Nota Técnica 355231

Data de conclusão: 28/05/2025 20:31:22

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 355231-A

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Via de administração: VO

Posologia: Trametinibe 2mg, contínuo. 1cp VO 1x dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, há disponibilidade de quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicadas em 2014 (6).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O dabrafenibe e trametinibe são medicamentos denominados de terapia-alvo porque agem diretamente na via de sinalização celular responsável pela neoplasia (9). Por esse motivo, são efetivos apenas em pacientes com mutação V600E no gene BRAF. A mutação no proto-oncogene B-raf altera a produção das proteínas quinase serina-treonina BRAF (9–11). As proteínas BRAF, quando ativas, agem fosforilando e, consequentemente, acionando proteínas quinase ativadas por mitógeno (MEK1 e MEK2). Ambas são responsáveis pela proliferação celular independente de fatores de crescimento característica das neoplasias malignas. 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.
Revisão sistemática de alta qualidade, publicada pelo grupo Cochrane em 2018, incluiu ensaios clínicos randomizados acerca de tratamentos sistêmicos para melanoma metastático irressecável (10). 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; IC95% de 0,59 a 0,82) e de sobrevida livre de progressão de doença (HR 0,56; IC95% de 0,44 a 0,71), sem elevar significativamente efeitos adversos (RR 1,01; IC95% de 0,85 a 1,20), quando comparada à quimioterapia com dacarbazina. 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 (1).
Inicialmente, foi evidenciada a segurança (11) e superioridade (12,13) do uso de dabrafenibe em monoterapia comparado à quimioterapia padrão com dacarbazina. Ensaio clínico randomizado (NCT 01227889), de fase III, aberto e multicêntrico randomizou (3:1) pacientes em dois grupos: 187 receberam dabrafenibe e 63 dacarbazina (13). Diagnosticados com melanoma em estágio avançado, todos os pacientes eram maiores de 18 anos, portadores de mutação BRAF V600E e apresentavam-se em bom estado geral, com suficiente reserva funcional. Os pacientes que utilizaram dabrafenibe tiveram tempo de sobrevida livre da progressão da doença superior aos demais pacientes (5,1 meses vs. 2,7 meses; HR 0,3, IC95% de 0,18 a 0,51; P<0,001). Efeitos adversos associados à medicação ocorreram predominantemente nos pacientes tratados com dabrafenibe (53% vs. 44%). Os efeitos adversos mais comumentemente relacionados ao uso de dabrafenibe foram rash cutâneo, febre, fadiga, artralgia e cefaleia; enquanto que pacientes expostos à dacarbazina exibiram náusea, vômitos, neutropenia, fadiga e astenia. Em seguida, percebeu-se que a maioria dos pacientes desenvolveu resistência ao tratamento em monoterapia com dabrafenibe, limitando o ganho de sobrevida livre de doença a cerca de 6 meses (13,14). Em acréscimo, o uso de inibidores da BRAF em monoterapia causou aumento paradoxal de atividade de outras vias de sinalização celular (13), o que foi associado ao desenvolvimento de neoplasias secundárias ao tratamento, como o carcinoma epitelial escamoso (15).
Paralelamente, verificou-se que o trametinibe em monoterapia aumenta a sobrevida global de pacientes, sem acionar paradoxalmente outras vias de sinalização. Em ensaio clínico randomizado (NCT 01245062), de fase III, incluiu-se (2:1) pacientes com boa reserva funcional,

diagnosticados com melanoma em estágio avançado com mutação V600E no gene BRAF, em dois grupos: 214 receberam trametinibe e 108, quimioterapia padrão (ou dacarbazine ou paclitaxel) (16). Constatou-se aumento da sobrevida livre da progressão da doença em pacientes que utilizaram trametinibe (4,8 meses vs. 1,5 meses; HR 0,54; IC95% de 0,32 a 0,92) comparado à quimioterapia padrão. Os principais efeitos adversos, no grupo do trametinibe, foram: rash cutâneo, diarréia, edema periférico, redução assintomática da fração de ejeção cardíaca e toxicidade ocular. Neoplasias epiteliais secundárias como consequência do tratamento não foram observadas.

Por fim, avaliou-se a combinação de dabrafenibe e trametinibe com a finalidade de atrasar o desenvolvimento de resistência ao tratamento e reduzir o risco de neoplasias secundárias. Ensaio clínico randomizado, de fase III, duplo cego comparou a combinação de dabrafenibe e trametinibe com o uso de dabrafenibe em monoterapia randomizando 423 (1:1) pacientes diagnosticados com melanoma metastático avançado e com boa reserva funcional (17). Pacientes que receberam a combinação apresentaram sobrevida global mais longa (25,1 meses vs. 18,7 meses; HR 0,71; IC95% de 0,55 a 0,92; P=0,017). A sobrevida livre da progressão da doença também foi superior em pacientes tratados com a combinação de dabrafenibe e trametinibe (11,0 meses vs. 8,8 meses; HR 0,67; IC95% de 0,53 a 0,84; P<0,001). A frequência de efeitos adversos foi similar entre os grupos (87% vs. 90%), bem como a proporção de intercorrências graves (33% vs. 32%).

Um estudo observacional, retrospectivo, comparou pacientes tratados com pembrolizumabe com aqueles tratados com dabrafenibe e trametinibe. Setenta e dois pacientes foram retrospectivamente avaliados. A sobrevida geral foi maior nos pacientes tratados com pembrolizumabe (razão de riscos 2.91, 95% CI: 1.55-5.46), e não houve diferença na sobrevida global ou na taxa de resposta ao tratamento entre os grupos. Cerca de 80% dos pacientes (75% no grupo pembrolizumabe e 84,4% no grupo dabrafenibe/trametinibe) apresentaram progressão de doença durante ambos os tratamentos (18).

