Nota Técnica 89681

Data de conclusão: 11/08/2022 18:14:58

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Portão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 89681

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma Maligno da Pele

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo de pesquisa de mutação no gene BRAF e 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: dabrafenibe 75mg, tomar 2 comprimidos por via oral, 2 vezes ao dia e trametinibe 2mg, tomar 1 comprimido, 1 vez ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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? Não

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 publicadas 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 (7–9). 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 irressecável (8). Dados de quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 1.784 pacientes, evidenciaram que a combinação de dabrafenibe com trametinibe promove aumento de sobrevida global (Hazard Ratio [HR] de 0,70; Intervalo de Confiança [IC] 95% 0,59 a 0,82) e de sobrevida livre de progressão de doença (HR 0,56; IC95% 0,44 a 0,71), sem elevar significativamente efeitos adversos (RR 1,01; IC95% 0,85 a 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 (9) e superioridade (10,11) do uso de dabrafenibe em monoterapia comparado à quimioterapia padrão com dacarbazina. Ensaio clínico randomizado (NCT 01227889), de fase III, aberto e multicêntrico randomizou (3:1) pacientes em dois grupos: 187 receberam dabrafenibe e 63 dacarbazina (10). 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 a 0,51; P<0,001). Efeitos adversos associados à medicação ocorreram predominantemente nos pacientes tratados com dabrafenibe (53% vs. 44%). Os efeitos adversos mais comumentemente relacionados ao uso de dabrafenibe foram rash cutâneo, febre, fadiga, artralgia e cefaleia; enquanto que pacientes expostos à dacarbazine 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 (10,12). Em acréscimo, o uso de inibidores da BRAF em monoterapia causou aumento paradoxal de atividade de outras vias de sinalização celular (13), o que foi associado ao desenvolvimento de neoplasias secundárias ao tratamento, como o carcinoma epitelial escamoso (14).
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 III, incluiu-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) (15). 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 a 0,92) comparado à quimioterapia padrão. Os principais efeitos adversos, no grupo do trametinibe, foram rash cutâneo, diarréia, 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 III, 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 (16). Pacientes que receberam a combinação apresentaram sobrevida global mais longa (25,1 meses vs. 18,7 meses; HR 0,71; IC95% 0,55 a 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 a 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%).

O mesilato de dabrafenibe é produzido pela empresa Novartis Biociências S.A. sob o nome comercial Tafinlar® na forma farmacêutica de comprimidos de 75 mg. O dimetilsulfóxido de trametinibe é produzido pela empresa Novartis Biociências S.A. sob o nome comercial Mekinist® na forma farmacêutica de comprimidos de 2 mg. Em consulta à tabela CMED em março de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Em dezembro de 2019, a CONITEC apresentou resultados de uma análise econômica conduzida para avaliar a custo-efetividade de imunoterapia e terapias-alvo, entre elas, dabrafenibe e trametinibe, como tratamento de primeira linha para o melanoma metastático não-cirúrgico (2). A perspectiva adotada foi a do SUS, considerando apenas custos diretos, com horizonte temporal de 10 anos. O desfecho de efetividade foi anos de vida ajustados por qualidade (QALY). Apesar da eficácia superior à dacarbazina, nenhuma das tecnologias, incluindo dabrafenibe e trametinibe, apresentaram razão incremental de custo-efetividade (ICER) menor que o limiar de três vezes o nosso PIB per capita. Ainda, os resultados da avaliação determinística mostraram como estratégias não dominadas a terapia padrão com dacarbazina, o ipilimumabe em monoterapia, o nivolumabe em monoterapia e a associação entre ipilimumabe e nivolumabe, enquanto as associações vemurafenibe + cobimetinibe e dabrafenibe + trametinibe sofreram dominância estendida. A curva de aceitabilidade comparando todas as alternativas mostrou a associação entre ipilimumabe e nivolumabe como a única estratégia capaz de ter mais de 50% das simulações custo-efetivas além da dacarbazina.

