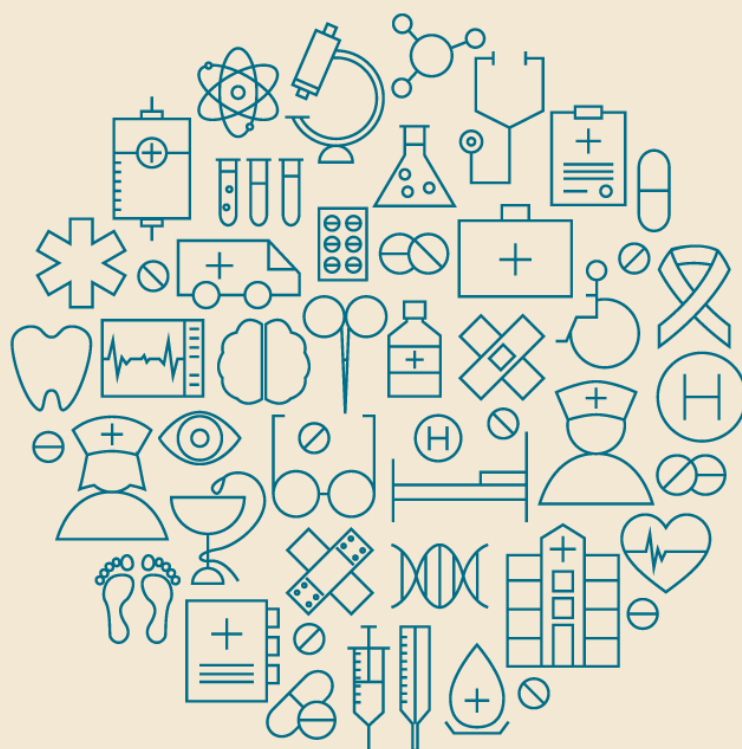


Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Cobimetinibe em primeira linha para melanoma avançado não cirúrgico



Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

**Cobimetinibe em primeira linha para melanoma
avançado não cirúrgico e metastático**

Elaborado por:

Instituto Nacional do Câncer

Rio de Janeiro - RJ

Mês/Ano

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
3.2. Tratamento recomendado.....	9
4. A Tecnologia	10
4.1. Descrição	10
4.2. Ficha técnica	10
5. Análise da evidência.....	11
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	11
5.2. Avaliação crítica da demanda	5
5.3. Resultados dos estudos incluídos	9
1.1 Evidência clínica	10
6.3.2 Desfechos de segurança	13
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	15
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	17
<p>O cálculo do proponente resultou em um impacto orçamentário nulo. Ele considerou 12 meses de 30 dias (um ano de 360 dias apenas), o que interferiu na posologia e consequentemente nos custos das estratégias. Ao fazer a correção para 365 dias no ano, o resultado foi um impacto orçamentário de R\$ 64.228,65 ao final de 5 anos com um market share máximo de 50 (10%, 20%, 30%, 40%, 50%). Para um market share máximo de 100% (20%, 40%, 60%, 80%, 100%) o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 128.457,30.....</p>	
	22

5.6. Avaliação por outras agências de ATS	22
5.7. Implementação	24
5.8. Considerações finais	24
6. Referências	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da busca realizada pelo proponente	5
Figura 2 Fluxograma de resultados da nova busca	8
Figura 3 - Curvas de sobrevida para Nivolumabe, Ipilimumabe e associação no subgrupo com mutação braf positivo ³⁴	11
Figura 4 - Curva de sobrevida dos tratamento ipilimumabe e pembrolizumabe em pacientes com mutação BRAF positivo ³⁶	12
Figura 5 - Curva de sobrevida de pacientes tratados com vemurafenibe + cobimetinibe ²¹	13

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	11
Tabela 2 Termos utilizados nas estratégias de busca.	5
Tabela 3 - Avaliação da qualidade da evidência por desfecho	6
Tabela 4 Revisões sistemáticas e metanálises incluídas para análise.	5
Tabela 5 Estudos clínicos e subanálises incluídos para análise	5
Tabela 6 Resultados dos desfechos de segurança das terapias-alvo e imunoterapias por tecnologia comparados com dacarbazina.18.....	14
Tabela 7 Resultados dos desfechos de segurança das terapias-alvo e imunoterapias por classes comparados com dacarbazina.....	15
Tabela 8 - Custo mensal de tratamento baseado no PF 18% da CEMED de fevereiro de 2020.....	16
TABELA 9 RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DE VEMURAFNIBE + COBIMETINIBE COMPARADO AO DABRAFENIBE + TRAMETINIBE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO PROPONENTE.....	16

Tabela 10 – calculo populacionais dos PArâmetros da análise de impacto orçamentario	17
Tabela 11 - Projeção da população elegível para o tratamento.....	18
Tabela 12 Posologia e custo dos tratamentos.....	18
Tabela 13 - perfil de efeitos adversos dos tratamentos	19
Tabela 14 - impacto orcamentario encontrado pelo proponente.....	20
Tabela 15 – Calculo da estimativa populacional baseado na planilha da ANS.....	21
Tabela 16 - Parâmetros de custo e fontes de dados	21
Tabela 17 -Impacto orçamentário total	21
Tabela 18 - Impacto orçamentário incremental.....	21
Tabela 19 – Custo mensal dos tratamentos baseado na tabela CMED PF 18% de fevereiro de 2020	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Nova pergunta PICOS incluindo imunoterapia ²⁴	5
Quadro 2 - Estratégias de busca segundo as bases consultadas: ²⁴	6

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 Avaliação do risco de viés das RS (Zoratti, 2019) selecionadas com a ferramenta AMSTAR-2.

Anexo 2 – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo 3: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 4: Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 5: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 6: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do cobimetinibe em associação ao vemurafenibe, para melanoma irresssecável ou metastático, em pacientes portadores da mutação BRAFV600, visando avaliar sua incorporação, no Rol.

Figura [X] – Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.528w2sBoYqgqg	9564919	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cobimetinibe (Cotellic®)

Indicação: melanoma irresssecável ou metastático, em pacientes portadores da mutação BRAFV600

Introdução: Melanoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma basocelular constituem as três formas mais frequentes de câncer de pele existentes, sendo o primeiro, a forma mais agressiva. A maioria dos melanomas ocorre em indivíduos caucasianos e se manifesta principalmente no tronco e extremidades. O melanoma metastático (estádio IV) é quase sempre fatal, mais de 80% dos pacientes evoluem para o óbito no período de 5 anos. Em 2018, um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele foram estimados no Brasil com, aproximadamente, 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste. Os inibidores de BRAF, como vemurafenibe associado a cobimetinibe e dabrafenibe associado a trametinibe, são medicamentos designados para combater uma mutação somática no gene BRAF de indivíduos com melanoma avançado. Além disso outros tratamentos com outros mecanismos de ação (imunoterapias) também estão disponíveis na saúde suplementar como ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe.

Pergunta: O tratamento do melanoma positivo para mutações BRAFV600 irresssecável ou metastático com cobimetinibe associado ao vemurafenibe é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado ao Dabrafenibe + trametinibe?

Evidências científicas: Daud 2017 encontrou mediana de sobrevida global de 25,6 meses pra dabrafenibe + trametinibe (DT) e 22,3 para vemurafenibe + cobimetinibe (VC). Pike 2017 encontrou um hazard ratio (HR) para sobrevida global de 0,5 para VC e 0,55 para DT e Zoratti, 2019 observou 0,56 para VC e 0,54 para DT. O VC teve desempenho inferior em sobrevida global quando comparado ao subgrupo com mutação BRAF que utilizou imunoterapia. A taxa de sobrevida em 60 meses para ipilimumabe, nivolumabe e nivolumabe + ipilimumabe foi de 30%, 46% e 60% respectivamente. Outro estudo mostrou taxas em 24 meses de 48,5% e 60,1% para ipilimumabe e pembrolizumabe respectivamente. O estudo com VC em 24 meses apresentou sobrevida de 48,3%. Com relação a segurança, VC apresentou um perfil de eventos adversos pior que DT.

Avaliação econômica: O proponente realizou um custo-minimização utilizando DT como comparador. Apesar de outros medicamentos já incorporados no SSS como as imunoterapias serem indicados para a mesma condição, eles não foram comparados na análise. O custo mensal de tratamento para VC e

DT é superior a imunoterapias como nivolumabe e pembrolizumabe. O custo minimização proposto resultou em R\$ 0,00.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário fez uma projeção de 2021 para 2025 considerando pressupostos de incidência do melanoma e proporção de casos metastáticos com mutação BRAF atendidos pelo SSS. Apenas DT foi considerado como comparador. O tempo de tratamento foi baseado na sobrevida livre de progressão e correspondeu a 12 meses de 30 dias (360 dias no total). Ao ser recalculado o valor para 365 utilizando a população atendida pelo SSS da planilha da ANS o resultado do modelo foi um impacto ao final de 5 anos de R\$64.228,65 para um market share máximo de 50% e R\$128.457,30 para 100%. Em um ano os resultados foram R\$4.197,73 e R\$8.395,47 para 50% e 100% de market share máximo respectivamente.

Experiência internacional: A associação vemurafenibe + cobimetinibe não foi recomendada pelo Nice, foi recomendada pelo CADTH e no Scottish Medicines Consortium o fabricante não solicitou a incorporação

Considerações Finais: A incorporação do vemurafenibe + cobimetinibe apresenta como vantagem a inclusão de mais uma alternativa terapêutica a se dispor aos prescritores a pacientes que tem contra-indicação a imunoterapia, e mais uma opção de compra para os gestores de saúde. Do ponto de vista de eficácia e custo, o medicamento se mostrou desvantajoso em relação as imunoterapias já incorporadas.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Melanoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma basocelular constituem as três formas mais frequentes de câncer de pele existentes, sendo o primeiro, a forma mais agressiva e responsável por mais de 70% das mortes anuais por neoplasias cutâneas.¹ A maioria dos melanomas ocorre em indivíduos caucasianos e se manifesta principalmente no tronco e extremidades. ²

Em caso de ausência de diagnóstico precoce, o tumor tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, com progressiva alteração de suas formas e cores iniciais e com manifestação de ulceração, sangramento, prurido, dor ou inflamação como principais sintomas. ³

O prognóstico é considerado bom se diagnosticado nos estádios iniciais, com uma taxa de cura aproximada de 95% com o tratamento cirúrgico. Contudo, a doença metastática (estádio IV) é quase sempre fatal ^{1,3} mais de 80% dos pacientes evoluem para o óbito no período de 5 anos. ^{3,4}

O gene humano BRAF codifica uma proteína que está envolvida no crescimento celular. Estima-se que 40 a 50% dos melanomas possuem uma mutação nesse gene. A descoberta de mutações BRAF mudou a compreensão patológica da doença, levando a novas opções terapêuticas para pacientes com metástases à distância.^{5–7} A terapia-alvo atua bloqueando essa via de sinalização da proteína quinase e, consequentemente, inibindo o crescimento tumoral, sendo indicada, portanto, naqueles pacientes que apresentam a mutação BRAF.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a cada ano são diagnosticados 132.000 novos casos de melanoma no mundo ⁸. Em 2018, um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele foram estimados no Brasil com, aproximadamente, 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste ⁴. Embora não esteja entre os tumores malignos com maior incidência, o melanoma é considerado o tipo mais agressivo de câncer de pele devido ao grande potencial de disseminação à distância e consequente elevada letalidade. O número de mortes pela doença no país tem aumentado progressivamente ao longo dos anos, com 1.794 óbitos em 2015, isto é, mais do que o dobro do número registrado duas décadas antes ⁹.

3.2. Tratamento recomendado

Entre os pacientes com melanoma metastático, em estágio IV, a quimioterapia tem se mostrado não efetiva no aumento da sobrevida global (SG). 10

Os inibidores de BRAF, como vemurafenibe e dabrafenibe, são medicamentos designados para combater uma mutação somática no gene BRAF de indivíduos com melanoma avançado. A inibição direta e específica para a quinase mutada mostrou um significativo retardo no crescimento do tumor e melhora na sobrevida do paciente. 10

As diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 11 e European Society for Medical Oncology (ESMO) 12 recomendam para o tratamento de melanoma metastático ou irressecável com mutação positiva BRAFV600 a combinação de inibidores MEK + BRAF, bem como imunoterapia, em primeira linha.

O Manual de Condutas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) 13, recomenda para pacientes com mutação do BRAF em primeira e segunda linhas de tratamento a combinação de vemurafenibe e cobimetinibe ou dabrafenibe e trametinibe até progressão da doença ou toxicidades limitante e, monoterapia com nivolumabe ou pembrolizumabe até progressão da doença ou toxicidades limitantes. O vemurafenibe, dabrafenibe, trametinibe, nivolumabe e pembrolizumabe já estão cobertos pelo Rol da ANS.

