

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TAFINLAR (DABRAFENIB) MEKINIST (TRAMETINIB)

Trametinib em associação com dabrafenib está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após resseção completa.

Dabrafenib em associação com trametinib está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após resseção completa.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

22/05/2020

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 13/05/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): dabrafenib, trametinib

Nome do medicamento: Tafinlar, Mekinist

Apresentação(ões): 120 cápsulas de dabrafenib doseadas a 50 mg, n.º registo 5580154;

120 cápsulas de dabrafenib doseadas a 75 mg, n.º registo 5580162;

30 comprimidos revestidos por película de trametinib, doseados a 0,5 mg, n.º registo 5653449;

30 comprimidos revestidos por película de trametinib, doseados a 2 mg, n.º registo 5653456;

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Dabrafenib em associação com trametinib está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após resseção completa.

Trametinib em associação com dabrafenib está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após resseção completa.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

Os medicamentos Tafinlar (dabrafenib) e Mekinist (trametinib) foram sujeitos a avaliação para efeitos de financiamento público nas seguintes indicações terapêuticas:

Dabrafenib em associação com trametinib está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após resseção completa.

Trametinib em associação com dabrafenib está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após resseção completa.

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

Face ao comparador “não tratamento”, dabrafenib em associação com trametinib demonstrou valor terapêutico acrescentado não quantificável no tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma estágio III com mutação BRAF V600, após resseção completa.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução dos medicamentos Tafinlar (dabrafenib) e Mekinist (trametinib) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O melanoma maligno é uma neoplasia com origem nos melanócitos, células dendríticas com origem na crista neural, responsáveis pela síntese da melanina, o pigmento natural da pele

O melanoma cutâneo atinge sobretudo as populações de pele clara, de origem caucasóide. As taxas de incidência têm vindo a aumentar nesta população, sendo proposta como principal causa a exposição excessiva à radiação ultravioleta da luz solar. Os últimos dados, de 2010, mostram uma incidência bruta de 938 casos, correspondentes a uma incidência padronizada (população europeia) de 7,0/100 000 para os homens e 6,9/100 000 para as mulheres, sendo que para estas já é o 10º cancro mais frequente (Registo Oncológico Nacional, 2006).

Cerca de 60% dos casos de melanoma são diagnosticados em indivíduos com menos de 64 anos de idade, o que faz do melanoma uma das principais causas oncológicas de perda de anos produtivos na sociedade (American Cancer Society, 2016).

A taxa de mortalidade também tem vindo a aumentar, mas a um ritmo inferior da taxa de incidência. A razão mortalidade/incidência em 2010 foi de 29% para os homens e 24% para as mulheres

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

O estadio III engloba todos os casos com metastização nos gânglios linfáticos regionais. O envolvimento ganglionar pelo melanoma pode ser apenas microscópico, (micrometástases), macroscópico (macrometástases) e ainda conglomerados ganglionares, lesões satélite (metástases até 2cm do tumor primitivo) e metástases em trânsito (a mais de 2cm do tumor primitivo e até ao gânglio linfático loco-regional).

A sobrevida aos 10 anos para doentes com micrometástase é de 30-70%, com satelitose e metástase em trânsito de 30-50% e para os doentes com metástases ganglionares clinicamente evidentes é de 20-40%.

A maioria dos doentes com doença localmente avançada tem elevado risco de recorrência e morte, apesar do tratamento cirúrgico, pelo que se têm procurado modalidades terapêuticas adjuvantes que tenham benefício na sobrevivência. A recaída de melanoma tem um prognóstico sombrio acompanha-se de morbilidade relevante em função do padrão de recaída, como metastização cutânea em trânsito, conglomerados ganglionares, feridas malignas e atingimento metastático possível de qualquer órgão ou sistema.

Doentes com melanoma estadio III ao diagnóstico (doença loco-regional) têm risco acrescido de recidiva local ou à distância após ressecção cirúrgica. Actualmente estes doentes não são submetidos a qualquer terapêutica adjuvante, ficando em vigilância. Adjuvância baseada em interferão-alfa não é da prática clínica, dados resultados inconsistentes em termos de sobrevivência e toxicidade substancial.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O dabrafenib é um inibidor tirosina quinase da via RAF e o trametinib inibidor quinase da via MEK. A associação dos dois fármacos produz inibição concomitante da via RAS/RAF/MEK/ERK.

