

NOTA TÉCNICA Nº 5225/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5003591-41.2024.4.03.6104
- 1.3. Data da Solicitação: 19/08/2024
- 1.4. Data da Resposta: 13/09/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 13/04/1948 - 76 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Guarujá/SP
- 2.4. Histórico da doença: Melanoma metastático para nodulosos subcutâneos ossos, pulmão e linfonodos – CID10 C43.9

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora (medicamento de escolha)?

Medicamentos dabrafenibe e trametinibe podem ser utilizados em pacientes com melanoma metastático com mutação BRAF V600E, no entanto a primeira linha é com agente anti-PD1 (Nivolumabe ou Pembrolizumabe), seguida de quimioterapia convencional. Não há respaldo científico para sequência de imunoterapias.

Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento dessa doença e com que resultados? Mencionar trabalhos que demonstrem os resultados.

Publicações da combinação de dabrafenibe e trametinibe são feitas desde o ano de 2015. Estudos mencionados no item 5.

O está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação ou de não incorporação pela Conitec?

Medicamentos Nivolumabe ou Pembrolizumabe foram incorporadores como classe ao SUS para tratamento de melanoma metastático.

O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Respondido acima.

Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Em ensaio clínico, foram verificados os seguintes eventos adversos: diarreia, febre e calafrios.

A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

Ambos medicamentos são administrados por via oral, sem necessidade de administração em ambiente hospitalar.

O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento (termolabilidade)?

Trametinibe deve ser conservado de 2 a 8 graus Celsius, ao passo que o Dabrafenibe pode ser conservado em temperatura ambiente.

O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando?

Trametinibe registrado na ANVISA

Dabrafenibe registrado na ANVISA

Ambos medicamentos foram aprovados pela agência reguladora no ano de 2021.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

DABRAFENIBE 75MG

TRAMETINIBE 2MG

4.2. Princípio Ativo, Registro na ANVISA, produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS:

Medicamento	Princípio Ativo	Registro Anvisa	Disponível no SUS
DABRAFENIBE 75MG	MESILATO DE DABRAFENIBE	1006811350041	Não
TRAMETINIBE 2MG	DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE	1006811270011	Não

4.3. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS ou CACONS) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento. O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere

medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>). Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

4.7. Recomendações da CONITEC: em 30/12/2019 foi decidido incorporar ao SUS Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para melanoma avançado não cirúrgico e metastático.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O melanoma constitui câncer de pele e como todo câncer deve ser classificado quanto à disseminação local e a distância (metástase). A disseminação pode ocorrer para múltiplos sítios como: linfonodos, glândulas adrenais, pulmões, ossos, fígado, vesícula biliar e sistema nervoso central.

Uma das formas de se regular a divisão celular é a partir do sistema imune. Isto pode ser mediado pelo receptor de morte celular programada PD-1. Este receptor se liga aos ligantes PD-L1 e PD-L2 de modo a prevenir que o sistema imune rejeite a proliferação das células do melanoma. Neste contexto biológico, foram criados dois agentes chamados nivolumab e pembrolizumab, os quais são anticorpos monoclonais, isto é, proteínas que bloqueiam o receptor PD-1, permitindo o sistema imune detectar células mutantes do melanoma e frear sua progressão. A terapia para pacientes com doença metastática pode ser feita com imunoterapia baseada nos agentes anti PD-1 acima mencionados Nivolumab e Pembrolizumab (incorporados ao SUS), assim como Ipilimumab, um anti-CLTA-4; outras classes são de terapias alvo para BRAF quinase (Dabrafenib, Encorafenib, Vemurafenibe) ou inibidores MEK (Trametinib, Bimemetinibe, Cobimetinibe).

Existem evidências com limitações sobre a superioridade de imunoterapia versus a combinação de medicamentos que agem em BRAF com inibidores MEK. Na ausência de ensaios clínicos randomizados que façam essa comparação, recorre-se a meta-análise em rede que é vulnerável do ponto de vista metodológico.

Em caso de realização de imunoterapia e adoção de terapia-alvo combinada em seguida, também não há embasamento em literatura, o que não permite caracterizar essa conduta farmacológica como imprescindível.

No caso de doença metastática, não se discute cura e sim se o paciente tem condição clínica de receber terapia específica que leve a aumento de sobrevida global e qualidade de vida agregada. Com essa linha de raciocínio, dentro das alternativas do SUS,

pode-se considerar imunoterapia seguida de quimioterápicos e terapia hormonal. Existe dúvida na literatura quanto a realizar um segundo esquema de tratamento quimioterápico, uma vez que a doença metastática possui um prognóstico reservado com sobrevida global curta. Deve-se destacar que o estudo que comparou Dabrafenibe + Trametinibe versus uso isolado de Dabrafenibe chamado Combi-D tinha como desfecho primário sobrevida livre de progressão de doença.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Paciente do sexo feminino, 76 anos de idade, com melanoma metastático para ossos, pulmões e linfonodos. Além disso, pesquisa genética com mutação BRAF V600E. Paciente já recebeu associação de Nivolumabe com Ipilimumabe, assim como foi submetida à radioterapia para controle de dor.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada: não há respaldo científico de ganho de sobrevida global ou de qualidade de vida com associação dabrafenibe e trametinibe conforme exposto no texto acima. Além disso, a publicação do ensaio DREAMSeq estudou a ordem imunoterapia seguida de associação de terapias alvo, versus a ordem contrária, porém não contemplou a possibilidade de apenas uma linha de tratamento.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Relatório de recomendação - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático – Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS – número 541 – julho 2020
2. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. 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. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399551.
3. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Lichinitser M, Levchenko E, Wolter P, Hauschild A, Long GV, Nathan P, Ribas A, Flaherty K, Sun P, Legos JJ, McDowell DO, Mookerjee B, Schadendorf D, Robert C. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1389-98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00087-X. PMID: 26433819.
 4. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JBAG, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, Davies MA, Lane SR, Legos JJ, Mookerjee B, Grob JJ. 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. doi: 10.1093/annonc/mdx176. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1848. PMID: 28475671; PMCID: PMC5834102.
 5. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalá M, Haanen JBAG, Lebbé C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, Flaherty KT, Burgess P, Tan M, Gasal E, Voi M, Schadendorf D, Long GV. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):626-636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166680.
 6. Pasquali S, Chiarion-Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for metastatic melanoma: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017 Mar;54:34-42. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.006. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28189914.
 7. Garzón-Orjuela N, Prieto-Pinto L, Lasalvia P, Herrera D, Castrillón J, González-Bravo D, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Efficacy and safety of dabrafenib-trametinib in the treatment of unresectable advanced/metastatic melanoma with BRAF-V600 mutation: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2020 Mar;33(2):e13145. doi: 10.1111/dth.13145. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31664762.
 8. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, Moon HH, Davar D, O'Rourke M, Stephenson JJ, Curti BD, Urba WJ, Brell JM, Funchain P, Kendra KL, Ikeguchi AP, Jaslowski A, Bane CL, Taylor MA, Bajaj M, Conry RM, Ellis RJ, Logan TF, Laudi N, Sosman JA, Crockett DG, Pecora AL, Okazaki IJ, Reganti S, Chandra S, Guild S, Chen HX, Streicher HZ, Wolchok JD, Ribas A, Kirkwood JM. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant

Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):186-197. doi: 10.1200/JCO.22.01763. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36166727; PMCID: PMC9839305.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadada pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde

caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP