NOTA TÉCNICA: 3601

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara Empresarial, da Fazenda Pública e Autarquias, de Registros Públicos e de Acidentes do Trabalho

COMARCA: Betim

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

IDADE: 62 anos

PEDIDO DA AÇÃO: DABREFENIBE 75 mg, 120 cps/mês ou DABRAFENIBE 50mg, 180cps/mês e TRAMETINIBE 2 mg, 30 cps/mês, ambos pelo período de 01 ano

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C439

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento de MELANOMA-pT4b N3 MO-ECIIIB, BRAF Mutado, ganho de sobrevida evitar o óbito

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG - 53310

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003601

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O tratamento efetivo para o paciente seria o uso do medicamento pleiteado? Pelo diagnóstico apresentado, é necessário o uso do medicamento?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a cada ano são diagnosticados 132.000 novos casos de melanoma no mundo. Em 2018, um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele foram estimados no Brasil. A maior frequência de melanoma maligno é encontrada na população de pele clara, principalmente na faixa de 30 a 60 anos. O estadiamento é o principal fator prognóstico do melanoma. A presença de metástases sistêmicas, implica prognóstico reservado. Historicamente, o tempo mediano de sobrevida estimado em pacientes com doença metastática tratados com quimioterapia convencional é de aproximadamente 8 meses;

menos de 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos após o diagnóstico. O tratamento do melanoma metastático tem como objetivo principal aumentar a sobrevida dos pacientes, considerando o balanço entre o controle de sintomas da doença e a ocorrência de eventos adversos da terapia. Nos últimos anos, considerando o limitado benefício clínico proporcionado pela quimioterapia com dacarbazina, medicamentos com diferentes mecanismos de ação têm sido pesquisados e utilizados, como as terapias-alvo (inibidores de BRAF e inibidores da MEK) e as imunoterapias anti-CTLA-4 e anti-PD-1. Aproximadamente 50% dos pacientes com melanoma possuem tumores com mutações BRAF. As mutações no proto-oncogene BRAF 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, consequentemente, inibindo o crescimento tumoral. Vemurafenibe e dabrafenibe são inibidores de BRAF que podem ser 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 consequente melhor resposta terapêutica. Os esquemas incluem o vemurafenibe em associação ao inibidor MEK1 cobimetinibe e o dabrafenibe em combinação com o inibidor MEK2 trametinibe.**

A aprovação do dabrafenibe baseou-se nos resultados do estudo de fase III BREAK-3, em que o inibidor de BRAF foi comparado com dacarbazina em pacientes com melanoma avançado sem terapia prévia. Houve melhora da sobrevida livre de progressão com o uso do agente experimental (2,7 versus 6,9 meses; HR=0,30; IC de 95%: 0,18-0,51; p<0,0001). Não houve diferença estatisticamente significativa de sobrevida mediana entre os braços (18,2 meses e 15,6 meses com dabrafenibe e dacarbazina, respectivamente), mas a presença de crossover entre os doentes

inicialmente tratados com dacarbazina limitou a análise de sobrevida global. Três estudos compararam a combinação de inibidores de BRAF e MEK com inibidores de BRAF isolados. No estudo COMBI-D, a combinação de dabrafenibe/trametinibe superou dabrafenibe em taxa de resposta (68% versus 55%; p<0,001), sobrevida livre de progressão mediana (11 versus 8,8 meses; HR=0,67; IC de 95%: 0,53-0,84; p<0,001) e sobrevida global (mediana 25,1 meses versus 18,7 meses; HR=0,71; IC de 95%: 0,55-0,92) em pacientes com melanoma avançado virgens de tratamento prévio. No estudo COMBI-V, a combinação de dabrafenibe/trametinibe superou vemurafenibe, com melhores resposta global (64% versus 51%; p<0,001), sobrevida livre de progressão mediana (11,4 versus 7,3 meses; HR=0,56; p<0,001) e sobrevida global aos 12 meses (72% versus 65%; HR=0,69; p=0,005), novamente em pacientes sem terapia prévia. Uma análise conjunta de longo prazo dos estudos COMBI-V e COMBI-D demonstrou que, após 5 anos de seguimento, 34% dos pacientes tratados em primeira linha com a combinação de dabrafenibe e trametinibe se mantinham vivos. Em pacientes previamente tratados, como no caso da parte autora, as evidências que sustentam o uso de inibidores de BRAF e MEK têm menor qualidade. O estudo BREAK-2, fase II de braço único, encontrou uma taxa de resposta de 59% e sobrevida livre de progressão mediana de 6,3 meses em 92 pacientes tratados com dabrafenibe. No Relatório 541 de julho/2020, a CONITEC posicionou-se de forma desfavorável à incorporação de trametinibe e dabrafenibe ao SUS como terapia de primeira linha de pacientes com melanoma, por não a considerar custo-efetiva.