O dabrafenib está disponível em formulação oral (150 mg), para administração bidiária, de 12/12 horas, após 2 horas de jejum. O trametinib está disponível em formulação oral (2 mg), para toma única diária. A duração preconizada do tratamento é de 12 meses.

A associação de trametinib com dabrafenib revelou atividade anti tumoral in vitro em linhas celulares de melanoma positivo para a mutação BRAF V600 e atrasa o aparecimento de resistência in vivo nos xenoenxertos de melanoma positivo para a mutação BRAF V600

Em doentes com melanoma metastático ou irresssecável com uma mutação BRAF V600 foi demonstrado benefício prévio na utilização de combinação de trametinib e dabrafenib.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Na população considerada para a indicação em avaliação, a prática clínica habitual é manter exclusivamente vigilância, sem terapêutica ativa. A alternativa aprovada baseada em interferão-alfa não é habitualmente utilizada, dada toxicidade e benefício em sobrevivência pouco consistente a longo prazo. Como tal, respeitando a prática clínica habitual, foi considerado que o comparador selecionado deveria ser não tratamento.

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados para a avaliação do dabrafenib em associação com trametinib.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após resseção completa	Trametinib 2mg 1id (PO) + Dabrafenib 150mg 2id (PO)	Não tratamento

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (outcomes) definidos encontram-se na Tabela 2. Estes outcomes foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de Eficácia	
Sobrevivência Global	Crítico
Sobrevivência Livre de Recidiva	Importante
Qualidade de Vida	Crítico

Medidas de Segurança	
Taxa de Eventos Adversos	Importante
Taxa de Eventos Adversos Graves	Crítico
Taxas de Eventos Adversos G3-4	Crítico
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Crítico
Mortalidade relacionada com o medicamento	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

A evidência submetida pela empresa incluiu um estudo aleatorizado, controlado por placebo e com dupla ocultação, fase III (COMBI-AD: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma). Para além da publicação principal referente a este ensaio (G.V. Long, et al. N Engl J Med 2017;377:1813-23)² foi também considerada uma publicação sob a forma de resumo que descreve resultados referentes à qualidade de vida (Effect on health-related quality of life (HRQOL) of adjuvant treatment with dabrafenib plus trametinib in patients with resected stage III BRAFmutant melanoma. Schadendorf, D. et al. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9590).

Estudo COMBI-AD

O estudo COMBI-AD é um estudo de fase III, randomizado, duplamente cego, multicêntrico, controlado, que compara a terapêutica de dabrafenib-trametinib com placebo, em doentes com diagnóstico de melanoma estágio III, totalmente excisado, com mutação V600E ou V600K.

Os doentes incluídos eram adultos (idade \geq 18 anos), com ECOG 0-1, submetidos a ressecção completa de melanoma cutâneo, com estadio patológico IIIA (limitado a metástases ganglionares >1 mm), IIIB ou IIIC (AJCC, 7ª ed.), com mutação BRAF V600E ou V600K e sem evidência clínica ou imagiológica de doença residual nas 12 semanas prévias à randomização. Foram excluídos doentes que tivessem sido submetidos previamente a tratamento anti-neoplásico sistémico ou com radioterapia, dirigido ao melanoma. Os doentes foram estratificados de acordo com o estágio (IIIA, IIIB ou IIIC) e tipo de mutação (V600E ou V600K).

O tratamento consistia em dabrafenib 150mg 2id (PO) associado a trametinib 2mg 1id (PO) ou a 2 placebos correspondentes, com a duração prevista de 12 meses. O end-point primário foi a sobrevivência livre de doença (DFS – disease free survival), definida como tempo desde a randomização até ao diagnóstico de recidiva de

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

doença ou morte por qualquer causa. Os end-points secundários foram sobrevivência global (OS – overall survival), sobrevivência livre de metastização à distância, tempo livre de recorrência de doença e segurança.

Foi efetuado um cálculo amostral de 870 doentes, por forma a obter um HR 0.71, com um erro tipo I de 5%, para o end-point primário (DFS). A significância estatística para o end-point secundário OS seria alcançada para um p= 0.000019.

