Nota Técnica 354050

Data de conclusão: 27/05/2025 12:02:33

Paciente

Idade: 31 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Dois Lajeados/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 Bento Gonçalves

Tecnologia 354050-A

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele

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: dabrafenibe 75mg tomar 2 comprimidos VO de 12/12h; trametinibe 2mg tomar 1 comprimido VO ao dia. Continuo.

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: não.

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: O 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 V600E no gene BRAF. A mutação no proto-oncogene B-raf altera a produção das proteínas quinase serina-treonina BRAF. As proteínas BRAF, quando ativas, agem fosforilando e, consequentemente, acionando proteínas quinase ativadas por mitógeno (MEK1 e MEK2). Ambas são responsáveis pela proliferação celular independente de fatores de crescimento característica das neoplasias malignas. 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 (7).
Em um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase 3, os pacientes foram designados para receber dabrafenibe oral na dose de 150 mg duas vezes ao dia mais trametinibe na dose de 2mg uma vez ao dia (terapia combinada) ou dois comprimidos de placebo correspondentes. Os pacientes foram estratificados de acordo com seu status de mutação BRAF (V600E ou V600K) e estágio da doença (IIIA, IIIB ou IIIC). A sobrevida livre de recidiva foi significativamente maior no grupo de terapia combinada do que no grupo placebo, representando um risco 53% menor de recidiva. A taxa de sobrevida global em 3 anos foi de 86% no grupo de terapia combinada e 77% no grupo placebo. As taxas estimadas de sobrevida livre de recidiva foram de 88% em 1 ano, 67% em 2 anos e 58% em 3 anos no grupo de terapia combinada, em comparação com taxas de 56%, 44% e 39%, respectivamente, no grupo placebo. Em relação aos eventos adversos, foram relatados em 422 pacientes (97%) no grupo de terapia combinada e em 380 pacientes (88%) no grupo placebo. No grupo de terapia combinada, 114 pacientes (26%) tiveram eventos adversos que levaram à descontinuação permanente de um medicamento em estudo, 167 (38%) tiveram eventos adversos que levaram à redução da dose e 289 (66%) tiveram eventos adversos que levaram à interrupção da dose, em comparação com 12 (3%), 11 (3%) e 65 (15%), respectivamente, no grupo placebo (8).
Com base no acompanhamento estendido do estudo COMBI-AD, foi avaliada a estabilidade a longo prazo do benefício de sobrevida livre de recidiva associado a 12 meses de dabrafenibe mais trametinibe adjuvante, incluindo sobrevida livre de recidiva e sobrevida sem metástase à distância (com metástase à distância como local da primeira recidiva). No corte de dados para a análise de 5 anos, recidiva da doença ou morte antes da recidiva documentada ocorreu em 43% dos pacientes no grupo de terapia combinada e em 61% no grupo placebo. A duração da sobrevida livre de recidiva foi maior com dabrafenibe mais trametinibe do que com placebo em todos os subestágios de estágio III. Em pacientes com doença em estágio IIIC, a porcentagem foi de 45% no grupo combinado e 29% no grupo placebo. A recidiva distante ou morte antes da documentação de metástase distante ocorreu em 126 de 438 pacientes (29%) no grupo de terapia combinada e em 159 de 432 (37%) no grupo placebo. Em 5 anos, a porcentagem de pacientes que estavam vivos sem metástase à distância foi de 65% no grupo de terapia combinada e 54% no grupo placebo. Não houve diferença clinicamente significativa entre o grupo de terapia combinada e o grupo placebo na incidência ou gravidade de eventos adversos graves relatados durante o período de acompanhamento(9).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total

MESILATO DE DABRAFENIBE	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	12	R$ 34.559,78	R$ 414.717,36
DIMETILSULFÓXIDO TRAMETINIBE	2 MG COM REV DECT FR PLAS PEAD OPC X 30	12	R$ 19.866,01	R$ 238.392,12
Total Anual	R$ 653.109,48			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O dabrafenibe é produzido pela empresa Novartis Biociências S.A. sob o nome comercial Tafinlar® na forma farmacêutica de comprimidos de 50 e 75 mg. O trametinibe é produzido pela empresa Novartis Biociências S.A. sob o nome comercial Mekinist® na forma farmacêutica de comprimidos de 0,5 e 2 mg. Em consulta à tabela CMED em agosto de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Revisão sistemática, publicada em 2023, incluiu cinco análises de custo-utilidade e investigou até que ponto a terapia combinada é custo-efetiva em comparação à monoterapia no MM estágio III ou IV. Embora as terapias combinadas tenham um benefício de sobrevivência clinicamente promissor, seus custos foram maiores do que os da monoterapia. No entanto, a terapia combinada é mais custo-efetiva do que a monoterapia em três de cinco estudos analisados(10).

