARCINOMA BASOCELULAR.	41

FIGURAS

FIGURA 1. FLUXOGRAMA PRISMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	19
FIGURA 2. CURVAS DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO E SOBREVIDA GLOBAL NA ANÁLISE FINAL DO ESTUDO ERIVANCE.	24
FIGURA 3. KAPLAN-MEIER DA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DO ESTUDO STEVIE.....	28
FIGURA 4. ESTRUTURA DO MODELO DE SOBREVIDA PARTICIONADA.....	32
FIGURA 5. AJUSTE PARAMÉTRICO DA CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DE PACIENTES TRATADOS COM VISMODEGIBE NO ESTUDO STEVIE.....	33
FIGURA 6. CURVAS DE SOBREVIDA EMPREGADAS NO MODELO DE SOBREVIDA PARTICIONADA.	34
FIGURA 7. AJUSTE PARAMÉTRICO DA CURVA DO TEMPO ATÉ A DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO	35
FIGURA 8. GRÁFICO DE TORNADO.....	36
FIGURA 9. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	37

Sumário

MARCO LEGAL	4
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	5
1 APRESENTAÇÃO.....	8
2 CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3 RESUMO EXECUTIVO	9
4 INTRODUÇÃO	11
4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	11
4.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO RECOMENDADO.....	12
5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
5.1 PREÇO PROPOSTO PARA A INCORPORAÇÃO	16
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
RESULTADOS DA BUSCA.....	18
6.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	19
6.2 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	29
6.3 CERTEZA DAS EVIDÊNCIAS	30
7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
7.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	31
7.1.1 ABORDAGEM ANALÍTICA	32
ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	37
8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	39
9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	40
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	45
REFERÊNCIAS.....	48
APÊNDICES	52
APÊNDICE 1	52
APÊNDICE 2	54

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação ao SUS, do medicamento Vismodegibe para carcinoma basocelular.

A presente demanda foi iniciada por uma ação judicial movida pelo Ministério Público Federal compelindo a União, por meio do Ministério da Saúde a avaliar a incorporação da tecnologia para o tratamento de carcinoma basocelular. O relatório foi elaborado pela equipe do NATS-INC, e teve como objetivo avaliar os dados de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tratamento com vismodegibe para o tratamento do carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vismodegibe.

Indicação: Tratamento de carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático com contraindicação de cirurgia ou radioterapia

Demandante: 3ª Vara Federal de Porto Alegre/RS

Introdução: O câncer de pele não melanoma é a neoplasia com maior incidência no Brasil, e o subtipo carcinoma basocelular (CBC) o mais comum. Seu crescimento é normalmente lento, com um comportamento localizado, sendo raramente fatal. No entanto, a doença pode progredir e acometer tecidos adjacentes, cartilagem e osso (CBC localmente avançado, CBCla) podendo levar à destruição local ou profunda dos tecidos, ou ainda, metastatizar para sítios regionais ou distantes (CBC metastático, CBCm). Nestes casos, pode levar a deformidade significativa, incapacidade ou mortalidade precoce. Apesar da alta incidência do CBC na população geral, a incidência de casos avançados é baixa. O principal tratamento do CBC é a remoção do tumor com a preservação da função e estética. A excisão cirúrgica com margens histologicamente livres é considerada o padrão-ouro, pois apresenta elevada taxa de cura e baixa recidiva. Apesar do cuidado padrão para casos de CBC consistir em cirurgia e/ou radioterapia, para a doença avançada estas nem sempre são opções viáveis devido aos desafios técnicos relacionados ao tamanho ou à localização das lesões podendo resultar em morbidade significativa. Para estes pacientes, a cirurgia e a radioterapia são contraindicadas, restando como opção terapêutica o tratamento sistêmico com imunoterapia e inibidores da via Hedgehog, como é o caso do vismodegibe. Atualmente não há tratamentos sistêmicos disponíveis no SUS para o tratamento do CBC avançado.

Pergunta: O vismodegibe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático com contraindicação de cirurgia ou radioterapia?

Evidências clínicas: Após busca e seleção de evidências, foram incluídas seis publicações referentes a dois ensaios clínicos. O estudo ERIVANCE, um ensaio clínico de fase 2, multicêntrico, de braço único, que incluiu 96 pacientes, foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança do vismodegibe para tratamento do CBC avançado. Após 39 meses de acompanhamento, a taxa de resposta objetiva foi de 60,3% e 48,5% nas coortes CBCla e CBCm, respectivamente. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 12,9 e 9,3 meses, enquanto a mediana da sobrevida global não foi estimável na localmente avançada e foi de 33,4 meses na metastática. O estudo STEVIE, o maior estudo do vismodegibe já realizado em pacientes com CBC, também foi um estudo de braço único com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do medicamento, incluindo 1.215 pacientes. Quanto à segurança, 98,1% dos pacientes apresentaram ao menos um evento adverso, sendo os mais relatados espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso, diminuição do apetite e astenia. Ao menos um evento adverso grave foi observado em 23,8% dos pacientes. Considerando respectivamente as coortes localmente avançada e metastática, a taxa de resposta objetiva foi de 68,5% e 36,9%; a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 23,2 e 13,1 meses; e a mediana de sobrevida global não foi alcançada em nenhuma das duas coortes. Foi observada melhora clinicamente significativa do bem-estar emocional em pacientes com CBC localmente avançado tratados com vismodegibe, mas não na redução de sintomas. Não foi observado benefício do vismodegibe na qualidade de vida de pacientes com CBCm. No subgrupo de pacientes com CBC periocular localmente avançado foram observadas melhorias nos escores de qualidade de vida desde a linha de base em todos os principais domínios. Ambos os ensaios foram considerados com alto de risco de viés pela presença de viés de confundimento e de mensuração dos resultados devido à ausência de grupo comparador. O corpo da evidência foi considerado como de certeza muito baixa devido à penalização nos domínios risco de viés e imprecisão.

Avaliação econômica: Uma análise de custo-utilidade foi elaborada empregando um modelo de sobrevida particionada com ciclos mensais. A curva de sobrevida livre de progressão para pacientes tratados com vismodegibe foi obtida do estudo de STEVIE. Para o grupo comparador a curva de sobrevida livre de progressão foi estimada pela aplicação de um hazard ratio sobre a curva da intervenção, o que foi obtido pela comparação entre pacientes respondedores e não respondedores do estudo STEVIE. O uso de vismodegibe apresentou maior custo e maior efetividade comparativamente à conduta atualmente adotada

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

no SUS (melhor cuidado de suporte). O valor da razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 18.379.935,82 por QALY adicional. Na análise de sensibilidade determinística, o *hazard ratio* e a utilidade da sobrevida livre de progressão foram os parâmetros que mais influenciaram no resultado. Na análise probabilística, 100% das simulações foram consideradas não custo-efetivas.

Análise de impacto orçamentário: Uma análise de impacto orçamentário sob a perspectiva do SUS foi realizada, sendo a população elegível estimada pelo método epidemiológico. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos resultantes da incorporação do vismodegibe seria de R\$ 471.132.799,90.

Experiências internacionais: O *Canada's Drug Agency/L'Agence des médicaments du Canada* (CDA-AMC) emitiu recomendação favorável para o uso do vismodegibe no tratamento do CBC avançado, fundamentado na evidência de benefício clínico sugerido pelas taxas de resposta objetiva observadas do estudo ERIVANCE. Foi considerado o fato de se tratar de uma população com opções terapêuticas eficazes limitadas, bem como o alinhamento do tratamento com os valores e preferências dos pacientes. Contudo, reconheceu-se que havia considerável incerteza quanto à magnitude real do benefício clínico, devido ao desenho de estudo, e à relação de custo-efetividade do vismodegibe. Já o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) emitiu recomendação desfavorável para o uso do vismodegibe no tratamento do CBC avançado, baseados na limitação das evidências provenientes dos ensaios clínicos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas nove tecnologias no horizonte para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com carcinoma basocelular. São elas: inibidor da proteína 1 de morte celular programada (cemiplimabe e nivolumabe); inibidor de proteína Hedgehog (sonidegib); inibidor da proteína-4 do linfócito T citotóxico (ipilimumabe); estimulador do linfócito T (relatlimabe); inibidor da proteína Bcr (axitinib); modulador do gene TLR-3 (BO-112); modulador de lactoferrina (ruxotemide) e inibidor do gene PTGS2 (cotsiranib). O cemiplimabe possui registro as agências para a condição de carcinoma basocelular, EMA (2021), FDA (2021) e na Anvisa (2024), neste último caso, como tratamento de segunda linha para pacientes previamente tratados com inibidor da via Hedgehog; e recomendação favorável pelo CDA em 2022. O sonidegib está registrado nas agências EMA e FDA desde 2015 e teve recomendação desfavorável pelo CDA em 2021.

Considerações finais: No contexto terapêutico atual, observa-se uma necessidade não atendida para pacientes com CBC localmente avançado e metastático com contraindicação à cirurgia e radioterapia, uma vez que as alternativas de tratamento sistêmico são restritas. O vismodegibe representa uma alternativa terapêutica para estes pacientes, no entanto, as evidências de eficácia disponíveis apresentam limitações metodológicas importantes devido à ausência de dados comparativos e dados de sobrevida global limitados frente à idade avançada da população. Devido à escassez de dados comparativos, a análise de custo-efetividade baseou-se em pressupostos e extrapolações de grande incerteza, o que se reflete nos resultados obtidos. Os resultados indicaram que o tratamento não seria custo-efetivo considerando o preço atualmente praticado em compras públicas. O impacto orçamentário também pode ser considerado significativo.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 1/2026 foi aberta de 5/1/2026 a 14/1/2026 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve participação.

Discussão inicial: Durante a deliberação houve questionamentos a tentar se esclarecer na Consulta Pública sobre os eventos adversos. Além deste ponto, o especialista orientou sobre o potencial estigmatizante do carcinoma basocelular e o potencial de transformar lesões inoperáveis em operáveis. Questionou-se que o investimento em saúde no caso do vismodegibe é elevado para uma droga que não modifica curso de doença. Os membros entenderam que no momento a falta de evidência desencoraja a incorporação, mas espera que a Consulta Pública possa trazer outros elementos para a deliberação final.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 148ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 11 de fevereiro de 2026, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse encaminhada para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do vismodegibe para o tratamento de carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático com contraindicação de cirurgia ou radioterapia. Para esta recomendação foi considerada a limitação das evidências de eficácia e o alto impacto econômico ao sistema.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de pele não melanoma é o tipo de câncer mais comum no Brasil e corresponde a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no país. De acordo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o triênio 2023-2025 foi estimada a ocorrência de 101.920 novos casos em homens e 118.520 em mulheres, o que corresponde a um risco estimado de 101,95 por 100 mil habitantes (1,2).

O tipo mais comum de câncer de pele não melanoma é o carcinoma basocelular (CBC) que corresponde a cerca de 80% dos casos (2). Diferentes fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do CBC como predisposição genética, idade avançada, embora haja um aumento do número de casos em indivíduos com menos de 50 anos, sexo masculino, tabagismo, sistema imunológico comprometido, tratamento de psoríase, infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), tratamento com radioterapia, e exposição solar, sendo esta considerada o principal carcinógeno ambiental (3,4).

Em geral, o CBC apresenta crescimento lento, com um comportamento localizado, e raramente são tumores fatais. No entanto, a doença pode progredir e acometer tecidos adjacentes, cartilagem e osso (carcinoma basocelular localmente avançado, CBCla) podendo levar a destruição local ou profunda dos tecidos. Podem ainda metastatizar para sítios regionais ou distantes (carcinoma basocelular metastático, CBCm).

Dependendo de seu tamanho, invasividade ou localização, lesões de CBC avançado (CBCla e CBCm) podem causar deformidade significativa, incapacidade ou mortalidade precoce. Pacientes com CBCla frequentemente apresentam lesões que provocam extensa destruição tecidual por invasão profunda dos tecidos adjacentes, com infiltração em osso ou estruturas mais profundas, como o cérebro (5). O desenvolvimento de CBC avançado próximo aos olhos, ouvidos ou nariz pode resultar na perda dessas estruturas/órgãos ou de sua função. Tais lesões podem ser desfigurantes, particularmente na face, e potencialmente ameaçadoras à vida (6). Em casos raros, se não tratado ou tratado de forma inadequada, o CBC pode metastatizar para linfonodos ou para sítios distantes, como pulmão, fígado e osso.