Foram incluídos 870 doentes, 438 randomizado para o braço da intervenção e 432 para o braço controlo. As características clínicas dos doentes eram similares, estando os 2 grupos equilibrados (Fig.1).

Figura 1. Características basais dos doentes incluídos no ensaio COMBI-AD

Characteristic	Dabrafenib plus Trametinib (N= 438)	Placebo (N= 432)
Median age (range) — yr	50 (18–89)	51 (20–85)
Sex — no. (%)		
Male	195 (45)	193 (45)
Female	243 (55)	239 (55)
BRAF mutation status — no. (%)		
V600E	397 (91)	395 (91)
V600K†	41 (9)	37 (9)
ECOG performance status — no. (%)		
0	402 (92)	390 (90)
1	33 (8)	41 (9)
Unknown	3 (1)	1 (<1)
Disease stage — no. (%)		
IIIA	83 (19)	71 (16)
IIIB	169 (39)	187 (43)
IIIC	181 (41)	166 (38)
III unspecified	5 (1)	8 (2)
No. of positive lymph nodes — no. (%)		
1	177 (40)	183 (42)
2 or 3	158 (36)	150 (35)
≥4	73 (17)	72 (17)
Unknown	30 (7)	27 (6)
Type of lymph-node involvement — no. (%)		
Microscopic	152 (35)	157 (36)
Macroscopic	158 (36)	161 (37)
Unknown	128 (29)	114 (26)
Primary-tumor ulceration — no. (%)		
Yes	179 (41)	177 (41)
No	253 (58)	249 (58)
Unknown	6 (1)	6 (1)
In-transit metastases — no. (%)‡		
Yes	51 (12)	36 (8)
No	387 (88)	395 (91)
Unknown	0	1 (<1)

* Percentages may not total 100 because of rounding. ECOG denotes Eastern Cooperative Oncology Group.

† One patient who had both a BRAF V600E mutation and a BRAF V600K mutation is included in the V600K subgroup.

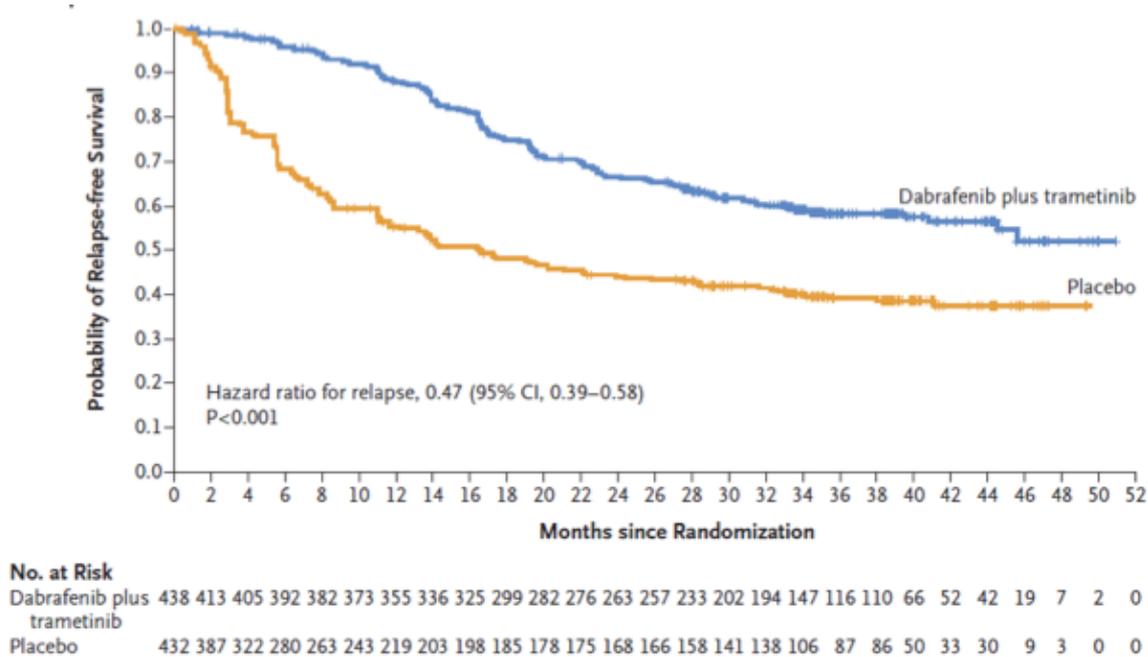
‡ In-transit metastases are clinically evident cutaneous or subcutaneous metastases identified at a distance of more than 2 cm from the primary melanoma in the region between the primary melanoma and the first echelon of regional lymph nodes.