O SUS disponibiliza as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo, de acordo com a Portaria nº 357, de 08 de abril de 2013 – anterior, portanto, à data de aprovação dos medicamentos solicitados. A associação de dabrafenibe e trametinibe não é citada no documento. De acordo com a Portaria nº 357, de 08 de abril de 2013, “nenhum medicamento ou combinação de medicamentos comercializados

no Brasil comprovadamente aumentou as taxas de sobrevida global por melanoma metastático, embora a paliação de sintomas com respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência possam ser atingidos. **Dos medicamentos disponíveis, nenhum tratamento demonstrou ser mais eficaz e custo-efetivo (....) do que a dacarbazina".** A dacarbazina, isoladamente ou em associação a outros quimioterápicos, como o regime CVD, é regularmente disponibilizada pelo SUS. Desde a publicação do PCDT de melanoma, em 2013, agentes imunoterápicos e inibidores de BRAF, associados ou não a anti-MEK, mostraram aumentar a sobrevida de pacientes com melanoma metastático. O uso desses novos agentes foi analisado pela CONITEC em 08 de julho de 2020, quando houve a recomendação de incorporação ao SUS de imunoterapia (como o pembrolizumabe, ao qual o paciente foi previamente exposto) como tratamento inicial de pacientes com melanoma metastático. O uso de inibidores de BRAF e de MEK não foi endossado pela CONITEC. O dabrafenibe e o trametinibe não integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não fazem parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde. A terapia disponível no SUS é quimioterapia com dacarbazina, que está associada a taxa de resposta inferior a 10% e sobrevida mediana inferior a 12 meses. A combinação de dabrafenibe e trametinibe, conforme solicitado pelo médico assistente, está associada a taxas de resposta em torno de 60% e sobrevida mediana em torno de 25 meses, quando usado como tratamento de primeira linha em doentes com mutação de BRAF V600. Um terço dos pacientes tratados com dabrafenibe e trametinibe estão vivos após 5 anos de seguimento, ao passo que, com o tratamento disponível no SUS, sobrevidas em longo prazo são encontradas em proporção desprezível dos doentes. . Os agentes não fazem parte do PCDT de tratamento do melanoma do Ministério da Saúde e não foram considerados custo-efetivos pela CONITEC.

SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS

É importante esclarecer, que a assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA- SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC.

Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica”(e não simplesmente a “assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital. Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, as indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo adminis-

trativo de medicamentos oncológicos. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrada os pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento. Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto na página: http://sigtap.datasus.gov.br/ tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp).

A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança. A Resolução de Diretoria Cole-

giada – RDC nº 220, de 21 de setembro de2004, da ANVISA, é uma dessas regulamentações. O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois inexiste quimioterapia por tempo indefinido ou indeterminado em oncologia, devido toda quimioterapia, de qualquer finalidade, ter intervalos de tempo e duração previamente planejados, seja pelo estabelecido a partir do comportamento biológico do tumor, seja pelo prognóstico do caso.

Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/

IV – *CONCLUSÕES*:

- ✔ A aprovação do dabrafenibe baseou-se nos resultados do estudo de fase III BREAK-3
- ✔ O estudo BREAK-2, fase II de braço único, encontrou uma taxa de

resposta de 59% e sobrevida livre de progressão mediana de 6,3 meses em 92 pacientes tratados com dabrafenibe

- ✔ No. 541 de julho/2020, a CONITEC posicionou-se de forma desfavorável à incorporação de trametinibe e dabrafenibe ao SUS como terapia de primeira linha de pacientes com melanoma, por não a considerar custo-efetiva.
- ✔ Não existem evidências na literatura para recomendar a medicação solicitada. Os resultados disponíveis são baseados em estudo de fase III e fase II
- ✔ É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados.
- ✔ Assim caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento em seu estabelecimento, sugere-se ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado. Entretanto, para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que são fornecidos pelos hospitais credenciados (CACON e UNACON).
- ✔ É importante informar que cabe aos CACONS/UNACONS a elaboração do protocolo interno de padronização de medicamentos.

- ✔ Nos centro de referência que têm autonomia técnica e orçamentária para incorporação de medicamentos caso necessário e benéfico para os pacientes.

- ✔ A prescrição deverá ser encaminhada ao CACON, a prescrição é prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. No caso da instituição não ter adotado a incorporação do medicamento tem autonomia para solicitar.

V– REFERÊNCIAS:

- ✔ Portal do Ministério da Saúde
- ✔ NOTA TÉCNICA NÚMERO 534 NATJUS TJCE

VI – DATA: 22/09/2023

NATJUS/TJMG