Apesar da alta incidência do CBC na população geral, a incidência de casos avançados é baixa. Um estudo realizado com uma grande base de dados secundária nos Estados Unidos, estimou uma

incidência de CBCla ajustada por idade de 1,83 casos por 100 mil habitantes (7). A incidência de metástases é ainda mais rara, apenas 0,04% dos pacientes foram diagnosticados com CBCm (7).

4.2 Diagnóstico e tratamento recomendado

4.2.1. Diagnóstico

O diagnóstico do CBC é fundamentado no exame clínico, complementado pela dermatoscopia, que possibilita reconhecer sinais característicos da lesão. A confirmação é realizada pelo exame anatomopatológico, que aumenta a acurácia do diagnóstico e identifica o tipo histológico, o que permite indicar a agressividade do tumor e orientar o manejo terapêutico adequado já que algumas características e subtipos do tumor podem indicar um pior prognóstico (8).

Existem outras modalidades de exames de imagem que podem ser indicados como auxiliar no diagnóstico, como a microscopia confocal por reflectância que possui alta resolução que é útil para áreas sensíveis e a tomografia de coerência óptica. Outro exame que pode ser útil é o ultrassom de alta frequência, indicado para lesões de alto risco por possibilitar a avaliação da profundidade e extensão do tumor, auxiliando, assim, na determinação de margem cirúrgica. Raramente, a tomografia computadorizada e ressonância magnética são necessárias, exceto quando houver suspeita de envolvimento ósseo ou preocupação com invasão de nervos importantes, como da órbita ocular ou da glândula parótida (4).

Clinicamente, os tumores basocelulares são classificados em três grupos de acordo com histopatologia da lesão, podendo ser nodulares, superficiais ou infiltrativos/esclerosantes. Os tumores nodulares e superficiais são os mais prevalentes e correspondem a 90% dos casos. A forma nodular se apresenta como uma pápula ou nódulo eritematoso/perolado, enquanto a superficial é uma mácula ou placa fina eritematosa e escamosa. Já a forma infiltrante é uma placa endurecida e esbranquiçada, se assemelhando a uma cicatriz sem margens definidas (1,9).

Cerca de 80% dos casos diagnosticados são localizados na cabeça e pescoço e os demais principalmente no tronco e braços. Estas são lesões que surgem em áreas do corpo comumente expostas ao sol, porém há relatos de detecção em áreas pouco comuns como axilas, região perianal e genital, palmas das mãos e solas dos pés (4,9).

No que diz respeito ao prognóstico, a presença de invasão perineural ou perivascular está associada a um risco aumentado de recorrência local e regional, e de risco para metástase à distância. Fatores prognósticos adicionais desfavoráveis incluem aumento do tamanho tumoral,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

localização do tumor (cabeça e pescoço), presença de margens cirúrgicas positivas, falha de tratamentos prévios e imunossupressão (Quadro 1) (4).

Quadro 1. Estratificação de risco do carcinoma basocelular baseada em fatores para recorrência segundo as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* - 2024.

Carcinoma Basocelular		
Características clínicas	Baixo risco	Alto risco
Tamanho	< 2 cm se em tronco ou extremidade	≥ 2 cm se em tronco ou extremidade, cabeça, pescoço, pré-tibial, ano-genital em qualquer tamanho
Limites da lesão	Bem definido	Mal definido
Primário vs recorrente	Primário	Recorrente
Imunossupressão	Não	Sim
Radioterapia prévia no local	Não	Sim
Inflamação crônica no local	Não	Sim
Crescimento	Lento	Rápido
Subtipo histológico	Nodular ou superficial	basosquamoso, infiltrativo, esclerosante / morfeiforme, micronodular, carcinosarcomatoso
Invasão perineural ou linfovascular	Ausente	Presente

4.2.2. Tratamento

O objetivo principal do tratamento do CBC é a remoção do tumor com a preservação da função e estética (3). A excisão cirúrgica com margens histologicamente livres é considerada o padrão-ouro, sobretudo nos tumores de alto risco de recorrência, pois apresenta elevada taxa de cura e baixa recidiva. Após a excisão cirúrgica, as taxas de recorrência são inferiores a 2% após 5 anos de acompanhamento (10). Para pacientes com CBC superficial ou nodular, a terapia fotodinâmica (TFD) também é indicada (11).

No entanto, enquanto o CBC localizado pode ser tratado com cirurgia potencialmente curativa ou terapia tópica, o mesmo não ocorre para o CBC avançado. Não existe um padrão de cuidado estabelecido para o manejo do CBC avançado (12). Para estes pacientes, o tratamento cirúrgico ou radioterápico pode resultar em morbidade significativa devido aos desafios técnicos relacionados ao tamanho ou à localização das lesões. Por isso, para muitos casos a cirurgia e a radioterapia podem ser contraindicadas, sendo necessária uma abordagem diferenciada no cuidado ao paciente (13,14).

Para indivíduos com CBC avançado, localmente avançado ou metastático, as opções terapêuticas são limitadas e incluem tratamento sistêmico com estratégias direcionadas, como imunoterapia e os inibidores da via Hedgehog, como é o caso do vismodegibe (15,16). Atualmente no Brasil, não há medicamentos sistêmicos disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



CBC avançado para os quais a cirurgia e a radioterapia sejam contraindicadas. Com isso, neste grupo de pacientes, o tratamento restringe-se ao gerenciamento das lesões da pele e cuidados paliativos para manejo da dor.

Relatório preliminar

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Vismodegibe é um medicamento-alvo (terapia direcionada) utilizado para tratar CBCIa ou CBCm, especialmente em situações nas quais a cirurgia ou a radioterapia não são adequadas.

Atua como inibidor seletivo da via Hedgehog (Hh), um caminho molecular essencial para o desenvolvimento embrionário e proliferação celular. Em adultos, essa via normalmente permanece inativa, mas pode ser reativada anormalmente em alguns tumores — especialmente no carcinoma basocelular. O Quadro 2 apresenta a ficha técnica do vismodegibe.

Quadro 2. Ficha técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Vismodegibe
Nome comercial	Erivedge®
Apresentação	Cápsulas duras contendo 150 mg do medicamento
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Patheon Inc. – Mississauga, Canadá
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático que não sejam candidatos à cirurgia ou radioterapia.
Indicação proposta	Indicado para tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático que não sejam candidatos à cirurgia ou radioterapia.
Posologia e Forma de Administração	Dose usual é de 150 mg via oral, 1 vez ao dia.
Registro Anvisa	101000664
Patente	Depositante(es): A.Y. LABORATORIES LTD. (IL) Número dos depósitos no INPI: BR112015018854 e BR122017002175 Prazo de validade respectivos: 06/02/2034 e 06/02/2034

Fonte: Bula Anvisa e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=erivedge> e

<https://busca.inpi.gov.br/pepi/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Mais detalhes da patente no Apêndice 1.

Contraindicações:

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula,
- Gravidez e aleitamento - sem estudos adequados e bem controlados em gestantes.
- Crianças e adolescentes – risco de fusão prematura epífise e puberdade precoce.
- Advertências e Precauções:
- Embriotóxico e teratogênico em estudos animais.
- Mulheres - evitar gravidez durante o tratamento e até 24 meses após a última dose.
- Homens - vismodegibe é detectado no sêmen e pode causar risco fetal em caso de exposição.
- Fertilidade – pode prejudicar em ambos os sexos.

Reações adversas

- muito comuns ($\geq 10\%$): sintomas dermatológicos (alopecia), sintomas endócrinos e metabólicos (amenorreia em mulheres pré-menopáusicas, perda de peso), sintomas gastrointestinais (ageusia, constipação, diminuição do apetite, diarreia, disgeusia, náusea, vômito), sintomas do sistema nervoso (fadiga) e sintomas musculoesqueléticos (artralgia, espasmos musculares).
- comuns ($\geq 1\%$, $< 10\%$): sintomas endócrinos e metabólicos (hipocalemia, hiponatremia), sintomas geniturinários (aumento de ureia no sangue – azotemia) e sintomas musculoesqueléticos (elevação da creatina fosfoquinase sérica).
- raras ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$): sintomas dermatológicos (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica), sintomas hepáticos (lesão hepática) e reações de hipersensibilidade (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos).

5.1 Preço proposto para a incorporação

Como se trata de uma demanda interna não houve proposta de preços por parte da empresa fabricante. Assim, foi realizada uma pesquisa de preço em novembro de 2025 no sítio eletrônico Banco de Preços em Saúde (BPS), do Ministério da Saúde, para as compras públicas realizadas nos últimos 18 meses. De acordo com a Lista de Preços de medicamentos da Câmara de Regulação de Medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da dose é de R\$ 728,48 (ICMS 0%) (Quadro 3).

Quadro 3. Preço estimado da tecnologia para incorporação.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ¹	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ²
Vismodegibe 150 mg capsula	R\$ 728,48	R\$ 877,39

¹ Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de novembro/2025.

² Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

*sem compra pública

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foi realizada revisão da literatura com o objetivo de avaliar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança do medicamento vismodegibe para o tratamento do carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático refratários com contraindicação de cirurgia ou radioterapia. A seguinte pergunta de pesquisa foi formulada:

Pergunta: O medicamento vismodegibe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático com contraindicação de cirurgia ou radioterapia?

A revisão baseou-se no acrônimo PICOT apresentado no Quadro 4.

Quadro 4. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa.

População	Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático com contraindicação à radioterapia e cirurgia
Intervenção	Vismodegibe
Comparador	Melhor cuidado de suporte
Desfechos	Efetividade Segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e não randomizados.

As buscas foram realizadas em 21 de outubro de 2025 utilizando as estratégias apresentadas no Quadro 5.

Quadro 5. Estratégias de busca.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	("carcinoma, basal cell"[MeSH Terms] OR "Advanced Basal cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "metastatic Basal cell carcinoma"[Title/Abstract]) AND ("hhantag691"[Title/Abstract] OR "vismodegib"[Title/Abstract] OR "hedgehog inhibitor"[Title/Abstract] OR "hedgehog pathway inhibitor"[Title/Abstract])	678
Embase	('basal cell carcinoma'/exp OR 'advanced basal cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'metastatic basal cell carcinoma':ti,ab,kw) AND ('hhantag691':ti,ab,kw OR 'vismodegib':ti,ab,kw OR 'hedgehog inhibitor':ti,ab,kw OR 'hedgehog pathway inhibitor':ti,ab,kw) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim	631
BVS	("carcinoma, basal cell" OR "metastatic Basal cell carcinoma" OR "Advanced Basal cell carcinoma") AND ("hhantag691" OR "vismodegib" OR "hedgehog inhibitor" OR "hedgehog pathway inhibitor")	618
Cochrane	("Advanced Basal cell carcinoma" OR "metastatic Basal cell carcinoma") AND ("hhantag691" OR "vismodegib" OR "hedgehog inhibitor" OR "hedgehog pathway inhibitor")	92
Total		2.019

A triagem dos estudos foi realizada com o *software* Rayyan por dois investigadores independentes em duas etapas. Na primeira, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final. As divergências entre os investigadores foram resolvidas por consenso.

Resultados da busca

A busca resultou na identificação de 2.019 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 32 estudos para leitura de texto completo. Após leitura do texto completo foram selecionadas seis publicações referentes a dois ensaios clínicos, ERIVANCE e STEVIE. O fluxograma PRISMA da seleção é apresentado na Figura 1.

