Nota Técnica 590530

Data de conclusão: 19/10/2026 13:43:12

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Barra Funda/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 590530-A

CID: C43.5 - Melanoma maligno do tronco

Diagnóstico: Melanoma maligno do tronco

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: 1. Dabrafenibe 75 mg (cápsulas), contínuo. Tomar 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) por via oral, a cada 12 horas (duas vezes ao dia), em jejum (1 hora antes ou 2 horas após refeições).

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: Sim, há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento de melanoma, além dos tratamentos não medicamentosos. Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS (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: 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 (7–9). 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.

Inicialmente, foi evidenciada a segurança (9) e superioridade (10,11) do uso de dabrafenibe em monoterapia comparado à quimioterapia padrão com dacarbazina. Para isso foi conduzido um ensaio clínico randomizado, de fase 3, aberto e multicêntrico randomizou (3:1) pacientes em dois grupos: 187 receberam dabrafenibe e 63 dacarbazina (11). Diagnosticados com melanoma em estágio avançado, todos os pacientes eram maiores de 18 anos, portadores de mutação BRAF V600E, ECOG 0-2, que não haviam sido previamente tratados para metástase cerebral. Os pacientes que utilizaram dabrafenibe tiveram tempo de sobrevida livre da progressão da doença superior aos demais pacientes em 2,4 meses (5,1 meses vs. 2,7 meses; Hazard Ratio [HR] 0,3; intervalo de confiança [IC95%] 0,18 a 0,51; P<0,001). Efeitos adversos associados ao medicamento 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 dacarbazina exibiram náusea, vômitos, neutropenia, fadiga e astenia. Em seguida, percebeu-se que a maioria dos pacientes desenvolveu resistência ao tratamento em monoterapia com dabrafenibe, limitando o ganho de sobrevida livre de doença a cerca de 6 meses (11,12). Em acréscimo, o uso de inibidores da BRAF em monoterapia causou aumento paradoxal de atividade de outras vias de sinalização celular (11), o que foi associado ao desenvolvimento de neoplasias secundárias ao tratamento, como o carcinoma epitelial escamoso (13).

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, de fase 3, foram incluídos pacientes com boa reserva funcional, diagnosticados com melanoma em estágio avançado com mutação V600E no gene BRAF, em dois grupos: 214 receberam trametinibe e 108, quimioterapia padrão (ou dacarbazina ou paclitaxel) (14). Constatou-se aumento de 2,5 meses da sobrevida livre da progressão da doença em pacientes que utilizaram trametinibe (4,8 meses vs. 1,5 meses; HR 0,54; IC95% de 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 como consequência do tratamento não foram observadas.

As evidências disponíveis para o uso da combinação de dabrafenibe e trametinibe derivam, principalmente, do ensaio clínico randomizado de fase III COMBI-d, multicêntrico, duplo-cego, que incluiu 423 pacientes adultos com melanoma irressecável estágio IIIC ou IV, previamente não tratados, portadores de mutação BRAF V600E ou V600K, com bom estado funcional (ECOG 0–1) (15). Os participantes foram randomizados (1:1) para receber dabrafenibe associado a trametinibe versus dabrafenibe em monoterapia (com placebo), sendo o desfecho primário a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG), como desfecho secundário chave. Na análise final, observou-se benefício estatisticamente significativo em favor da terapia combinada em 6,4 meses, com mediana de SG de 25,1 meses no grupo dabrafenibe + trametinibe versus 18,7 meses no grupo controle (Hazard Ratio [HR] 0,71; intervalo de confiança [IC95%] 0,55–0,92; P=0,0107). As taxas de sobrevida em 1 e 2 anos foram, respectivamente, de 74% e 51% no grupo intervenção, comparadas a 68% e 42% no grupo controle. Em relação à SLP, houve ganho significativo de 2,2 meses, com mediana de 11,0 meses versus 8,8 meses (HR 0,67; IC95% 0,53–0,84; P=0,0004). A taxa de resposta objetiva foi superior com a combinação (69% vs. 53%; p=0,0014), com maior proporção de respostas completas (16% vs. 13%). O perfil de segurança mostrou eventos adversos frequentes em ambos os grupos (87% vs. 90%), sendo eventos grau 3–4 semelhantes (32% vs. 31%), destacando-se maior incidência de pirexia na terapia combinada (15).

