

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CICLO 2019/2020

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	242	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Dabrafenibe em combinação com Trametinibe	
Indicação de uso	Tratamento adjuvante do melanoma, em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe, em pacientes em estágio III com mutação BRAF V600, após ressecção	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.11sUL4oWokwo2	9663966	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
43637.14zKTsAdPBmYs	9728452	Novartis Biociências SA
43637.16FbNG1ZqGLow	9739805	Novartis Biociências SA
43637.15RMm*I/xKpV6	9740654	Novartis Biociências SA

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

O melanoma é um tipo de câncer com origem nos melanócitos, células produtoras de melanina, que se localizam, em sua maioria, na pele. Quando os melanócitos acometidos pelo melanoma estão na pele, denomina-se melanoma cutâneo, porém também podem ocorrer casos de melanomas mucoides e oculares. A exposição intermitente ao sol é um importante fator de risco. Porém, seu desenvolvimento também está associado a diferentes mutações genéticas.

A sobrevida de pacientes com melanoma é variável e piora de acordo com o estágio da doença. Dados da American Joint Committee on Cancer (AJCC) indicam que a taxa de sobrevida em 10 anos varia de 98% para pacientes no estágio IA a 24% para pacientes no estágio IIID. Além disso, há estudos que sinalizam que pacientes nos estágios II, III e IV do melanoma apresentam probabilidade de morte 14 vezes maior que aqueles nos estágios 0 e I da doença. Estes achados reforçam a importância de prevenir a recidiva e progressão da doença em pacientes nos estágios não metastáticos.

O melanoma se mantém como uma das neoplasias mais fatais, causando a maioria dos óbitos relacionados aos cânceres de pele. Essa malignidade é a responsável pelas maiores taxas de morbidade associadas a esse tipo de câncer, causando cerca de 80- 85% dos óbitos. Em um estudo realizado na região sul do Brasil, foram reportadas 2.378 mortes por melanoma cutâneo entre 2008 e 2012, com média de 1,73 (DP=0,96) mortes por 100.000 habitantes no mesmo período.

A diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomenda ressecção cirúrgica com margens ampliadas como tratamento inicial do melanoma. Pacientes em estágios IIB e IIC devem

receber terapia adjuvante com IFN- α em dose alta, ser incluídos em protocolos de pesquisa ou apenas observação.

Além do IFN, pembrolizumabe e nivolumabe são outros medicamentos indicados no tratamento do melanoma de estágio III não ressecável. Todas essas alternativas são cobertas pelo sistema de saúde suplementar. Estes medicamentos demonstraram sobrevida livre de recidiva (SLR) superior ao placebo e ao ipilimumabe, respectivamente.

Destaca-se ainda, que a mutação do gene BRAF é um marcador que orienta o tratamento com terapias-alvo, promovendo importantes benefícios clínicos em longo prazo. Apesar da relevância desta mutação, as recomendações nacionais atualmente disponíveis para tratamento e diagnóstico não contemplam testes para sua detecção ou tratamento direcionado para pacientes com melanoma de estágio III.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

TafinlarTM (dabrafenibe) é um inibidor de RAF quinase ATP-competitivo, potente e seletivo, com valores de IC₅₀ de 0,65, 0,5 e 1,84nM para as enzimas BRAF V600E, BRAF V600K e BRAF V600D, respectivamente.

Este medicamento é atualmente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento do melanoma metastático ou irresssecável com mutação de BRAF V600 em monoterapia ou em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe (já coberto pelo Rol) ; e também para o tratamento adjuvante do melanoma, em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe, em pacientes em estágio III com mutação BRAF V600, após ressecção (Solicitado pelo proponente).