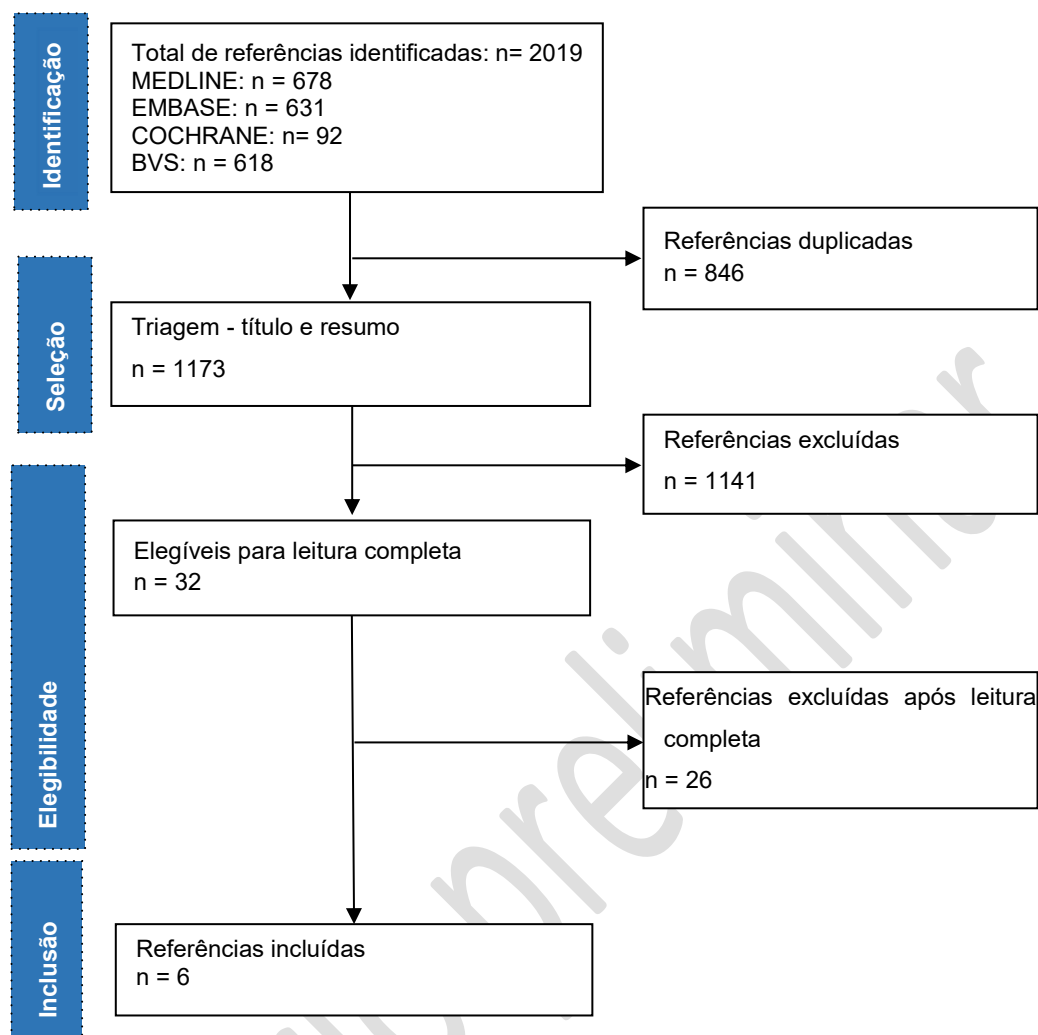


Figura 1. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.

6.1 Descrição dos estudos selecionados

Estudo ERIVANCE (NCT00833417):

Sekulic et al. 2012 (17)

O estudo ERIVANCE é um ensaio clínico de fase 2, multicêntrico, internacional, de braço único, conduzido para avaliar a eficácia e a segurança do vismodegibe para tratamento do CBC avançado (17). Foram incluídos pacientes com CBCm ou CBCla com doença inoperável, ou para os quais a intervenção cirúrgica era considerada inadequada, seja em razão de múltiplas recidivas associadas à baixa probabilidade de cura cirúrgica ou de desfiguração substancial prevista. No grupo de pacientes com CBCla era exigida radioterapia prévia em uma ou mais lesões-alvo, exceto nos

casos em que essa modalidade fosse contraindicada ou considerada inadequada. Todos os pacientes receberam vismodegibe 150 mg por via oral, em administração diária.

O desfecho primário de interesse foi a taxa de resposta objetiva avaliada por um comitê independente. A avaliação da taxa de resposta foi feita radiologicamente considerando os critérios RECIST (Quadro 6).

Quadro 6. Critérios RECIST de avaliação da resposta tumoral.

Resposta	Descrição
Resposta completa (CR)	Desaparecimento de todas as lesões-alvo.
Resposta parcial (PR)	Redução de pelo menos 30% na soma do maior diâmetro das lesões-alvo, tomando como referência a soma basal do maior diâmetro.
Doença progressiva (PD)	Aumento de pelo menos 20% na soma do maior diâmetro das lesões-alvo, tomando como referência a menor soma do maior diâmetro registrada desde o início do tratamento, ou aparecimento de uma ou mais novas lesões.
Doença estável (SD)	Nem redução suficiente para qualificar como PR, nem aumento suficiente para qualificar como PD, tomando como referência a menor soma do maior diâmetro desde o início do tratamento.

No total, 104 pacientes foram recrutados em 31 centros foram incluídos e 96 incluídos no estudo (33 com CBCm e 63 com CBCla). A idade mediana foi de 62 anos em ambos as coortes e todos os pacientes eram brancos (Tabela 1). Na coorte de CBCm, cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica prévias foram relatadas em 97%, 58% e 30% dos pacientes, respectivamente. Nos pacientes com CBCla, foram relatadas 89%, 27 % e 11% dos mesmos tratamentos prévios, respectivamente.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes

Característica	Carcinoma Basocelular Metastático (N = 33)	Carcinoma Basocelular Localmente Avançado (N = 63)
Idade — anos	61,6 ± 11,4	61,4 ± 16,9
Mediana	62,0	62,0
Intervalo	38–92	21–101
Sexo — n (%)		
Masculino	24 (73)	35 (56)
Feminino	9 (27)	28 (44)
Raça branca — n (%)	33 (100)	63 (100)
Contraindicações à cirurgia ou radioterapia — n (%)		
Tumor inoperável	-	24 (38)
Cirurgia considerada inadequada	-	39 (62)
Recorrências múltiplas	-	16 (25)
Morbidade substancial ou deformidade antecipada	-	32 (51)
Radioterapia previamente administrada	-	13 (21)
Radioterapia inadequada ou contraindicada	-	50 (79)

A mediana do tempo de tratamento foi de 10 meses para pacientes com CBCm e 9,7 meses para pacientes com CBCla. Na data de corte do estudo, aproximadamente metade dos pacientes havia descontinuado o tratamento do estudo (9 meses após o recrutamento do último paciente) aproximadamente metade dos pacientes já haviam descontinuado o tratamento.

Na coorte CBCm, a taxa de resposta objetiva foi de 30% (IC 95%, 16 a 48). Todas as respostas observadas nesse grupo foram parciais. A duração mediana da resposta objetiva no grupo CBCm foi de 7,6 meses (variação de 2,1 a 11,1). A mediana da sobrevida livre de progressão para essa coorte foi de 9,5 meses (IC 95%, 7,4 a não estimável). Os dados de sobrevida global ainda não estavam maduros. Na coorte CBCla, a taxa de resposta objetiva foi de 43% (IC 95%, 30 a 56). Dos 63 pacientes incluídos na análise de eficácia, 13 (21%) apresentaram resposta completa. A mediana da sobrevida livre de progressão de 9,5 meses (IC 95%, 7,4 a 11,9). A sobrevida global não foi alcançada.

A Tabela 2 apresenta os resultados dos desfechos de eficácia avaliados para ambas as coortes.

Tabela 2. Desfechos de eficácia da análise primária.

Desfecho	CBCm (N=33)	CBCla (N=63)
Resposta objetiva, n (%)	10 (30,3)	27 (42,9)
(IC 95%)	(15,6-48,2)	(30,5-56,0)
Resposta completa, n (%)	0 (0)	13 (20,6)
Resposta parcial, n (%)	10 (30,3)	14 (22,2)
Doença estável, n (%)	21 (63,6)	24 (38,1)
Doença progressiva, n (%)	1 (3,0)	8 (12,7)
Dados ausentes/não avaliáveis, n (%)	1 (3,0)	4 (6,3)
Mediana da duração de resposta, meses	7,6	7,6
Mediana da sobrevida livre de progressão, meses	9,5	9,5
Mediana de sobrevida global, meses	NE	NE

CBCla: carcinoma basocelular localmente avançado; CBCm: carcinoma basocelular metastático; IC: intervalo de confiança; NE: não estimado.

Fonte: Adaptada de Sekulic *et al.* 2012 (18)

Todos os pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso durante o estudo; mais da metade dos pacientes tratados (57%) apresentou apenas eventos adversos de grau 1 ou 2. (Tabela 3). Dos 104 pacientes incluídos no estudo, 13 (12%) apresentaram eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento, sendo o evento mais comum o espasmo muscular (2 pacientes). Eventos adversos graves foram relatados em 26 pacientes (25%) e incluíram 3 (2,9%) óbito por causa desconhecida, 2 (1,9%) eventos de insuficiência cardíaca, 2 (1,9%) de pneumonia, 2 (1,9%) de embolia pulmonar e 1 (1,0%) infarto agudo do miocárdio, 1 (1,0%) choque hipovolêmico e 1 (1,0%)

acidente vascular cerebral isquêmico. De acordo com os autores, a revisão desses eventos não sugeriu um padrão definido, e os pacientes apresentavam fatores de risco clinicamente significativos.

Sekulic et al. 2015 (18)

A publicação de Sekulic et al. 2015 (18) apresenta resultados de eficácia e segurança do ERIVANCE após 12 meses da análise primária relatada por Sekulic et al. 2012 (12). Foi observado um aumento na taxa de resposta objetiva aumentou de 30,3% para 33,3% no grupo CBCm e de 42,9% para 47,6% no grupo CBCla. Mais quatro pacientes passaram a ser respondedores (CBCm n = 1; CBCla n = 3). A duração mediana estimada da resposta manteve-se em 7,6 meses na coorte de CBCm, e na coorte de CBCla aumentou de 7,6 para 9,5 meses. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 9,5 meses para ambas as coortes.

O perfil de segurança foi consistente com o observado na análise primária. Todos os pacientes apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento, sendo aproximadamente 50% de intensidade leve a moderada (grau ≤ 2). A incidência de eventos adversos de grau 3 ou superior apresentou pequeno aumento em relação à análise primária, ocorrendo em 31,7% e 51,9% dos pacientes, respectivamente. Não foram observados eventos adversos de grau 5 adicionais (óbitos) após mais 12 meses de seguimento.

Sekulic et al. 2017 (19)

A publicação de Sekulic et al. 2017 (19) apresenta os resultados da atualização final do estudo ERIVANCE, 39 meses após o recrutamento do último paciente. Nesta avaliação, ao contrário das anteriores, os desfechos de eficácia foram avaliados pelos investigadores e não por um comitê independente.

A mediana da duração do tratamento com vismodegibe foi de 12,9 meses (0,7 a 47,8), sendo 13,3 meses (0,7 a 39,1) na coorte de CBCm e 12,7 meses (1,1 a 47,8) na coorte de CBCla. Na coorte de CBCm, a taxa de resposta objetiva foi de 48,5% (IC 95%, 30,8 a 66,2) em comparação com 45,5% na análise primária (Tabela 3). Entre os pacientes com CBCla, a taxa de resposta objetiva foi de 60,3% (IC 95%, 47,2–71,7), valor comparável ao observado na análise primária (Tabela 3).

A mediana da duração da resposta aumentou de 12,9 meses na análise primária para 14,8 meses nesta análise final em pacientes com CBCm. Para pacientes com CBCla, o aumento foi maior, de 7,6 meses para 26,2 meses. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 9,3 meses (IC 95%, 7,4 a 16,6) para pacientes com CBCm e de 12,9 meses (IC 95%, 10,2 a 28,0) para aqueles com CBCla.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

As estimativas de Kaplan–Meier da sobrevida livre de progressão mediana aumentaram em 1,7 meses da análise primária para esta análise final, com incrementos observados em ambos os coortes (Tabela 3 e Figura 2a).

