

Nota Técnica 5347

Data de criação: 21/07/2020 08:51:12

Data de conclusão: 21/07/2020 08:54:06

Paciente

Idade:

67 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Alegrete/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Uruguaiana

Diagnóstico

Diagnóstico:

Melanoma maligno da pele

CID:

C43 - Melanoma maligno da pele

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

Exame anatomopatológico, de 22/08/2018, de material retirado do couro cabeludo com diagnóstico de melanoma maligno com infiltração de tecidos moles. Exame anatomopatológico, de 04/09/2018, de ampliação de margens de neoplasia em couro cabeludo e de linfonodo sentinela, evidenciando ausência de neoplasia residual e margens cirúrgicas livres. Exame anatomopatológico, de 26/02/2020, de material retirado da região retroareolar esquerda com diagnóstico de melanoma maligno com infiltração de tecidos moles. Análise molecular, de 25/03/2020, evidenciando mutação V600E e V600K no gene BRAF. Tomografia computadorizada de abdômen, de 13/03/2020, demonstrando lesão expansiva em seio renal direito e em glândula adrenal esquerda, compatíveis com metástases à distância.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

DABRAFENIBE / TRAMETINIBE

Via de administração:

Oral

Posologia:

Dabrafenibe 150mg, uso contínuo. Tomar 01 comprimido em jejum de 12/12 horas.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

DABRAFENIBE / TRAMETINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Há disponibilidade de quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicados em 2014 [\(6\)](#).

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

DABRAFENIBE / TRAMETINIBE

Laboratório:

NOVARTIS BIOCIECIAS S.A

Marca Comercial:

MESILATO DE DABRAFENIBE - Tafinlar® / DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE - Mekinist®

Apresentação:

MESILATO DE DABRAFENIBE 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 / DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE 2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

43.009,64

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

DABRAFENIBE / TRAMETINIBE

Dose Diária Recomendada:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

43.009,64

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

DABRAFENIBE / TRAMETINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Dabrafenibe e trametinibe são medicamentos denominados de terapia-alvo porque agem diretamente na via de sinalização celular responsável pela neoplasia (7). Por esse motivo, são efetivos apenas em pacientes com mutação de BRAF V600E. A mutação no proto-oncogene B-Raf altera a produção das proteínas quinase serina-treonina BRAF (8-10). As proteínas BRAF, quando ativas, agem fosforilando e, assim, acionando proteínas quinase ativadas por mitógeno (MEK1 e MEK2). Ambas são responsáveis pela proliferação celular independente de fatores de crescimento, característica de cânceres. O medicamento dabrafenibe age promovendo inibição de sinalização BRAF, enquanto que o trametinibe inibe a via de sinalização das proteínas MEK1 e MEK2. Dessa forma, tanto dabrafenibe quanto trametinibe agem desacelerando o

crescimento tumoral.

Revisão sistemática de alta qualidade, publicada pelo grupo Cochrane em 2018, incluiu ensaios clínicos randomizados acerca de tratamentos sistêmicos para melanoma metastático irressecável (11). Dados de quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 1784 pacientes, evidenciaram que a combinação de dabrafenibe com trametinibe promove aumento de sobrevida global (HR 0,70; IC95% 0,59-0,82) e de sobrevida livre de progressão de doença (HR 0,56; IC95% 0,44-0,71), sem elevar significativamente efeitos adversos (RR 1,01; IC95% 0,85-1,20), quando comparada à quimioterapia com dacarbazina. Parecer da CONITEC reforçou a redução do risco de morte em 46% (27% no pior cenário) com o uso da combinação de dabrafenibe com trametinibe (2).

Inicialmente, foi evidenciada a segurança (13) e superioridade (14,15) do uso de dabrafenibe em monoterapia comparado à quimioterapia padrão com dacarbazina. Ensaio clínico randomizado (NCT 01227889), de fase 3, aberto e multicêntrico randomizou (3:1) pacientes em dois grupos: 187 receberam dabrafenibe e 63 dacarbazina (14). Diagnosticados com melanoma em estágio avançado, todos os pacientes eram maiores de 18 anos, portadores de mutação BRAF V600E e apresentavam-se em bom estado geral, com suficiente reserva funcional. Os pacientes que utilizaram dabrafenibe tiveram tempo de sobrevida livre da progressão da doença superior aos demais pacientes (5,1 meses vs. 2,7 meses; HR 0,3, IC95% 0,18-0,51; $P < 0,001$). Efeitos adversos associados à medicação ocorreram predominantemente nos pacientes tratados com dabrafenibe (53% vs. 44%). Os efeitos adversos mais comumente relacionados ao uso de dabrafenibe foram rash cutâneo, febre, fadiga, artralgia e cefaleia; enquanto que pacientes expostos à dacarbazina exibiram náusea, vômitos, neutropenia, fadiga e astenia. Em seguida, percebeu-se que a maioria dos pacientes desenvolveram resistência ao tratamento em monoterapia com dabrafenibe, limitando o ganho de sobrevida livre de doença a cerca de 6 meses (14,17). Em acréscimo, o uso de inibidores da BRAF em monoterapia causou aumento paradoxal de atividade de outras vias de sinalização celular (18), o que foi associado ao desenvolvimento de neoplasias secundárias ao tratamento, como o carcinoma epitelial escamoso (19).

Paralelamente, verificou-se que o trametinibe em monoterapia aumenta a sobrevida global de pacientes, sem acionar paradoxalmente outras vias de sinalização. Em ensaio clínico randomizado (NCT 01245062), de fase 3, randomizou-se (2:1) pacientes com boa reserva funcional, diagnosticados com melanoma em estágio avançado, em dois grupos: 214 receberam trametinibe e 108, quimioterapia padrão (ou dacarbazina ou paclitaxel) (20). Constatou-se aumento da sobrevida livre da progressão da doença em pacientes que utilizaram trametinibe (4,8 meses vs. 1,5 meses; HR 0,54, IC95% 0,32-0,92) comparado à quimioterapia padrão. Os principais efeitos adversos, no grupo medicado com trametinibe, foram rash cutâneo, diarreia, edema periférico, redução assintomática da fração de ejeção cardíaca e toxicidade ocular. Neoplasias epiteliais secundárias ao tratamento não foram observadas.

Por fim, avaliou-se a combinação de dabrafenibe e trametinibe com a finalidade de atrasar o desenvolvimento de resistência ao tratamento e reduzir o risco de neoplasias secundárias. Ensaio clínico randomizado, de fase 3, duplo cego comparou a combinação de dabrafenibe e trametinibe com o uso de dabrafenibe em monoterapia randomizando 423 (1:1) pacientes diagnosticados com melanoma metastático avançado e com boa reserva funcional (21). Pacientes que receberam a combinação apresentaram sobrevida global mais longa (25,1 meses vs. 18,7 meses; HR 0,71, IC95% 0,55-0,92, $P = 0,017$). A sobrevida livre da progressão da doença também foi superior em pacientes tratados com a combinação de dabrafenibe e trametinibe (11,0 meses vs. 8,8 meses; HR 0,67, IC95% 0,53-0,84, $P < 0,001$). A frequência de efeitos adversos foi similar entre os grupos (87% vs. 90%), bem como a proporção de

intercorrências graves (33% vs. 32%).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação de dabrafenibe e trametinibe é eficaz quando comparada às alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com melanoma metastático avançado com mutação BRAF V600E, como o caso da parte autora. Entretanto, em análise econômica conduzida pela CONITEC considerando a realidade brasileira, a razão incremental de custo-efetividade do medicamento pleiteado superou até mesmo o limiar mais alargado discutido na literatura, que é o de três vezes o PIB per capita (27,28). Por conta disso, o parecer preliminar da CONITEC foi desfavorável à incorporação no SUS dessa tecnologia.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

- [1. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
- [2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Terapia-alvo \(vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe\) e imunoterapia \(ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe\) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. \[Internet\]. 2019 \[citado 27 de março de 2020\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\)](#)
- [3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva \(INCA\). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. \[Internet\]. \[citado 14 de abril de 2020\]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>](#)
- [4. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. \[Internet\]. \[citado 27 de março de 2020\]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>](#)
- [5. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. The oncologist. 2011;16\(1\):5.](#)
- [6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e](#)

[Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. \[Internet\]. Brasília – DF; 2014 \[citado 27 de março de 2020\]. Disponível em: \[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\]\(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf\)](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf)

7. Jeffrey A Sosman, Michael B Atkins, Sonali Shah. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;

8. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1694–703.

9. Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF–MEK–ERK pathway in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2009;283(2):125–34.

10. Tsai J, Lee JT, Wang W, Zhang J, Cho H, Mamo S, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(8):3041–6.

11. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(2).

12. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13(2):19.

13. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet.* 2012;379(9829):1893–901.

14. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012;380(9839):358–65.

15. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). 2013;

16. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? 2013;

17. Rizos H, Menzies AM, Pupo GM, Carlino MS, Fung C, Hyman J, et al. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact. *Clin Cancer Res.* 2014;20(7):1965–77.

18. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature.* 2010;464(7287):431–5.

19. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Sucker A, Kamsukom N, Jones R, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):316.

20. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107–14.

21. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet.* 2015;386(9992):444–51.

22. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open.* 2017;7(8):e014880.

23. Gorry C, McCullagh L, Barry M. Economic evaluation of systemic treatments for advanced melanoma: a systematic review. *Value Health.* 2020;23(1):52–60.

24. Scottish Medicines Consortium (SMC). Trametinib (Mekinist®) in combination with dabrafenib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a

- [BRAf V600 mutation. \[Internet\]. 2016 \[citado 1o de abril de 2020\]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trametinib-mekinist-fullsubmission-116116/](https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trametinib-mekinist-fullsubmission-116116/)
25. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: dabrafenib/trametinib. \[Internet\]. \[citado 30 de março de 2020\]. Disponível em: https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-metastatic-melanoma-details](https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-metastatic-melanoma-details)
26. [National Institute for Health and Care Excellence \(NICE\). Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma \[Internet\]. 2016 \[citado 30 de março de 2020\]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/resources/trametinib-in-combination-with-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602913532101](https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/resources/trametinib-in-combination-with-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602913532101)
27. [Soarez PCD, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. Cad Saúde Pública. 2017;33:e00040717.](https://doi.org/10.1590/S1518-8788201700040717)
28. [Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. J Bras Econ Saúde. 2016;8\(1\):58–60.](https://doi.org/10.1590/S1518-87882016000800005)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Em 2018, o caso em tela recebeu diagnóstico de Melanoma Maligno no couro cabeludo com mutação no gene BRAF. Ainda em 2018, foi realizada a ressecção cirúrgica da neoplasia, seguida de ampliação das margens cirúrgicas e de retirada de linfonodos. Em 2020, apresentou recidiva em região retroauricular esquerda, bem como metástases à distância (em adrenal e rim). Realizou três doses de imunoterapia com nivolumabe, que foi interrompida por causar alterações visuais importantes. Trata-se, portanto, de um caso de melanoma metastático com mutação de BRAF V600.

Embora menos frequente, o melanoma é a forma mais grave de câncer de pele (1). Em 2018, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele ocorreram no Brasil com, aproximadamente, 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (2). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando. Espera-se, então, em 2020, 4.200 novos casos em homens, o que corresponde a um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens (3). Em função do seu potencial de disseminação à distância, o melanoma é considerado o tipo mais agressivo de tumor de pele, com alta letalidade: entre homens, em 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em 16,01 anos de vida perdidos (4).

O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. Pacientes diagnosticados com metástases à distância, conforme ocorrido no caso em tela, possuem prognóstico mais reservado com menor sobrevida (1). De fato, apenas entre 10 e 25% deles estarão vivos em cinco anos, sendo a sobrevida global média de oito meses (5,6). A quimioterapia padrão, indicada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, dá-se mais comumente com dacarbazina e não altera a sobrevida global (6). Indica-se apenas com a finalidade de paliação de sintomas e aumento do tempo para recorrência.