

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara da Fazenda Pública, Empresarial e de Registros Públicos

**COMARCA:** Ribeirão das Neves

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0004107

**IDADE:** 43 anos

**Sexo:** feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C43

**PEDIDO DA AÇÃO:** Mesilato de dabrafenibe 75 mg e dimetilsulfóxido Trametinibe 2 mg

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Terapia alvo após imunoterapia paliativa com o uso de pembrolizumabe

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicita-se a apresentação de parecer técnico acerca da eficácia do medicamento Dabrafenibe 75 mg e Trametinibe 2 mg para o tratamento do melanoma metastático.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma cutâneo metastático com mutação BRAF variante V600E, estabelecido em abril de 2020, quando foi submetida a ressecção da lesão. Em dezembro de 2021 evoluiu com recidiva em linfonodos axilares e inguinais. Iniciou imunoterapia em 1ª linha com o uso de pembrolizumabe em 29/06/2022, via farmácia de Minas. Interrompeu o tratamento no período de setembro de 2022 até janeiro de 2023, devido à indisponibilidade da medicação. Retomou o uso da medicação, com boa tolerância, porém, evoluiu com progressão de doença, apresentando nódulos pulmonares, linfadenomegalias abdominais e nódulos subcutâneos.

Foi atualmente prescrito o uso contínuo de Dabrafenibe 75 mg 02 comprimidos de 12 em 12 horas e Trametinibe 2 mg 01 comprimido por dia, por tempo indeterminado, por representar a melhor opção de terapêutica

paliativa, considerando o quadro atual da paciente. Consta que a paciente apresenta performance status preservado.

O principal fator prognóstico do melanoma é o estadiamento, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura), da existência de comprometimento linfonodal e de metástases à distância. O estágio IV indica câncer metastático, inclusive por invadir linfonodos não regionais. Outros fatores reconhecidos por exame histopatológico também são importantes fatores prognósticos independentes, como ulceração, ausência de regressão tumoral e de infiltrados linfocitários, alta taxa mitótica (número de mitoses por mm<sup>2</sup>) e invasão vascular.

*O número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para pacientes com metástases linfonodais. Pacientes com acometimento metastático cutâneo ou linfonodal exclusivo, descritos no estadiamento como M1a (metástase para pele, tecido subcutâneo ou linfonodos além dos linfonodos regionais), têm a melhor sobrevida.*

*“Em pacientes com melanoma estágio IV, ter LDH alto, doença visceral (com exceção do pulmão), maior idade no momento do diagnóstico, envolvimento de mais de um órgão e mais de uma metástase foram fatores prognósticos associados com menor sobrevida. O número de metástases foi o fator preditor de sobrevida mais relevante e a mediana de sobrevida foi de nove meses, sendo que a sobrevida em cinco anos da coorte de pacientes seguida foi de 9%”.<sup>(5)</sup>*

*“Exames séricos não são rotineiramente indicados para o estadiamento de pacientes assintomáticos. No entanto, a dosagem de DHL/LDH deve ser feita em pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV, uma vez que é parte da classificação de rotina”.<sup>(1)</sup>*

*“O conhecimento dos fatores genéticos e moleculares relacionados ao melanoma cutâneo exerce papel relevante no seu diagnóstico, tratamento e prognóstico. A identificação de indivíduos geneticamente predispostos e dos genes envolvidos, bem como a intervenção em vias de sinalização específicas, isto é, agir nas vias intracelulares que possibilitam o*

*desenvolvimento do tumor na doença metastática, têm possibilitado novos métodos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento, impactando sobremaneira na terapêutica do paciente.*

*Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado para esta neoplasia. Até o momento, a existência de uma mutação universal para todos os melanomas cutâneos é desconhecida. Em amostras, as mutações identificadas estavam presentes nas vias de sinalização da MAP quinase (proteína quinase ativada por mitógeno), da PI3K (fosfoinositol 3-quinase) e da Wnt. As duas mutações mais comuns, BRAF e NRAS, são oncogenes dentro da via MAP quinase enquanto o NF1 é um gene supressor tumoral que contribui para a regulação da ativação de RAS. Para classificação genômica, sugerem-se quatro subgrupos: mutações em BRAF, RAS, NF1 e tipo selvagem triplo (quando os três tipos citados anteriormente não estão mutados)".<sup>(5)</sup>*

*“Aproximadamente 50% dos pacientes com melanoma possuem tumores com mutações BRAF. As mutações no proto-oncogene B-Raf produzem uma ativação da proteína quinase serina-treonina BRAF, resultando em proliferação celular não dependente de fatores de crescimento. A terapia alvo atua bloqueando essa via de sinalização e, conseqüentemente, inibindo o crescimento tumoral, sendo indicada, portanto, naqueles pacientes que apresentam a mutação BRAF. Vemurafenibe e dabrafenibe são medicamentos de terapia-alvo utilizados de forma isolada. A combinação destes medicamentos com inibidores da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MEK1 e MEK2) tem como alvos celulares, simultaneamente, as proteínas BRAF mutadas e as proteínas MEK, resultando em uma inibição da sinalização intracelular e diminuição da proliferação tumoral mais intensas, com conseqüente melhor resposta terapêutica. Os esquemas incluem o vemurafenibe em associação ao inibidor MEK1 cobimetinibe e o dabrafenibe em combinação com o inibidor MEK2 trametinibe”.<sup>(7)</sup>*

*“O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o*

*estadiamento do caso. As modalidades terapêuticas do melanoma cutâneo incluem tratamento cirúrgico (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), tratamento adjuvante, terapia sistêmica e radioterapia”.*<sup>(1)</sup>

No SUS o PCDT para o tratamento do melanoma, define que os pacientes que necessitarem de tratamento adjuvante, terapia sistêmica, tratamento cirúrgico e radioterapia devem apresentar critérios de inclusão específicos.