A análise de longo prazo do estudo fase III COMBI-d, com seguimento mínimo de 36 meses, a combinação de medicamentos manteve uma maior proporção de respostas completas (18% vs. 15%) e parciais (50% vs. 40%), com taxas de SG em 3 anos de 44% no grupo combinação vs. 32% na monoterapia (HR 0,75; IC95% 0,58–0,96), considerando crossover de pacientes do grupo controle (16). O perfil de segurança de longo prazo mostrou-se consistente com análises anteriores, sem identificação de novos sinais de toxicidade (16).

Adicionalmente, um estudo prospectivo, não intervencional e de vida real, avaliou a efetividade e segurança da combinação dabrafenibe + trametinibe em 472 pacientes com melanoma avançado BRAF V600 mutado, incluindo uma população não selecionada e mais heterogênea do que ensaios clínicos pivotais, com presença de metástases cerebrais e uso prévio de terapias (COMBI-r) (17). Do total, 36,4% dos pacientes haviam recebido tratamento prévio, enquanto 63,6% não haviam recebido tratamento sistêmico prévio. Mais de 80% dos pacientes em segunda linha haviam recebido imunoterapia prévia (principalmente anti-PD-1 isolado [48,5%] ou combinado com anti-CTLA-4 [30,6%]), e durante o tratamento foram observadas terapias concomitantes, incluindo radioterapia (16,9%), intervenções cirúrgicas (?4,5%) e uso de medicamentos em cerca de um terço dos pacientes, sobretudo corticosteróides e analgésicos. O tempo mediano de SLP foi de 8,3 meses (IC95% 7,1–9,3) e a mediana da SG foi de 18,3 meses (IC95% 14,9–21,3). Quando estratificados por linha de tratamento, a SLP mediana foi de 7,7 meses na primeira linha, 8,8 meses na segunda linha e 11,2 meses em linhas posteriores, enquanto a SG mediana foi de 17,5, 19,0 e 20,6 meses, respectivamente. De forma geral, os achados de efetividade e segurança foram consistentes com os estudos fase III COMBI-d e COMBI-v, incluindo subgrupos que não haviam sido representados nos ensaios randomizados (17).

Uma revisão sistemática, 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, todos incluindo apenas pacientes que não haviam sido previamente tratados, mostraram que, em comparação à monoterapia com inibidores de BRAF, a terapia combinada de BRAF e MEK (dabrafenibe e trametinibe) reduziu o risco de óbito (HR 0,70; IC95% 0,59–0,82) e de progressão ou morte (HR 0,56; IC95% 0,44–0,71), sem aumento significativo de toxicidade (RR 1,01; IC95% 0,85–1,20). Em análises indiretas, em comparação à quimioterapia convencional, a classe de terapias-alvo (incluindo inibidores de BRAF e MEK, isolados ou em combinação) apresentou melhora expressiva de sobrevida livre de progressão (HR 0,17; IC95% 0,11–0,26). Não foram realizadas estimativas indiretas da classe de terapias-alvo para SG em comparação à quimioterapia na meta-análise em rede, sendo esse desfecho informado por comparações diretas entre intervenções (8).

Parecer da CONITEC avaliou em 2019 as comparações possíveis entre vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe e trametinibe, e entre pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimimabe, em monoterapia e em terapia combinada, comparativamente com a dacarbazina, nos desfechos de eficácia e segurança para tratamento de primeira linha de melanoma avançado não cirúrgico (irressecável) e metastático (1). A comissão apresentou dados de uma revisão sistemática com metanálise em rede que realizou uma análise indireta e mostrou redução do risco de morte em até 46% (27% no pior cenário) com o uso da combinação de dabrafenibe com trametinibe quando comparado à dacarbazina; no entanto, outras alternativas também apresentaram superioridade em relação à mesma referência (18). As imunoterapias isoladas com nivolumabe ou pembrolizumabe tiveram redução do risco de morte estimada em 54% (41% no pior cenário). As conclusões da análise da CONITEC são no sentido de que não existiram evidências de diferença entre alternativas das mesmas classes de tratamento (1).