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

O tempo mediano de seguimento foi de 2.8 anos, com um tempo mínimo de 2.5 anos, à data de cut-off de 30 Jun 2017. Todos os doentes incluídos na análise tinham já concluído os 12 meses de tratamento.

À data de cut-off, 37% (n=163) dos doentes no braço de tratamento com dabrafenib-trametinib tinham apresentado recorrência e 57% (n=247) no braço controlo. A DFS para o grupo de tratamento não tinha sido alcançada (IC 95%: 44,5 meses – não estimável [NE]), enquanto para o grupo placebo foi de 16,6 meses (IC 95%: 12,7 – 22,1). A taxa de DFS foi significativamente superior com dabrafenib-trametinib face ao placebo, registando-se uma diminuição do risco de recidiva de doença ou morte de 53% (HR de 0,47; intervalo de confiança [IC] 95%:0,39 – 0,58; $p < 0,001$) com a terapêutica face ao placebo (Figura 2). O benefício de sobrevivência livre de doença parece existir em todos os sub-grupos de doentes.

Figura 2. Sobrevivência Livre de Doença no ensaio COMBI-AD

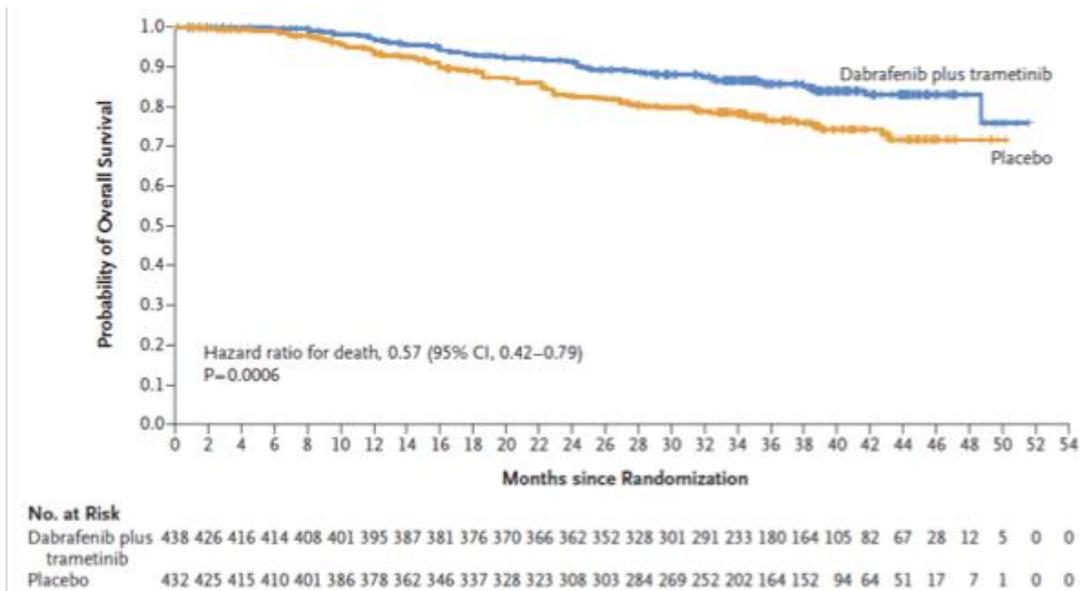


A sobrevivência global mediana é um end-point secundário do estudo em análise e, de acordo com os dados submetidos pela empresa, não foi alcançada para nenhum dos grupos. No entanto, foram já sido registadas 60 mortes (14%) no grupo de intervenção e 93 mortes (22%) no grupo controlo. Para o grupo tratado com a combinação dabrafenib-trametinib, a taxa de sobrevivência ao 1 ano foi de 97%, aos 2 anos de 91% e aos 3 anos de 86%; enquanto no grupo tratado com placebo, foi de 94%, 83% e 77%, respectivamente, o que confere um HR 0.57 (IC 95%: 0.42-0.79; $p = 0.0006$) (ver Fig. 3). Apesar desde valor, não é possível afirmar que exista

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

significância estatística considerando o valor P pré-planeado de 0.000019 (Figura 3), sendo necessário um seguimento mais longo para aferir quais as sobrevivências globais medianas e se existem ou não diferenças estatisticamente significativas entre elas.