A associação de vemurafenibe + cobimetinibe visa posicionar-se como alternativa, disponível para os pacientes do sistema de saúde suplementar brasileiro, quando o médico prescritor opta pela utilização da combinação de inibidor de BRAF + MEK para o tratamento do melanoma metastático. A utilização de medicamento inibidores de BRAF + MEK pode ser uma alternativa a pacientes que tem contra-indicação a imunoterapia.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O cobimetinibe em combinação com vemurafenibe, está indicado para o tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAFV600 irressecável ou metastático. 14

O medicamento está disponível na apresentação de comprimidos revestidos de 20 mg. Cada caixa contém 63 comprimidos. Os comprimidos devem ser administrados por via oral e deglutidos inteiros com água. Adicionalmente, o cobimetinibe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a cobimetinibe ou a qualquer dos excipientes contidos no comprimido revestido. 14

4.2. Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio ativo: Cobimetinibe

Nome comercial: COTELLIC®

Apresentação: caixa contendo 63 comprimidos de 20mg.

Detentor do registro: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

Fabricante: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

Indicação aprovada na Anvisa: em combinação com vemurafenibe, o cobimetinibe é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF V600 irressecável ou metastático.

Indicação proposta pelo proponente: Tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAFV600 irressecável ou metastático, em associação ao vemurafenibe.

Posologia e forma de administração: Cada dose de Cotellic® é constituída por três comprimidos de 20 mg (que totaliza 60 mg) e deve ser administrada uma vez ao dia durante 21 dias consecutivos (dias 1 a 21 - período de tratamento), seguidos por uma pausa de 7 dias no tratamento com Cotellic® (dias 22 a 28 - pausa do tratamento).

Contraindicações: Cotellic® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a cobimetinibe ou a qualquer dos excipientes contidos no comprimido revestido.

Precauções: Deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de risco adicionais para hemorragia, como metástases cerebrais, e/ou em pacientes que usam medicações concomitantes que aumentam o risco de hemorragia (incluindo antiagregantes plaquetários ou terapias anticoagulantes). Retinopatia serosa (acúmulo de líquido entre as camadas da retina) foi observada em pacientes tratados com inibidores MEK, inclusive Cotellic®. Para pacientes que relatam distúrbios visuais novos ou piora dos existentes recomenda-se uma avaliação oftalmológica. Foi relatada redução na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em relação ao valor basal em pacientes recebendo Cotellic®. A FEVE deve ser avaliada antes do início do tratamento para estabelecer valores basais e, depois, após o primeiro mês de tratamento e, pelo menos, a cada 3 meses ou quando indicado clinicamente até a descontinuação do tratamento.

Eventos adversos: anemia, coriorretinopatia, diarreia, náuseas, vômitos, febre, fotossensibilidade, erupção maculopapular, dermatite acneiforme, hipertensão.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do cobimetinibe em associação ao vemurafenibe, para tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAFV600 irressuscável ou metastático, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1 PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

P – População	Pacientes com melanoma positivo para mutações BRAFV600 irressuscável ou metastático.
I – Intervenção	Cobimetinibe + vemurafenibe.

C – Comparação Inibidores BRAF em monoterapia;

Dabrafenibe + trametinibe

O – Desfechos Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.

Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.

Desenho de Estudo Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real.

Pergunta: O tratamento do melanoma positivo para mutações BRAFV600 irresssecável ou metastático com cobimetinibe associado ao vemurafenibe é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado ao Dabrafenibe + trametinibe?

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

5

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Center for Reviews and Dissemination (CRD), o proponente selecionou 14 referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real;
- Envolvendo pacientes adultos com melanoma irresssecável ou metastático positivo para mutações BRAFV600;
- Comparação direta ou indireta com inibidores BRAF, a associação entre dabrafenibe + trametinibe ou imunoterapias (nivolumabe, pembrolizumabe e ipilimumabe).

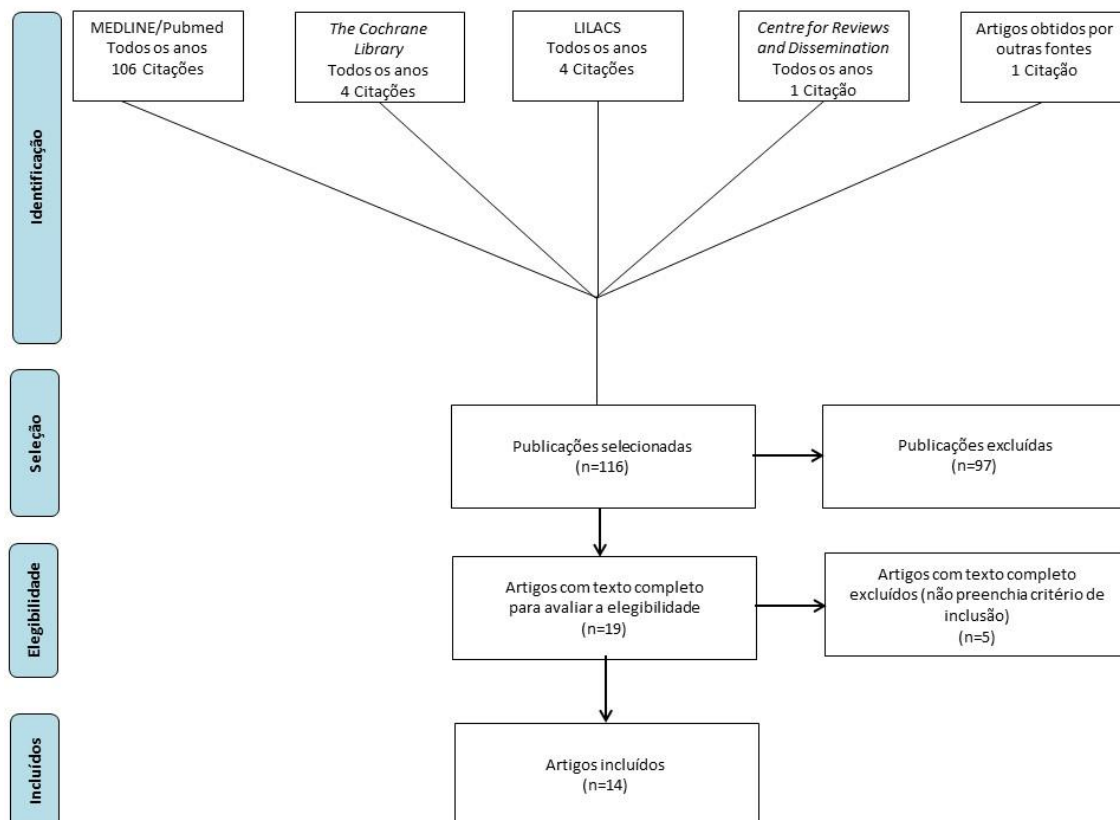


FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DA BUSCA REALIZADA PELO PROPONENTE

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável

pela decisão final. De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, os estudos incluídos na revisão foram analisados por questionários recomendados para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo.

A tabela a seguir resume a avaliação da qualidade da evidência por desfecho nos estudos encontrados pelo proponente:

TABELA 3 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO

Desfecho	Classificação
SLP	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta objetiva	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SG	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Todas as revisões sistemáticas incluídas obtiveram nível de evidência 1A com grau de recomendação A. Os ensaios clínicos foram avaliados com grau de recomendação 2B e 1B e grau de recomendação A e B. As características dos estudos, bem como seus principais resultados e a avaliação da qualidade estão descritos na tabela 4 e 5.

TABELA 4 REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISES INCLUÍDAS PARA ANÁLISE.

Autor, data	Pasquali, 2018 ¹⁵	Daud, 2017 ¹⁶	Devji, 2017 ¹⁷	Pike, 2017 ¹⁸	Xie, 2017 ¹⁹
País onde estudo foi realizado	Itália e Reino Unido.	-	-	Noruega.	China.
Desenho	Revisão sistemática e metanálise.	Revisão sistemática.	Revisão sistemática.	Revisão sistemática.	Revisão sistemática e metanálise em rede.
População	ECRs com pacientes com melanoma metastático (estágios IIIC e IV).	Estudos clínicos com pacientes com melanoma irressecável de estágio IIIC ou IV, positivos para mutações BRAFV600 e não tratados previamente.	Estudos que avaliaram diferentes tratamentos de primeira linha de pacientes com melanoma avançado, positivos para mutação BRAF ^{V600} .	Estudos clínicos randomizados com os desfechos: SG, SLP e EAS em pacientes ≥ 18 anos com melanoma maligno avançado.	Estudos clínicos randomizados com pacientes entre 17 a 93 anos com melanoma maligno de estágio III ou IV.
Intervenção e comparadores	Anticorpos monoclonais anti-PD1 <i>versus</i> QT, anticorpos monoclonais anti-PD1 <i>versus</i> anticorpos monoclonais anti-CTLA-4, anticorpos monoclonais anti-	Dabrafenibe + trametinibe <i>versus</i> vemurafenibe + cobimetinibe.	Vemurafenibe <i>versus</i> dacarbazina, dabrafenibe <i>versus</i> dacarbazina, dabrafenibe + trametinibe <i>versus</i> dabrafenibe, vemurafenibe + cobimetinibe <i>versus</i> vemurafenibe, dabrafenibe	Cobimetinibe, dabrafenibe, ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, trametinibe e vemurafenibe <i>versus</i> dacarbazina	Ipilimumabe, vemurafenibe, dabrafenibe, nivolumabe, intetumumabe, pembrolizumabe, dabrafenibe + trametinibe,

Autor, data	Pasquali, 2018 ¹⁵	Daud, 2017 ¹⁶	Devji, 2017 ¹⁷	Pike, 2017 ¹⁸	Xie, 2017 ¹⁹
	CTLA-4 + QT <i>versus</i> QT, anticorpos monoclonais anti-PD1 + anti-CTLA-4 <i>versus</i> anticorpo monoclonal anti-CTLA-4, iBRAF <i>versus</i> QT, iMEK <i>versus</i> QT, iBRAF e iMEK <i>versus</i> QT, medicamentos anti- angiogênicos + QT <i>versus</i> QT, Bio-QT <i>versus</i> QT, poliquimioterapia <i>versus</i> QT.		+ trametinibe <i>versus</i> vemurafenibe, selumetinibe <i>versus</i> temozolomida, selumetinibe + docetaxel <i>versus</i> docetaxel, selumetinibe + dacarbazina <i>versus</i> dacarbazina, nivolumabe <i>versus</i> dacarbazina, pembrolizumabe <i>versus</i> ipilimumabe, tremelimimumabe <i>versus</i> dacarbazina <i>versus</i> temozolomida, nivolumabe e ipilimumabe <i>versus</i> ipilimumabe, nivolumabe + ilipimumabe <i>versus</i> nivolumabe ou ipilimumabe, ipilimumabe + dacarbazina <i>versus</i>		nivolumabe + ipilimumabe, vemurafenibe + cobimetinibe, selumetinibe + dacarbazina, endostar + dacarbazina, ipilimumabe + dacarbazina, intetumumabe + dacarbazina e sorafenibe + dacarbazina.

Autor, data	Pasquali, 2018 ¹⁵	Daud, 2017 ¹⁶	Devji, 2017 ¹⁷	Pike, 2017 ¹⁸	Xie, 2017 ¹⁹
			dacarbazina, ipilimumabe + sargramostim <i>versus</i> ipilimumabe.		
Desfechos	Primários: SG, SLP e toxicidade (EAs de grau ≥ 3). Secundários: resposta tumoral, qualidade de vida e avaliação econômica.	SG, SLP e EAs.	SG, SLP, taxa de resposta objetiva e segurança (EAS).	SG, SLP e EAS.	Resposta completa, resposta parcial, taxa de controle da doença, taxa de resposta global, SG, SLP, doença progressiva e doença estável.
Resultados	<u>SLP</u> Comparação: HR (IC 95%) <ul style="list-style-type: none"> Bio-QT vs. terapia alvo combinada: 5,05 (3,01 a 8,45) iMEK vs. terapia alvo combinada: 3,16 (1,77 a 5,65) 	<u>SG mediana, meses (IC 95%)</u> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe + trametinibe: 25,6 (22,6 a NA) Vemurafenibe + cobimetinibe: 22,3 (20,3 a NA) <u>SLP mediana, meses (IC 95%)</u>	<ul style="list-style-type: none"> Foram encontradas 2.546 citações 16 publicações de 15 ECRs foram consideradas elegíveis. <u>SG</u> <ul style="list-style-type: none"> Inibidores BRAF/MEK e PD-1 foram associados ao maior benefício de 	<ul style="list-style-type: none"> Foram encontradas 704 citações na busca, mais 2 por busca manual e 75 recebidas dos fabricantes. Quarenta publicações foram 	<ul style="list-style-type: none"> De 1.542 publicações encontradas, foram incluídos 16 estudos clínicos randomizados. Na metanálise em rede de eficácia em curto e longo prazo, as taxas de