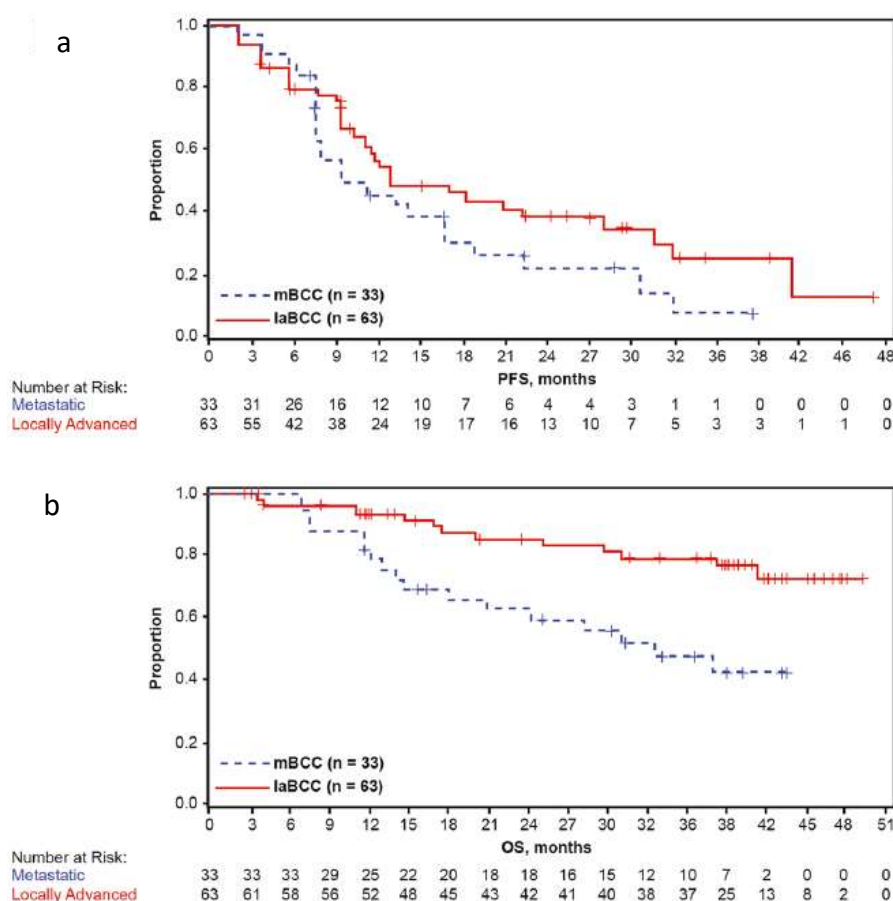
Ao final do estudo, 30 dos pacientes avaliáveis para eficácia haviam evoluído para óbito: 17 (51,5%) com CBCm e 13 (20,6%) com CBCla. A mediana da sobrevida global foi de 33,4 meses na coorte CBCm e não foi estimável no grupo de CBCla, em virtude da maior taxa de sobrevida nesses pacientes (Figura 2b). A duração mediana do seguimento para OS foi de 39,1 meses em ambos os coortes.

Tabela 3. Desfechos de eficácia da análise final do estudo ERIVANCE.

Desfecho	CBCm (N=33)	CBCla (N=63)
Resposta objetiva, n (%)	16 (48,5)	38 (60,3)
(IC 95%)	(30,8–66,2)	(47,2–71,7)
Resposta completa, n (%)	0 (0)	20 (31,7)
Resposta parcial, n (%)	16 (48,5)	18 (28,6)
Doença estável, n (%)	14 (42,4)	15 (23,8)
Doença progressiva, n (%)	2 (6,1)	6 (9,5)
Dados ausentes/não avaliáveis, n (%)	1 (3,0)*	4 (6,3)*
Mediana da duração de resposta, meses	14,8	26,2
Mediana da sobrevida livre de progressão, meses	9,3	12,9
Mediana de sobrevida global, meses	33,4	NE

CBCla: carcinoma basocelular localmente avançado; CBCm: carcinoma basocelular metastático; IC: intervalo de confiança; NE: não estimado.

Fonte: Adaptada de Sekulic *et al.* 2012 (19)



laBCC: carcinoma basocelular localmente avançado; mBCC: carcinoma basocelular metastático; PFS: sobrevida livre de progressão; OS: sobrevida global. Fonte: Adaptada de Sekulic *et al.* 2012 (19)

Figura 2. Curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global na análise final do estudo ERIVANCE.

A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento foi maior em pacientes com ≥ 12 meses de exposição ao vismodegibe ($n = 56$) em comparação com aqueles com < 12 meses de exposição ao tratamento ($n = 48$) (Tabela 4). Os pacientes que receberam tratamento por ≥ 12 meses apresentaram taxas mais elevadas de espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso, fadiga e náusea do que aqueles tratados com vismodegibe por < 12 meses. No entanto, a incidência eventos adversos de grau ≥ 3 foi semelhante independentemente do tempo de tratamento (55,4% e 56,3% dos pacientes, respectivamente).

Nesta análise final, foram reportados 33 (31,7%) óbitos por qualquer causa (em comparação com 16 [15,4%] na análise primária). As causas mais frequentes de óbito incluíram progressão da doença (17 pacientes, 16,3%) e eventos adversos (8 pacientes, 7,7%), os quais não foram considerados relacionados ao vismodegibe. Dos 17 óbitos reportados neste período de atualização, apenas 1 foi decorrente de um evento adverso (deterioração geral do estado de saúde, considerada

não relacionada ao vismodegibe). Todos os óbitos ocorreram durante o seguimento de sobrevida (após a interrupção do vismodegibe), e nenhum dos óbitos adicionais foi considerado pelo investigador como relacionado ao vismodegibe.

STEVIE (NCT01367665)

Basset-Séguin et al. 2017 (20)

A publicação de Basset-Séguin et al. 2017 (20) relata os resultados do estudo STEVIE, um estudo multicêntrico, aberto e de braço único, conduzido em 36 países. O objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do vismodegibe em um contexto representativo da prática clínica, sendo o maior estudo já realizado em pacientes com CBC. Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) com CBCla ou CBCm, histologicamente confirmado. Pacientes com CBCla, deveriam apresentar lesões consideradas inoperáveis ou inadequadas para tratamento cirúrgico, e o tratamento radioterápico prévio era obrigatório.

Todos os participantes receberam vismodegibe oral 150 mg uma vez ao dia, de forma contínua, até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada de consentimento. O desfecho primário foi de segurança, mensurado como a frequências de eventos adversos emergentes do tratamento, definidos como aqueles ocorridos entre a primeira administração e até 30 dias após a última administração do medicamento do estudo. Os desfechos secundários incluíram taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador, duração de resposta objetiva, tempo para resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global avaliados pelos investigadores.

No total, 1.215 pacientes receberam ao menos uma dose de vismodegibe, sendo 1.119 com CBCla e 96 CBCm. A mediana de idade foi de 72 anos e a Síndrome de Gorlin foi relatada em 18,1% dos pacientes. A Tabela 4 apresenta as características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos.

Tabela 4. Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo STEVIE.

Característica	BCC localmente avançado (n = 1.119)	BCC Metastático (n = 96)	Todos os pacientes (n = 1.215)
Homens, n (%)	634 (56,7)	60 (62,5)	694 (57,1)
Mulheres, n (%)	485 (43,3)	36 (37,5)	521 (42,9)
Mulheres em idade fértil, n (%)	57 (11,8)	5 (13,9)	62 (11,9)
Idade média (DP), anos	69,7 (16,1)	66,6 (13,0)	69,5 (15,9)
Idade mediana (intervalo), anos	72,0 (18–101)	67,0 (34–95)	72,0 (18–101)
Grupo etário <65 anos, n (%)	382 (34,1)	43 (44,8)	425 (35,0)
Grupo etário ≥65 anos, n (%)	737 (65,9)	53 (55,2)	790 (65,0)
Status funcional ECOG basal – Grau 0, n (%)	662 (59,2)	39 (40,6)	701 (57,7)
Status funcional ECOG basal – Grau 1, n (%)	316 (28,3)	42 (43,8)	358 (29,5)
Status funcional ECOG basal – Grau 2, n (%)	138 (12,3)	15 (15,6)	153 (12,6)
Síndrome de Gorlin – Sim, n (%)	214 (19,2)	5 (5,2)	219 (18,1)
Síndrome de Gorlin – Não, n (%)	899 (80,8)	91 (94,8)	990 (81,9)
Tempo mediano desde o primeiro diagnóstico, anos	8,35	7,82	8,31
Diagnóstico histológico confirmado – Sim, n (%)	1111 (99,3)	89 (92,7)	1200 (98,8)
Diagnóstico histológico confirmado – Não, n (%)	8 (0,7)	7 (7,3)	15 (1,2)
Inoperável, n (%)	433 (38,7)	—	433 (35,6)
Cirurgia contraindicada, n (%)	686 (61,3)	—	686 (56,5)
Morbidade substancial e/ou deformidade antecipada, n (%)	385 (34,4)	—	385 (31,7)
Improvável ressecção curativa, n (%)	328 (29,3)	—	328 (27,0)
Outro, n (%)	88 (7,9)	—	88 (7,2)
Radioterapia prévia – Sim, n (%)	312 (27,9)	59 (61,5)	371 (30,5)
Radioterapia prévia – Não, n (%)	806 (72,0)	37 (38,5)	843 (69,4)
Radioterapia contraindicada, n (%)	340 (30,4)	11 (11,5)	351 (28,9)
Radioterapia inadequada, n (%)	466 (41,6)	26 (27,1)	492 (40,5)
Lesões cutâneas, n (%)	1102 (98,5)	32 (33,3)	1134 (93,3)
Extremidades, n (%)	141 (12,6)	5 (5,2)	146 (12,0)
Cabeça, n (%)	838 (74,9)	12 (12,5)	850 (70,0)
Pescoço, n (%)	125 (11,2)	9 (9,4)	134 (11,0)
Tronco, n (%)	245 (21,9)	10 (10,4)	255 (21,0)
Outras áreas da pele, n (%)	194 (17,3)	8 (8,3)	202 (16,6)
Osso, n (%)	—	31 (32,3)	31 (2,6)
Fígado, n (%)	—	8 (8,3)	8 (0,7)
Pulmão, n (%)	—	63 (65,6)	63 (5,2)
Linfonodos, n (%)	—	30 (31,3)	30 (2,5)
Linfonodos regionais locais, n (%)	5 (0,4)	—	5 (0,4)
Outro sítio, n (%)	28 (2,5)	13 (13,5)	41 (3,4)
Doença mensurável, n (%)	1085 (97,0)	91 (94,8)	1176 (96,8)
Doença não mensurável, n (%)	26 (2,3)	5 (5,2)	31 (2,6)
Número total de lesões-alvo no basal (mediana, intervalo)	2216 (2,1–12)	221 (2,1–6)	2437 (2,1–12)

Fonte: Basset-Séguin *et al.* 2017 (STEVIE) (20)

Quanto ao desfecho primário de segurança, 98,1% dos pacientes apresentaram ao menos um evento adverso, sendo os mais relatados espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

peso, diminuição do apetite e astenia. As taxas de eventos adversos foram maiores nos primeiros 12 meses de exposição, sem evidência de aumento de incidência com uso prolongado. Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento relatados em 380 pacientes (31%) foram principalmente de grau 1 ou 2.

Foi identificado ao menos um evento adverso grave em 289 pacientes (23,8%), com um total de 441 eventos ocorridos. Até a data de corte do estudo, 110 pacientes (9,1%) haviam morrido, sendo a maioria dos óbitos atribuída a eventos adversos ou progressão da doença (Tabela 5).

Tabela 5. Eventos adversos graves com incidência $\geq 5\%$ no estudo STEVIE.

Evento adverso e mortes – n (%)	CBCla (n=1119)	CBCm (n=96)	Total (N=1215)
Total de pacientes ≥ 1 evento adverso grave	260 (23,2)	29 (30,2)	289 (23,8)
Total do número de eventos	401	40	441
Pneumonia	17 (1,5)	1 (1,0)	18 (1,5)
Carcinoma de células escamosas cutâneo	11 (1,0)	1 (1,0)	12 (1,0)
Deterioração do estado físico geral	11 (1,0)	1 (1,0)	12 (1,0)
Queda	9 (0,8)	0	9 (0,7)
Infarto do miocárdio	8 (0,7)	1 (1,0)	9 (0,7)
Gastroenterite	5 (0,4)	1 (1,0)	6 (0,5)
Fratura de quadril	6 (0,5)	0	6 (0,5)
Síncope	6 (0,5)	0	6 (0,5)
Óbitos totais	92 (8,2)	18 (18,8)	110 (9,1)
Por evento adverso	65 (5,8)	6 (6,3)	71 (5,8)
Por progressão da doença	15 (1,3)	12 (12,5)	27 (2,2)
Outras causas	12 (1,1)	0	12 (1,0)

CBCla: carcinoma basocelular localmente avançado; CBCm: carcinoma basocelular metastático.