Figura 3. Sobrevivência global no ensaio COMBI-AD



A taxa livre de recidiva a um 1 ano para o grupo tratado com combinação foi de 88%, a 2 anos de 67% e a 3 anos de 58%, enquanto para o grupo de placebo foi de 56%, 44% e 39%, respectivamente. A sobrevivência mediana livre de recidiva para o braço de intervenção não foi ainda alcançada (IC 95%: 44.5-NE) e para o braço controle foi de 16,6 meses (IC 95%: 12.7-22.1).

Menos doentes apresentaram metastização à distância ou morte no grupo do dabrafenib-trametinib (25%, n=110) do que no grupo placebo (35%, n=152), com HR 0.51, IC 95% 0.40-0.65, p<0.001.

Eventos adversos (EA)

A mediana de duração do tratamento com a associação dabrafenib-trametinib foi de 11,0 meses, enquanto a mediana da duração da administração de placebo foi de 10,0 meses. As doses médias diárias de dabrafenib (283.9 mg, intervalo 88.5 a 300.0 mg) e trametinib (2.0 mg, intervalo 0.6 a 2.0 mg) foram semelhantes às doses diárias protocoladas (300 mg e 2 mg, respetivamente).

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

Em 422 doentes (97%) grupo de doentes tratados com combinação dabrafenib-trametinib e em 380 doentes (88%) do grupo placebo foi reportado pelo menos um evento adverso.

Os quatro efeitos adversos de qualquer grau mais frequentemente registados no grupo de doentes tratados com combinação foram: a pirexia em 63%, fadiga em 47%, náusea em 40% e cefaleias em 39% dos doentes.

A pirexia, efeito adverso mais frequentemente documentado, com um tempo mediano para o início dos episódios de pirexia de 23 dias no braço da combinação experimental em comparação com os 53 dias no braço do placebo, reverteu em 99% dos doentes no braço do dabrafenib + trametinib sem sequelas. A pirexia é considerada um evento adverso reversível e gerível com interrupção do tratamento e/ou redução da dose e tratamento de suporte.

Em relação a efeitos adversos grau 3 e 4, estes foram documentados em 180 dos doentes (41%) tratados com dabrafenib/trametinib, sendo os mais frequentes, a hipertensão, pirexia, fadiga, elevação de transaminases

Relativamente aos eventos adversos graves, foram registados em 155 doentes (36%) do grupo dabrafenib-trametinib e em 44 doentes (10%) dos doentes do grupo placebo.

Foi reportado um evento adverso fatal (pneumonia) entre os doentes tratados com dabrafenib-trametinib.

A necessidade de descontinuação permanente do tratamento devido a eventos adversos foi mais frequente em doentes tratados com dabrafenib-trametinib comparativamente ao placebo (26% vs. 3%, respetivamente).

O tratamento com dabrafenib-trametinib esteve associado a uma maior frequência da necessidade de redução da dose devido a eventos adversos, quando comparado com placebo (38% vs. 3%, respetivamente), e de interrupção do tratamento devido a eventos adversos (66% vs. 15%, respetivamente).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global

A sobrevivência global mediana é um endpoint secundário do estudo em análise e, à conforme a evidência submetida pela empresa, não foi alcançada para nenhum dos grupos. Para o grupo tratado com a combinação dabrafenib-trametinib, a taxa de sobrevivência ao 1 ano foi de 97%, aos 2 anos de 91% e aos 3 anos de 86%; enquanto no grupo tratado com placebo, foi de 94%, 83% e 77%, respectivamente, o que confere um HR 0.57 (IC 95%: 0.42-0.79; p=0.0006). Atendendo ao nível de significância pré-planeado, não foi alcançada para já a significância estatística. É necessário um tempo de seguimento mais longo para aferir as sobrevivências globais

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

medias e as respectivas diferenças. À data de análise, tinham ocorrido 60 mortes (14%) no grupo tratado com a combinação dabrafenib-trametinib e 93 (22%) no grupo placebo. A causa de morte mais comum foi o melanoma (12% no grupo de tratamento e 18% no grupo placebo). Menos doentes tinham metástases ou morreram no grupo de tratamento em comparação com o grupo placebo (n=110, 25% versus n=152, 35%).