Autor, data	Pasquali, 2018 ¹⁵	Daud, 2017 ¹⁶	Devji, 2017 ¹⁷	Pike, 2017 ¹⁸	Xie, 2017 ¹⁹
	<ul style="list-style-type: none"> Bio-QT vs. iBRAF: 2,81 (1,76 a 4,51) iMEK vs. iBRAF: 1,76 (1,02 a 3,03) iMEK vs. QT: 0,52 (0,36 a 0,76) iMEK vs. CTLA-4: 0,70 (0,41 a 1,18) iMEK vs. PD-1: 1,20 (0,71 A 2,05) iMEK vs. imunoterapia combinada: 1,76 (0,91 a 3,039) iMEK vs. bio-QT: 0,63 (0,40 a 0,99) <p><u>Toxicidade (EAS grau ≥ 3)</u></p> <p>Comparação: HR (IC 95%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe + trametinibe: 12,6 (10,7 a 15,5) Vemurafenibe + cobimetinibe: 12,3 (9,5 a 13,4) <p><u>EAs</u></p> <p>Todos os EAs</p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe + trametinibe: 345 (98,6) Vemurafenibe + cobimetinibe: 244 (98,8) <p>EAs sérios</p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe + trametinibe: 151 (43,1) Vemurafenibe + cobimetinibe: 85 (34,4) 	<p>SG em comparação com outras intervenções, exceto por inibidor CTLA-4/GM-CSF.</p> <ul style="list-style-type: none"> Inibidor BRAF/MEK <i>versus</i> BRAF (HR: 0,58; intervalo de credibilidade [ICr] 95%: 0,59 a 0,82). Inibidor PD-1 <i>versus</i> CTLA-4 (HR: 0,58; ICr 95%: 0,72 a 1,45). <p><u>SLP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inibidores BRAF/MEK apresentaram benefício significativamente maior de SLP em 	<p>incluídas para análise.</p> <p><u>SG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Vemurafenibe + cobimetinibe (HR: 0,50 [0,26 a 0,96] e dabrafenibe + trametinibe (HR: 0,55 [0,37 a 0,84] foram superiores à dacarbazina. <p><u>SLP (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe: 0,37 (0,22 a 0,63) Dabrafenibe + Trametinibe: 0,21 (0,12 a 0,37) Vemurafenibe: 0,38 (0,24 a 0,62) 	<p>resposta global das terapias combinadas dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe foram relativamente maiores, quando comparados a dacarbazina.</p> <ul style="list-style-type: none"> Taxas de controle da doença com o uso de vemurafenibe, dabrafenibe e dabrafenibe + trametinibe foram maiores

Autor, data	Pasquali, 2018 ¹⁵	Daud, 2017 ¹⁶	Devji, 2017 ¹⁷	Pike, 2017 ¹⁸	Xie, 2017 ¹⁹
	<ul style="list-style-type: none"> Imunoterapia combinada vs. PD1: 3,83 (2,59 a 5,68) Imunoterapia combinada vs. iBRAF: 2,50 (1,20 a 5,20) Imunoterapia combinada vs. terapia alvo combinada: 2,34 (1,11 a 4,96) iMEK vs. QT: 1,61 (0,83 a 3,12) iMEK vs. CTLA-4: 0,98 (0,45 a 2,13) iMEK vs. iBRAF: 1,15 (0,49 a 2,71) iMEK vs. PD-1: 1,77 (0,80 a 3,94) 	<p>EAs associados ao tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe + trametinibe: 320 (91,4) Vemurafenibe + cobimetinibe: 237 (96,0) <p>EAs associados à morte</p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe + trametinibe: 4 (1,1) Vemurafenibe + cobimetinibe: 5 (2,0) <p>EAs de grau ≥ 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe + trametinibe: 199 (56,9) 	<p>relação às outras intervenções.</p> <ul style="list-style-type: none"> Quimioterapia e inibidor PD-1 apresentaram os menores riscos de EAS e não apresentaram diferença significativa entre si (OR: 1,00; ICr 95%: 0,74 a 1,34). Combinação BRAF/MEK vs. BRAF monoterapia: OR: 0,84; ICr 95%: 0,66 a 1,06). 	<ul style="list-style-type: none"> Vemurafenibe + Cobimetinibe: 0,22 (0,11 a 0,48) <p><u>Probabilidade de EAS/ciclo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe: 0,0167 Dabrafenibe + Trametinibe: 0,0167 Vemurafenibe: 0,0166 Vemurafenibe + Cobimetinibe: 0,0178 	<p>considerando a mesma comparação;</p> <ul style="list-style-type: none"> Em termos de eficácia em longo prazo, não foram observadas diferenças significativas entre os medicamentos quanto a SLP, SG, taxa de SLP em 6 meses e SG em 12 meses.

Autor, data	Pasquali, 2018 ¹⁵	Daud, 2017 ¹⁶	Devji, 2017 ¹⁷	Pike, 2017 ¹⁸	Xie, 2017 ¹⁹
	<ul style="list-style-type: none"> • iMEK vs. imunoterapia combinada: 0,46 (0,20 a 1,06) • iMEK vs. terapia alvo combinada: 1,08 (0,46 a 2,57) • iMEK vs. Bio-QT: 1,12 (0,56 a 2,22) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenibe + cobimetinibe: 176 (71,3) <p>Interrupções ou modificações de dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenibe + trametinibe: 192 (54,9) • Vemurafenibe + cobimetinibe: 110 (44,5) <p>Descontinuação do tratamento devido EAs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenibe + trametinibe: 55 (15,7) • Vemurafenibe + cobimetinibe: 37 (15,0). 			

Autor, data	Pasquali, 2018 ¹⁵	Daud, 2017 ¹⁶	Devji, 2017 ¹⁷	Pike, 2017 ¹⁸	Xie, 2017 ¹⁹
Limitações	Problemas nos relatos de eventos adversos nos estudos que não foram relatados como taxas globais. A meta-análise de toxicidade possui heterogeneidade relevante.	Estudo de comparação indireta, com limitações para as conclusões	Redes esparsas para todos os desfechos.	Falta de informações sobre os efeitos a longo prazo das novas drogas.	Não inclui o Vemurafenibe + cobimetinibe como comparador na análise de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão
Nível de evidência/Grau de recomendação	1A/A	1A/A	1A/A	1A/A	1A/A

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; EAs: eventos adversos; EAS: eventos adversos sérios; iBRAF: inibidor de BRAF; iMEK: inibidor de MEK; HR: hazard ratio; ECR: ensaio clínico randomizado; QT: quimioterapia; BioQT: bioquimioterapia.

TABELA 5 ESTUDOS CLÍNICOS E SUBANÁLISES INCLUÍDOS PARA ANÁLISE

Autor, data	Larkin, 2014 ²⁰	Ascierto, 2016 ²¹	Cruz-Merino, 2017 ²²	Ribas, 2014 ²³
País onde estudo foi realizado	Multicêntrico - Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Europa, Rússia, Turquia e Israel.	Multicêntrico - Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Europa, Rússia, Turquia e Israel.	Idem Larkin <i>et al.</i> , 2014	Multicêntrico - 10 centros localizados nos EUA e Austrália.
Desenho	Ensaio clínico randomizado, de fase III.	Ensaio clínico randomizado, de fase III.	Subanálise do estudo coBRIM ²⁰ .	Ensaio clínico randomizado, de fase Ib.
População	Pacientes com melanoma localmente avançado ou metastático não ressecável, positivo para mutação BRAF ^{V600} , e sem tratamento prévio (n=495).	Pacientes com melanoma localmente avançado ou metastático não ressecável, positivo para mutação BRAF ^{V600} , e sem tratamento prévio (n=495).	Idem Larkin <i>et al.</i> , 2014	Pacientes com melanoma metastático, irressecável ou localmente avançado que tenha mutação BRAF ^{V600} (n=129). Foram incluídos pacientes com progressão recente em tratamento com vemurafenibe (n=66) e indivíduos naïve para inibidor no gene BRAF (n=63).
Intervenção e comparadores	Vemurafenibe + cobimetinibe (grupo combinação) vs. vemurafenibe + placebo (grupo controle). SLP avaliada pelo investigador; SG, taxa de resposta objetiva confirmada, de acordo com o critério de RECIST, duração da resposta, SLP avaliada por um revisor	Vemurafenibe + cobimetinibe (grupo combinação) vs. vemurafenibe + placebo (grupo controle). SLP, resposta objetiva e última análise da SG.	Cobimetinibe + vemurafenibe versus placebo + vemurafenibe. Incidência de EAs de retinopatia serosa nos pacientes tratados com cobimetinibe + vemurafenibe versus placebo + vemurafenibe.	Pacientes foram tratados em 10 diferentes regimes combinando vemurafenibe e cobimetinibe. Segurança e eficácia do tratamento combinado.
Desfechos				

Autor, data	Larkin, 2014 ²⁰	Ascierto, 2016 ²¹	Cruz-Merino, 2017 ²²	Ribas, 2014 ²³
	independente e segurança.			
Resultados	<p>SLP Grupo combinação: 9,9 meses Grupo controle: 6,2 meses (<i>Hazard ratio</i> para morte e progressão da doença: 0,51; IC 95%: 0,39-0,68; p<0,001)</p> <p>Taxas de respostas completas ou parciais As taxas de respostas completas ou parciais no grupo combinação e no grupo controle foram 68% e 45% (p<0,001)</p>	<p>SLP Mediana foi significativamente maior em pacientes tratados com cobimetinibe e vemurafenibe do que naqueles tratados com vemurafenibe e placebo (12,3 m [IC 95%: 9,5 – 13,4] vs. 7,2 m [IC 95%: 5,6 – 7,5]; HR: 0,58; IC 95%: 0,46 – 0,72; p<0,0001).</p> <p>Resposta objetiva 172 (70%) dos 247 pacientes do grupo tratado com cobimetinibe e vemurafenibe apresentaram resposta objetiva vs. 124 (50%) dos 248 do grupo vemurafenibe.</p> <p>SG Mediana de acompanhamento era de 18,5 meses (IQR: 8,5 – 23,5). A combinação de cobimetinibe com vemurafenibe prolongou significativamente a SG (22,3 m [IC 95%: 20,3 – NE] vs. 17,4 m [IC 95%: 15,0 – 19,8]; HR: 0,70; IC 95%: 0,55 – 0,90; p=0,005).</p>	<p>Incidência de retinopatia serosa</p> <ul style="list-style-type: none"> 63 de 247 (26%, 79 eventos) pacientes tratados com cobimetinibe + vemurafenibe 7 de 246 (3%, 7 eventos) pacientes tratados apenas com vemurafenibe. A maior parte dos eventos foi bilateral e identificado durante os exames oftalmológicos. No grupo cobimetinibe + vemurafenibe foi mais frequente nos homens (59%). <p>Tempo para a primeira ocorrência de retinopatia serosa</p> <ul style="list-style-type: none"> Cobimetinibe + vemurafenibe (mediana): 1,0 mês (0,1 a 9,3 meses) 52% dos eventos foram resolvidos até o fim da análise. 	<p>Dose máxima tolerada Vemurafenibe 960 mg duas vezes ao dia em combinação com cobimetinibe 60 mg no esquema 21/7.</p> <p>Segurança EAs mais comuns foram diarreia (64%), <i>rash</i> de forma não-acne (60%), anormalidade nas enzimas hepáticas (50%), fadiga (48%), náusea (45%) e fotossensibilidade (40%). EAs de grau 3 ou 4 mais comuns foram carcinoma cutâneo de células escamosas (9% todos de grau 3), quantidade elevada de fosfatase alcalina (9%) e anemia (7%).</p>

Autor, data	Larkin, 2014 ²⁰	Ascierto, 2016 ²¹	Cruz-Merino, 2017 ²²	Ribas, 2014 ²³
Limitações	-	-	<p>Tempo mediano de resolução: 1,2 meses (0,2 a 1,03)</p> <p>Dependência de relatórios de EA que não oftálmicos pode ter levado à uma subnotificação de casos assintomáticos ou levemente sintomáticos;</p> <p>Imagens oftálmicas não foram prospectivamente revisadas centralmente;</p> <p>Acuidade visual não foi mensurada de maneira padronizada em todos os locais.</p>	Impossibilidade de análises de subgrupos para pacientes com metástases cerebral.
Nível de evidência/Grau de recomendação	1B/A	1B/A	2B/B	2B/B

5.2. Avaliação crítica da demanda

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no Anexo 3, e considerou os seguintes itens como inadequados:

- PICO;
- Estratégia de busca;

Tendo em vista que a imunoterapia também é realizada em pacientes com mutação BRAF, seria necessária uma comparação de eficácia do vemurafenibe mais cobimetinibe com medicamentos imunoterápicos que já são incorporados no Rol da ANS sendo parte dos medicamentos administrados em ambiente hospitalar. Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Foi realizada uma estratégia de busca mais ampla cujo comparador no PICO não se restringe apenas ao Dabrafenibe com Trametinibe. O relatório da CONITEC de dezembro de 2019 contém uma revisão sistemática cuja pergunta PICO inclui como comparador, a Dacarbazina, placebo ou outras intervenções. Apesar do relatório considerar uma população mais abrangente (incluindo pacientes sem a mutação BRAF), trabalhos que considerem pacientes com a mutação estão dentro dos critérios de inclusão. O próprio resultado da revisão sistemática do demandante inclui estudos cujos pacientes não possuem exclusivamente a mutação. Os resultados dessa revisão sistemática descrita no relatório da CONITEC serão utilizados para complementar com informações que permitem comparar o uso de terapia-alvo com imunoterapia em pacientes com mutação BRAF.