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (NICE) do Reino Unido avaliou a combinação de dabrafenibe com trametinibe para o tratamento de melanoma maligno com mutação no gene BRAF. A combinação foi recomendada devido à sua eficácia em retardar a progressão do câncer e melhorar a sobrevida dos pacientes. Em termos de custo-efetividade, o NICE considerou que, apesar do alto custo dos medicamentos, a combinação é uma opção custo-efetiva, especialmente quando se leva em conta os descontos acordados em esquemas de acesso ao paciente, que tornam o tratamento mais acessível ao NHS. O custo estimado para trametinibe é de £1.120 por pacote de 2 mg de comprimidos, enquanto o dabrafenibe custa £1.400 por pacote de 75 mg de comprimidos? (11).

Em concordância, a Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (12) recomendou cautelosamente a inclusão dessa combinação terapêutica no tratamento devido à sua eficácia em melhorar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global dos pacientes. No entanto, a análise de custo-efetividade indicou que, embora a combinação tenha benefícios clínicos significativos, o alto custo do tratamento apresenta desafios em termos de custo-efetividade. A CADTH ressaltou que o tratamento poderia não ser considerado custo-efetivo quando comparado a outras opções terapêuticas disponíveis, devido ao seu preço elevado e que

deveria depender de acordos financeiros.
Não foram encontradas avaliações de custo-efetividade para o cenário nacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida global e de sobrevida livre de recidiva.

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

Conclusão

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O tratamento cirúrgico é a principal abordagem para o melanoma maligno não metastático. O uso adjuvante de dabrafenibe e trametinibe após ressecção completa de melanoma maligno com mutação V600E no gene BRAF foi investigado em ensaio clínico que demonstrou menos recidivas e benefício modesto em termos de sobrevida global (diferença de 9% após 3 anos de seguimento na comparação com placebo).
Além disso, é razoável estimar que o tratamento tem um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Ministério da Saúde [Internet]. [citado 8 de agosto de 2024]. Câncer de pele. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele/cancer-de-pele
2. Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. [citado 5 de agosto de 2024]. Estatísticas de câncer. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estatisticas-de-cancer
3. Alan C Geller SS. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020 [citado 8 de agosto de 2024]. Melanoma: Clinical features and diagnosis. Disponível em: https://medilib.ir/uptodate/show/15806
4. INCA (Instituto Nacional do Câncer). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [citado 8 de agosto de 2024]. 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):5–24.
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e

Diretrizes Terapêuticas em Oncologia [Internet]. 2014 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em:https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Melanoma cutâneo [Internet]. 2022 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220516_ddt_melanoma_-pos-conitec.pdf
8. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 9 de novembro de 2017 [citado 8 de agosto de 2024];377(19):1813–23. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1708539
9. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 16 de setembro de 2020 [citado 8 de agosto de 2024];383(12):1139–48. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2005493
10. Özdemir D, Büssgen M. Effectiveness and cost-effectiveness of combination therapy versus monotherapy in malignant melanoma. J Pharm Policy Pract [Internet]. 25 de setembro de 2023 [citado 9 de agosto de 2024];16:106. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10521452/
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma. [Internet]. NICE; 2018 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta544/chapter/1-Recommendations
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma. [Internet]. NICE; 2018 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta544/chapter/1-Recommendations

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 11 - ATESTMED2) descrevendo ser portadora de melanoma maligno, em EC III. Em 2022 apresentou lesão na região cervical e, posteriormente, apresentou novamente linfonodo cervical palpável, com ressecção em ambos os momentos. Apresenta mutação V600E do gene BRAF. Completou 12 meses de tratamento com dabrafenibe e trametinibe, concedido mediante tutela de urgência. Neste contexto pleiteia tratamento com dabrafenibe e trametinibe.
Os cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil e são caracterizados por se originarem dos melanócitos (células produtoras de melanina). 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 (1) . Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco estimado de 4 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (2). As lesões do melanoma podem aparecer em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta possibilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástases) (3). Em função desse potencial de disseminação à distância, ele 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 anos de vida perdidos (4).
O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica que tem intenção curativa e oferece o melhor prognóstico para essa doença. Já o diagnóstico de doença avançada, quando esta se apresenta com metástases (estágio IV), está associado a um pior prognóstico e com mediana de sobrevida global de oito meses (4,5). De fato, apenas 10 a 25% destes pacientes estarão vivos em cinco anos (6).
A quimioterapia padrão para doença metastática, 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. Atualmente, tanto o Grupo Brasileiro de Melanoma, quanto outros órgãos internacionais especializados no tema não recomendam a quimioterapia com dacarbazina como tratamento de primeira linha, uma vez que existem novas alternativas terapêuticas mais eficazes, como imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor. Cabe ressaltar que as recomendações terapêuticas de sociedades e outros órgãos costumam avaliar as tecnologias de acordo com sua eficácia e segurança e nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações.