Custo:

Item: MESILATO DE DABRAFENIBE
Descrição: 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
Quantidade: 13
Valor unitário:?????? R$ 34.962,07
Valor Total: R$ 454.506,91

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento da SG e da SLP em pacientes não tratados previamente. Em pacientes previamente tratados, não é possível estimar de forma robusta os ganhos em SG e SLP devido à ausência de ensaios clínicos randomizados, estando disponíveis apenas dados observacionais.

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 à quimioterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático avançado com mutação V600E no gene BRAF. Entretanto, essas evidências são provenientes de estudos conduzidos em pacientes não

previamente tratados, não sendo diretamente extrapoláveis para o cenário de segunda linha, como no caso em tela. Até o momento, não há ensaios clínicos randomizados que avaliem de forma robusta os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão em pacientes previamente tratados, estando disponíveis apenas dados observacionais, sem comparador.

Além disso, o fármaco pleiteado provavelmente apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que 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 fármaco em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado para tratamento em primeira linha, e emitiu parecer de não incorporação.

Compreende-se o desejo do paciente e mesmo da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença complexa. No entanto, frente às incertezas sobre o real impacto clínico do tratamento e sobre a sua efetividade comparada a outros tratamentos, especialmente no contexto de segunda linha; ao provável perfil de custo-efetividade desfavorável, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação No 541 - 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]. 2020. Relatório N. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_541_terapiaalvo_melanoma_final_2020.pdf
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [Internet]. Relatório N. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer
3. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. 2020.
4. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. [Internet]. Relatório N. 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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Melanoma cutâneo [Internet]. Brasília – DF; 2022. Relatório N. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220516_ddt_melanoma_-pos-conitec.pdf
7. Jeffrey A Sosman, Michael B Atkins, Sonali Shah. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-advanced-cutaneous-melanoma
8. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for

metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 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. 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.
11. 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.
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. Clinical cancer research. 2014;20(7):1965–77.
13. 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. Journal of clinical oncology. 2012;30(3):316.
14. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. New England Journal of Medicine. 2012;367(2):107–14.
15. 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.
16. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Ann Oncol. 1o de julho de 2017;28(7):1631–9.
17. Berking C, Livingstone E, Debus D, Loquai C, Weichenthal M, Leiter U, et al. COMBI-r: A Prospective, Non-Interventional Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Unselected Patients with Unresectable or Metastatic BRAF V600-Mutant Melanoma. Cancers (Basel). 6 de setembro de 2023;15(18):4436.
18. 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. março de 2019;74:43–8.
19. 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.
20. Gorry C, McCullagh L, Barry M. Economic evaluation of systemic treatments for advanced melanoma: a systematic review. Value in Health. 2020;23(1):52–60.
21. 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. Relatório N. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trametinib-mekinist-fullsubmission-116116/
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: dabrafenib/trametinib. [Internet]. Relatório N. Disponível em: https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-metastatic-melanoma-details
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma [Internet]. 2016. Relatório N. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/resources/trametinib-in-combination-

with-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602913532101
24. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Disponível em: https://sigtap.datasus.gov.br

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora é portadora de melanoma cutâneo metastático em estágio IV com comprometimento ósseo e cerebral, apresentando mutação BRAF V600E confirmada por exame molecular, que identificou a variante BRAF c.1799T>A; p.Val600Glu (V600E) com fração alélica de 35% (Evento 1, exame molecular, INIC1, Página 2). Inicialmente, utilizou dabrafenibe e trametinibe com recursos próprios, apresentando regressão das lesões ósseas, resolução do comprometimento linfonodal e resposta metabólica sistêmica completa, porém interrompeu tratamento por impossibilidade financeira (Evento 1, laudo médico, INIC1, Página 1). Posteriormente, foi submetida a imunoterapia com ipilimumabe, que não resultou em controle adequado da doença no sistema nervoso central, evoluindo com progressão para cerca de 25 metástases cerebrais, algumas apresentando edema e sinais hemorrágicos, conforme demonstrado em ressonância magnética (Evento 1, exame de imagem, INIC1, Página 2). Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo em segunda linha 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 4,03 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 16,01 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 590530-B

CID: C43.5 - Melanoma maligno do tronco

Diagnóstico: Melanoma maligno do tronco

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: 2. Trametinibe 2 mg (comprimidos) contínuo. Tomar 2 mg (1 comprimido) por via oral, 1 vez ao dia, em jejum (1 hora antes ou 2 horas após refeições).