QUADRO 1 NOVA PERGUNTA PICOS INCLUINDO IMUNOTERAPIA²⁴:

POPULAÇÃO	Pacientes com melanoma avançado não cirúrgico e metastático em primeira linha
INTERVENÇÃO	Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) isoladas ou em combinação
COMPARAÇÃO	Dacarbazina, placebo ou outras intervenções.
DESFECHOS	Eficácia: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP)

	Segurança: eventos adversos
ESTUDO	Revisão sistemática com ou sem metanálise, ensaio clínico randomizado

Termos e estratégias de busca utilizadas, segundo a base de dados consultada:

QUADRO 2 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA SEGUNDO AS BASES CONSULTADAS: ²⁴

BASE ELETRÔNICA	ESTRATÉGIA DE BUSCA
MEDLINE (via Pubmed)	(((Melanoma[mh] OR Melanoma*[tiab]) AND (Vemurafenib[tiab] OR dabrafenib[tiab] OR cobimetinib[tiab] OR trametinib[tiab] OR pembrolizumab[tiab] OR nivolumab[tiab] OR ipilimumab[tiab] OR Multiple treatment[tiab] OR immunotherapy[mh] OR immunotherapy[tiab] OR Antibodies, Monoclonal[mh] OR monoclonal antibod*[tiab] OR Molecular Targeted Therapy[mh] OR Molecular Targeted Therapy[tiab] OR Programmed Cell Death 1 Receptor[mh] OR Programmed Cell Death 1 Receptor[tiab] OR PD-1[tiab] OR Proto-Oncogene Proteins B-raf[mh] OR B-raf[tiab] OR CTLA-4 Antigen[mh] OR CTLA-4[tiab] OR Mitogen-Activated Protein Kinases[mh] OR "Mitogen-Activated Protein Kinases"[tiab] OR MAP Kinase Kinase Kinases[mh] OR MAP Kinase[tiab] OR Antineoplastic Agents[mh] OR Antineoplas*[tiab] OR anti cancer drug*[tiab] OR new drug*[tiab] OR new treatment*[tiab] OR new therap*[tiab] OR multiple treatment*[tiab] OR multiple therap*[tiab] OR combined therap*[tiab] OR Dacarbazina[tiab] OR placebo[mh] OR placebo[tiab])) AND (Survival[mh] OR Survival Analysis[mh] OR Survival Rate[mh] OR Disease-Free Survival[mh] OR Progression-Free Survival[mh] OR Surviv*[tiab] OR Long Term Adverse Effects[mh] OR Adverse Effects[sh] OR Adverse effect*[tiab] OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions[mh] OR Adverse reaction*[tiab] OR Side effect*[tiab] OR Side reaction*[tiab])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT]))
Cochrane Library	(melanoma):ti,ab,kw AND (Vemurafenib OR dabrafenib OR cobimetinib OR trametinib OR pembrolizumab OR nivolumab OR ipilimumab OR "Multiple treatment" OR immunotherapy OR monoclonal antibod* OR "Molecular Targeted Therapy" OR "Programmed Cell Death 1 Receptor" OR PD-1 OR "Proto-Oncogene Proteins B-raf" OR B-raf OR "CTLA-4 Antigen" OR CTLA-4 OR "Mitogen-Activated Protein Kinases" OR "MAP Kinase Kinase Kinases" OR "MAP Kinase" OR "Antineoplastic Agents" OR Antineoplas* OR anti cancer drug* OR new drug* OR new treatment* OR new therap* OR multiple treatment* OR multiple therap* OR combined therap* OR Dacarbazina OR placebo):ti,ab,kw AND (Survival OR "Survival Analysis" OR "Survival Rate" OR "Disease-Free Survival" OR "Progression-Free Survival" OR Surviv* OR "Long Term Adverse Effects" OR Adverse effect* OR Adverse reaction* OR Side effect* OR Side reaction*):ti,ab,kw

CRD	Melanoma AND Molecular Targeted Therapy OR Immunotherapy
Lilacs	<p>(tw:(melanoma OR melanoma*)) AND (tw:(Vemurafenib OR dabrafenib OR cobimetinib OR trametinib OR pembrolizumab OR nivolumab OR ipilimumab OR Multiple treatment* OR immunotherapy OR "Antibodies, Monoclonal" OR monoclonal antibod* OR "Molecular Targeted Therapy" OR "Programmed Cell Death 1 Receptor" OR "PD-1" OR "Proto-Oncogene Proteins B-raf" OR "B-raf" OR "CTLA-4 Antigen" OR "CTLA-4" OR "Mitogen-Activated Protein Kinases" OR "MAP Kinase Kinase Kinases" OR "MAP Kinase" OR "Antineoplastic Agents" OR Antineoplas* OR anti cancer drug* OR new drug* OR new treatment* OR new therap* OR imunoterapia OR "anticorpos monoclonais" OR "terapia molecular direcionada" OR "receptor de morte celular programada 1" OR "Proteínas Proto-Oncogénicas B-raf" OR "Proteínas Quinases Ativadas por Mitógeno" OR "agentes antineoplásicos" OR antineoplásicos OR "drogas anticancer" OR "novas drogas" OR "novos tratamentos" OR "novas terapias" OR imunoterapia OR "anticuerpos monoclonales" OR "terapia molecular dirigida" OR "receptor de muerte celular programada 1" OR "Proteínas protooncogénicas B-raf" OR "Proteínas quinases activadas por mitógenos" OR "agentes antineoplásicos" OR "nuevos medicamentos" OR "nuevos tratamientos" OR "nuevas terapias" OR "multiple treatment" OR "tratamento múltiplo" OR "tratamiento múltiplo" OR "multiple therapy" OR "terapia múltipla" OR "combined therapy" OR "terapia combinada" OR Dacarbazina OR placebo)) AND (tw:(Survival OR "Survival Analysis" OR "Survival Rate" OR "Disease-Free Survival" OR "Progression-Free Survival" OR Surviv* OR "Long Term Adverse Effects" OR "Adverse Effects" OR Adverse effect* OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR Adverse reaction* OR Side effect* OR Side reaction* OR Sobrevivencia OR sobrevida OR "Efeitos Adversos" OR "Efeito Adverso" OR "Efeitos Colaterais" OR "Reacao adversa" OR "Efeito colateral" OR Reacao colateral* OR Supervivencia OR "Efectos adversos" OR "Efectos secundarios" OR "Reaccion adversa" OR "Efecto secundario" OR Reaccion lateral*)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS")) AND (instance:"regional")</p>

Foram incluídos apenas revisões sistemáticas que apresentassem meta-análise em rede entre as opções terapêuticas, com o objetivo de encontrar medidas de desfecho que comparem vemurafenibe associado a cobimetinibe com imunoterapia em pacientes com mutação BRAF, ou que tenham resultados que avaliem o uso de imunoterapia nessa população.

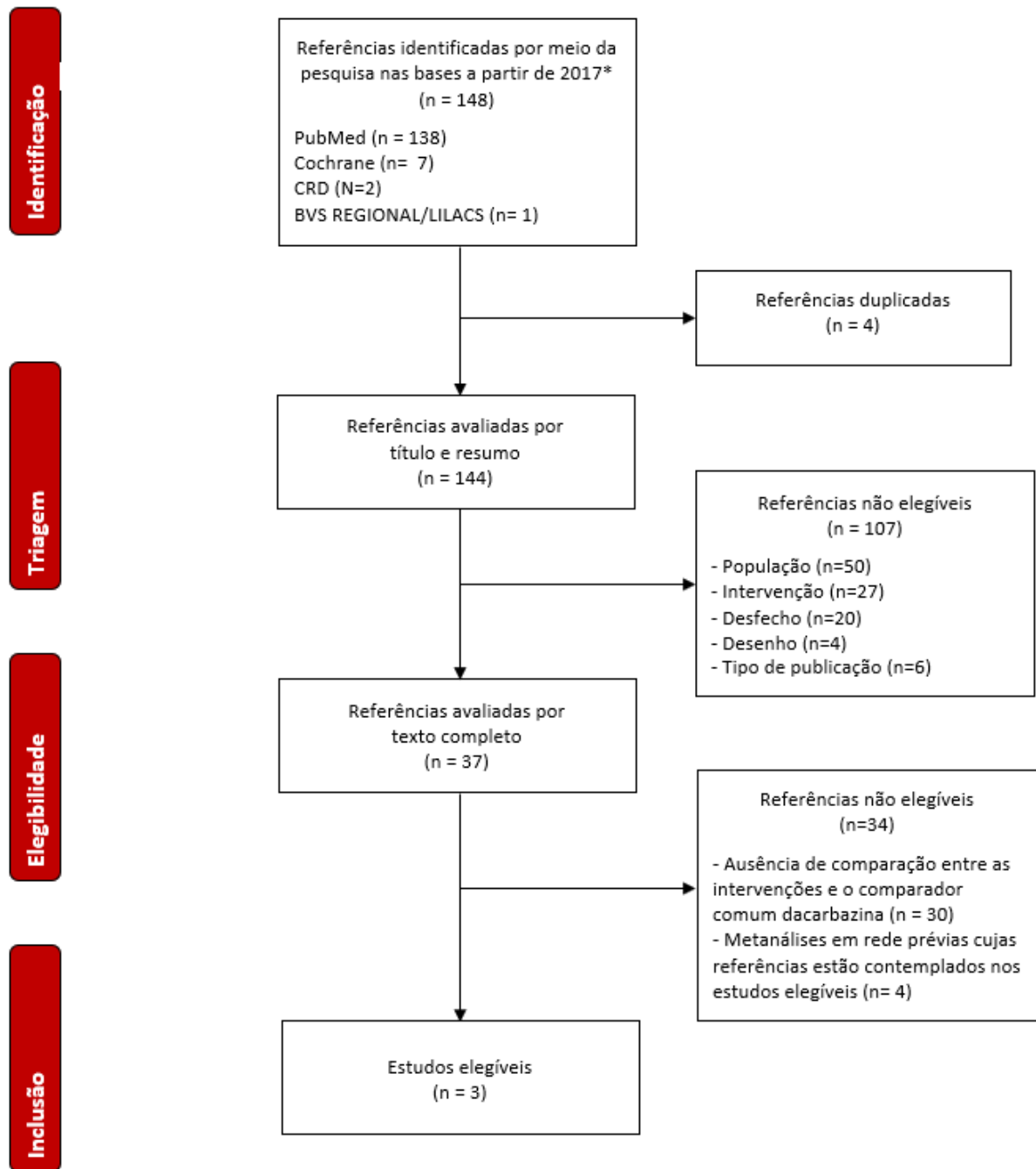


FIGURA 2 FLUXOGRAMA DE RESULTADOS DA NOVA BUSCA

*Busca realizada a partir de 01 de janeiro de 2017, ano da busca de uma ampla revisão sistemática com metanálise em rede que avaliou todas as opções terapêuticas de interesse em relação ao comparador comum dacarbazina, como parte de um relatório de Avaliação de Tecnologias em Saúde do *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services* ¹⁸.

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O Anexo 2 descreve as principais características do único estudo incluído na análise para além das referências do proponente, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador. Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com a sobrevida livre de progressão e sobrevida global no formato de hazard ratios (HR). Outros ensaios clínicos encontrados nas revisões sistemáticas tiveram seus resultados descritos por conterem análises de subgrupo do uso de imunoterapia para população exclusivamente com mutação BRAF. Esses resultados foram expressos em proporção de sobrevida em 24 e 60 meses.

A única revisão sistemática incluída para além dos estudos selecionados pelo demandante foi Zoratti 2019²⁵. Esse trabalho é uma atualização do estudo de Devji, 2017¹⁷ também incluído pelo demandante. A revisão de Daud, 2017¹⁶ não foi incluída pois não continha imunoterapia no seu escopo. O estudo de Xie, 2017¹⁹ não foi encontrado na busca, porém o trabalho não inclui vemurafenibe + cobimetinibe como comparador na análise de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Os estudos de Pike 2017¹⁸ e Pasquali 2018¹⁵ foram incluídos em acordo com a revisão proposta pelo demandante. Nenhuma das metanálises realizou comparação direta entre vemurafenibe + cobimetinibe e imunoterapia, ou avaliou medidas de desfecho para população exclusivamente com mutação BRAF em uso de imunoterapia. As características de Pike 2017 e Pasquali 2018 já foram descritas corretamente pelo demandante.

Nenhum estudo original (ECR) encontrado comparava terapia-alvo com imunoterapia. Os estudos originais encontrados pelo demandante também não comparam diretamente o vemurafenibe associado ao cobimetinibe com outros medicamentos já incorporados no Sistema de Saúde Suplementar. Ao verificar os ensaios clínicos recuperados nas revisões incluídas, foram encontradas análises de sobrevida de pacientes usando imunoterapia em um subgrupo com a mutação BRAF. Esses resultados foram analisados e comparados com aqueles enviados pelo demandante.