Tecnologia 354050-B

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele

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: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Via de administração: VO

Posologia: dabrafenibe 75mg tomar 2 comprimidos VO de 12/12h; trametinibe 2mg tomar 1 comprimido VO ao dia. Continuo.

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: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O 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 V600E no gene BRAF. A mutação no proto-oncogene B-raf altera a produção das proteínas quinase serina-treonina BRAF. As proteínas BRAF, quando ativas, agem fosforilando e, consequentemente, acionando proteínas quinase ativadas por mitógeno (MEK1 e MEK2). Ambas são responsáveis pela proliferação celular independente de fatores de crescimento característica das neoplasias malignas. 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 (7).

Em um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase 3, os pacientes foram designados para receber dabrafenibe oral na dose de 150 mg duas vezes ao dia mais trametinibe na dose de 2mg uma vez ao dia (terapia combinada) ou dois comprimidos de placebo correspondentes. Os pacientes foram estratificados de acordo com seu status de mutação BRAF (V600E ou V600K) e estágio da doença (IIIA, IIIB ou IIIC). A sobrevida livre de recidiva foi significativamente maior no grupo de terapia combinada do que no grupo placebo, representando um risco 53% menor de recidiva. A taxa de sobrevida global em 3 anos foi de 86% no grupo de terapia combinada e 77% no grupo placebo. As taxas estimadas de sobrevida livre de recidiva foram de 88% em 1 ano, 67% em 2 anos e 58% em 3 anos no grupo de terapia combinada, em comparação com taxas de 56%, 44% e 39%, respectivamente, no grupo placebo. Em relação aos eventos adversos, foram relatados em 422 pacientes (97%) no grupo de terapia combinada e em 380 pacientes (88%) no grupo placebo. No grupo de terapia combinada, 114 pacientes (26%) tiveram eventos adversos que levaram à descontinuação permanente de um medicamento em estudo, 167 (38%) tiveram eventos adversos que levaram à redução da dose e 289 (66%) tiveram eventos adversos que levaram à interrupção da dose, em comparação com 12 (3%), 11 (3%) e 65 (15%), respectivamente, no grupo placebo (8).

Com base no acompanhamento estendido do estudo COMBI-AD, foi avaliada a estabilidade a longo prazo do benefício de sobrevida livre de recidiva associado a 12 meses de dabrafenibe mais trametinibe adjuvante, incluindo sobrevida livre de recidiva e sobrevida sem metástase à distância (com metástase à distância como local da primeira recidiva). No corte de dados para a análise de 5 anos, recidiva da doença ou morte antes da recidiva documentada ocorreu em 43% dos pacientes no grupo de terapia combinada e em 61% no grupo placebo. A duração da sobrevida livre de recidiva foi maior com dabrafenibe mais trametinibe do que com placebo em todos os subestágios de estágio III. Em pacientes com doença em estágio IIIC, a porcentagem foi de 45% no grupo combinado e 29% no grupo placebo. A recidiva distante ou morte antes da documentação de metástase distante ocorreu em 126 de 438 pacientes (29%) no grupo de terapia combinada e em 159 de 432 (37%) no grupo placebo. Em 5 anos, a porcentagem de pacientes que estavam vivos sem metástase à distância foi de 65% no grupo de terapia combinada e 54% no grupo placebo. Não houve diferença clinicamente significativa entre o grupo de terapia combinada e o grupo placebo na incidência ou gravidade de eventos adversos graves relatados durante o período de acompanhamento(9).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
MESILATO DE DABRAFENIBE	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	12	R$ 34.559,78	R$ 414.717,36
DIMETILSULFÓXIDO TRAMETINIBE	2 MG COM REV DECT FR PLAS PEAD OPC X 30	12	R$ 19.866,01	R$ 238.392,12