Posologia e forma de administração: A dose recomendada de Tafinlar tanto em monoterapia como em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe é de 150 mg duas vezes ao dia (correspondendo a uma dose diária total de 300 mg). A dose recomendada de Mekinist em combinação com dabrafenibe é de 2 mg administrados por via oral uma vez ao dia com um copo cheio de água.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica. A busca foi refeita e atualizada. Fizeram parte da análise alguns estudos selecionados pelo proponente, quais sejam Estudo COMBI-AD100 e 101, ensaio clínico (ECR) multicêntrico de fase III, controlado e duplo-cego; população: pacientes com melanoma estágio III com mutação BRAF V600E ou V600K após ressecção cirúrgica completa; Dabrafenibe + trametinibe (N=438) versus placebo (N=432). Baixo risco de viés, de acordo com a ferramenta de avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados da Cochrane. Resultados:

Eficácia:

Sobrevida Livre de recorrência (SLR) (desfecho primário):

- A SLR foi significativamente maior no grupo da intervenção que no placebo, com risco de recidiva 53% menor (HR para recidiva ou morte: 0,47 [IC 95% 0,39 – 0,58]; p-valor<0,001);
- A alta taxa de SLR para o grupo tratado com a intervenção em comparação com o placebo foi consistente para todos os subgrupos analisados.
- Atualização dos dados: mediana dabrafenibe + trametinibe- não alcançada ((IC95%: 46.9 meses-não alcançada); placebo-16,6 meses (IC95% 12,7-22,1 meses; HR: 0,49 [IC95% 0,40-0,59]);

Sobrevida Global (SG):

A taxa de SG estimada foi de 97% ano 1, 91% no ano 2 e 86% no ano 3 para os pacientes tratados com a combinação. Já para os tratados com placebo, esta taxa foi de 94%, 83% e 77%, respectivamente (HR para morte: 0,57 [0,42 – 0,79]; p- valor=0,0006).

- Limite interino conservador pré-especificado para o p valor foi de 0,000019.

Sobrevida livre de metástase a distância (SLMD):

- O grupo intervenção apresentou menor frequência de metástase à distância ou morte que o placebo (25% versus 35%; HR: 0,51 [IC 95% 0,40 – 0,65]; p-valor <0,001).

Atualização dos dados: Redução de 47% no risco de desenvolvimento de metástases distantes ou morte no grupo dabrafenibe + trametinibe em relação ao placebo (HR: 0,53 [IC95%: 0,42-0,67]).

Ausência de recidiva:

- O resultado da análise da ausência de recidiva foi similar aos resultados para SLR.

Segurança

- Pelo menos um evento adverso (EA) foi reportado por 97% e 88% dos pacientes tratados com dabrafenibe + trametinibe e placebo, respectivamente;
- Os EAs mais frequentes no tratamento com a combinação foram: pirexia (qualquer grau: 63%; grau 3 ou 4: 5%), fadiga (qualquer grau: 47%; grau 3 ou 4: 4%) e náusea (qualquer grau: 40%; grau 3 ou 4: <1%);
- EAs sérios ocorreram em 36% e 10% dos pacientes da intervenção e do placebo, respectivamente;
- Descontinuação permanente foi reportada por 26% dos pacientes da intervenção e 3% do grupo placebo.

Além dos selecionados pelo proponente, foram incluídos os seguintes estudos Sharma et al. 2019 (Revisão Sistemática de 28 ECR, financiado pelo fabricante; Qualidade metodológica (AMSTAR): Moderada) e Longo et al. 2019 (Revisão Sistemática de 6 ECR com metanálise em rede; Qualidade metodológica (AMSTAR): Moderada). Resultados dos estudos:

Sobrevida livre de recaída (tempo até o evento que caracteriza uma recorrência da doença): Para medi-lo foi utilizado Hazard ratio comparando as diversas intervenções com o placebo. Foi realizada uma metanálise em rede em ambos os estudos.