Fonte: Basset-Séguin *et al.* 2017 (STEVIE) (20)

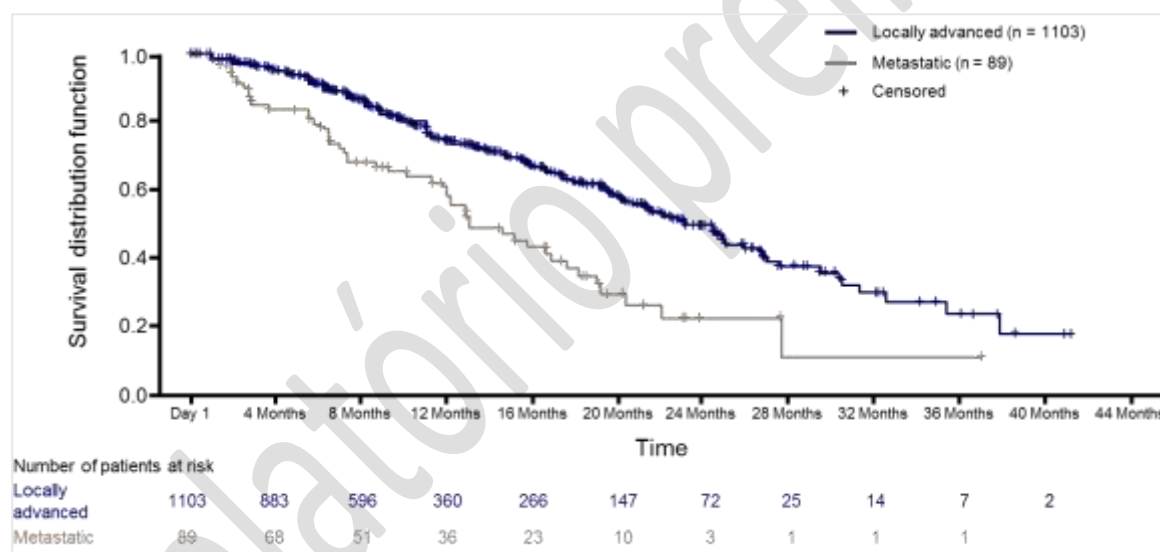
A análise dos desfechos secundários de eficácia incluiu 1.161 pacientes. A taxa de resposta objetiva foi de 68,5% nos pacientes com CBCla e 36,9% na coorte CBCm. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 23,2 meses na coorte CBCla e 13,1 meses na coorte CBCm. A mediana de SG não foi alcançada em nenhuma das duas coortes. Os resultados dos desfechos de eficácia são apresentados na Tabela 6 e Figura 3.

Tabela 6. Desfechos de eficácia do estudo STEVIE.

Parâmetro de eficácia	CBCIa (n = 1077)	CBCm (n = 84)	Total (n = 1161)
Melhor taxa de resposta objetiva			
Respondedores, n (%)	738 (68,5)	31 (36,9)	769 (66,2)
IC 95%	65,66–71,29	26,63–48,13	63,43–68,96
Resposta completa, n (%)	360 (33,4)	4 (4,8)	364 (31,4)
Resposta parcial, n (%)	378 (35,1)	27 (32,1)	405 (34,9)
Doença estável, n (%)	270 (25,1)	39 (46,4)	309 (26,6)
Doença progressiva, n (%)	21 (1,9)	9 (10,7)	30 (2,6)
Dados ausentes ou não avaliáveis, n (%)	48 (4,5)	5 (6,0)	53 (4,6)
Mediana do tempo até resposta, n meses (IC 95%)	1077 3,7 (2,9–3,7)	84 NE (5,5–NE)	1161 3,7 (3,5–3,7)
Mediana da duração da resposta, n meses (IC 95%)	738 23,0 (20,4–26,7)	31 13,9 (9,2–NE)	175 22,7 (20,3–24,8)
Mediana da sobrevida livre de progressão, n meses (IC 95%)	1103 23,2 (21,4–26,0)	89 13,1 (12,0–17,7)	1192 22,1 (20,3–24,7)

CBCIa: carcinoma basocelular localmente avançado; CBCm: carcinoma basocelular metastático; NE: não estimado.

Fonte: Basset-Séguin *et al.* 2017 (STEVIE) (20)



Fonte: Basset-Séguin *et al.* 2017 (STEVIE) ((20).

Figura 3. Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão do estudo STEVIE

Hansson et al. 2018 (21)

A publicação de Hansson et al. 2018 (21) resultados de qualidade de vida do estudo STEVIE que foi avaliada com os instrumentos *Skindex-16* e o *MD Anderson Symptom Inventory (MDASI)*. O *Skindex-16* é um instrumento composto por três domínios: bem-estar emocional, sintomas e capacidade funcional. Uma redução ≥ 10 pontos quando comparado com a avaliação inicial em qualquer domínio é considerada clinicamente significativa. O MDASI é uma ferramenta validada

para pacientes com CBCla, que mede a gravidade dos sintomas mais comuns (como dor, fadiga, náuseas) e como eles interferem na vida diária (atividade, humor, trabalho, etc.), usando uma escala de 0 a 10. Um aumento de 3 pontos na escala é considerado clinicamente significativo.

Entre os pacientes com CBCla, a avaliação com o instrumento Skindex-6 identificou melhora clinicamente significativa do bem-estar emocional em todos os pontos temporais avaliados (variação mediana em relação ao basal: -11,9 na avaliação 1 2; -21,4 na avaliação 7; e -17,9 ao final do estudo). Não foram observadas melhorias clinicamente significativas ou redução nos escores de sintomas e de função neste grupo de pacientes. Em pacientes com CBCm, não foram observadas diferenças significativas entre os escores basal e durante o tratamento. A avaliação com o instrumento MADSI não mostrou diferença em relação aos escores basais.

Gershoni et al. 2022 (22)

A publicação de Gershoni et al. 2022 (22) apresenta os resultados de uma análise *post-hoc* do estudo STEVIE com objetivo de analisar o efeito do vismodegibe na qualidade de vida de pacientes com CBC periorcular localmente avançado (POLA-BCC). Foram incluídos 169 pacientes com CBCla periorcular e 428 pacientes com CBCla localizados em outras regiões da face que foram considerados como grupo comparador.

O escore global mediano do Skindex-16 na linha de base foi de 34 (15,5–53) no grupo POLA-BCC e de 30 (12–49) no grupo controle ($p = 0,1327$). Ambos os grupos apresentaram melhora clinicamente significativa no escore global após o tratamento, sendo estes iguais a 9 (0–29,7; $p < 0,001$) e 11 (1–33; $p < 0,001$), respectivamente, o que representou uma melhora global 10% maior no grupo POLA-BCC em comparação com o grupo controle.

No grupo POLA-BCC, foram observadas melhorias nos escores de qualidade de vida desde a linha de base até o primeiro dia do segundo ciclo de tratamento em todos os principais domínios: sintomas [de 4 (0–9) para 2 (0–6); $p = 0,014$], emoções [de 22,5 (11–33) para 12 (2,75–24); $p < 0,001$] e funcionamento [de 6 (0–16,5) para 2,5 (0–12); $p < 0,001$]. Essas melhorias continuaram a se intensificar até o final do estudo, atingindo 100% de melhora nos domínios de sintomas e funcionamento [de 6 (0–17) para 0 (0–9); $p = 0,003$ e de 4 (0–9) para 0 (0–5); $p < 0,001$, respectivamente] e 75% no domínio emocional [de 22 (11–33) para 5,5 (0–19,25); $p < 0,001$].

6.2 Avaliação do risco de viés



O risco de viés dos estudos ERIVANCE e STEVIE foram avaliados com a ferramenta Robins-1 da Cochrane (23). Apesar desta ferramenta não ser específica para avaliação de estudos de braço único como o ERIVANCE e STEVIE, ela é a ferramenta mais empregada para avaliar este tipo de estudo. Como esperado, devido à ausência de grupo comparador, ambos os estudos foram considerados com alto de risco de viés devido ao confundimento e de mensuração dos resultados (falta de cegamento).

6.3 Certeza das evidências

A avaliação da certeza global do corpo da evidência foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE. Os dados dos estudos não foram sumarizados em uma metanálise por se tratar de estudos com braço único. O corpo da evidência foi considerado como de certeza muito baixa devido à penalização nos domínios risco de viés e imprecisão (Apêndice 2).

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação Econômica

Foi realizada uma análise econômica para avaliar a custo-utilidade do vismodegibe para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma basocelular localmente avançado com contraindicação de tratamento cirúrgico ou radioterapia sob a perspectiva de análise do SUS. Pacientes com CBCm não foram incluídos na análise pelos motivos expostos adiante. A análise foi realizada de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.

Tendo em vista que os estudos disponíveis sobre a eficácia do vismodegibe para a indicação proposta são de braço único, foi realizada busca na literatura por estudos sobre a história natural da doença com o objetivo de obter dados sobre a evolução do CBC que pudessem ser empregados como comparador na análise. Não foram identificados estudos que pudessem subsidiar a análise.

No entanto, durante a busca, foi identificado o relatório de avaliação do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sobre o vismodegibe para a mesma indicação (24). Neste relatório foi possível consultar o dossiê da empresa fabricante submetido à agência para fins de incorporação. Em sua análise econômica, a empresa elaborou um modelo de sobrevida particionada empregando as curvas de sobrevida livre de progressão do estudo STEVIE. As curvas do comparador (melhor cuidado de suporte) foram obtidas com a aplicação de um *hazard ratio* sobre as curvas do tratamento. Esse *hazard ratio*, por sua vez, foi estimado comparando-se a sobrevida livre de progressão de pacientes respondedores e não respondedores do estudo STEVIE.

Apesar das limitações desta abordagem, também apontadas pelo NICE, foi elaborado um modelo que empregou os mesmos pressupostos do modelo da empresa submetido ao NICE com o objetivo de viabilizar a realização de uma análise econômica sob a perspectiva do SUS. Desta forma, é importante ressaltar que a presente análise se baseia em pressupostos com alto grau de incerteza tendo em vista que não foram identificados dados de eficácia comparativa entre o vismodegibe e o melhor cuidado padrão. Além disso, optou-se por não realizar uma análise econômica para pacientes com CBCm devido ao pequeno número de pacientes incluídos nos estudos e a grande fragilidade dos dados que se torna ainda mais crítica para este grupo de pacientes.

As principais características da análise foram sumarizadas no Quadro 7.

Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Tipo de estudo	Custo-utilidade
População-alvo	Pacientes adultos com carcinoma basocelular localmente avançado com contraindicação de tratamento cirúrgico ou radioterapia.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Vismodegibe 150 mg por via oral diariamente até a progressão da doença ou intolerância ao uso
Comparadores	Melhor cuidado de suporte
Horizonte temporal	Tempo de vida
Taxa de desconto	5% ao ano aplicada em custos e desfechos
Medida de eficácia	Sobrevida livre de progressão e sobrevida global
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>quality adjusted life years</i> - QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas

7.1.1 Abordagem analítica

Para análise de custo-utilidade foi elaborado um modelo de sobrevida particionada com ciclos mensais. A idade inicial da coorte hipotética de pacientes foi de 69 anos que equivale à idade média dos pacientes no estudo STEVIE. O modelo conta com três estados de saúde “estável”, “progressão” e “morte” (Figura 3). No ciclo 1, todos os pacientes encontram-se no estado “doença estável” e, a cada ciclo, o número de pacientes com doença estável é determinado pela área sob a curva de sobrevida livre de progressão, e o número de pacientes no estado “progressão” é dado pela diferença entre as áreas sob a curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. O número de pacientes mortos a cada ciclo é calculado como o complementar à sobrevida global.

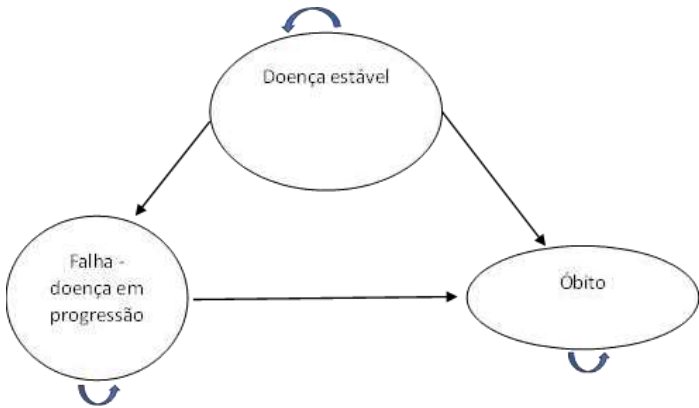


Figura 4. Estrutura do modelo de sobrevida particionada

A curva de sobrevida livre de progressão para pacientes tratados com vismodegibe foi obtida do estudo de STEVIE (Figura 3). Esta curva foi ajustada com funções paramétricas e extrapolada no horizonte temporal da análise (Figura 5). A distribuição de Weibull foi selecionada de acordo com os critérios de melhor ajuste AIC e BIC e a plausibilidade clínica da sua porção extrapolada.