Total Anual R$ 653.109,48

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O dabrafenibe é produzido pela empresa Novartis Biociências S.A. sob o nome comercial Tafinlar® na forma farmacêutica de comprimidos de 50 e 75 mg. O trametinibe é produzido pela empresa Novartis Biociências S.A. sob o nome comercial Mekinist® na forma farmacêutica de comprimidos de 0,5 e 2 mg. Em consulta à tabela CMED em agosto de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.
Revisão sistemática, publicada em 2023, incluiu cinco análises de custo-utilidade e investigou até que ponto a terapia combinada é custo-efetiva em comparação à monoterapia no MM estágio III ou IV. Embora as terapias combinadas tenham um benefício de sobrevivência clinicamente promissor, seus custos foram maiores do que os da monoterapia. No entanto, a terapia combinada é mais custo-efetiva do que a monoterapia em três de cinco estudos analisados(10).
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (NICE) do Reino Unido avaliou a combinação de dabrafenibe com trametinibe para o tratamento de melanoma maligno com mutação no gene BRAF. A combinação foi recomendada devido à sua eficácia em retardar a progressão do câncer e melhorar a sobrevida dos pacientes. Em termos de custo-efetividade, o NICE considerou que, apesar do alto custo dos medicamentos, a combinação é uma opção custo-efetiva, especialmente quando se leva em conta os descontos acordados em esquemas de acesso ao paciente, que tornam o tratamento mais acessível ao NHS. O custo estimado para trametinibe é de £1.120 por pacote de 2 mg de comprimidos, enquanto o dabrafenibe custa £1.400 por pacote de 75 mg de comprimidos? (11).
Em concordância, a Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (12) recomendou cautelosamente a inclusão dessa combinação terapêutica no tratamento devido à sua eficácia em melhorar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global dos pacientes. No entanto, a análise de custo-efetividade indicou que, embora a combinação tenha benefícios clínicos significativos, o alto custo do tratamento apresenta desafios em termos de custo-efetividade. A CADTH ressaltou que o tratamento poderia não ser considerado custo-efetivo quando comparado a outras opções terapêuticas disponíveis, devido ao seu preço elevado e que deveria depender de acordos financeiros.
Não foram encontradas avaliações de custo-efetividade para o cenário nacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida global e de sobrevida livre de recidiva.

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

Conclusão

Tecnologia: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O tratamento cirúrgico é a principal abordagem para o melanoma maligno não metastático. O uso adjuvante de dabrafenibe e trametinibe após ressecção completa de melanoma maligno com mutação V600E no gene BRAF foi investigado em ensaio clínico que demonstrou menos recidivas e benefício modesto em termos de sobrevida global (diferença de 9% após 3 anos de seguimento na comparação com placebo).
Além disso, é razoável estimar que o tratamento tem um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:
1. Ministério da Saúde [Internet]. [citado 8 de agosto de 2024]. Câncer de pele. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele/cancer-de-pele
2. Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. [citado 5 de agosto de 2024]. Estatísticas de câncer. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estatisticas-de-cancer
3. Alan C Geller SS. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020 [citado 8 de agosto de 2024]. Melanoma: Clinical features and diagnosis. Disponível em: https://medilib.ir/uptodate/show/15806
4. INCA (Instituto Nacional do Câncer). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [citado 8 de agosto de 2024]. 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):5–24.
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia [Internet]. 2014 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em:https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Melanoma cutâneo [Internet]. 2022 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220516_ddt_melanoma_-pos-conitec.pdf
8. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med

[Internet]. 9 de novembro de 2017 [citado 8 de agosto de 2024];377(19):1813–23. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1708539
9. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 16 de setembro de 2020 [citado 8 de agosto de 2024];383(12):1139–48. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2005493
10. Özdemir D, Büssgen M. Effectiveness and cost-effectiveness of combination therapy versus monotherapy in malignant melanoma. J Pharm Policy Pract [Internet]. 25 de setembro de 2023 [citado 9 de agosto de 2024];16:106. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10521452/
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma. [Internet]. NICE; 2018 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta544/chapter/1-Recommendations
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma. [Internet]. NICE; 2018 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta544/chapter/1-Recommendations

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 11 - ATESTMED2) descrevendo ser portadora de melanoma maligno, em EC III. Em 2022 apresentou lesão na região cervical e, posteriormente, apresentou novamente linfonodo cervical palpável, com ressecção em ambos os momentos. Apresenta mutação V600E do gene BRAF. Completou 12 meses de tratamento com dabrafenibe e trametinibe, concedido mediante tutela de urgência. Neste contexto pleiteia tratamento com dabrafenibe e trametinibe.
Os cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil e são caracterizados por se originarem dos melanócitos (células produtoras de melanina). 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 (1) . Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco estimado de 4 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (2). As lesões do melanoma podem aparecer em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta possibilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástases) (3). Em função desse potencial de disseminação à distância, ele 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 anos de vida perdidos (4).
O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica que tem intenção curativa e oferece o melhor prognóstico para essa doença. Já o diagnóstico de doença avançada, quando esta se apresenta com metástases (estágio IV), está associado a um pior prognóstico e com mediana de sobrevida global de oito meses (4,5). De fato, apenas 10 a 25% destes pacientes estarão vivos em cinco anos (6).
A quimioterapia padrão para doença metastática, 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. Atualmente, tanto o Grupo Brasileiro de Melanoma, quanto outros órgãos internacionais especializados no tema não recomendam a quimioterapia com dacarbazina como tratamento de primeira linha, uma vez que existem novas alternativas terapêuticas mais eficazes, como imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor. Cabe ressaltar que as recomendações terapêuticas de sociedades e outros órgãos costumam avaliar as tecnologias de acordo com sua eficácia e segurança e nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações.