



NOTA TÉCNICA NÚMERO 534

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

Vara: 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0201140-11.2021.8.06.0001

Tipo de solicitação: Medicamento

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS: 26/01/2020

Data do Parecer: 26/01/2021

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	3
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	4
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	5
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	5
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	5
8. Custo do tratamento -----	6
9. Conclusões -----	7
10. Sobre as perguntas formuladas -----	7
11. Referências -----	10



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso de **dabrafenibe** 150 mg 2x/dia associado a **trametinibe** 2 mg/dia para paciente com melanoma com mutação de *BRAF* metastático para osso, linfonodo, subcutâneo, pulmão e adrenal, previamente tratado com pembrolizumabe.

2) Considerações teóricas

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a cada ano são diagnosticados 132.000 novos casos de melanoma no mundo. Em 2018, um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele foram estimados no Brasil. A maior frequência de melanoma maligno é encontrada na população de pele clara, principalmente na faixa de 30 a 60 anos.

O estadiamento é o principal fator prognóstico do melanoma. A presença de metástases sistêmicas, como no caso da parte autora, implica prognóstico reservado. Historicamente, o tempo mediano de sobrevida estimado em pacientes com doença metastática tratados com quimioterapia convencional é de aproximadamente 8 meses; menos de 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos após o diagnóstico.

O tratamento do melanoma metastático tem como objetivo principal aumentar a sobrevida dos pacientes, considerando o balanço entre o controle de sintomas da doença e a ocorrência de eventos adversos da terapia. Nos últimos anos, considerando o limitado benefício clínico proporcionado pela quimioterapia com dacarbazina, medicamentos com diferentes mecanismos de ação têm sido pesquisados e utilizados, como as terapias-alvo (inibidores de BRAF e inibidores da MEK) e as imunoterapias anti-CTLA-4 e anti-PD-1.

Aproximadamente 50% dos pacientes com melanoma possuem tumores com mutações *BRAF*. As mutações no proto-oncogene *BRAF* produzem uma ativação da proteína quinase serina-treonina BRAF, resultando em proliferação celular não



dependente de fatores de crescimento. A terapia-alvo atua bloqueando essa via de sinalização e, conseqüentemente, inibindo o crescimento tumoral.

Vemurafenibe e dabrafenibe são inibidores de BRAF que podem ser utilizados de forma isolada. A combinação destes medicamentos com inibidores da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MEK1 e MEK2) tem como alvos celulares, simultaneamente, as proteínas BRAF mutadas e as proteínas MEK, resultando em uma inibição da sinalização intracelular e diminuição da proliferação tumoral mais intensas, com conseqüente melhor resposta terapêutica. Os esquemas incluem o vemurafenibe em associação ao inibidor MEK1 cobimetinibe e o dabrafenibe em combinação com o inibidor MEK2 trametinibe.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

A aprovação do dabrafenibe baseou-se nos resultados do estudo de fase III BREAK-3, em que o inibidor de BRAF foi comparado com dacarbazina em pacientes com melanoma avançado sem terapia prévia. Houve melhora da sobrevida livre de progressão com o uso do agente experimental (2,7 versus 6,9 meses; HR=0,30; IC de 95%: 0,18-0,51; $p < 0,0001$). Não houve diferença estatisticamente significativa de sobrevida mediana entre os braços (18,2 meses e 15,6 meses com dabrafenibe e dacarbazina, respectivamente), mas a presença de crossover entre os doentes inicialmente tratados com dacarbazina limitou a análise de sobrevida global.

Três estudos compararam a combinação de inibidores de BRAF e MEK com inibidores de BRAF isolados. No estudo COMBI-D, a combinação de dabrafenibe/trametinibe superou dabrafenibe em taxa de resposta (68% versus 55%; $p < 0,001$), sobrevida livre de progressão mediana (11 versus 8,8 meses; HR=0,67; IC de 95%: 0,53-0,84; $p < 0,001$) e sobrevida global (mediana 25,1 meses versus 18,7 meses; HR=0,71; IC de 95%: 0,55-0,92) em pacientes com melanoma avançado virgens de tratamento prévio. No estudo COMBI-V, a combinação de dabrafenibe/trametinibe superou vemurafenibe, com melhores resposta global (64% versus 51%; $p < 0,001$), sobrevida livre de progressão mediana (11,4 versus 7,3 meses;





HR=0,56; $p < 0,001$) e sobrevida global aos 12 meses (72% versus 65%; HR=0,69; $p = 0,005$), novamente em pacientes sem terapia prévia. Uma análise conjunta de longo prazo dos estudos COMBI-V e COMBI-D demonstrou que, após 5 anos de seguimento, 34% dos pacientes tratados em primeira linha com a combinação de dabrafenibe e trametinibe se mantinham vivos.