A avaliação crítica realizada pelo AMSTAR-2 da única revisão sistemática encontrada para além do resultado do demandante (Zoratti, 2019) considerou o estudo com qualidade moderada para os desfechos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. A revisão recebeu essa classificação pois não houve relato explícito se os métodos foram estabelecidos antes da realização da revisão; não foi realizada busca por literatura cinzenta; os autores não forneceram uma lista de estudos excluídos com as respectivas razões; não relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão

e não foi investigado viés de publicação. Apesar da perda de pontuação nestes critérios, algumas justificativas citadas pelos autores podem ser consideradas a favor do estudo, como condução do estudo de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e impossibilidade de avaliação de viés de publicação devido ao pequeno número disponível de ensaios clínicos com comparações diretas. O resultado detalhado dessa avaliação está disposto no anexo 1.²⁴

1.1 Evidência clínica

Os resultados de hazard ratio (HR) de Zoratti, 2019 para a população com mutação BRAF foram calculados por meio de meta-análise em rede e são descritos no anexo 2. Quando comparadas a dacarbazina, todas as terapias demonstraram superioridade estatisticamente significativa para essa população específica, tanto no desfecho de sobrevida livre de progressão quanto em sobrevida global (exceto dabrafenibe isolado), com estimativas de efeito maiores para as terapias combinadas do que terapias isoladas.

Em relação à SLP, não houve diferença estatística entre as diferentes terapias dentro da mesma classe (vemurafenibe vs. dabrafenibe; vemurafenibe/cobimetinibe vs. dabrafenibe/trametinibe).

Em relação à SG, maior benefício na redução do risco de morte na população com mutação BRAF foi demonstrado com as terapias-alvo combinadas (44-46%; 23-27% no pior cenário) e terapia-alvo isolada com vemurafenibe (20%; 3% no pior cenário).

A taxa de sobrevida global nos períodos de um a cinco anos foi avaliada nos ensaios clínicos randomizados referenciados no estudo de Zoratti et al. e reportados nas publicações relacionadas^{21, 26-35}. Dois ensaios clínicos que avaliaram imunoterapia realizaram uma análise de subgrupo em pacientes com mutação BRAF^{34, 36} o que permitiu comparar com os resultados obtidos nos estudos realizados com vemurafenibe + cobimetinibe. No estudo Checkmate-067, no subgrupo que tinha a mutação BRAF, a taxa de sobrevida aos 60 meses foi 30% para ipilimumabe, 46% para nivolumabe e 60% para a combinação nivolumabe+ipilimumabe^{34, 36}. No estudo Keynote-006, em que aproximadamente 36% (n=302/834) da população tinha mutação BRAF, a taxa de sobrevida aos 24 meses em pacientes sem tratamento prévio foi 48,5% para ipilimumabe e 60,1% para pembrolizumabe³⁶.

Comparando com os resultados dos estudos que avaliaram a terapia-alvo combinada com vemurafenibe + cobimetinibe (COMBI-d e COMBI-v, n=563) em pacientes com mutação BRAF, a taxa de sobrevida aos 24 meses foi 48,3% (IC95% 41,4-55,2%) ²¹.

Checkmate-067

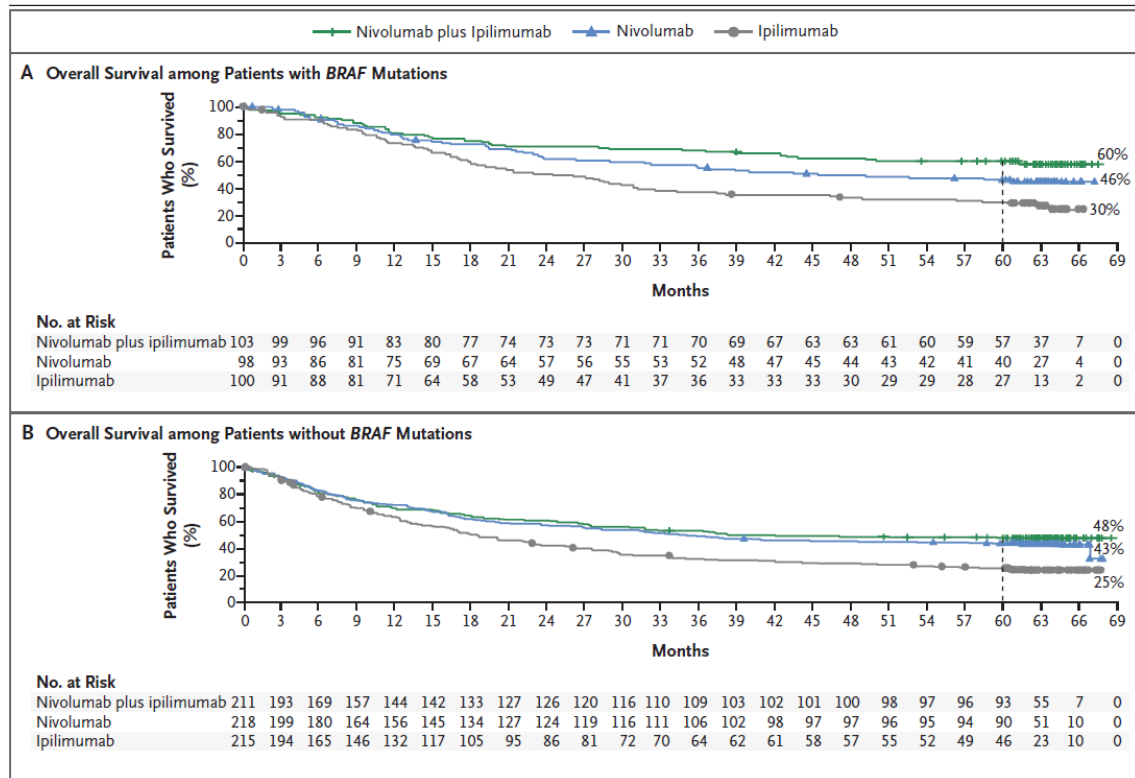


FIGURA 3 - CURVAS DE SOBREVIDA PARA NIVOLUMABE, IPILIMUMABE E ASSOCIAÇÃO NO SUBGRUPO COM MUTAÇÃO BRAF POSITIVO³⁴

Keynote-006

D

Patients with *BRAF*^{V600E/K}-mutant disease who did not receive previous BRAF ± MEK inhibitor therapy

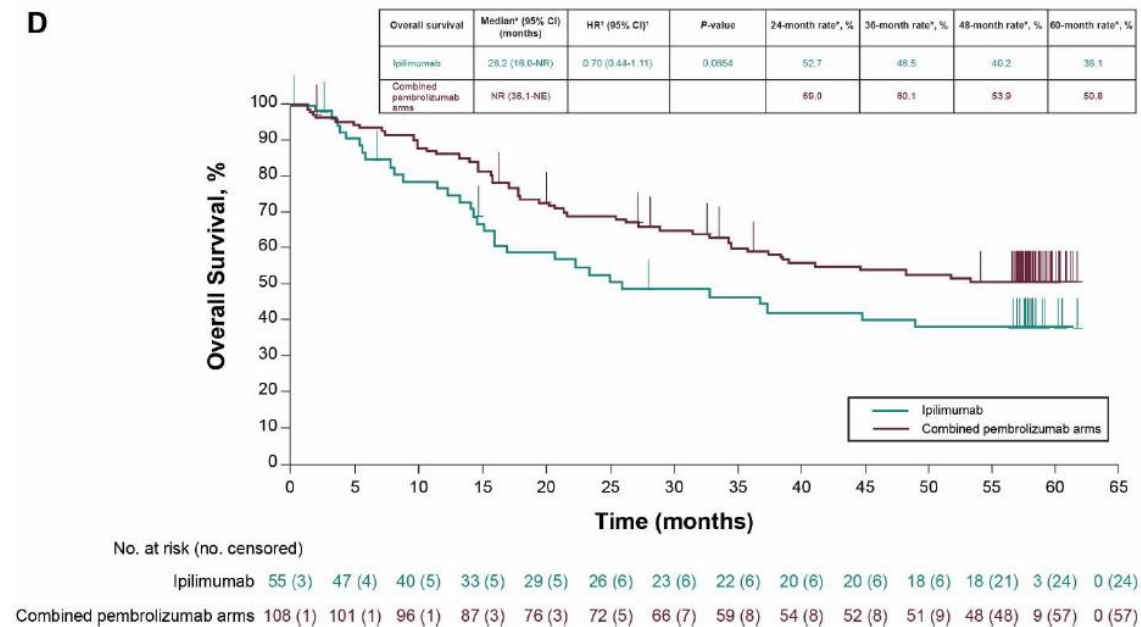


FIGURA 4 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA DO TRATAMENTO IPILIMUMABE E PEMBROLIZUMABE EM PACIENTES COM MUTAÇÃO BRAF POSITIVO³⁶

Atualização do coBRIM (Ascierto 2016)

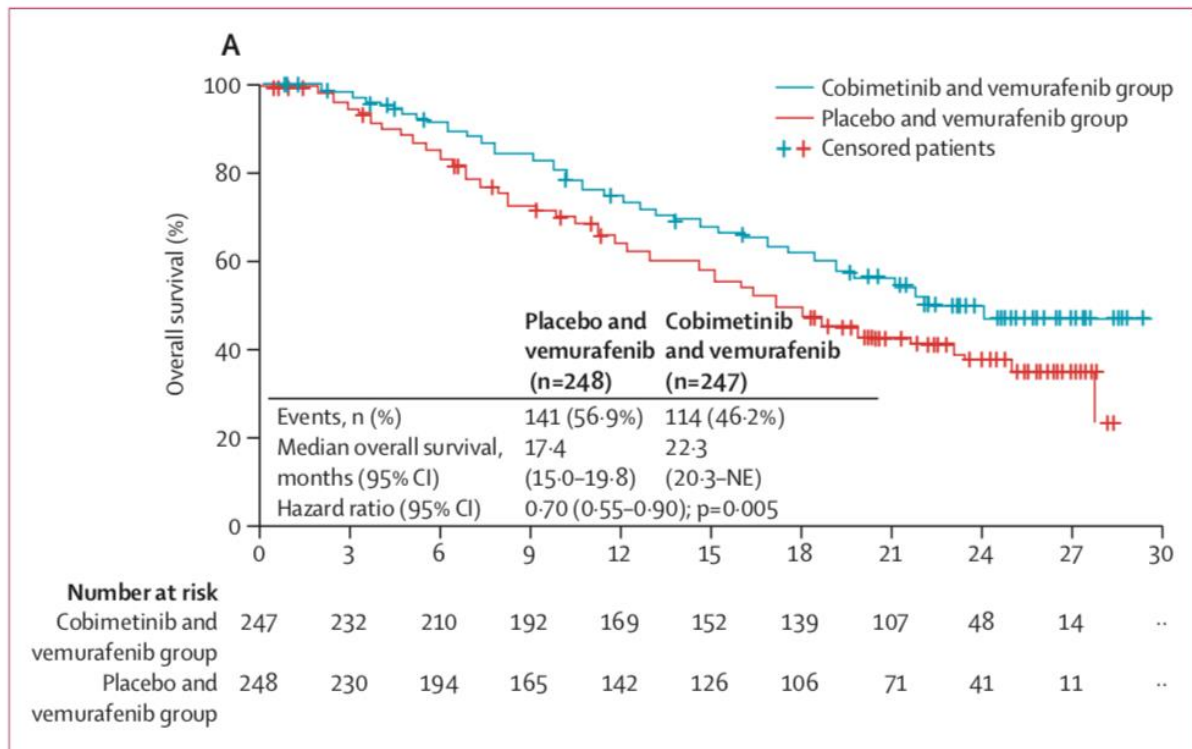


FIGURA 5 - CURVA DE SOBREVIDA DE PACIENTES TRATADOS COM VEMURAFENIBE + COBIMETINIBE²¹

Desse modo o estudo KeyNote-006 em relação a taxa sobrevida aos 24 meses mostra uma equivalência do Ipilimumabe e uma superioridade do Pembrolizumabe em relação ao Vemurafenibe + Cobimetinibe. Apesar do estudo Checkmate fazer a análise em uma escala de follow up (60 meses) superior ao coBRIM (24 meses), os resultados da análise gráfica e comparativa dos resultados mostram uma superioridade do Nivolumabe em relação ao Cobimetinibe + Vemrafenibe, onde num follow up 2,5 vezes maior a taxa de sobrevida foi apenas 2% menor.

6.3.2 Desfechos de segurança

Os resultados de risco relativo para os eventos adversos graus 3 a 4 das terapias-alvo e imunoterapias comparados à dacarbazina, calculados por meio da metanálise em rede são descritos nas Tabelas 7 e 8. A Tabela 7 apresenta os resultados do estudo de Pike et al. 2017¹⁸ com os eventos adversos descritos por tecnologia e a Tabela 8 apresenta os resultados do estudo de Pasquali et al. 2018¹⁵ com as intervenções agrupadas em classes terapêuticas.

No estudo de Pike et al. 2017 foi observado um menor risco de eventos adversos graus 3 a 4 com a imunoterapia isolada, especialmente para os agentes anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe), ainda que sem significância estatística. Tanto a imunoterapia combinada entre si como a imunoterapia combinada com dabarbazina apresentaram risco aumentado de eventos adversos (RR= 1,28; IC95%: 0,46-3,88 e RR= 1,51; IC95%: 0,58-3,57, respectivamente), enquanto as terapias-alvo isoladas e combinadas apresentaram risco de eventos adversos semelhante à dacarbazina. Entretanto, vale ressaltar que todas as estimativas de efeito para essas comparações não foram estatisticamente significativas, considerando a baixa frequência de ocorrência desses eventos.

