

# ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

**CICLO 2019/2020**

RESUMO EXECUTIVO		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	241	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Cobimetinibe	
<b>Indicação de uso</b>	Tratamento de melanoma positivo para mutações BRAFV600 irressecável ou metastático, em combinação com vemurafenibe	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Medicamento	
<b>Tipo de PAR*</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Proponente</b>
43637.528w2sBoYqgqg	9564919	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

\*PAR – Proposta de Atualização do Rol

## CONTEXTO

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. A maioria dos melanomas ocorre em indivíduos caucasianos e se manifesta principalmente no tronco e extremidades.

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, mais de 80% dos pacientes evoluem para o óbito no período de 5 anos. 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. A terapia-alvo atua bloqueando essa via de sinalização da proteína quinase e, conseqüentemente, inibindo o crescimento tumoral, sendo indicada, portanto, naqueles pacientes que apresentam a mutação BRAF.

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

As diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e European Society for Medical Oncology (ESMO) 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), 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 limitantes 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.

## TECNOLOGIA EM SAÚDE

A via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) / quinase regulada por sinal extracelular (MEK) é uma via de sinalização chave que regula a proliferação celular, regulação do ciclo celular, sobrevivência da célula, angiogênese e migração celular. Cobimetinibe é um inibidor alostérico altamente seletivo disponível por via oral que bloqueia a MEK1/2. Foi demonstrada elevada potência inibitória em ensaios bioquímicos e de base celular, bem como ampla atividade antitumoral in vivo em modelos de xenoinxerto de tumor, incluindo aqueles com mutação para BRAF e KRAS. Em combinação com vemurafenibe, o cobimetinibe é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF V600 irressuscitável ou metastático.

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

**Posologia e forma de administração:** Cada dose 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 (dias 22 a 28 - pausa do tratamento).

## SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Um único estudo foi incluído na análise para além das referências do proponente. 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.

A única revisão sistemática incluída para além dos estudos selecionados pelo demandante foi Zoratti 2019. Esse trabalho é uma atualização do estudo de Devji, 2017 também incluído pelo demandante. Os estudos de Pike 2017 e Pasquali 2018 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.

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

- ✓ **SLP:** não houve diferença estatística entre as diferentes terapias dentro da mesma classe (vemurafenibe vs. dabrafenibe; vemurafenibe/cobimetinibe vs. dabrafenibe/trametinibe).

✓ **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. Dois ensaios clínicos que avaliaram imunoterapia realizaram uma análise de subgrupo em pacientes com mutação BRAF 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. 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 pembrolizumabe.

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%)

Desse modo o estudo KeyNote-006 em relação a taxa de 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 + Vemurafenibe, onde num follow up 2,5 vezes maior a taxa de sobrevida foi apenas 2% menor.

✓ **Segurança:**

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.

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.

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente realizou um custo-minimização utilizando dabrafenibe + trametinibe (DT) como comparador. O proponente não justificou a escolha do comparador e nem as razões pelas quais desconsiderou a imunoterapia na análise. Segundo análise dos pareceristas, esses medicamentos já estão em uso no sistema de saúde suplementar e tem eficácia comprovada na população do estudo, e que 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 (VC).

O custo mensal de tratamento para VC (vemurafenibe + cobimetinibe) e DT (dabrafenibe + trametinibe) é superior a imunoterapias como nivolumabe e pembrolizumabe. Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou um custo incremental (RCEI) de R\$0,00 entre o VC e o DT.

Em relação à AIO, os pareceristas recalcularam o impacto pois o apresentado pelo proponente continha limitações o que deixou o cálculo do impacto orçamentário impreciso.

População elegível: partiu da população da saúde suplementar, aplicou a incidência de melanoma, o percentual de pacientes com melanoma metastático, dentre os quais tinham mutação de BRAF, chegando a uma média de 238 pacientes por ano.

Horizonte temporal: 5 anos a partir de 2020.