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: Sim, há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento de melanoma, além dos tratamentos não medicamentosos. Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS (6).

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 (7–9). 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.

Inicialmente, foi evidenciada a segurança (9) e superioridade (10,11) do uso de dabrafenibe em monoterapia comparado à quimioterapia padrão com dacarbazina. Para isso foi conduzido um ensaio clínico randomizado, de fase 3, aberto e multicêntrico randomizou (3:1) pacientes em

dois grupos: 187 receberam dabrafenibe e 63 dacarbazina (11). Diagnosticados com melanoma em estágio avançado, todos os pacientes eram maiores de 18 anos, portadores de mutação BRAF V600E, ECOG 0-2, que não haviam sido previamente tratados para metástase cerebral. Os pacientes que utilizaram dabrafenibe tiveram tempo de sobrevida livre da progressão da doença superior aos demais pacientes em 2,4 meses (5,1 meses vs. 2,7 meses; Hazard Ratio [HR] 0,3; intervalo de confiança [IC95%] 0,18 a 0,51; P<0,001). Efeitos adversos associados ao medicamento 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 dacarbazina exibiram náusea, vômitos, neutropenia, fadiga e astenia. Em seguida, percebeu-se que a maioria dos pacientes desenvolveu resistência ao tratamento em monoterapia com dabrafenibe, limitando o ganho de sobrevida livre de doença a cerca de 6 meses (11,12). Em acréscimo, o uso de inibidores da BRAF em monoterapia causou aumento paradoxal de atividade de outras vias de sinalização celular (11), o que foi associado ao desenvolvimento de neoplasias secundárias ao tratamento, como o carcinoma epitelial escamoso (13).

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, de fase 3, foram incluídos pacientes com boa reserva funcional, diagnosticados com melanoma em estágio avançado com mutação V600E no gene BRAF, em dois grupos: 214 receberam trametinibe e 108, quimioterapia padrão (ou dacarbazina ou paclitaxel) (14). Constatou-se aumento de 2,5 meses da sobrevida livre da progressão da doença em pacientes que utilizaram trametinibe (4,8 meses vs. 1,5 meses; HR 0,54; IC95% de 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 como consequência do tratamento não foram observadas.

As evidências disponíveis para o uso da combinação de dabrafenibe e trametinibe derivam, principalmente, do ensaio clínico randomizado de fase III COMBI-d, multicêntrico, duplo-cego, que incluiu 423 pacientes adultos com melanoma irressecável estágio IIIC ou IV, previamente não tratados, portadores de mutação BRAF V600E ou V600K, com bom estado funcional (ECOG 0–1) (15). Os participantes foram randomizados (1:1) para receber dabrafenibe associado a trametinibe versus dabrafenibe em monoterapia (com placebo), sendo o desfecho primário a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG), como desfecho secundário chave. Na análise final, observou-se benefício estatisticamente significativo em favor da terapia combinada em 6,4 meses, com mediana de SG de 25,1 meses no grupo dabrafenibe + trametinibe versus 18,7 meses no grupo controle (Hazard Ratio [HR] 0,71; intervalo de confiança [IC95%] 0,55–0,92; P=0,0107). As taxas de sobrevida em 1 e 2 anos foram, respectivamente, de 74% e 51% no grupo intervenção, comparadas a 68% e 42% no grupo controle. Em relação à SLP, houve ganho significativo de 2,2 meses, com mediana de 11,0 meses versus 8,8 meses (HR 0,67; IC95% 0,53–0,84; P=0,0004). A taxa de resposta objetiva foi superior com a combinação (69% vs. 53%; p=0,0014), com maior proporção de respostas completas (16% vs. 13%). O perfil de segurança mostrou eventos adversos frequentes em ambos os grupos (87% vs. 90%), sendo eventos grau 3–4 semelhantes (32% vs. 31%), destacando-se maior incidência de pirexia na terapia combinada (15).