Apesar dos estudos e avanços da imunoterapia e terapia alvo, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma cutâneo avançado permanece com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado. O melanoma com metástases para órgãos internos é uma doença incurável e de prognóstico reservado.

Embora drogas quimioterápicas possam ser utilizadas no tratamento paliativo de pacientes com melanomas metastáticos, elas não se mostraram capazes de aumentar a sobrevida nesse grupo de doentes. O quimioterápico mais utilizado no tratamento do melanoma metastático é a dacarbazina, sendo ela indicada como medicação de primeira linha nessa situação pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas, publicadas em 2013, pelo Ministério da Saúde. No entanto, essa mesma diretriz reconhece que as taxas de resposta com a dacarbazina são pequenas e, quando ela tem algum efeito, este é somente transitório.

O desenvolvimento de resistência pelas células tumorais é um desafio na resposta ao tratamento do câncer, entretanto, este é um fenômeno descrito tanto para imunoterapia quanto para terapia-alvo. Estudos têm sido realizados para avaliar a limitação de resposta terapêutica devido à resistência à imunoterapia ou terapia alvo.

**Dabrafenibe e trametinibe** são medicamentos denominados de terapia-alvo porque agem diretamente na via de sinalização celular responsável pela neoplasia. O Dabrafenibe é um medicamento inibidor seletivo da quinase oncogênica serina-treonina BRAF. Já o Trametinibe é um

medicamento inibidor seletivo das quinases tirosina treonina MEK1 e MEK2. O medicamento dabrafenibe age promovendo inibição de sinalização BRAF, enquanto que o trametinibe inibe a via de sinalização das proteínas MEK1 e MEK2. Dessa forma, tanto dabrafenibe quanto trametinibe agem desacelerando o crescimento tumoral.

Dados de quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 1.784 pacientes, evidenciaram que a combinação de dabrafenibe com trametinibe promove aumento de sobrevida global (Hazard Ratio [HR] de 0,70; Intervalo de Confiança [IC] 95% 0,59 a 0,82) e de sobrevida livre de progressão de doença (HR 0,56; IC95% 0,44 a 0,71), sem elevar significativamente efeitos adversos (RR 1,01; IC95% 0,85 a 1,20), quando comparada à quimioterapia com dacarbazina.

O benefício esperado com a terapia alvo (dabrafenibe + trametinibe) é o aumento da sobrevida global (estimativa mediana de 26 meses), da sobrevida livre de progressão da doença (mediana de 11 meses) e melhora na qualidade de vida do paciente.

Parecer da CONITEC reforçou a redução do risco de morte em 46% (27% no pior cenário) com o uso da combinação de dabrafenibe com trametinibe em primeira linha. Porém, a análise econômica realizada pela CONITEC resultou em perfil de custo efetividade desfavorável para a incorporação da intervenção proposta e requerida. Não existem estudos científicos utilizando a terapia alvo como segunda linha de tratamento em pacientes refratários ao tratamento imunoterápico prévio. Não existem alternativas no SUS com eficácia similar para o tratamento de pacientes com melanoma metastático.

No caso concreto, não é possível dizer se houve desenvolvimento de resistência / refratariedade, porque houve interrupção do tratamento imunoterápico com o uso de pembrolizumabe no período de setembro/2022 a janeiro/2023, devido à indisponibilidade do medicamento.

A autora apresenta mutação do gene BRAF. Estudos sugerem que tal mutação está associada a menor sobrevida do que pacientes sem mutação, e

que pacientes com a mutação submetidos à terapia-alvo apresentam maior sobrevida do que aqueles não submetidos à terapia-alvo.

Apesar do caráter paliativo, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação de dabrafenibe + trametinibe é eficaz quando comparada às alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com melanoma metastático avançado com mutação BRAF V600E, como é o caso da parte autora.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1) Portaria Conjunta nº 19, de 25 de outubro de 2022. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo.

Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo.

2) Comparação de tratamento múltiplo de sete novos medicamentos para pacientes com melanoma maligno avançado: uma revisão sistemática e um modelo de decisão econômica em saúde em um cenário norueguês. [Eva Pike](#), [Vida Hamidi](#), [Ingvil Saeterdal](#), [Jan Odgaard-Jensen](#), [Marianne Klemp](#). BMJ aberto.21 de agosto de 2017;7(8):e014880. DOI: [10.1136/bmjopen-2016-014880](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014880).

3) Tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático. Revisão do sistema de banco de dados Cochrane. 6 de fevereiro de 2018;2(2):CD011123. DOI: [10.1002/14651858.CD011123.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2)

4) Diretrizes de cuidados para o manejo do melanoma cutâneo primário. Jornal da Academia Americana de Dermatologia. 01 de novembro de 2018. <https://www.jaad.org/action/showPdf?pii=S0190-9622%2818%2932588-X>

5) Relatório de recomendação de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo. CONITEC - maio/2022.

6) Nota Técnica CNJ nº 68361.

<https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados.php?output=pdf&token=nt:68361:1648052058:d6c2cf267981a8cde701f7b802edaa825c5c94eb83fdebfe60d5bea9d6511cbb>

7) Nota Técnica do NATJUS – TJDFT. Dabrafenibe + Trametinibe – Melanoma metastático.

<https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/1247.pdf>

**V – DATA:** 21/07/2023

NATJUS – TJMG