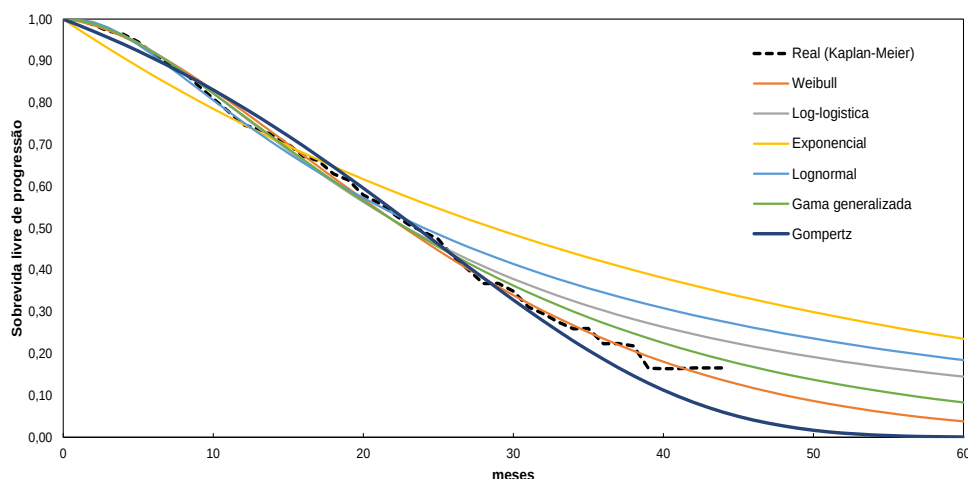


Figura 5. Ajuste paramétrico da curva de sobrevida livre de progressão de pacientes tratados com vismodegibe no estudo STEVIE.

A curva de sobrevida livre de progressão do comparador foi obtida aplicando-se o *hazard ratio* (HR) da sobrevida livre de progressão entre pacientes respondedores e não respondedores no estudo STEVIE, como mencionado anteriormente. Adotou-se o valor ajustado de HR de 1,19 (IC95% 0,87 a 1,63) estimado pelo grupo elaborador do NICE (24), obtendo-se a curva apresentada na Figura 5.

No que tange à sobrevida global, não existem evidências sobre o impacto do tratamento com vismodegibe na sobrevida dos pacientes. Segundo o parecer no NICE (24), devido à idade avançada dos pacientes com CBCIa, raramente ocorrem mortes pela doença, mas sim por fatores inerentes à idade dos indivíduos. Diante disso, a curva de sobrevida global empregada na análise para ambos os comparadores foi a curva de sobrevida global da população geral brasileira (Figura 5). Este foi o pressuposto preferido pelo NICE em sua avaliação, sendo também empregado na presente análise.

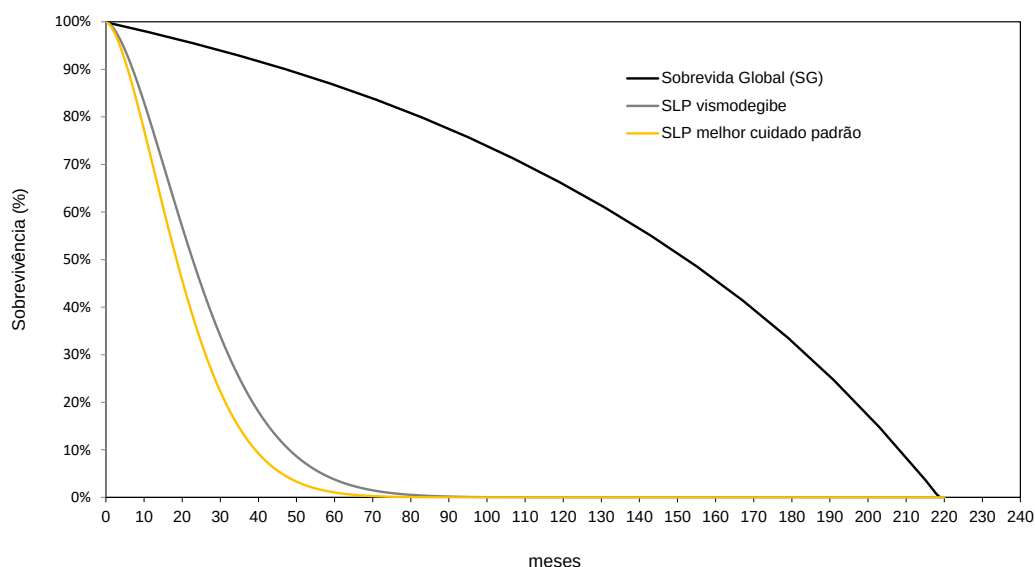


Figura 6. Curvas de sobrevivência empregadas no modelo de sobrevivência particionada.

Custos

Foram considerados no modelo custos diretos relacionados ao tratamento com vismodegibe. Custos relacionados ao melhor cuidado padrão, que consiste em manejo das feridas e da dor, não foram incluídos já que não impactariam de forma relevante os resultados da análise, o mesmo ocorrendo para custos relacionados ao manejo de eventos adversos e seguimento dos pacientes.

O cálculo do custo do vismodegibe considerou a dose diária de 150 mg ao preço de R\$ 877,39/cápsula o que equivale ao valor praticado na aquisição mais recente do Ministério da Saúde (25). A estimativa de custo por ciclo do modelo considerou também a curva do tempo até a descontinuação do tratamento no estudo STEVIE, que foi obtida a partir do relatório do NICE (24). Esta curva foi ajustada a funções paramétricas e extrapolada no horizonte temporal da análise, sendo a curva log-logística a selecionada (Figura 7).

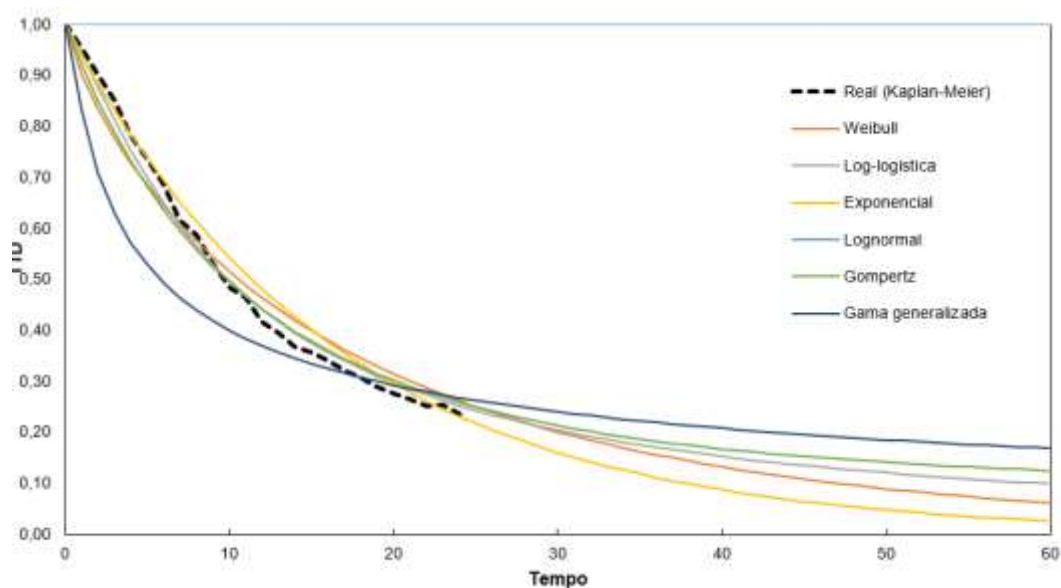


Figura 7. Ajuste paramétrico da curva do tempo até a descontinuação do tratamento

Utilidades

Os valores de utilidade empregados no modelo foram obtidos do estudo de Shingler et al (26) que avaliou pacientes com CBCla. Após ajuste para tarifa brasileira, os valores de utilidade empregados foram iguais a 0,7663 e 0,6887 para os estados de saúde “doença estável” e “progressão”, respectivamente.

A Tabela 7 apresenta os parâmetros empregados no modelo, seus limites superior e inferior e as distribuições consideradas na análise de sensibilidade probabilística.

Tabela 7. Parâmetros empregados no modelo.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição de probabilidades
Custo diário vismodegibe 150 mg	R\$ 877,39	R\$ 701,91	R\$ 1.052,87	Gamma
Utilidade sobrevida livre de progressão	0,79	0,76	0,84	Beta
Utilidade progressão	0,711	0,684	0,756	Beta
Hazard ratio sobrevida livre de progressão	1,19	0,869	1,63	Log normal

Resultados

O uso de vismodegibe apresenta maior custo e maior efetividade comparativamente à conduta atualmente adotada no SUS (melhor cuidado de suporte). O valor da razão de custo-utilidade incremental obtido foi de R\$ R\$ 18.379.935,82 por QALY adicional (Tabela 8).

Tabela 8. Resultados do modelo de custo-utilidade.

	Custo	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Vismodegibe	R\$ 275.055,10	6,045			
Melhor cuidado padrão	R\$ -	6,030	R\$ 275.055,10	0,015	R\$ 18.610.556,48

Fonte: Dossiê do demandante

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística. Os limites inferior e superior dos parâmetros foram obtidos por variação arbitrária de 20%. Na análise de sensibilidade probabilística as distribuições Beta e Gamma foram empregadas de acordo com o tipo de parâmetro. Na análise de sensibilidade determinística (Figura 8), o *hazard ratio* e a utilidade da sobrevida livre de progressão foram os parâmetros que mais influenciaram no resultado. Na análise probabilística (Figura 9), 100% das simulações foram consideradas não custo-efetivas.

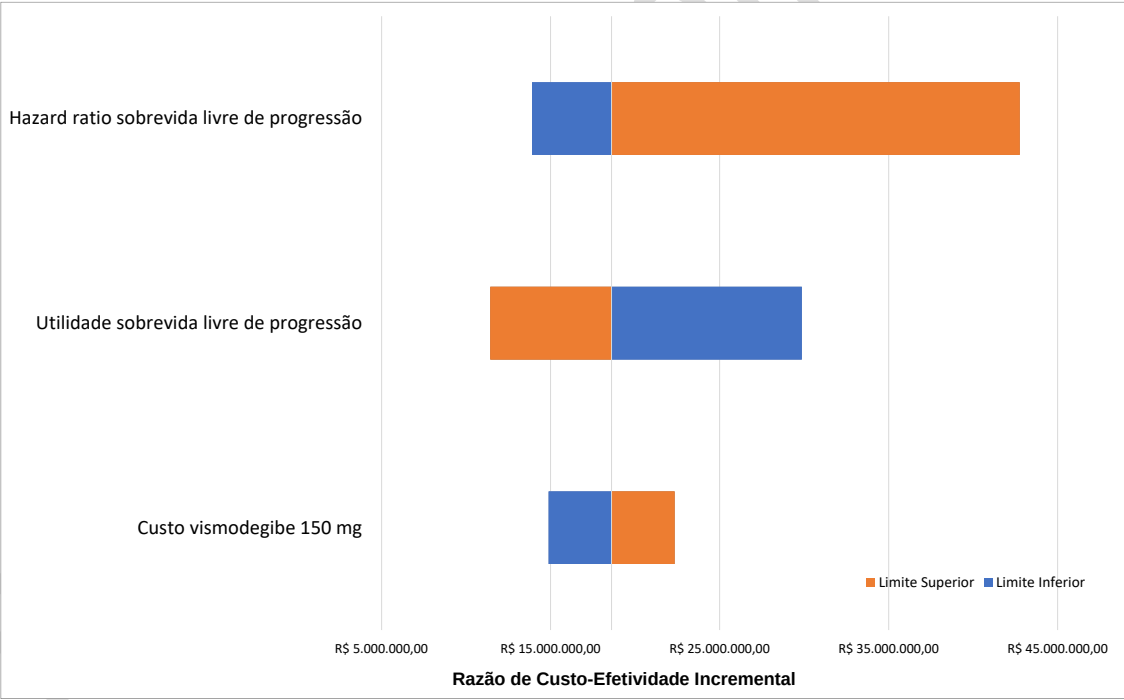


Figura 8. Gráfico de tornado.