A análise de longo prazo do estudo fase III COMBI-d, com seguimento mínimo de 36 meses, a combinação de medicamentos manteve uma maior proporção de respostas completas (18% vs.

15%) e parciais (50% vs. 40%), com taxas de SG em 3 anos de 44% no grupo combinação vs. 32% na monoterapia (HR 0,75; IC95% 0,58–0,96), considerando crossover de pacientes do grupo controle (16). O perfil de segurança de longo prazo mostrou-se consistente com análises anteriores, sem identificação de novos sinais de toxicidade (16).

Adicionalmente, um estudo prospectivo, não intervencional e de vida real, avaliou a efetividade e segurança da combinação dabrafenibe + trametinibe em 472 pacientes com melanoma avançado BRAF V600 mutado, incluindo uma população não selecionada e mais heterogênea do que ensaios clínicos pivotais, com presença de metástases cerebrais e uso prévio de terapias (COMBI-r) (17). Do total, 36,4% dos pacientes haviam recebido tratamento prévio, enquanto 63,6% não haviam recebido tratamento sistêmico prévio. Mais de 80% dos pacientes em segunda linha haviam recebido imunoterapia prévia (principalmente anti-PD-1 isolado [48,5%] ou combinado com anti-CTLA-4 [30,6%]), e durante o tratamento foram observadas terapias concomitantes, incluindo radioterapia (16,9%), intervenções cirúrgicas (?4,5%) e uso de medicamentos em cerca de um terço dos pacientes, sobretudo corticosteróides e analgésicos. O tempo mediano de SLP foi de 8,3 meses (IC95% 7,1–9,3) e a mediana da SG foi de 18,3 meses (IC95% 14,9–21,3). Quando estratificados por linha de tratamento, a SLP mediana foi de 7,7 meses na primeira linha, 8,8 meses na segunda linha e 11,2 meses em linhas posteriores, enquanto a SG mediana foi de 17,5, 19,0 e 20,6 meses, respectivamente. De forma geral, os achados de efetividade e segurança foram consistentes com os estudos fase III COMBI-d e COMBI-v, incluindo subgrupos que não haviam sido representados nos ensaios randomizados (17).

Uma revisão sistemática, 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, todos incluindo apenas pacientes que não haviam sido previamente tratados, mostraram que, em comparação à monoterapia com inibidores de BRAF, a terapia combinada de BRAF e MEK (dabrafenibe e trametinibe) reduziu o risco de óbito (HR 0,70; IC95% 0,59–0,82) e de progressão ou morte (HR 0,56; IC95% 0,44–0,71), sem aumento significativo de toxicidade (RR 1,01; IC95% 0,85–1,20). Em análises indiretas, em comparação à quimioterapia convencional, a classe de terapias-alvo (incluindo inibidores de BRAF e MEK, isolados ou em combinação) apresentou melhora expressiva de sobrevida livre de progressão (HR 0,17; IC95% 0,11–0,26). Não foram realizadas estimativas indiretas da classe de terapias-alvo para SG em comparação à quimioterapia na meta-análise em rede, sendo esse desfecho informado por comparações diretas entre intervenções (8).

Parecer da CONITEC avaliou em 2019 as comparações possíveis entre vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe e trametinibe, e entre pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimimabe, em monoterapia e em terapia combinada, comparativamente com a dacarbazina, nos desfechos de eficácia e segurança para tratamento de primeira linha de melanoma avançado não cirúrgico (irressecável) e metastático (1). A comissão apresentou dados de uma revisão sistemática com metanálise em rede que realizou uma análise indireta e mostrou redução do risco de morte em até 46% (27% no pior cenário) com o uso da combinação de dabrafenibe com trametinibe quando comparado à dacarbazina; no entanto, outras alternativas também apresentaram superioridade em relação à mesma referência (18). As imunoterapias isoladas com nivolumabe ou pembrolizumabe tiveram redução do risco de morte estimada em 54% (41% no pior cenário). As conclusões da análise da CONITEC são no sentido de que não existiram evidências de diferença entre alternativas das mesmas classes de tratamento (1).

