Nota Técnica 57477

Data de conclusão: 08/12/2021 01:11:29

Paciente

Idade: 66 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal

Tecnologia 57477

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma cutâneo

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MESILATO DE DABRAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: Tafinlar® (dabrafenibe) 75mg, 120cp/mês (2cp de 12/12h) e Mekinist® (trametinibe) 2mg, 30cp/mês (1cp 1x/dia).

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou 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).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

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 (8,9). 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 irrissecável (10). 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 (11) e superioridade (12) 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 (12). 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, como o caso em tela. 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 (13,14). Em acréscimo, o uso de inibidores da BRAF em monoterapia causou aumento paradoxal de atividade de outras vias de sinalização celular (15), o que foi associado ao desenvolvimento de neoplasias secundárias ao tratamento, como o carcinoma epitelial escamoso (16).

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 dacarbazine ou paclitaxel) (17). 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 (18). 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: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

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 (25,26). 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 S. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate; 2020 [acesso em 30/03/2020].

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. Brasília, 2019 [acesso em 30/03/2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvolmunoterapia_CP_85_2019.pdf

3. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Brasília, 2020 [acesso em 30/03/2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>

4. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Coordenação de Prevenção e Vigilância, Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. [publicação online]; 2020 [acesso em 30/03/2020]. 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. [disponível online]. Brasília – DF; 2014 [acesso em 27/03/2020]. Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf

7. Jeffrey AS. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. UpToDate Waltham, MA: UpToDate; 2020 [acesso em 30/03/2020].

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

9. 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.

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

11. 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.

12. 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.

13. 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). *J Clin Oncol*. 2013;31(15) 9013-9013.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Zoratti MJ, Devji T, Levine O, Thabane L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treat Rev*. 2019;

20. 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.

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

22. 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. [disponível online]; 2016 [acesso em 01/04/2020]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trametinib-mekinist-fullsubmission-116116/>

23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: dabrafenib/trametinib. [disponível online]; 2015 [acesso em 01/04/2020]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-metastatic-melanoma-details>

24. NICE guideline. Myeloma: diagnosis and management [disponível online]. 2016 [acesso em 28/02/2020]. Disponível em: nice.org.uk/guidance/ng35

25. Soares PC, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(4):1–5.

26. Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2016;8(1):58–60.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela foi diagnosticado com melanoma cutâneo em antebraço direito, com mutação BRAF V600E, em maio de 2017. Na época, foi manejado com tratamento cirúrgico. Em abril de 2018, foi realizada ampliação de margens cirúrgicas e biópsia de linfonodo sentinela com verificação de metástase de melanoma em linfonodo. Em novembro de 2018, fez-se linfadenectomia axilar direita. Seguiu-se, em dezembro de 2018, radioterapia na axila. Em dezembro de 2019, tomografia computadorizada de tórax, com finalidade de seguimento, evidenciou recidiva pulmonar da doença com lesões não passíveis de ressecção cirúrgica. Trata-se, portanto, de um paciente com diagnóstico de melanoma metastático irressuscável.

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 palição de sintomas e aumento do tempo para recorrência.