TABELA 6 RESULTADOS DOS DESFECHOS DE SEGURANÇA DAS TERAPIAS-ALVO E IMUNOTERAPIAS POR TECNOLOGIA COMPARADOS COM DACARBAZINA.18

Classe (Intervenções)	Eventos adversos (graus 3 a 4)
	RR (IC 95%)
Terapia-alvo isolada	
Vemurafenibe	1,02 (0,36-2,84)
Dabrafenibe	1,03 (0,38-2,95)
Terapia-alvo combinada	
Vemurafenibe + cobimetinibe	1,10 (0,23-5,08)
Dabrafenibe + trametinibe	1,03 (0,34-3,20)
Imunoterapia isolada	
Ipilimumabe	0,87 (0,36-2,08)
Nivolumabe	0,61 (0,29-1,26)
Pembrolizumabe	0,49 (0,19-1,27)
Imunoterapia combinada	
Nivolumabe + Ipilimumabe	1,28 (0,46-3,88)
Imunoterapia com dacarbazina	
Ipilimumabe + dacarbazina	1,51 (0,58-3,57)

A revisão Cochrane de Pasquali et al. 2018 corrobora de uma forma geral os resultados de Pike et al. 2017, no entanto apresenta significância estatística para algumas comparações, a partir de dados agregados dos medicamentos dentro de uma mesma classe terapêutica. Um aumento significativo do risco de eventos adversos graus 3 a 4 foi observado para a imunoterapia combinada com nivolumabe + ipilimumabe (RR= 3,49; IC95%: 2,12-5,77) e para a imunoterapia isolada com ipilimumabe (RR= 1,65; IC95% 1,09-2,49). As terapias-alvo também apresentaram maior risco de eventos adversos em relação

à dacarbazina, enquanto imunoterapia isolada anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) apresentou menor risco destes eventos, ambas comparações sem significância estatística.

TABELA 7 RESULTADOS DOS DESFECHOS DE SEGURANÇA DAS TERAPIAS-ALVO E IMUNOTERAPIAS POR CLASSES COMPARADOS COM DACARBAZINA.

Classe (Intervenções)	Eventos adversos (graus 3 a 5) RR (IC 95%)
Terapia-alvo isolada	
Inibidor BRAF (vemurafenibe ou dabrafenibe)	1,40 (0,82-2,40)
Terapia-alvo combinada	
Inibidores BRAF e MEK (vemurafenibe + cobimetinibe ou dabrafenibe + trametinibe)	1,49 (0,85-2,61)
Imunoterapia isolada	
Anti-CTLA4 (ipilimumabe)	1,65 (1,09-2,49)
Anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe)	0,91 (0,58-1,43)
Imunoterapia combinada	
Anti-CTLA4 + anti-PD1 (ipilimumabe + nivolumabe)	3,49 (2,12-5,77)

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-minimização que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no anexo 5 do presente documento.

A avaliação econômica foi construída com base na afirmação do estudo de Daud, 2017 que declara equivalência terapêutica entre as combinações vemurafenibe + cobimetinibe e dabrafenibe + trametinibe e justifica assim a realização de uma avaliação de custo-minimização pelo proponente. Foi adotado um horizonte temporal de um ano baseado no tempo mediano de sobrevida livre de progressão assumindo que após esse evento não haveriam custos a serem computados que diferenciariam as estratégias. Os custos relativos ao manejo dos pacientes e dos medicamentos foram retirados de tabelas relacionadas a saúde suplementar (CBHPM e Brasíndice). A fonte de dados para estimar a utilização de recursos como frequência de eventos adversos, não foi explicitada e o manejo clínico desses eventos foi estimado por opinião de especialista.

O proponente não justificou a escolha do comparador e nem as razões pelas quais desconsiderou a imunoterapia na análise. Esses medicamentos já estão em uso no sistema de saúde suplementar e tem eficácia comprovada na população do estudo. A avaliação crítica da evidência enviada, revelou que a imunoterapia mesmo quando utilizada apenas por pacientes com mutação BRAF possuem eficácia equivalente (Ipilimumabe) ou superior (Nivolumabe, Pembrolizumabe e Nivolumabe + Ipilimumabe). A exclusão desses comparadores já em uso no SSS, torna essa avaliação econômica inconclusiva sobre o real custo oportunidade de se incorporar o cobimetinibe para ser associado ao vemurafenibe.

O custo mensal de tratamento das combinações de terapia alvo é superior as imunoterapias com excessão da associação Nivolumabe + Ipilimumabe. O Ipilimumabe apesar de ter um custo mensal também superior, como é administrado apenas nos 4 primeiros meses, o custo anual e total de tratamento também é inferior a combinação de terapia alvo. Dados da tabela CMED de fevereiro de 2020 com valores de Preço Fábrica (PF) 18% foram utilizados para calcular o custo mensal das estratégias terapêuticas. Esses números estão dispostos na tabela 8.

TABELA 8 - CUSTO MENSAL DE TRATAMENTO BASEADO NO PF 18% DA CEMED DE FEVEREIRO DE 2020

Estratégia terapêutica	Custo Mensal
Vemurafenibe	R\$35.767,46
Dabrafenibe	R\$33.107,27
Ipilimumabe	R\$88.791,47
Nivolumabe	R\$43.723,85
Pembrolizumabe	R\$45.405,57
Vemurafenibe + cobimetinibe	R\$54.591,93
Dabrafenibe + trametinibe	R\$52.408,29
Nivolumabe + ipilimumabe (indução)	R\$95.518,23

Já como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou um custo incremental (RCEI) de R\$0,00 entre o vemurafenibe + cobimetinibe e o dabrafenibe + trametinibe, conforme tabela 9:

TABELA 9 RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DE VEMURAFENIBE + COBIMETINIBE COMPARADO AO DABRAFENIBE + TRAMETINIBE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO PROPONENTE

Medicamento	Custo unitário	Custo mensal	Custo anual
Cobimetinibe (20 mg comp x 63)	R\$ 16.655,27	R\$ 17.845	R\$ 214.139
Vemurafenibe (240 mg comp x 56)	R\$ 7.470,56	R\$ 32.017	R\$ 384.200
Eventos adversos	-	-	R\$ 1.579
		Total Cobi+Vemu	R\$ 599.918
Trametinibe (2 mg comp x 30)	R\$ 18.241,29	R\$ 18.241	R\$ 218.895
Dabrafenibe (75 mg cap x 28)	R\$ 7.404,43	R\$ 31.733	R\$ 380.799
Eventos adversos	-	-	R\$ 224

Total **R\$ 599.918**
Trame+Dabra

A tabela 8, que mostra os custos mensais das outras estratégias terapêuticas com preços de fevereiro de 2020, revela que a intervenção proposta pelo proponente possui o maior custo mensal com exceção da associação de imunoterapia. Levando em conta que os dados de sobrevida já demonstrados de ensaios clínicos revelam superioridade da imunoterapia, uma análise de custo-efetividade comparando essas estratégias terapêuticas seria necessária para extrair a medida de custo-oportunidade dentre as opções disponíveis.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no Anexo 6 do presente documento.

A projeção da população brasileira de 2021 a 2025 foi utilizada para a estimativa da população incidente, por meio do número de casos estimados de melanoma pelo INCA em 2018.³⁷ Após essa etapa, aplicou-se a porcentagem de pacientes com melanoma metastático e a porcentagem de pacientes com mutação BRAF^{V600} e indivíduos no SSS para obtenção da população elegível final.

TABELA 10 – CALCULO POPULACIONAIS DOS PARAMETROS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTARIO

População	2021	2022	2023	2024	2025
População total (> 18 anos)	159.852.605	161.857.649	163.790.796	165.649.923	167.433.295
População incidente	6.522	6.604	6.683	6.759	6.832
% de pacientes com melanoma metastático	26%	26%	26%	26%	26%
% de pacientes com mutação BRAF^{V600}	50%	50%	50%	50%	50%
% pacientes no SSS	24,4%	24,4%	24,4%	24,4%	24,4%

População elegível total	208	211	213	216	218
---------------------------------	------------	------------	------------	------------	------------

A limitação desse cálculo é que a incidência na estimativa do INCA é medida na população geral e não apenas em adultos. Ao utilizar a tabela da população coberta pela SSS fornecida pela ANS e aplicando as taxas de incidência de melanoma, proporção de metastático e de mutação BRAF, obteve-se uma população elegível ligeiramente superior da encontrada pelo demandante Tabela 11.

TABELA 11 - PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA O TRATAMENTO

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
População elegível	234	236	238	239	241

O Market share foi variado de 10% a 50% e nenhum cenário alternativo foi construído. O custo de tratamento consistiu na soma de custo de aquisição dos medicamentos - que considerou a quantidade utilizada baseada na posologia de cada medicamento e o custo unitário das intervenções - e custo de manejo de EAs.

Os regimes posológicos basearam-se nas bulas dos medicamentos. Para o custo unitário dos medicamentos, utilizaram-se os preços fábrica PF18% publicados no Guia Farmacêutico Brasíndice Tabela 12. A análise considerou um horizonte de tempo de 12 meses tendo em vista a mediana de sobrevida livre de progressão das duas alternativas. Assim os custos de tratamento foram calculados baseados em um ano de terapia.

Uma limitação a se destacar quanto ao arranjo de custos é que o proponente considerou 12 meses de 30 dias para o tamanho do tratamento, totalizando um período de 360 dias. Ao recalcular os valores para 365 dias no ano, o resultado muda e até beneficia a estratégia nova.

TABELA 12 POSOLOGIA E CUSTO DOS TRATAMENTOS

Medicamento	Apresentação	Posologia (36,47,104–105)	Custo da apresentação	Custo unitário
--------------------	---------------------	--------------------------------------	----------------------------------	---------------------------

Vemurafenibe	240 mg por cápsula x 56	1920 mg/dia	R\$ 7.470,56	R\$ 133,40
Cobimetinibe	20 mg por comprimido x 63	60 mg/dia	R\$ 16.655,27	R\$ 264,37
Dabrafenibe	75 mg por cápsula x 28	300 mg/dia	R\$ 7.404,43	R\$ 264,44
Trametinibe	2 mg por comprimido x 30	2 mg/dia	R\$ 18.241,29	R\$ 608,04

Os eventos adversos de grau maior ou igual a 3, com incidência superior a 1% em qualquer um dos braços dos estudos avaliados foram incluídos na análise. Os custos relacionados ao tratamento dos EAs foram obtidos por meio de microcusteio, com padrões de tratamento determinados através da opinião de especialistas, e custeados com base na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM 5ª edição).

TABELA 13 - PERFIL DE EFEITOS ADVERSOS DOS TRATAMENTOS

EAs (graus 3+)	Custo (R\$)	Cobi+Vemu	Dabra+Trame
Rash	R\$ 967,96	17%	1%
Artralgia	R\$ 1.352,93	3%	1%
Diarréia	R\$ 1.860,65	7%	1%
Colite	R\$ 4.277,92	0%	0%
Fadiga	R\$ 439,38	5%	0%
Hiperceratose	R\$ 143,36	0%	0%
Náusea	R\$ 2.289,75	1%	1%
Pirexia	R\$ 740,06	1%	4%

Reação de fotosensibilidade	R\$ 972,64	3%	0%
Aumento de ALA	R\$ 402,35	11%	0%
Vômito	R\$ 2.289,75	2%	1%
Aumento de ASP	R\$ 402,35	9%	0%
Retinopatia	R\$ 6.833,30	3%	0%
Aumento de creatina fosfoquinase sanguínea	R\$ 999,01	12%	0%
Carcinoma celular escamosa cutânea	R\$ 1.664,39	4%	1%
Queratoacantoma	R\$ 917,75	1%	0%
Total	-	R\$ 1.579	R\$ 224

EAs: eventos adversos; ALA: Alanina; AST (aspartato aminotransferase); Cobi: Cobimetinibe; Vemu: vemurafenibe; Trame: Trametinibe; Dabra: Dabrafenibe

O resultado encontrado pelo proponente se encontra na tabela 14.

TABELA 14 - IMPACTO ORÇAMENTARIO ENCONTRADO PELO PROPONENTE

	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Cenário atual	124.831.196	126.396.963	127.906.585	129.358.404	130.751.065	639.244.213
Cenário Incorporação	124.831.196	126.396.963	127.906.585	129.358.404	130.751.065	639.244.213
Incremental	0	0	0	0	0	0

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados nas tabelas 17 e 18, que utilizaram como parâmetros e fontes de dados os disponíveis da tabela 16.

TABELA 15 – CALCULO DA ESTIMATIVA POPULACIONAL BASEADO NA PLANILHA DA ANS

População	2021	2022	2023	2024	2025
População total					
coberta pelo SSS	47.706.775	48.095.944	48.467.941	48.822.026	49.159.197
Incidência melanoma	3,72 / 100.000 habitantes				
% de pacientes com melanoma metastático	26%	26%	26%	26%	26%
% de pacientes com mutação BRAF^{V600}	50%	50%	50%	50%	50%
População elegível total	234	236	238	239	241

TABELA 16 - PARÂMETROS DE CUSTO E FONTES DE DADOS

Custo anual	Valor	Referência
Vemurafenibe	R\$ 389.536,44	Bula, Brasíndice PF 18%
Cobimetinibe	R\$ 217.311,62	Bula, Brasíndice PF 18%
Dabrafenibe	R\$ 386.088,14	Bula, Brasíndice PF 18%
Trametinibe	R\$ 221.935,70	Bula, Brasíndice PF 18%

TABELA 17 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL

Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário 2
2021	R\$ 142.276.581,54	R\$142.280.779,27	R\$ 142.284.977,01
2022	R\$ 143.405.429,93	R\$143.413.892,01	R\$ 143.422.354,09
2023	R\$ 144.481.966,93	R\$144.494.755,33	R\$ 144.507.543,74
2024	R\$ 145.505.171,84	R\$145.522.343,80	R\$ 145.539.515,76
2025	R\$ 146.478.092,03	R\$146.499.700,50	R\$ 146.521.308,98
Total	R\$ 722.147.242,28	R\$722.211.470,93	R\$ 722.275.699,58

TABELA 18 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL

Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência
2019	R\$ 4.197,73	R\$ 8.395,47
2020	R\$ 8.462,08	R\$ 16.924,16

2021	R\$ 12.788,40	R\$ 25.576,81
2022	R\$ 17.171,96	R\$ 34.343,92
2023	R\$ 21.608,47	R\$ 43.216,95
Total	R\$ 64.228,65	R\$ 128.457,30

O cálculo do proponente resultou em um impacto orçamentário nulo. Ele considerou 12 meses de 30 dias (um ano de 360 dias apenas), o que interferiu na posologia e consequentemente nos custos das estratégias. Ao fazer a correção para 365 dias no ano, o resultado foi um impacto orçamentário de R\$ 64.228,65 ao final de 5 anos com um market share máximo de 50 (10%, 20%, 30%, 40%, 50%). Para um market share máximo de 100% (20%, 40%, 60%, 80%, 100%) o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 128.457,30.

A principal limitação do modelo foi não incluir outras alternativas como comparadores, que já estão incorporadas no rol da ANS e podem ser substitutos terapêuticos como mostrou a análise de evidência das imunoterapias no sub-grupo de pacientes com mutação BRAF. A tabela da CMED de fevereiro de 2020 no preço fábrica 18% mostrou essas alternativas com custo de tratamento inferior as associações de terapia alvo (tabela 8). Na análise para outras agências de ATS pelo mundo, essas alternativas terapêuticas foram incluídas para trazer uma noção do panorama de tratamento pelo mundo.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

Recomendações da agência NICE para o tratamento do melanoma avançado.

Intervenções	Recomendação NICE (ano)	Observação	Referências (35-42)
Terapia-alvo isolada			
Vemurafenibe	Sim (2015)	Empresa deve fornecer a vemurafenibe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente	NICE Guidance, 2015a
Dabrafenibe	Sim (2014)	Empresa deve fornecer a dabrafenibe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente	NICE Guidance, 2014a
Terapia-alvo combinada			
Vemurafenibe/cobimetinibe	Não (2016)	-	NICE Guidance, 2016a
Dabrafenibe/trametinibe	Sim (2016)	Empresa deve fornecer ambos com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente	NICE Guidance, 2016b
Imunoterapia isolada			
Ipilimumabe	Sim (2014)	Empresa deve fornecer o ipilimumabe com o desconto	NICE Guidance, 2014b

acordado no esquema de acesso do paciente			
Nivolumabe	Sim (2016)	-	NICE Guidance, 2016c
Pembrolizumabe	Sim (2015)	-	NICE Guidance, 2015b
Imunoterapia combinada			
Nivolumabe/ipilimumabe	Sim (2016)	Empresa deve fornecer o ipilimumabe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente	NICE Guidance, 2016d

Recomendações da agência CADTH para o tratamento do melanoma avançado.

Intervenções	Recomendação CADTH (ano)	Referências (43-49)
Terapia-alvo isolada		
Vemurafenibe	Sim (2012)	CADTH, 2012
Dabrafenibe	Sim (2013)	CADTH, 2013
Terapia-alvo combinada		
Vemurafenibe/cobimetinibe	Sim (2016)	CADTH, 2016a
Dabrafenibe/trametinibe	Sim (2015)	CADTH, 2015a
Imunoterapia isolada		
Ipilimumabe	Sim (2014)	CADTH, 2014
Nivolumabe	Sim (2016)	CADTH, 2016b
Imunoterapia combinada		
Nivolumabe/ipilimumabe	Sim (2017)	CADTH, 2017

Recomendações da agência Scottish Medicines Consortium para o tratamento do melanoma avançado.

Intervenções	Recomendação Scottish Medicines Consortium (ano)	Observação	Referências (51-58)
Terapia-alvo isolada			
Vemurafenibe	Sim (2013)	Restrito para uso em tratamento de primeira linha	Scottish Medicines Consortium, 2013
Dabrafenibe	Sim (2015)		Scottish Medicines Consortium, 2015a
Terapia-alvo combinada			

Dabrafenibe/trametinibe	Sim (2016)	Restrito para uso em tratamento de primeira linha	Scottish Medicines Consortium, 2016b
Vemurafenibe/cobimetinibe	Não (2016)	O fabricante não solicitou incorporação	Scottish Medicines Consortium, 2016a
Imunoterapia isolada			
Ipilimumabe	Sim (2014)	Restrito para uso em tratamento de primeira linha	Scottish Medicines Consortium, 2014
Nivolumabe	Sim (2016)	Restrito para uso em pacientes que não foram tratados com ipilimumabe	Scottish Medicines Consortium, 2016c
Pembrolizumabe	Sim (2015)		Scottish Medicines Consortium, 2015b
Imunoterapia combinada			
Nivolumabe/ipilimumabe	Sim (2016)	Restrito para uso em tratamento de primeira linha	Scottish Medicines Consortium, 2016c

5.7. Implementação

Para a implementação da associação de vemurafenibe com cobimetinibe é necessário o teste diagnóstico para verificar a presença da mutação BRAF. Esse teste já está incorporado e é amplamente utilizado previamente a indicação do tratamento com dabrafenibe associado a trametinibe que já são alternativas incorporadas.

5.8. Considerações finais

O presente documento reporta a avaliação do uso de cobimetinibe associado a vemurafenibe no tratamento do melanoma maligno metastático em pacientes portadores da mutação BRAF. Revisões sistemáticas de ensaios clínicos reportaram a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global de medicamentos para essa indicação. O comparador principal analisado pelo proponente foi a associação entre dabrafenibe e trametinibe que apresentou sobrevida livre de progressão e sobrevida global semelhantes ao medicamento analisado, em todos as revisões sistemáticas e ensaios clínicos. O perfil de segurança do vemurafenibe + cobimetinibe se mostrou inferior ao dabrafenibe + trametinibe.

Os tratamentos baseados em imunoterapia foram excluídos da análise comparativa. Os ensaios clínicos realizados com esses medicamentos para subgrupos populacionais com mutação BRAF positivo, mostraram resultados de sobrevida em 60 e 24 meses proporcionalmente superiores aos apresentados pelos estudos com a associação de terapia-alvo.

Ao ignorar as outras alternativas terapêuticas como as imunoterapias, a avaliação econômica perdeu seu poder de informar um ranking de alternativas custo-efetivas e se torna pouco conclusiva para afirmar o real custo benefício da incorporação do vemurafenibe + cobimetinibe. O relatório da CONITEC sobre o tema indica que esta tecnologia quando comparada as outras, não tem um bom perfil de custo-benefício.

A mesma limitação se aplica ao estudo de impacto orçamentário, que ignora outros comparadores já incorporados no SSS como as imunoterapias. Os valores foram recalculados e apresentaram um impacto orçamentário leve em relação ao dabrafenibe + trametinibe.

A incorporação do vemurafenibe + cobimetinibe apresenta como vantagem a inclusão de mais uma alternativa terapêutica a se dispor aos prescritores, sendo uma alternativa a pacientes que tem contra-indicação a imunoterapia, e mais uma opção de compra para os gestores de saúde. Do ponto de vista de eficácia e custo, o medicamento se mostrou desvantajoso em relação as imunoterapias já incorporadas.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do vemurafenibe + cobimetinibe para tratamento do melanoma maligno metastático é baseada em revisões sistemáticas de ensaios clínicos com nível de evidência 1A e grau de recomendação A, e ensaios clínicos randomizados com nível de evidência 1B e 2B e grau de recomendação A e B respectivamente.

6. REFERÊNCIAS

1. Bucheit AD, Davies MA. Emerging insights into resistance to BRAF inhibitors in melanoma. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2020 Jun 18];87(3):381–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24291778>
2. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(24):1878–90.
3. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do melanoma maligno cutâneo. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures [Internet]. Atlanta; 2018 [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>
5. Hall RD, Kudchadkar RR. BRAF Mutations: Signaling, Epidemiology, and Clinical Experience in Multiple Malignancies. *Cancer Control* [Internet]. 2014 Jul;21(3):221–30. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/107327481402100307>
6. Brown MP, Long G V. The use of vemurafenib in Australian patients with unresectable or metastatic melanoma containing the V600 BRAF gene mutation. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Apr;10:1–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajco.12200>
7. Liu Y, Sheikh MS. Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Mol Cell Pharmacol* [Internet]. 6(3):228. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25745537>
8. OMS. Ultraviolet (UV) radiation and skin cancer [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 18]. p. 3. Available from: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/ultraviolet-\(uv\)-radiation-and-skin-cancer](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/ultraviolet-(uv)-radiation-and-skin-cancer)
9. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas On-line de Mortalidade.
10. Blue Cross and Blue Shield Association. Corporate Medical Policy BRAF Gene Mutation Testing

- to Select Melanoma Patients for BRAF Inhibitor Therapy Description of Procedure or Service
BRAF Gene Mutation Testing to Select Melanoma Patients for BRAF Inhibitor Therapy.
Corporate Medical Policy. 2015. p. 1–6.
11. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2020 Jun 18];137(4):516–42. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1309/AJCPTGD94EVRJCG>
 12. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 Dec [cited 2020 Jun 18];30(12):1884–901. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420325631>
 13. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). SBOC Manual de Condutas 2017. 2017.
 14. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Cotellic (hemifumarato de cobimetinibe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2016. p. 1–19.
 15. Pasquali S, Hadjinicolaou A V., Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(2).
 16. Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):3.
 17. Devji T, Levine O, Neupane B, Beyene J, Xie F. Systemic therapy for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma a systematic review and network meta-Analysis of randomized clinical trials. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):366–73.
 18. 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.
 19. Xie T, Huang C-Y, Kang X, Luo J-S, Qin X-M, Han F. A Network Meta-Analysis of Short and Long-Term Efficacy of Targeted Therapy With Single or Double-Drug Regimens in the Treatment of

- Stage III/IV Malignant Melanoma Based on 16 Randomized Controlled Trials. *J Cell Biochem*. 2017 Jan;119(1):640–9.
20. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867–76.
 21. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248–1260.
 22. de la Cruz-Merino L, Di Guardo L, Grob JJ, Venosa A, Larkin J, McArthur GA, et al. Clinical features of serous retinopathy observed with cobimetinib in patients with BRAF-mutated melanoma treated in the randomized coBRIM study. *J Transl Med*. 2017;15(1):146.
 23. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):954–65.
 24. BRASIL. 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]. Brasília, DF; 2019 [cited 2020 Jun 18]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvolmunoterapia_CP_85_2019.pdf
 25. 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* [Internet]. 2019 Mar;74:43–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737219300386>
 26. Robert C, Long G V., Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jan 22;372(4):320–30. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412082>
 27. Robert C, Schachter J, Long G V., Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jun 25;372(26):2521–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503093>

28. Ascierto PA, Long G V., Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy. JAMA Oncol [Internet]. 2019 Feb 1;5(2):187. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.4514>
29. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. N Engl J Med [Internet]. 2015 Jan 1;372(1):30–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412690>
30. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med [Internet]. 2011 Jun 30;364(26):2507–16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1103782>
31. Long G V, 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. Lancet [Internet]. 2015 Aug;386(9992):444–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615608984>
32. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2019 Aug 15;381(7):626–36. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1904059>
33. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2017 Oct 5;377(14):1345–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709684>
34. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2019 Oct 17;381(16):1535–46. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910836>
35. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2015 May

- 21;372(21):2006–17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1414428>
36. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Sep;20(9):1239–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519303882>
37. BRASIL. Ministério da Saúde. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2018.

Anexo 1 Avaliação do risco de viés das RS (Zoratti, 2019) selecionadas com a ferramenta AMSTAR-2.