Custo:

Item: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE
Descrição: 2 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
Quantidade: 13
Valor unitário:?????? R$ 19.872,70
Valor Total: R$ 261.264,51

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento da SG e da SLP em pacientes não tratados previamente. Em pacientes previamente tratados, não é possível estimar de forma robusta os ganhos em SG e SLP devido à ausência de ensaios clínicos randomizados, estando disponíveis apenas dados observacionais.

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

Conclusão

Tecnologia: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação de dabrafenibe e trametinibe é eficaz quando comparada à quimioterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático avançado com mutação V600E no gene BRAF. Entretanto, essas evidências são provenientes de estudos conduzidos em pacientes não previamente tratados, não sendo diretamente extrapoláveis para o cenário de segunda linha, como no caso em tela. Até o momento, não há ensaios clínicos randomizados que avaliem de forma robusta os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão em pacientes previamente tratados, estando disponíveis apenas dados observacionais, sem comparador.

Além disso, o fármaco pleiteado provavelmente apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que 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 fármaco em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado para tratamento em primeira linha, e emitiu parecer de não incorporação.

Compreende-se o desejo do paciente e mesmo da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença complexa. No entanto, frente às incertezas sobre o real impacto clínico do tratamento e sobre a sua efetividade comparada a outros tratamentos, especialmente no contexto de segunda linha; ao provável perfil de custo-efetividade desfavorável, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação No 541 - 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]. 2020. Relatório N. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_541_terapiaalvo_melanoma_final_2020.pdf
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [Internet]. Relatório N. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer
3. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. 2020.
4. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. [Internet]. Relatório N. 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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Melanoma cutâneo [Internet]. Brasília – DF; 2022. Relatório N. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220516_ddt_melanoma_-pos-conitec.pdf
7. Jeffrey A Sosman, Michael B Atkins, Sonali Shah. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-advanced-cutaneous-melanoma
8. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 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. 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.
11. 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.
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. Clinical cancer research. 2014;20(7):1965–77.
13. 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. Journal of clinical oncology. 2012;30(3):316.
14. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. New England Journal of Medicine. 2012;367(2):107–14.
15. 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.

16. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Ann Oncol. 1o de julho de 2017;28(7):1631–9.
17. Berking C, Livingstone E, Debus D, Loquai C, Weichenthal M, Leiter U, et al. COMBI-r: A Prospective, Non-Interventional Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Unselected Patients with Unresectable or Metastatic BRAF V600-Mutant Melanoma. Cancers (Basel). 6 de setembro de 2023;15(18):4436.
18. 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. março de 2019;74:43–8.
19. 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.
20. Gorry C, McCullagh L, Barry M. Economic evaluation of systemic treatments for advanced melanoma: a systematic review. Value in Health. 2020;23(1):52–60.
21. 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. Relatório N. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trametinib-mekinist-fullsubmission-116116/
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: dabrafenib/trametinib. [Internet]. Relatório N. Disponível em: https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-metastatic-melanoma-details
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma [Internet]. 2016. Relatório N. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/resources/trametinib-in-combination-with-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602913532101
24. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Disponível em: https://sigtap.datasus.gov.br

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora é portadora de melanoma cutâneo metastático em estágio IV com comprometimento ósseo e cerebral, apresentando mutação BRAF V600E confirmada por exame molecular, que identificou a variante BRAF c.1799T>A; p.Val600Glu (V600E) com fração alélica de 35% (Evento 1, exame molecular, INIC1, Página 2). Inicialmente, utilizou dabrafenibe e trametinibe com recursos próprios, apresentando regressão das lesões ósseas, resolução do comprometimento linfonodal e resposta metabólica sistêmica completa, porém interrompeu tratamento por impossibilidade financeira (Evento 1, laudo médico, INIC1, Página 1). Posteriormente, foi submetida a imunoterapia com ipilimumabe, que não resultou em controle adequado da doença no sistema nervoso central, evoluindo com progressão para cerca de 25 metástases cerebrais, algumas apresentando edema e sinais hemorrágicos, conforme demonstrado em ressonância magnética (Evento 1, exame de imagem, INIC1, Página 2). Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo em segunda linha 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 4,03 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 16,01 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.