No estudo de Sharma 2019 existia grande heterogeneidade entre o estadiamento da doença (estadio II a estadio IV) dos participantes incluídos (28 estudos). O estudo de Longo 2019 possuía mais critério em homogeneizar os pacientes apenas em estágio III (IIIA, IIIB e IIIC) da doença. O estudo de Sharma 2019 fez uma análise de subgrupo com pacientes que possuíam a mutação BRAF, onde a evidência da comparação de nivolumabe com dabrafenibe+trametinibe foi obtida de forma indireta na meta-análise em rede, e os resultados apontaram similaridade entre a associação e pembrolizumabe, nivolumabe e vemurafenibe. Os resultados apontam que o dabrafenibe + trametinibe é o tratamento com menor risco de recaída. Essa afirmação tem menor força de evidência nas comparações com nivolumabe e pembrolizumabe.

Sobrevida global:

- Longo 2019: não foi possível realizar uma metanálise com esse desfecho, pois não havia relato suficiente para construir as estimativas.
- Sharma 2019: o estudo utilizou um desfecho substituto para comparar as imunoterapias com o dabrafenibe + trametinibe. Nos ensaios clínicos das imunoterapias, as HRs de sobrevida global foram imputadas com base no modelo de regressão linear estabelecido a priori entre SLR e SG criado a partir da mesma base de evidências ($OS = 0,03 + 0,91 \log HR$ para SLR com um coeficiente de correlação = 0,74). Esse método limita a interpretação para esse desfecho.

Eventos adversos:

- Longo 2019: foi feita uma metanálise e foram estimados os Hazard ratios para eventos adversos graves (grau 3 e 4). O estudo de Longo 2019 relatou testes de inconsistência para todos os desfechos e os resultados demonstraram consistência adequada. Os eventos adversos neste estudo,

mostraram o dabrafenibe + trametinibe menos seguro que o nivolumabe e pembrolizumabe, similar ao ipilimumabe e mais seguro que o vemurafenibe .Os resultados estão descritos a seguir:

Ipilimumabe x placebo: HR = 3,39 (2,70;4,11)

Dabrafenibe + Trametinibe x placebo: HR = 4,24 (3,05;5,91)

Nivolumabe x placebo: HR =0,94 (0,67;1,32)

Pembrolizumabe x placebo: HR =2,0(1,49 ; 2,68)

Vemurafenibe x placebo: 7,38(4,8 ; 11,34)

- Sharma 2019: os OR foram calculados. O odds de ocorrência de qualquer EA foi maior e estatisticamente significativo comparando o dabrafenibe + trametinibe em relação ao placebo (OR: 4,52; intervalo credível a 95% [CrI]: 2,47-8,93) e pembrolizumabe (OR: 3,00; 95% CrI: 1,39-6,73) enquanto sendo menor e estatisticamente significativo do que com vemurafenibe (OR: 0,11; 95% CrI: 0,01-0,68). Foi comparável ao nivolumabe e ipilimumabe. Também houve uma chance maior de descontinuação por evento adverso com dabrafenibe mais trametinibe quando comparado ao placebo (OR: 4,92; IC95%: 3,44–7,21) e nivolumabe (OR: 4,51; IC95%: 2,61–7,89). Tanto o placebo quanto o nivolumabe apresentaram menor chance de descontinuação por evento adverso em relação ao dabrafenibe mais trametinibe. O estudo de Sharma 2019 não relatou teste de inconsistência para nenhum dos desfechos analisados.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Os proponentes apresentaram avaliações de custo-utilidade da introdução da combinação de dabrafenibe e trametinibe em comparação com vigilância ativa (*watch and wait*) ou pembrolizumabe em pacientes adultos com melanoma de estágio III com mutação BRAF V600, após ressecção completa. Ambos os estudos consideraram a perspectiva da saúde suplementar, com horizonte temporal *lifetime* (até 50 anos), com taxa de desconto anual de 5% aplicada a custos e desfechos. Foram considerados custos diretos (medicamentos, teste para mutação BRAF 600, acompanhamento e monitoramento, manejo de eventos adversos) provenientes das tabelas CMED e CBHPM, sendo que há diferenças na cesta de itens utilizada nos dois estudos.