Revisão sistemática, publicada em 2017, avaliou a custo-efetividade do uso de terapias-alvo no manejo de melanoma metastático no contexto do sistema de saúde Norueguês. Constatou-se que nenhuma das alternativas medicamentosas à quimioterapia padrão foi custo-efetiva (17). Outra revisão sistemática, publicada em 2020, buscou estudos de custo-efetividade acerca de opções medicamentosas para pacientes diagnosticados com melanoma avançado no contexto do sistema de saúde Irlandês (18) Foi identificado apenas um estudo avaliando a combinação dabrafenibe e trametinibe. Apesar de elevar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão de doença, a análise de custo-efetividade mostrou-se desfavorável.

Nessa linha, o Consórcio Escocês de Medicações (do inglês, Scottish Medicines Consortium) (19), a Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (20) e o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência do governo britânico (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence) (21) recomendaram a incorporação da combinação de dabrafenibe com trametinibe para tratamento de melanoma metastático apenas mediante desconto confidencial fornecido pela empresa fornecedora.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão de doença, sem elevar significativamente os efeitos adversos, quando comparada à quimioterapia com dacarbazina.

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, como principais justificativas para um parecer desfavorável, cabem considerações de custo e custo-efetividade. A análise econômica realizada pela CONITEC resultou em perfil de custo-efetividade desfavorável para a intervenção proposta, conclusão alinhada a avaliações de outras agências internacionais. Ainda, a análise conduzida indica que, mesmo em se aumentando o limiar de disposição a pagar, a associação de dabrafenibe + trametinibe teria baixa probabilidade de ser a alternativa mais custo-efetiva entre as consideradas. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.
É digno de nota, ainda que, mesmo cientes de que a parte iniciou tratamento, apresentou melhora descrita em laudo médico e pleiteia a manutenção do tratamento, ratificamos o presente parecer desfavorável. Trata-se, nesse ponto, de uma decisão particularmente complexa. Apesar dos benefícios descritos, que demonstram ganho incremental de sobrevida livre de progressão de aproximadamente 2 meses, e de sobrevida global de aproximadamente 6, a decisão alicerça-se na relação de custo-efetividade dos fármacos pleiteados. Custo-efetividade é uma das quatro formas de realizar análise econômica em saúde (custo-beneficio, custo-minimização e custo-utilidade). Na análise custo-efetividade (ACE) consideram-se tanto os custos quanto os desfechos de intervenções em saúde. Por esse motivo, a ACE é expressa em custo por ano de vida ganho. Nela, supõe-se escassez de recursos e, por esse motivo, compara-se a diferença de custos com a diferença de desfechos, na forma de razão, entre duas intervenções. Ou seja, um medicamento pode não ser considerado custo-efetivo, ainda que seja eficaz, se apresentar custo demasiadamente elevado (como ocorrido no caso em tela).

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
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. 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.
5. 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
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2021: Melanoma Cutaneous. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
7. Jeffrey A Sosman, Michael B Atkins, Sonali Shah. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
8. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(2).
9. 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.
10. Hauschild A, Grob JJ, 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.
11. 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;
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. Gorry C, McCullagh L, Barry M. Economic evaluation of systemic treatments for advanced melanoma: a systematic review. Value Health. 2020;23(1):52–60.
19. 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/
20. 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
21. 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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 25, LAUDO2, Página 1), o caso em tela, com 62 anos de idade, possui diagnóstico de melanoma metastático desde março de 2016. Em março de 2020, evidenciou-se progressão da doença, com acometimento de linfonodos mesentéricos e inguinais. Apresenta mutação BRAF V600E. Iniciou tratamento com combinação de dabrafenibe e trametinibe, obtido por via judicial, em junho de 2020. Segundo laudo médico, obteve boa resposta, com redução de linfonodomegalias retroperitoneais e doença estável. Interrompeu o uso em dezembro de 2020 e, sob risco de progressão da doença, pleiteia sua manutenção.
Embora menos frequente, o melanoma maligno 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 com um risco de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (3). Em função do seu potencial de disseminação à distância (metástases), 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 uma média de 16,01 anos de vida perdidos (3).
O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. Pacientes diagnosticados com metástases à distância 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 (4,5). A quimioterapia padrão, indicada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, dá-se mais comumente com dacarbazina e não altera a sobrevida global (5). Indica-se apenas com a finalidade de paliação de sintomas e aumento do tempo para

recorrência. Em diretriz internacional, uma das opções para tratamento é a imunoterapia (6).