Dimensões / perguntas	Estudos
	Zoratti 2019 (Devji 2017)
Classificação da qualidade	MODERADA
1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim
População	Sim
Intervenção	Sim
Grupo comparador	Sim
Desfecho	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim
Explicação para incluir apenas ECRs	Sim
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	Parcialmente sim
Pesquisou pelo menos 2 bases de dados (relevantes para a questão de pesquisa)	Sim
Palavra-chave fornecida e/ou estratégia de busca	Sim
Restrições de publicação justificadas (por exemplo, idioma)	Sim
Procurou nas listas de referência/bibliografias dos estudos incluídos	Sim
Buscou registros de pesquisa/estudo	Sim
Especialistas em conteúdo na área incluídos/consultados	Sim
Quando relevante, pesquisou literatura cinza	Não
Busca realizada dentro de 24 meses da conclusão da revisão	Sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em dupla?	Sim
Pelo menos dois revisores concordaram independentemente na seleção de estudos elegíveis e alcançaram consenso sobre quais estudos incluir	Sim
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em dupla?	Sim
Pelo menos dois revisores alcançaram consenso sobre quais dados extrair dos estudos incluídos	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Parcialmente sim
Populações descritas	Sim
Intervenções descritas	Sim
Comparadores descritos	Sim
Desfechos descritos	Sim
Desenhos de estudo descritos	Sim

9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim
RCT	Sim
Alocação não sigilosa e	Sim
Falta de cegamento dos pacientes e avaliadores na avaliação dos resultados (desnecessário para resultados objetivos, como mortalidade por todas as causas)	Sim
Sequência de alocação que não era verdadeiramente aleatória e	Sim
Seleção do resultado relatado dentre várias medidas ou análises de um desfecho específico	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	Sim
RCT	Sim
Os autores justificaram combinar os dados em uma metanálise	Sim
E eles usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados do estudo e ajustada para heterogeneidade, se presente.	Sim
E investigou as causas de qualquer heterogeneidade	Sim
12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim
Incluiu apenas ensaios clínicos randomizados com baixo risco de viés	Sim
13. Os autores da revisão foram responsáveis pelo RoB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim
Incluiu apenas ensaios clínicos randomizados com baixo risco de viés	Sim
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
Não houve heterogeneidade significativa nos resultados	Sim
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	Sim
Os autores relataram não haver interesses concorrentes	Sim

Anexo 2 – Quadro-resumo das características dos

estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)		
Zoratti. 2019 ²⁵ Revisão Sistemática com metanálise em rede	Estudos que avaliaram diferentes tratamentos de primeira linha de pacientes com melanoma avançado, positivos para mutação BRAF ^{V600}	vemurafenibe, dabrafenibe, vemu/cobi, dabra/trame, selumetinibe, ipilimumabe, ipi/dacarbazina, nivo/ipi, nivolumabe ou pembrolizumabe, tremelimumabe, ipi/sargramostim <u>Comparador:</u> Dacarbazia	Eficácia (SLP e SG)	Intervenções	SLP HR (IC 95%)	SG HR (IC 95%)
				Terapia-alvo isolada		
				Vemurafenibe	0,38 (0,32-0,46)	0,80 (0,67-0,97)
				Dabrafenibe	0,30 (0,23-0,41)	0,75 (0,51-1,10)
				Terapia-alvo combinada		
				Vemurafenibe + cobimetinibe	0,22 (0,17-0,29)	0,56 (0,41-0,77)
				Dabrafenibe + trametinibe	0,22 (0,17-0,28)	0,54 (0,40-0,73)
				Imunoterapia isolada		
				Ipilimumab	0,64 (0,48-0,84)	0,68 (0,50-0,93)
				Nivolumabe	0,42 (0,33-0,53)	0,46 (0,36-0,59)
				Pembrolizumabe	0,42 (0,33-0,53)	0,46 (0,36-0,59)
				Imunoterapia combinada		
				Nivolumabe + ipilimumabe	0,26 (0,20-0,34)	0,33 (0,24-0,77)
Imunoterapia com dacarbazina						
Ipilimumabe + dacarbazina	0,76 (0,63-0,93)	0,69 (0,57-0,84)				

Estudo em análise: (inserir o título)							
Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	X				FormSus
Autores	2	Identifica os autores.	X				1
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		X			
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.		X			
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	X				8-10
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.			X		16
Métodos							

Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				61
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	X				62-70
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	X				61
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				61
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				61
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				71
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	X				71
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				71
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	X				
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				18-19
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	X				121
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.			X		

	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.					
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.			X		21-36
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	X				21-36
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	X				40
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	X				41
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.			X		41
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.			X		
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.	X				41
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	1				42
<p>Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).</p>							

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	Não declara conflito de interesse em nenhum lugar do PTC nem anexa declaração de conflitos de interesses a demanda
4.1	Não	Não apresenta resumo executivo em nenhum documento técnico da demanda
4.2	Não	Não apresenta resumo executivo
6	Parcial	A pergunta de pesquisa é construída sem especificidade visando apenas um levantamento de evidências sobre a tecnologia. Não faz referência à estrutura da PICO
9.1	Parcial	Foram incluídos até a data específica da busca realizada (junho/2018). A atualização da busca incluía outros estudos como Zoratti 2019 que é atualização de Devji 2017 incluído na análise
9.3	Parcial	Os resultados são apresentados em uma tabela grande e confusa que mistura as características dos estudos com os resultados encontrados. Também faz relatos separados por estudo no anexo. Tabelas comparando as medidas de desfecho seriam desejáveis.
12	Parcial	Apesar de discutir resultados clínicos, as recomendações não se baseiam em resultados que mostrem a tecnologia avaliada como superior às já incorporadas. As recomendações apontam a incorporação com motivo de melhorar uma alternativa terapêutica já incorporada (vemurafenibe) e adicionar mais uma alternativa terapêutica ao rol e trazer competitividade ao mercado favorecendo as operadoras.
13	Não	Não há recomendação explícita para ações futuras

Anexo 4: Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

<i>Estudo em análise: (inserir o título)</i>							
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Título e resumo							
Título	1	Identifica o relato como revisão sistemática, metanálise ou ambos.	X				1
Resumo estruturado	2	Elabora resumo estruturado, incluindo: antecedentes, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da revisão sistemática.			X		1
Introdução							
Fundamentação	3	Descreve o racional da revisão no contexto atual das evidências.	X				1-2
Objetivos	4	Estrutura a questão no formato PICO.		X			2
Métodos							
Protocolo e registro	5	Indica se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web e, se disponível, fornece informações sobre o registro de número do protocolo.		Não			

CrITÉRIOS de elegibilidade	6	Especifica as características dos estudos utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional.			X		
Fonte de informação	7	Descreve todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores.			X		
Busca	8	Apresenta pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garante sua reprodutibilidade.		Não			
Seleção dos estudos	9	Descreve o processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos e excluídos.			X		
Processo de coleta e dados	10	Descreve o método de extração (dois revisores independentes, ficha clínica, resolução de divergências).			X		
Dados coletados	11	Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos) e quaisquer pressuposições e simplificações feitas.		X			
Risco de viés nos estudos individuais	12	Descreve os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o conceito de “viés em nível de desfecho” e define como esta informação será usada nas análises.			X		
Medidas de efeito	13	Define as medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias.).			X		
Síntese dos resultados	14	Descreve métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada metanálise.			X		
Risco de viés entre os estudos	15	Especifica qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho).		X			
Análises adicionais	16	Descreve análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo.			X		

Resultados							
Seleção dos estudos	17	Indica os números de estudos triados, submetidos à avaliação da elegibilidade e incluídos na revisão, bem como as razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo.			X		
Características dos estudos	18	Apresenta, para cada estudo, o tamanho de amostra, PICO, período de seguimento, sempre com citações.		X			
Risco de viés entre os estudos	19	Apresenta dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer acesso em nível de desfecho.		X			
Resultados dos estudos individuais	20	Apresenta para todos os desfechos considerados (benefícios e danos) as estimativas de efeito, intervalo de confiança, idealmente com gráfico de floresta (Forest plot).	X				
Síntese dos resultados	21	Apresenta resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	X				
Risco de viés nos estudos	22	Apresenta resultados de qualquer risco de viés.			X		
Análises adicionais	23	Fornece resultados de análises adicionais, se realizadas (ex: sensibilidade, subgrupos, meta-regressão).		X			
Discussão							
Sumário da evidência	24	Sumariza os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considera sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores e outros).	X				46
Limitações	25	Discute as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação).			X		
Conclusões	26	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.	X				47

Outros

Conflito de interesse	27	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X				47
Referências	28	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				47
<p><i>Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaio Clínicos Randomizados. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).</i></p>							

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2	Parcial	O resumo não explicita antecedentes, limitações, implicações dos resultados e número de registro da revisão sistemática
4	Não	O autor não estrutura a questão PICO nos objetivos
5	Não	Não especifica protocolo da revisão no texto do artigo, nem no artigo original que esta revisão atualiza.
6	Parcial	Referencia essa descrição em outro artigo Devji 2017, pagina 367
7	Parcial	Referencia essa descrição em outro artigo Devji 2017, pagina 367
8	Não	Referencia essa descrição em outro artigo Devji 2017. Esse relata que as buscas estão em material Suplementar
9	Parcial	Referencia essa descrição em outro artigo Devji 2017, pagina 367
10	Parcial	Referencia essa descrição em outro artigo Devji 2017, pagina 367

11	Não	Essa lista não é contruída nem no artigo original nem em Devij 2017
12	Parcial	Referencia essa descrição em outro artigo Devji 2017, pagina 368
13	Parcial	Descreve essa lista em outro artigo Devji 2017, pagina 368
14	Parcial	Descreve esses métodos em outro artigo Devji 2017, pagina 368
15	Não	Especificação não contém nem no artigo Devij 2017
16	Parcial	Descreve esses métodos em outro artigo Devji 2017, pagina 369
17	Parcial	Não atualiza o diagrama de fluxo do estudo anterior nem especifica os motivos de exclusões
18	Não	O autor não apresenta quadro descritivo dos estudos selecionados
19	Parcial	Não descreve risco de viés entre os estudos
22	Parcial	Resultado está em outro artigo Devji 2017, material suplementar
23	Não	Não faz análises adicionais cabíveis como de sub-grupo
25	Parcial	Não faz a discussão em nível de desfecho

Anexo 5: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	X				2
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	X				1
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		X			
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		X			
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	X				4
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		X			
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				4; 7-9

Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.			X		
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				4
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X				5
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				6
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.		X			
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				X	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			X		
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				X	

Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.		X			
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.		X			
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			X		
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X				10
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.		X			
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		X			
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			

Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				14
Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"							
Item nº	Não / Parcial	Justificativa					
3	Não	Não fornece resumo executivo do trabalho					
4	Não	Não apresenta pergunta de estudo tão pouco relato específico do contexto econômico					
6	Não	Não descreve particularidades do Sistema da Saúde Suplementar relevantes para a análise					
8	Parcial	Não justifica a escolha do comparador, tendo em vista que imunoterapias também seriam comparadores potenciais					
12	Não	Não justificou o estudo de Daud, 2017 como sendo a fonte suficiente de dado clínico de efetividade					
14	Parcial	Não descreve a fonte utilizada para determinar a utilização de recursos, apenas os valores atribuídos a eles.					
16	Não	Não constrói modelo de simulação					
17	Não	Não realiza nenhuma análise de incerteza					
18	Parcial	Não relata valores de incertezas como intervalos de confiança, tampouco faz qualquer análise de incerteza do modelo, apenas fornece tabela com valores dos insumos					
20	Não	Não descreve qualquer incerteza, sobre custos e efetividades					
21	Não	Nas considerações finais não descreve achados chave para a avaliação econômica nem discute qualquer limitação ou ajuste dos resultados ao conhecimento existente					
22	Não	Não faz relato de potencial conflito de interesse					

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.			X		
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				6
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.			X		
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				5
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				9
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X				6
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.		X			
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				4-8
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).		X			

Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).		X			
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	X				4 e 5
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.	X				4
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.	X				4
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X				6 e 7
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	X				6 e 7
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	X				7,8, 14-23
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).	X				7,8, 14-23
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).		X			
Impacto orçamentário estimado e discussão							

Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.			X		
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.		X			
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.			X		
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		X			
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.			X		
<p><i>Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).</i></p>							

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Parcial	Descreve apenas no documento do PTC. No de impacto orçamentário está ausente.
3	Parcial	Descreve o comparador de referência porém há outros comparadores já incorporados na ANS elegíveis e que não foram descritos, ficando ausentes na análise.
8	Não	Não descreve nenhum cenário alternativo

9	Não	Não descreve nenhum cenário alternativo
18	Não	Não descreve nenhum ajuste econômico
19	Parcial	Descreve o método com os parâmetros entre as páginas 4 e 8 mas não da nenhuma justificativa para as escolhas dos pressupostos
20	Não	Não constrói nenhum cenário de impacto orçamentário
21	Parcial	Apresenta o impacto orçamentário incremental apenas para o cenário de referência e não constrói cenários alternativos
22	Não	Não descreve nenhuma limitação do modelo e tampouco se estende em considerações finais
24	Parcial	Faltam algumas referenciadas no texto. Todas aquelas referenciadas com número maior que 11.