Custos: custo do Vemurafenibe, Cobimetinibe, Dabrafenibe e Trametinibe vieram da Brasindice PF 18%.

Cenários: O cenário de referência considera que 100% dos pacientes usarão DT nos 5 anos. Foram construídos mais 2 cenários: cenário 1 variando de 10% a 50% e cenário 2 variando de 20% a 100%, no primeiro e último ano, respectivamente.

Resultado: O impacto orçamentário incremental calculado pelos pareceristas nos 5 anos de análise foi de R\$ R\$ 64.228,65, o que dá em média R\$ 12.845,73 por ano para o cenário 1. O IO foi de R\$ R\$ 128.457,30, o que dá em média R\$ 25.691,46 por ano para o cenário 2.

Segundo os pareceristas, 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. No entanto, a equipe técnica da ANS ponderou que os comparadores utilizados (dabrafenibe + trametinibe), já incorporados ao Rol, dividiriam a mesma fatia de mercado com vemurafenibe + cobimetinibe, no caso de incorporação do medicamento.

#### **CAPACIDADE INSTALADA**

Existente.

#### **ANÁLISE TÉCNICA**

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.

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 baixo 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.

## PARTICIPAÇÃO SOCIAL

### REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 12

Data: 22/01/2020

URL: [https://www.youtube.com/watch?v=OWpvlvpYWcY&list=PLiEVR51iPY\\_v7Ns459EvooQlr8fi4-39](https://www.youtube.com/watch?v=OWpvlvpYWcY&list=PLiEVR51iPY_v7Ns459EvooQlr8fi4-39)

#### **Cobimetinibe para Melanoma Metastático**

O representante da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica apresentou brevemente o problema de saúde e a tecnologia em questão; indicada, em combinação com o vemurafenibe, para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático, positivo para mutação BRAF. Ressaltou que com a inclusão do cobimetinibe, o Rol contemplaria cobertura para uma segunda alternativa de tratamento via combinação de inibidores de BRAF e MEK, visto que o Rol garante hoje cobertura para a combinação dabrafenibe + trametinibe e para o vemurafenibe isoladamente. Foram apresentadas evidências com resultados favoráveis para associação cobimetinibe + vemurafenibe quando comparada ao tratamento com vemurafenibe e placebo, incluindo dados de SLP e SG. Foram apresentadas ainda evidências mostrando que as associações cobimetinibe + vemurafenibe e dabrafenibe + trametinibe possuem eficácia semelhante para indicação. Além de considerar que o aumento de opções terapêuticas para a indicação diminui riscos de desabastecimento do mercado, o proponente informou que o tratamento com cobimetinibe + vemurafenibe possui o mesmo custo do tratamento com dabrafenibe + trametinibe, de modo que não haveria impacto orçamentário significativo para o sistema.

A representante da Unimed Brasil, que foi favorável a incorporação da tecnologia, sumarizou alguns resultados já apresentados pelo proponente, e fez algumas críticas metodológicas com relação as evidências apresentadas. Foi questionado ao proponente se o nivolumabe não seria uma alternativa ao tratamento com dabrafenibe + trametinibe, sendo esclarecido pelo proponente que perfil dos pacientes que utilizam nivolumabe é diferente, sendo este medicamento uma alternativa não excludente. A representante da Unimed Brasil considerou que a inclusão do medicamento melhora a competitividade do mercado; e acrescentou que o medicamento não foi incorporado pelo NICE, mas foi incorporado pelos sistemas australiano e canadense mediante negociação de preço.

## RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

### NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

#### **RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:**

Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral COBIMETINIBE para MELANOMA na Diretriz de Utilização - DUT do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER".

A cobertura obrigatória do medicamento se dará de acordo com os seguintes critérios: "Melanoma: cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral Cobimetinibe, em combinação com vemurafenibe para o tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAFV600 irressecável ou metastático.

## DOCUMENTOS VINCULADOS

Brasil. Núcleo de avaliação de tecnologia em saúde – Instituto Nacional de Câncer (INCA). 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. Julho/2020.