Em análise crítica, os pareceristas externos apontaram que a avaliação que não considerou o pembrolizumabe como comparador não é adequada para tomada de decisão. A outra avaliação foi considerada consistente e apresentou como resultado a razão de custo-efetividade incremental de R\$ 101.079,00 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) comparado ao acompanhamento ativo e dominância na comparação com pembrolizumabe.

Os proponentes apresentaram análises de impacto orçamentário similares, mas com as diferenças nos custos e no comparador mencionadas anteriormente. Devido a limitações identificadas em ambos os estudos, a avaliação foi refeita pelos pareceristas na perspectiva da saúde suplementar e considerando os seguintes parâmetros:

População elegível: foi estimada em 57 pessoas a cada ano, em média, com o uso de parâmetros epidemiológicos atualizados, a saber: incidência de melanoma na ordem de 4,03 para cada 100 mil homens e de 3,94 para cada 100 mil mulheres e proporção de 50% pacientes com mutação BRAF.

Custos: foram mantidos os adotados por um dos proponentes, cuja avaliação foi considerada mais adequada, sendo derivados da avaliação econômica e atualizados os valores com base em tabelas CMED e CBHPM.

Cenários: foi adotado um cenário base no qual é considerada a proporção de 40% e 60% para pembrolizumabe e vigilância assistida, respectivamente, e dois cenários de incorporação, ambos com previsão de market share da combinação de dabrafenibe e trametinibe variando de 10% no primeiro ano a 35% no quinto ano. Os dois cenários de incorporação são diferenciados pelo percentual de pacientes que são testados quanto à mutação BRAF V600 – 56% e 80%, respectivamente.

Como resultado, os pareceristas apuraram o impacto incremental da incorporação da nova tecnologia de R\$ 5,4 milhões acumulados em cinco anos (média anual de R\$ 1,1 milhões) para o cenário de testagem para mutação de 56% dos pacientes, e de R\$ 8,1 milhões acumulados (média anual de R\$ 1,6 milhões) para o cenário de testagem de 80% dos pacientes.

CAPACIDADE INSTALADA

Trata-se de medicamento com via de administração oral, de uso domiciliar. Nesse sentido, não há questões de capacidade instalada a serem analisadas no âmbito da Saúde Suplementar.

ANÁLISE TÉCNICA

No que se refere à avaliação do uso de dabrafenibe associado a trametinibe no tratamento adjuvante do melanoma em estágio III em pacientes portadores da mutação BRAF, os ensaios clínicos reportaram a sobrevida livre de recaída, a sobrevida global, sobrevida livre de metástase a distância e os eventos adversos relacionados aos medicamentos para essa indicação. A associação dabrafenibe + trametinibe demonstrou superioridade em todos os desfechos versus o placebo que foi comparador principal analisado pelo proponente. Nas duas metanálises em rede encontradas na atualização da revisão o dabrafenibe + trametinibe foi comparado a outros medicamentos como nivolumabe, pembrolizumabe, ipilimumabe e vemurafenibe. A sobrevida livre de progressão foi superior com significância estatística a todos os comparadores com exceção do nivolumabe, pembrolizumabe e vemurafenibe. Os hazard ratios variaram de 0,49 (0,4-0,6) a 0,95 (0,67 – 1,33). O autor do estudo conclui que a comparação a dabrafenibe + trametinibe e nivolumabe ou pembrolizumabe mostra similaridade entre as tecnologias. Para sobrevida global a comparação com nivolumabe e pembrolizumabe não foi possível ser realizada de maneira direta. Foi construído e validado um desfecho substituto para essa comparação que utilizou a sobrevida livre de recaída como proxy. Esse tipo de desfecho é menos robusto e tem menor poder de conclusão. Os resultados mostraram similaridade ao comparar o dabrafenibe + trametinibe com todas as imunoterapias. Os eventos adversos no estudo de Longo 2019, mostraram o dabrafenibe + trametinibe menos seguro que o nivolumabe e pembrolizumabe, similar ao ipilimumabe e mais seguro que o vemurafenibe. Para o estudo de Sharma 2019, que foi financiado pelo fabricante, o medicamento avaliado foi mais seguro que placebo e pembrolizumabe, comparável ao nivolumabe e ipilimumabe e menos seguro que vemurafenibe.