Sobrevivência livre de recidiva

À data de análise dos resultados, 37% (n=163, em 438) dos doentes no braço de tratamento com dabrafenib-trametinib e 57% (n=247, em 432) no braço controlo tinham apresentado recorrência. A taxa de sobrevivência livre de recidiva foi significativamente superior com dabrafenib-trametinib face ao placebo, registando-se uma diminuição do risco de recidiva de doença ou morte de 53% (HR de 0,47; intervalo de confiança [IC] 95%:0,39 – 0,58; p<0,001) com a terapêutica face ao placebo.

Qualidade de vida

No grupo de tratamento com dabrafenib-trametinib, não se observaram alterações estatisticamente ou clinicamente relevantes nas pontuações na escala visual analógica (VAS), entre os doentes que experienciaram pirexia e os que não experienciaram (p > 0,1). Durante o seguimento (após 12 meses de tratamento até 48 meses), as pontuações na VAS foram semelhantes entre os dois grupos, sem alterações clinicamente ou estatisticamente relevantes. No entanto, a avaliação da qualidade de vida é um endpoint exploratório do estudo em análise. Os resultados referentes à avaliação da qualidade de vida não foram ainda publicados. Estes dados foram apresentados sob a forma de Resumo e Poster, num congresso internacional, o que impossibilita o acesso e análise detalhada dos dados, acrescentando um elevado risco de viés.

Taxa de eventos adversos

No grupo de doentes tratados com combinação dabrafenib-trametinib, em 422 doentes (97%) e em 380 doentes (88%) do grupo placebo foi reportado pelo menos 1 evento adverso. Os quatro efeitos adversos de qualquer grau mais frequentemente registados no grupo de doentes tratados com combinação foram: a pirexia em 63%, fadiga em 47%, náusea em 40% e cefaleias em 39% dos doentes. A pirexia, efeito adverso mais frequentemente documentado, com um tempo mediano para o início dos episódios de pirexia de 23 dias no braço da combinação experimental em comparação com os 53 dias no braço do placebo, reverteu em 99% dos doentes no braço do

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

dabrafenib + trametinib sem sequelas. A pirexia é considerada um evento adverso reversível e gerível com interrupção do tratamento e/ou redução da dose e tratamento de suporte.

Taxa de eventos adversos graves

Foram registados em 155 doentes (36%) do grupo dabrafenib-trametinib e em 44 doentes (10%) dos doentes do grupo placebo. Foi reportado um evento adverso fatal (pneumonia) entre os doentes tratados com dabrafenib-trametinib.

Taxa de eventos adversos Grau 3-4

Foram documentados em 180 dos doentes (41%) tratados com dabrafenib/trametinib, sendo os mais frequentes, a hipertensão, pirexia, fadiga, elevação de transaminases.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

A necessidade de descontinuação permanente do tratamento devido a eventos adversos foi mais frequente em doentes tratados com dabrafenib-trametinib comparativamente ao placebo (26% vs. 3%, respetivamente). O tratamento com dabrafenib-trametinib esteve associado a uma maior frequência da necessidade de redução da dose devido a eventos adversos, quando comparado com placebo (38% vs. 3%, respetivamente), e de interrupção do tratamento devido a eventos adversos (66% vs. 15%, respetivamente).

Mortalidade relacionada com o medicamento

Foi reportado um evento adverso fatal (pneumonia) entre os doentes tratados com dabrafenib-trametinib.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram analisadas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

O estudo submetido não considerou como endpoint primário a sobrevivência global mediana, considerado um outcome crítico. Particularmente, à data de submissão da evidência, a taxa de sobrevivência ao 1 ano para o grupo tratado com a combinação dabrafenib-trametinib foi de 97%, aos 2 anos de 91% e aos 3 anos de 86%; enquanto no grupo tratado com placebo, foi de 94%, 83% e 77%, respectivamente, o que confere um HR 0.57 (IC 95%: 0.42-0.79; $p=0.0006$), valor que não alcança nesta fase o nível de significância pré-planeado.