Em pacientes previamente tratados, como no caso da parte autora, as evidências que sustentam o uso de inibidores de BRAF e MEK têm menor qualidade. O estudo BREAK-2, fase II de braço único, encontrou uma taxa de resposta de 59% e sobrevida livre de progressão mediana de 6,3 meses em 92 pacientes tratados com dabrafenibe.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	Tafinlar®
Princípio ativo	Mesilato de Dabrafenibe
Registro ANVISA	100681135
Vencimento do registro	01/2026
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	Comprimidos de 50 mg ou 75 mg
Laboratório	Novartis Biociencias S.A
Indicação conforme bula	- Tafinlar como monoterapia ou em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irrecorrível com mutação de BRAF V600.

Nome comercial	Mekinist
Princípio ativo	Dimetilsulfóxido de Trametinibe
Registro ANVISA	100681127
Vencimento do registro	12/2026
Categoria regulatória	Medicamento de referência

 TJCE Tribunal de Justiça do Estado do Ceará	 NAT-JUS Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	Comprimidos de 2 mg ou de 0,5 mg
Laboratório	Novartis Biociencias S.A
Indicação conforme bula	- Mekinist® (dimetilsulfóxido de trametinibe) em combinação com dabrafenibe é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma não ressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (veja resultados de eficácia).

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

No Relatório No. 541 de julho/2020, a CONITEC posicionou-se de forma desfavorável à incorporação de trametinibe e dabrafenibe ao SUS como terapia de primeira linha de pacientes com melanoma, por não a considerar custo-efetiva.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

O SUS disponibiliza as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo, de acordo com a Portaria nº 357, de 08 de abril de 2013 – anterior, portanto, à data de aprovação dos medicamentos solicitados. A associação de dabrafenibe e trametinibe não é citada no documento.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

De acordo com a Portaria nº 357, de 08 de abril de 2013, “nenhum medicamento ou combinação de medicamentos comercializados no Brasil comprovadamente aumentou as taxas de sobrevida global por melanoma metastático, embora a palição de sintomas com respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência possam ser atingidos. Dos medicamentos disponíveis, nenhum tratamento demonstrou ser mais eficaz e custo-efetivo (...) do que a dacarbazina”. A dacarbazina, isoladamente ou em associação a outros quimioterápicos, como o regime CVD, é regularmente disponibilizada pelo SUS.



Desde a publicação do PCDT de melanoma, em 2013, agentes imunoterápicos e inibidores de BRAF, associados ou não a anti-MEK, mostraram aumentar a sobrevida de pacientes com melanoma metastático. O uso desses novos agentes foi analisado pela CONITEC em 08 de julho de 2020, quando houve a recomendação de incorporação ao SUS de imunoterapia (como o pembrolizumabe, ao qual o paciente foi previamente exposto) como tratamento inicial de pacientes com melanoma metastático. O uso de inibidores de BRAF e de MEK não foi endossado pela CONITEC.

O dabrafenibe e o trametinibe não integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não fazem parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 06/01/2021.

	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo mensal estimado [§]	Custo anual médio estimado [§]
	PF	ICMS 18%	PMVG [#]		
TAFINLAR (DABRAFENIBE), NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A. 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	34.176,76	“	26.818,50	27.190,97	326.291,75
MEKINIST (TRAMETINIBE), NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A. 2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30	19.645,84	“	15.416,09	15.630,20	187.562,42
VALOR TOTAL				42.821,17	513.854,04

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.



**Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.*

“Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

9) Conclusões

A parte autora é portadora de melanoma metastático. Foi tratado inicialmente com imunoterapia (pembrolizumabe) por um ano, mas evoluiu com falha ao tratamento. A terapia disponível no SUS é quimioterapia com dacarbazina, que está associada a taxa de resposta inferior a 10% e sobrevida mediana inferior a 12 meses. A combinação de dabrafenibe e trametinibe, conforme solicitado pelo médico assistente, está associada a taxas de resposta em torno de 60% e sobrevida mediana em torno de 25 meses, quando usado como tratamento de primeira linha em doentes com mutação de *BRAF* V600. Um terço dos pacientes tratados com dabrafenibe e trametinibe estão vivos após 5 anos de seguimento, ao passo que, com o tratamento disponível no SUS, sobrevidas em longo prazo são encontradas em proporção desprezível dos doentes. Após falha inicial à imunoterapia, como no caso da parte autora, as evidências clínicas que validam o uso das medicações solicitadas são mais frágeis. Ainda assim, o emprego da combinação é recomendado como tratamento de segunda linha em diferentes consensos médicos, incluindo o da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. O custo anual dos medicamentos solicitados é de R\$ 513.854,04. Os agentes não fazem parte do PCDT de tratamento do melanoma do Ministério da Saúde e não foram considerados custo-efetivos pela CONITEC.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização *off label*? Qual o índice de cura? Há possibilidade



contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Sim, há evidências científicas. Sim, foi desenvolvido para a doença da parte autora. Não há expectativa de cura; o objetivo do tratamento é aumentar a sobrevida. Tanto o dabrafenibe quanto o trametinibe são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente. Não há informação sobre contraindicação para a parte autora.