De maneira geral, com relação aos desfechos de eficácia, o dabrafenibe +trametinibe se mostrou superior ou similar aos comparadores. Apenas em relação ao perfil de eventos adversos, há evidências que seja menos seguro que as imunoterapias em tratamento adjuvante.

A incorporação do dabrafenibe + trametinibe 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.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do dabrafenibe + trametinibe para tratamento adjuvante do melanoma estágio III é baseada em ensaios clínicos com nível de evidência 1B e grau de recomendação A, além de revisões sistemáticas com metanálise em rede.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 12

Data: 22/01/2020

URL: https://www.youtube.com/watch?v=OWpvlvpYWcY&list=PLiEVRL51iPY_y7Ns459EvooQlr8fj4-39

Dabrafenibe em combinação com o trametinibe para o tratamento Adjuvante do melanoma Estadio III com mutação BRAF

Alegações do Proponente: Representante da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica apresentou a proposta de tratamento adjuvante de pacientes com melanoma de estágio III com mutação do gene BRAF V600, após ressecção completa do tumor com a combinação de dabrafenibe com trametinibe por 12 meses. Explicou que é uma doença rara com alta mortalidade e que pacientes com a mutação BRAF têm pior prognóstico. Apresentou as evidências (estudo COMBI-AD) relativas ao combo em comparação com placebo concluindo pela redução do risco de recidiva estatisticamente significativa em favor da tecnologia como desfecho primário com benefício uniforme independentemente das variáveis dos sub-grupos de pacientes. Mediana de sobrevida global ainda não atingida pelo estudo. Em relação à toxicidade, informou ser igual àquela do tratamento co-adjuvante, manejável e que mesmo com uma taxa de 25% de descontinuidade, a magnitude do benefício se mantém. Para a avaliação econômica, também foi utilizado o estudo COMBI-AD informando ser evidência de alta qualidade pelo GRADE e concluíram que a tecnologia é dominante e mais efetiva (menos custosa) em comparação ao Pembrolizumabe e com custo incremental em relação à vigilância assistida. Na análise de impacto orçamentário, concluíram que o impacto seria de 2.7 milhões em cinco anos.

Alegações dos representantes de operadoras: Representante da UNIMED Brasil fez um “overview” da condição de saúde e tratamentos e dos estudos existentes para a tecnologia proposta. Salientou que a bula brasileira não limitou a duração do tratamento adjuvante em 12 meses diferentemente das bulas europeia e americana. Ressaltou que o estudo COMBI-AD é um estudo pivotal, bem desenhado, sem cross-over com comparador adequado e resultados promissores, porém, ainda imaturos. A análise de sobrevida livre de reincidência ainda não havia sido alcançada no braço intervenção na análise de 44 meses e já alcançada no comparador (16 meses). Resultados de sobrevida global ainda pendentes. Apresentou a recomendação do NICE que traz o combo como alternativa ao tratamento condicionando à desconto enfatizando que para o NICE o tratamento tem um ICER equivalente à metade do PIB per capita e que no Brasil o custo do tratamento seria o equivalente à quase 13 vezes o PIB per capita. Considerou o impacto orçamentário apresentado pelo proponente de alta incerteza em razão das inferências do modelo opinando pela não incorporação pelas evidências ainda imaturas, sugerindo reavaliação após a conclusão do estudo pivotal utilizado como principal evidência pelo proponente, ocasião na qual os dados de sobrevida global estarão disponíveis.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR – RP

Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral DABRAFENIBE em combinação com TRAMETINIBE 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 Dabrafenibe, em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe, para o tratamento adjuvante de pacientes com melanoma de estágio III com mutação BRAF V600, após ressecção completa”.

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: Dabrafenibe e Trametinibe para terapia adjuvante de melanoma estágio III após ressecção completa do tumor. Julho/2020.