A taxa de sobrevivência livre de doença/recidiva (endpoint primário do ensaio clínico submetido) foi significativamente superior com dabrafenib-trametinib face ao placebo, registando-se uma diminuição do risco

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

de recidiva de doença ou morte de 53% (HR de 0,47; intervalo de confiança [IC] 95%:0,39 – 0,58; $p < 0,001$) com a terapêutica face ao placebo.

A associação dabrafenib/trametinib esteve associada a maior taxa de eventos adversos, taxa de eventos adversos graves comparativamente ao grupo placebo. A necessidade de descontinuação permanente do tratamento devido a eventos adversos foi mais frequente em doentes tratados com dabrafenib-trametinib comparativamente ao placebo.

A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os outcomes, excepto para a sobrevivência global mediana e a qualidade de vida, para foi considerada baixa. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Esta classificação significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Considerou-se que no estudo submetido foram evidenciados ganhos em sobrevivência livre de doença que se expressam numa diminuição do risco de recidiva de doença ou morte de 53%, com um perfil de toxicidade em geral identificável e manejável.

9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se, assim, que a terapêutica com dabrafenib+trametinib demonstrou valor terapêutico acrescentado não quantificável no tratamento de doentes com diagnóstico de melanoma estágio III, totalmente excisado, com mutação V600E ou V600K, após resseção completa.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- A terapêutica com dabrafenib-trametinib associou-se a ganhos em sobrevivência livre de doença que se expressam numa diminuição do risco de recidiva de doença ou morte de 53% (HR de 0,47; intervalo de confiança [IC] 95%:0,39 – 0,58; $p < 0,001$) face ao placebo.
- Para o grupo tratado com a combinação dabrafenib-trametinib, a taxa de sobrevivência ao 1 ano foi de 97%, aos 2 anos de 91% e aos 3 anos de 86%; enquanto no grupo tratado com placebo, foi de 94%, 83% e 77%, respectivamente, o que confere um HR 0.57 (IC 95%: 0.42-0.79; $p=0.0006$).

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

- Esta terapêutica apresentou um perfil de toxicidade em geral identificável e manejável.

10. Avaliação económica

Foi realizada a avaliação económica do dabrafenib e trametinib, em associação, para o tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após resseção completa.

Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o dabrafenib e trametinib face ao comparador (ausência de tratamento), nomeadamente um modelo de sobrevivência fracionada constituído por 4 estádios de saúde: doença livre de recaída (SLR), doença progressiva subdividida 2 estádios, nomeadamente, recorrência loco-regional (LR) e recorrência distante (DR), e Morte.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do dabrafenib e trametinib, em associação, em comparação com o comparador (ausência de tratamento).

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Concluiu-se, assim, que a terapêutica com dabrafenib+trametinib demonstrou valor terapêutico acrescentado não quantificável no tratamento de doentes com diagnóstico de melanoma estágio III, totalmente excisado, com mutação V600E ou V600K, após resseção completa.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- A terapêutica com dabrafenib-trametinib associou-se a ganhos em sobrevivência livre de doença que se expressam numa diminuição do risco de recidiva de doença ou morte de 53% (HR de 0,47; intervalo de confiança [IC] 95%:0,39 – 0,58; $p < 0,001$) face ao placebo.
- Para o grupo tratado com a combinação dabrafenib-trametinib, a taxa de sobrevivência ao 1 ano foi de 97%, aos 2 anos de 91% e aos 3 anos de 86%; enquanto no grupo tratado com placebo, foi de 94%, 83% e 77%, respectivamente, o que confere um HR 0.57 (IC 95%: 0.42-0.79; $p = 0.0006$).
- Esta terapêutica apresentou um perfil de toxicidade em geral identificável e manejável.

Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametinib)

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

- 12.1. Relatório de avaliação farmacoterapêutica do Grupo de Avaliação da Evidência, INFARMED, I.P. Outubro de 2018
- 12.2. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823
- 12.3. Schadendorf, D. et al. Effect on health-related quality of life (HRQOL) of adjuvant treatment with dabrafenib plus trametinib in patients with resected stage III BRAFmutant melanoma. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9590)