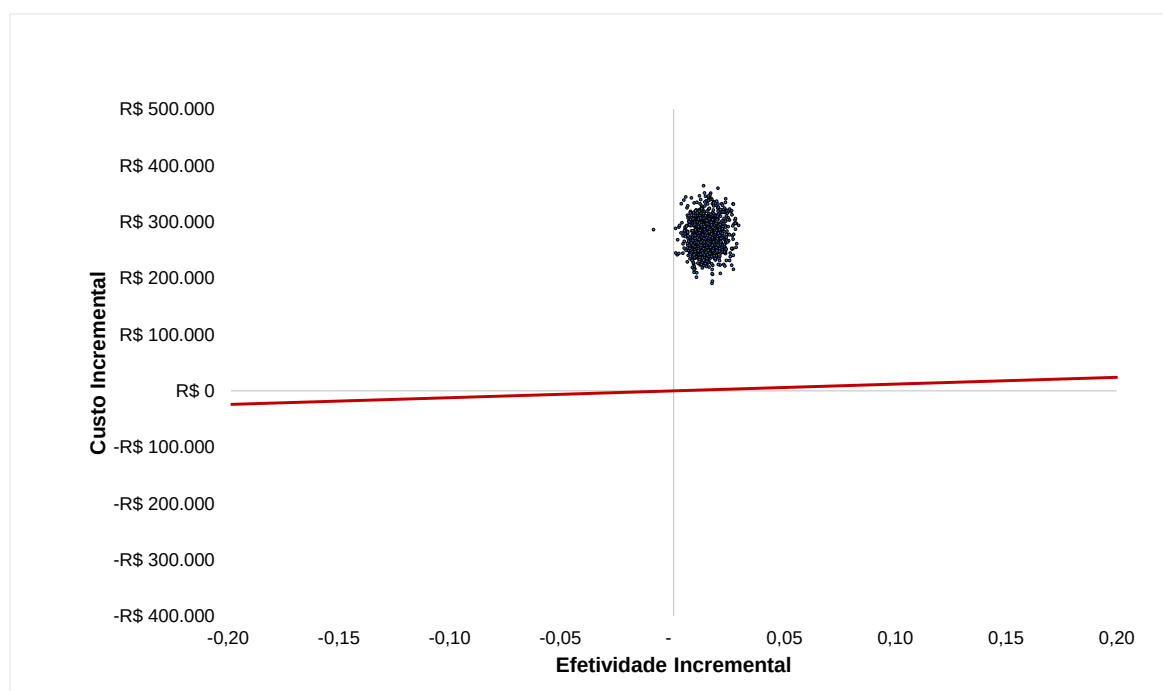


Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística.

Análise de impacto orçamentário

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da incorporação do vismodegibe o tratamento de pacientes adultos com CBCIa com contraindicação à cirurgia e radioterapia foi realizada uma análise de impacto orçamentário sob a perspectiva do SUS e considerando um horizonte temporal de cinco anos.

A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico pela ausência de dados aferidos, considerando a projeção populacional dada pelo IBGE para a faixa etária a partir de 18 anos e uma incidência de câncer de pele não melanoma de 101,95 casos por 100.000 habitantes (2). Destes, 80% seria classificado como carcinoma basocelular e 0,8% como CBC localmente avançado (7).

A estimativa da população elegível em um horizonte temporal de 5 anos é apresentada na Tabela 9.

Tabela 9. Estimativa da população elegível em um horizonte temporal de 5 anos.

	2026	2027	2028	2029	2030
Projeção populacional (maior 17 anos)	161.673.118	163.082.693	164.457.318	165.806.197	167.098.556
Pacientes com câncer de pele não melanoma	164.826	166.263	167.664	169.039	170.357
Pacientes com carcinoma basocelular	140.102	141.323	142.515	143.684	144.803
Pacientes com CBC localmente avançado incidentes	1.121	1.131	1.140	1.149	1.158

Considerou-se um *market share* conservador iniciando-se em 10% no primeiro ano e aumento 10 pontos percentuais ao ano até atingir 50% no quinto ano.

Os custos foram estimados a partir do modelo econômico e contemplaram o custo de tratamento com vismodegibe.

A Tabela 10 apresenta os resultados da análise. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos resultantes da incorporação do vismodegibe seria de R\$ 471.132.799,90.

Tabela 10. Resultados da análise do demandante

Ano	Sem vismodegibe	Com vismodegibe	Impacto orçamentário incremental
2026	-	R\$ 21.428.299,95	R\$ 21.428.299,95
2027	-	R\$ 57.807.707,57	R\$ 57.807.707,57
2028	-	R\$ 95.011.567,36	R\$ 95.011.567,36
2029	-	R\$ 131.011.077,98	R\$ 131.011.077,98
2030	-	R\$ 165.874.147,04	R\$ 165.874.147,04
Total em 5 anos	-	R\$ 471.132.799,90	R\$ 471.132.799,90

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Canadá - CDA-AM

Em 2014, o *Canada's Drug Agency / L'Agence des médicaments du Canada* CDA-AMC emitiu recomendação favorável para o uso do vismodegibe no tratamento do carcinoma basocelular localmente avançado (CBCla) e metastático (CBCm), fundamentada na evidência de benefício clínico sugerido pelas taxas de resposta objetiva observadas do estudo ERIVANCE (18,19). A decisão também levou em consideração o fato de se tratar de uma população com opções terapêuticas eficazes limitadas, bem como o alinhamento do tratamento com os valores e preferências dos pacientes. Contudo, o comitê reconheceu que, em razão do desenho do estudo de fase II braço único, persistia considerável incerteza quanto à magnitude real do benefício clínico e à relação de custo-efetividade do vismodegibe.

NICE

Em 2017, o NICE emitiu recomendação desfavorável para o uso do vismodegibe no tratamento do CBCla e CBCm (24). Essa decisão baseou-se na limitação das evidências provenientes de ensaios clínicos, especialmente no que se refere aos dados de sobrevida global em pacientes com CBCla, bem como no reduzido número de indivíduos avaliados com CBCm. Além disso não estavam disponíveis estudos que comparassem diretamente o vismodegibe ao cuidado de suporte, o que compromete a certeza da evidência. Embora os resultados dos estudos sugiram um potencial benefício clínico, os métodos empregados foram considerados insuficientemente robustos para sustentar a tomada de decisão. Diante da incerteza das evidências e pelo fato de não ser custo-efetivo, o vismodegibe não foi recomendado.

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento do carcinoma basocelular. A busca foi realizada em 08/10/2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: C44 - outras neoplasias malignas da pele (27)
- (2) ClinicalTrials.gov: *Advanced Basal Cell Carcinoma | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies* (28)
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Basal cell carcinoma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (29)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na *European Medicines Agency (EMA)* ou no *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* em qualquer data. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (30,31,32). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e na CDA (*Canada's Drug Agency*) (33,34).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas nove tecnologias para compor o esquema terapêutico do tratamento do carcinoma basocelular (Quadro 8).

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento do carcinoma basocelular.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Cemiplimabe (Libtayo®)	Inibidor da proteína 1 de morte celular programada	IV	Fase 2 ^a (9); Fase 2 ^b (10); Fase 2 ^c (11, 12)	Anvisa (2024) FDA (2021) EMA (2021)	CDA (2022)
Sonidegib (Odomzo®)	Inibidor de proteína Hedgehog	VO	Fase 4 ^b (13); Fase 2 ^c (14)	FDA (2015) EMA (2015)	CDA: não recomendado (2021)
Nivolumabe ou Ipilimumabe + Nivolumabe ou Relatlimabe + Nivolumabe	Inibidor da proteína 1 de morte celular programada (nivolumabe); Inibidor da proteína-4 do linfócito T citotóxico (ipilimumabe); estimulador do linfócito T (relatlimabe)	IV	Fase 2 ^c (15)	-	-
Axitinib	Inibidor da proteína Bcr, entre outros mecanismos	VO	Fase 1 e 2 ^b (16)	-	-
BO-112	modulador do gene TLR-3, entre outros mecanismos	injeção intratumoral	Fase 2 ^c (17)	-	-
Ruxotemitide (VP-315)	Modulador de lactoferrina	injeção intratumoral	Fase 2 ^b (18)	-	-
Cotsiranib (STP-705)	Inibidor do gene PTGS2; inibidor do gene TGFB1	injeção intratumoral	Fase 2 ^b (19)	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em outubro de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; CDA - Canada’s Drug Agency

^a ativo não recrutando

^b Completo

^c Recrutando

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas

Cemiplimabe é um anticorpo monoclonal sendo testado em ensaios clínicos de fase 2 (NCT04679480, NCT03132636, NCT05929664 e NCT06981325), completo ou ainda em desenvolvimento com população de carcinoma basocelular avançado, e com previsão de finalização entre 2027 e 2029 (35,36,37,38). O medicamento possui registro na EMA e na FDA desde 2021; e na Anvisa desde 2024 para carcinoma basocelular avançado. No caso do Brasil, a indicação

registrada é para tratamento de carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático em segunda linha para pacientes previamente tratados com outro inibidor da via Hedgehog. O medicamento foi recomendado pela agência CDA em 2022 (39).

Sonidegib é uma molécula pequena já registrada no FDA e na EMA desde 2015, com estudos completos - fase 4 (2018), com a população com carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático que não são passíveis de radioterapia, cirurgia curativa ou outras terapias locais (40); e em fase 2 em andamento com previsão de finalização em 2026 com pacientes adultos com carcinoma basocelular localmente avançado, não passíveis de tratamento cirúrgico e que obtiveram resposta completa aos inibidores de Hedgehog (41). Não possui registro na Anvisa e não foi recomendado pela agência CDA (42).

Nivolumabe, ipilimumabe e relatlimabe são medicamentos já registrados para outras indicações conhecidas. São anticorpos monoclonais sendo testados em monoterapia ou em associação no ensaio clínico de fase 2 (NCT03521830), com finalização prevista para 2027, em pacientes com carcinoma basocelular avançado não tratados anteriormente e com aqueles que apresentaram progressão a um tratamento anterior (43). Não possuem registro nas agências sanitárias para a indicação deste relatório, somente registro e recomendações para outras indicações.

Axitinib é uma molécula pequena, com diversos mecanismos de ação que incluem: inibidor da proteína Bcr; antagonista do receptor VEGF; antagonista do receptor PDGF; inibidor da proteína tirosina quinase ABL1; antagonista do receptor CD79; antagonista do receptor VEGF-3; inibidor da proteína tirosina quinase; antagonista do receptor VEGF-2; antagonista do LCR-1 e antagonista do receptor VEGF-1. O ensaio clínico de fase 1 e 2 finalizou em 2023 (44). Não possui registro para a indicação deste relatório, somente para carcinoma de células renais.

BO-112 é um oligonucleotídeo que age como modulador do gene TLR-3, modulador do gene 1 induzível por ácido retinoico e modulador do gene IFIH1. Ainda não possui denominação comum e o ensaio clínico de fase 2 em andamento com pacientes com carcinoma basocelular primário ressecável de baixo e alto risco está previsto para finalizar em 2028 (45).

Ruxotemitide (VP-315) é um peptídeo oncolítico derivado da lactoferrina que, quando injetado intratumoralmente, provoca lise tumoral local e estimula respostas imunes antitumorais. O ensaio clínico de fase 2 está completo desde 2024 (46). O medicamento não possui registro em nenhuma agência sanitária.

Cotsiranib (STP-705) é um oligonucleotídeo baseado em RNA de interferência (siRNA), consistindo em dois duplexes de siRNA direcionados a genes TGF-beta1 e Cox2, envolvidos na



formação de cicatrizes e na tumorigênese. O ensaio clínico de fase 2 completo em 2023 objetivou avaliar a escalação de dose em pacientes com carcinoma basocelular (47). O medicamento não possui registro em nenhuma agência sanitária.

Relatório preliminar

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carcinoma basocelular localmente avançado e metastático é uma condição pouco frequente, porém associada a curso clínico progressivo. Em muitos casos, a doença pode resultar em limitações físicas, alterações estéticas e impacto psicossocial, com repercussões relevantes na qualidade de vida, especialmente quando opções como a cirurgia ou radioterapia, não são indicadas ou já foram utilizadas.