b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

O tratamento deve ser indicado para pacientes com capacidade de autocuidado preservada (ECOG PS 0 a 2). Não há informação sobre o status ECOG da parte autora.

c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todas utilizadas pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Sim. O SUS oferece quimioterapia com dacarbazina isolada ou em combinação (por exemplo: regime CVD). Os medicamentos citados não foram usados pela parte autora e permanecem como opções terapêuticas válidas, mas têm eficácia inferior à dos medicamentos requeridos. Não há possibilidade de substituição por fármaco fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos dos fármacos prescritos.

d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Além de aumentar sobrevida e retardar progressão tumoral, a combinação mostrou melhorar a qualidade de vida e o controle de dor. Os medicamentos solicitados somente têm papel para pacientes com mutação ativadora V600 de *BRAF*; o tipo



específico da mutação não foi reportado pelo relatório do médico assistente. Além disso, o medicamento só deve ser recomendado em pacientes com performance status adequado (ECOG PS 0 a 2). Não há informação sobre o escore ECOG da parte autora. O paciente fez uso de imunoterapia com pembrolizumabe por 12 meses como tratamento inicial de sua doença, acessado através de judicialização do sistema de saúde, a um custo estimado em aproximadamente R\$ 350 mil. Há evidência de alto nível para o emprego dos medicamentos requeridos como tratamento de primeira linha; em segunda linha, cenário atual do reclamante, as evidências são mais frágeis. Ainda assim, as drogas solicitadas são ativas, superiores ao tratamento disponível no SUS, permitem sobrevida em longo prazo em uma fração significativa de doentes e têm seu uso na condição atual da parte autora validada por diferentes consensos médicos. O número total de casos incidentes candidatos ao uso de terapia sistêmica para melanoma metastático no SUS é estimado em 1.657 por ano. Cerca de metade desses pacientes têm mutação de *BRAF*, o que, em tese, os tornaria candidatos à terapia com agentes anti-*BRAF* e anti-*MEK* solicitada pela parte autora. A um custo anual individual de R\$ 513.854,04, tal tratamento teria um impacto orçamentário bastante expressivo. De fato, o uso de combinação dabrafenibe + trametinibe não foi considerado custo-efetivo quando analisado pela CONITEC.

e) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Sim, ambos os fármacos têm registro na ANVISA. Nenhum dos dois é disponibilizado pelo SUS.

f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioterapia ou quimioterapia teria a mesma eficácia que o fármaco requerido?

Quimioterapia com dacarbazina é oferecida pelo sistema público e permanece como opção terapêutica. Contudo, tem taxa de resposta inferior a 10% e sobrevida mediana estimada em cerca de 8 meses, inferior, portanto, ao encontrado com os medicamentos solicitados. Cirurgia e radioterapia não têm papel no manejo da doença da parte autora.



g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Terapia com dacarbazina isolada ou em associação é o tratamento disponível pelo SUS, ainda que com resultados inferiores. O tratamento com dabrafenibe isolado tem custo anual de R\$ 326.291,75, equivalente a 63% do custo da combinação solicitada, e está associado a taxa de resposta de 55%, sobrevida livre de progressão mediana de 8,8 meses e sobrevida mediana de 18,7 meses. Os dados são inferiores àqueles encontrados com a combinação de agentes solicitada (vide item 3, *Eficácia do tratamento e evidências científicas*, anteriormente), mas configuram uma opção terapêutica ativa e de menor custo. Monoterapia com ipilimumabe; outro agente anti-BRAF, o vemurafenibe; e outras combinações anti-BRAF + anti-MEK, como vemurafenibe + cobimetinibe, poderiam ser utilizados, mas também têm custo elevado e são igualmente indisponíveis no SUS.

11) Referências

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol* 2013; 31(15_suppl): 9013-9013.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877-88.

Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, 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*. 2017 Jul 1;28(7):1631-1639.



Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690.

Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):626-636.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: Melanoma. Disponível em: https://www.s-boc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Melanoma.pdf

Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2015 May;51(7):833-40.