No contexto terapêutico atual, observa-se uma necessidade não atendida para pacientes com CBCla e CBCm e contraindicação à cirurgia e radioterapia, uma vez que as alternativas de tratamento sistêmico são restritas. Neste contexto, o vismodegibe representa uma alternativa terapêutica para estes pacientes. No entanto, as evidências de eficácia disponíveis apresentam limitações metodológicas importantes. Baseiam-se em estudos não randomizados e sem braço comparador e com reduzido tamanho amostral, sobretudo no subgrupo com doença metastática. Além disso, os dados de sobrevida global são limitados frente à idade avançada da população.

Essas limitações impactam diretamente as avaliações econômicas. Devido à escassez de dados comparativos, a análise de custo-efetividade baseia-se em pressupostos e extrapolações de grande incerteza, o que se reflete nos resultados obtidos. Os resultados indicam que o tratamento não seria custo-efetivo considerando o preço atualmente praticado em compras públicas. O impacto orçamentário também pode ser considerado significativo.

Diante desse cenário, apesar do vismodegibe representar uma opção terapêutica para uma população com alternativas limitadas, permanecem incertezas quanto à eficácia clínica, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário, aspectos que devem ser considerados com cautela na tomada de decisão.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 1/2026 foi aberta de 5/1/2026 a 14/1/2026 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve participação.

Relatório preliminar

12 DISCUSSÃO INICIAL

Inicialmente foi questionado se os Eventos Adversos Graves apresentados podem ser atribuídos de fato ao medicamento, uma vez que não houve grupo placebo.

Ressaltou-se que o carcinoma basocelular tem potencial estigmatizante para o paciente, uma vez que essa neoplasia ocorre principalmente em áreas expostas do rosto em cuja excisão pode causar deformações.

Foi questionado se o impacto orçamentário seria elevado para um tratamento paliativo, e refletiu-se que esse investimento deveria ser aplicado em políticas de saúde preventiva.

A diretora da mesa, os representantes pelo CONASS, NATS, ANVISA, ANS, SGTES, frisaram preocupações quanto às evidências clínicas disponíveis em relação à modificação do curso da doença. Os representantes do CONASEMS e SAES expressaram sua preocupação com a sustentabilidade da incorporação diante do preço atual e aguarda manifestação da fabricante. As representantes pela OSC, AMB e CNS foram favoráveis à incorporação e acham importante o fabricante se manifestar com proposta de preço. O representante pelo CFM pontuou que mediante a falta de evidências substanciais na literatura acadêmica a opinião de especialista é de suma importância. O restante dos membros manifestou seu voto desfavorável sem considerações.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 148ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 11 de fevereiro de 2026, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse encaminhada para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do vismodegibe para o tratamento de carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático com contraindicação de cirurgia ou radioterapia. Para esta recomendação foi considerada a limitação das evidências de eficácia disponíveis e o alto impacto econômico ao sistema.

Relatório preliminar

REFERÊNCIAS

1. Grupo Brasileiro de Melanoma. Cartilha sobre Carcinoma Basocelular do GBM [Internet]. 2023 [cited 2025 Dec 7]. Available from: https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2023/08/Livro-GBM_Cartilha-CBC2023_v8.pdf
2. Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Revista Brasileira de Cancerologia [Internet]. 2023 Feb 6;69(1):e-213700. Available from: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>
3. Re A, Lai S, Mantione G, D'Aviero A, Sanna F, Pilloni E, et al. Preserving Esthetics: Interventional Radiotherapy (Brachytherapy) as a Potential Alternative to Surgery for Basal Cell Carcinoma of the Midface. J Clin Med. 2025 May 9;14(10):3305.
4. Dugan MM, Shannon AB, DePalo DK, Tsai KY, Farma JM, Gonzalez RJ, et al. Current management of nonmelanoma skin cancers. Curr Probl Surg. 2025 Jan;62:101565.
5. Baker LX, Grilletta E, Zwerner JP, Boyd AS, Wheless L. Clinical and Histopathologic Characteristics of Metastatic and Locally Advanced Cutaneous Basal Cell Carcinomas. Am J Dermatopathol. 2021 Dec;43(12):e169–74.
6. Lanoue J, Goldenberg G. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies. J Clin Aesthet Dermatol. 2016 May;9(5):26–36.
7. Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB, Lotya J, O'Neill C, Kisa R, et al. Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2016 Nov;75(5):957-966.e2.
8. Naik PP, Desai MB. Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review on Contemporary Diagnosis and Management. Oncol Ther. 2022 Dec 21;10(2):317–35.
9. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 May 12;130(S2):S125–32.
10. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. Australasian Journal of Dermatology. 2006 Feb 5;47(1):1–12.
11. Brasil M da SCCN de I de T no S. Relatório de Recomendação [Internet]. Relatório de Recomendação. Brasília; 2024 [cited 2026 Jan 8]. p. 1–44. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar->

protocolo-de-uso-terapia-fotodinamica-para-tratamento-de-cancer-de-pele-nao-melanoma-do-tipo-carcinoma-basocelular-superficial-e-nodular-1

12. Yu J, Aldabagh B, Wang J, Yom SS, El-Sayed I, Knott D, et al. Multidisciplinary management of advanced basal cell carcinoma: report of four cases. *J Drugs Dermatol*. 2014 May;13(5):601–6.
13. Paradisi A, Mannino M, Brunetti F, Bocchino E, Di Stefani A, Peris K. Advanced Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review on Current Systemic Treatments and the Neoadjuvant Approach. *J Pers Med*. 2025 Jun 1;15(6):226.
14. Paradisi A, Mannino M, Brunetti F, Bocchino E, Di Stefani A, Peris K. Advanced Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review on Current Systemic Treatments and the Neoadjuvant Approach. *J Pers Med*. 2025 Jun 1;15(6):226.
15. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Amini A, Bibee K, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023 Nov;21(11):1181–203.
16. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Doenças. 2025 [cited 2025 Dec 7]. Câncer da pele. Available from: <https://www.sbd.org.br/doencas/cancer-da-pele/>
17. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jun 7;366(23):2171–9.
18. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jun;72(6):1021-1026.e8.
19. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017 Dec 16;17(1):332.
20. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017 Nov;86:334–48.
21. Hansson J, Bartley K, Karagiannis T, Grob JJ, Kunstfeld R, Dréno B, et al. Assessment of quality of life using Skindex-16 in patients with advanced basal cell carcinoma treated with vismodegib in the STEVIE study. *European Journal of Dermatology*. 2018 Nov 6;28(6):775–83.

22. Gershoni A, Tiosano A, Ben Ishai M, Barayev E, J. Ben Simon G, Yassur I. Vismodegib improves quality of life in patients with periocular locally advanced basal cell carcinoma: subgroup analysis, STEVIE trial. *Eye*. 2022 Feb 10;36(2):407–13.
23. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343(oct18 2):d5928–d5928.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vismodegib for treating basal cell carcinoma. London; 2017 Nov.
25. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. [cited 2026 Jan 8]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>
26. Shingler SL, Garside J, Samanta K, Lear JT, Keohane S, Lloyd AJ. Utilities for advanced basal cell carcinoma. *J Med Econ*. 2013 Jun 10;16(6):777–83.
27. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C44>
28. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Advanced%20Basal%20Cell%20Carcinoma&aggFilters=phase:3%204%202,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int&viewType=Card>
29. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
30. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
31. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
32. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
33. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
34. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
35. Clinicaltrials.gov. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04679480>.

36. Clinicaltrials.gov. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03132636>.
37. Clinicaltrials.gov. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05929664>.
38. Clinicaltrials.gov. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06981325>.
39. CDA. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/cemiplimab>
40. Clinicaltrials.gov. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06880848>.
41. CDA. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10215SonidegibBCC_fnRec_Post29Apr2021_final.pdf
42. Clinicaltrials.gov. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04806646>.
43. Clinicaltrials.gov. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03521830>.
44. Clinicaltrials.gov. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04470726>.
45. Clinicaltrials.gov. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06422936>.
46. Clinicaltrials.gov. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05188729>.
47. Clinicaltrials.gov. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04669808>.
48. Anvisa. Bulário. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3685941?substancia=26480&substanciaDeScricao=CEMIPLIMABE>
49. Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Acessado em outubro de 2025. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>.

APÊNDICES

Apêndice 1

PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 06 de outubro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"vismodegib\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Para a tecnologia vismodegibe, foram identificados 2 (dois) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

TABELA 1. Patentes vigentes para a tecnologia vismodegibe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112015018854	Método e aparelho para a produção de um biocida	A.Y. LABORATORIES LTD. (IL)	06/02/2034	Novo uso ^(a)
BR122017002175	Método para a produção de um biocida	A.Y. LABORATORIES LTD. (IL)	06/02/2034	Novo uso ^(a)

^(a)Novo uso: Novo uso de um composto existente para tratar uma doença. **FONTE:** Cortellis Inteligente¹ e INPI⁴

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996⁶. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei⁶.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 06 de outubro de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 06 de outubro de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 06 de outubro de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acesso em 06 de outubro de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 06 de outubro de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 06 de outubro de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 06 de outubro de 2025.

Apêndice 2

Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Taxa de resposta objetiva (avaliado com: soma das respostas completas e parciais)

2	Ensaio de braço único	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Taxa de resposta objetiva (%) (IC 95%) ERIVANCE BCC- CBCm: 48,5% (30,8–66,2) / CBCla: 60,3% (47,2–71,7) STEVIE- CBCm: 36,9% (26,63–48,13) / CBCla: 68,5% (65,66–71,29)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
---	-----------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--	------------------------------------	------------

Duração da resposta (avaliado com: tempo desde a resposta até a progressão da doença)

2	Ensaio de braço único	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Mediana da duração de resposta (meses) ERIVANCE BCC- CBCm: 14,8 / CBCla: 26,8 STEVIE (IC 95%)- CBCm: 13,9 (9,2–NE) / CBCla: 23,0 (20,4–26,7)	⊕○○○ Muito baixa ^a	IMPORTANTE
---	-----------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	----------------------------------	------------

Tempo até resposta (avaliado com: Tempo decorrido entre a data do primeiro tratamento e a data da primeira documentação de resposta completa ou resposta parcial confirmada.)

2	Ensaio de braço único	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Mediana do tempo até resposta (meses) ERIVANCE BCC- CBCm: 57 dias / CBCla: 140 dias STEVIE (IC 95%)- CBCm: NE (5,5–NE) / CBCla: 3,7 (2,9–3,7)	⊕○○○ Muito baixa ^a	IMPORTANTE
---	-----------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	----------------------------------	------------

Sobrevida livre de progressão (avaliado com: tempo decorrido entre a data do primeiro tratamento e a data da progressão da doença ou óbito)

2	Ensaio de braço único	grave ^a	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	Mediana de sobrevida livre de progressão (meses) ERIVANCE BCC- CBCm: 9,3 / CBCla: 12,9 STEVIE (IC 95%)- CBCm: 13,1 (12,0–17,7) / CBCla: 23,2 (21,4–26,0)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,c}	CRÍTICO
---	-----------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	--	------------------------------------	---------

Sobrevida global (avaliado com: tempo decorrido entre a data do primeiro tratamento e a data do óbito)

1	Ensaio de braço único	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Mediana de sobrevida global (meses) ERIVANCE BCC- CBCm: 33,4 / CBCla: NE STEVIE (IC 95%)- CBCm: NE / CBCla: NE	⊕○○○ Muito baixa ^a	CRÍTICO
---	-----------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	----------------------------------	---------

Eventos adversos graves (avaliado com: evento)

2	Ensaio de braço único	grave ^a	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	Mediana de sobrevida livre de progressão (meses) ERIVANCE BCC- 34,6% / STEVIE (IC 95%)- 23,8%	⊕○○○ Muito baixa ^{a,d}	CRÍTICO
---	-----------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	--	------------------------------------	---------

CBCla: carcinoma basocelular localmente avançado; CBCm carcinoma basocelular metastático; IC: intervalo de confiança; NE: não estimado

Explicações

- a. Estudos de braço único, com conhecimento dos avaliadores sobre o tratamento, com risco de viés de avaliação dos desfechos
- b. intervalos de confiança amplos
- c. mediana de sobrevida livre de progressão diverge entre os estudos, principalmente no grupo de pacientes com carcinoma basocelular localmente avançado
- d. Diferença de percentual de eventos adversos graves entre os estudos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136