Ressaltamos que não encontramos trabalhos avaliando a eficácia da combinação pleiteada em pacientes refratários a pembrolizumabe.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
MESILATO DE DABRAFENIBE	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	12	R$ 34.559,78	R$ 414.717,36
DIMETILSULFÓXIDO TRAMETINIBE	2 MG COM REV DECT FR PLAS OPC X 30	12	R$ 19.866,01	R$ 238.392,12
TOTAL:	R$ 653.109,48			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de

ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O dabrafenibe é produzido pela empresa Novartis Biociências S.A. sob o nome comercial Tafinlar® na forma farmacêutica de comprimidos de 75 mg. O trametinibe é produzido pela empresa Novartis Biociências S.A. sob o nome comercial Mekinist® na forma farmacêutica de comprimidos de 2 mg. Em consulta à tabela CMED em março de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.
Em dezembro de 2019, a CONITEC apresentou resultados de uma análise econômica conduzida para avaliar a custo-efetividade de imunoterapia e terapias-alvo, entre elas, dabrafenibe e trametinibe, como tratamento de primeira linha para o melanoma metastático não-cirúrgico (1). Cabe ressaltar que a avaliação do dabrafenibe/trametinibe e Vemurafenibe e Cobimetinibe foi feita apenas para aqueles pacientes portadores de mutação no gene BRAF. A perspectiva adotada foi a do SUS, considerando apenas custos diretos, com horizonte temporal de 10 anos. O desfecho de efetividade foi anos de vida ajustados por qualidade (QALY). Apesar da eficácia superior à dacarbazina, nenhuma das tecnologias, incluindo dabrafenibe e trametinibe, apresentaram razão incremental de custo-efetividade (ICER) menor que o limiar de três vezes o nosso PIB per capita. Ainda, os resultados da avaliação determinística mostraram como estratégias não dominadas a terapia padrão com dacarbazina, o ipilimumabe em monoterapia, o nivolumabe em monoterapia e a associação entre ipilimumabe e nivolumabe, enquanto as associações vemurafenibe + cobimetinibe e dabrafenibe + trametinibe sofreram dominância estendida. A curva de aceitabilidade comparando todas as alternativas mostrou a associação entre ipilimumabe e nivolumabe como a única estratégia capaz de ter mais de 50% das simulações custo-efetivas além da da dacarbazina.
Revisão sistemática, publicada em 2017, avaliou a custo-efetividade do uso de terapias-alvo no manejo de melanoma metastático no contexto do sistema de saúde Norueguês (19). Constatou-se que nenhuma das alternativas medicamentosas à quimioterapia padrão foi custo-efetiva. Outra revisão sistemática, publicada em 2020, buscou estudos de custo-efetividade acerca de opções medicamentosas para pacientes diagnosticados com melanoma avançado no contexto do sistema de saúde Irlandês (20). Foi identificado apenas um estudo avaliando a combinação dabrafenibe e trametinibe. Apesar de elevar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão de doença, a análise de custo-efetividade mostrou-se desfavorável.
Nessa linha, o Consórcio Escocês de Medicações (do inglês, Scottish Medicines Consortium) (21), a Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (22) e o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência do governo britânico (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence) (23) recomendaram a incorporação da combinação de dabrafenibe com trametinibe para tratamento de melanoma metastático com mutação no gene BRAF apenas mediante desconto confidencial apresentado pela empresa fornecedora.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado no caso em tela, considerando paciente refratário a pembrolizumabe.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação de dabrafenibe e trametinibe é eficaz quando comparada às alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com melanoma metastático avançado com mutação V600E no gene BRAF; no entanto, não encontramos ensaios clínicos comparando essa terapia com pembrolizumabe, terapia já utilizada pelo paciente, sem controle de doença.
Ainda, como principais justificativas para um parecer desfavorável, cabem considerações de custo e custo-efetividade. A análise econômica realizada pela CONITEC resultou em perfil de custo-efetividade desfavorável para a intervenção proposta, conclusão alinhada a avaliações de outras agências internacionais. Ainda, a análise conduzida indica que, mesmo em se aumentando o limiar de disposição a pagar, a associação de dabrafenibe e trametinibe teria baixa probabilidade de ser a alternativa mais custo-efetiva entre as consideradas. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:
1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. [Internet]. 2019 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf
2. Instituto Nacional de Câncer/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios
3. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
4. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. [Internet]. [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/
5. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. The oncologist. 2011;16(1):5.
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf

7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf
9. Jeffrey A Sosman, Michael B Atkins, Sonali Shah. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. UpToDate Waltham, MA: UpToDate [Internet]. 2023; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-advanced-cutaneous-melanoma
10. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(2).
11. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. The Lancet. 2012;379(9829):1893–901.
12. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). 2013;
13. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet. 2012;380(9839):358–65.
14. Rizos H, Menzies AM, Pupo GM, Carlino MS, Fung C, Hyman J, et al. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact. Clin Cancer Res. 2014;20(7):1965–77.
15. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Sucker A, Kamsukom N, Jones R, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. J Clin Oncol. 2012;30(3):316.
16. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012;367(2):107–14.
17. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet. 2015;386(9992):444–51.
18.Kim CG, Kim M, Hwang J, et al. First-line pembrolizumab versus dabrafenib/trametinib treatment for BRAF V600-mutant advanced melanoma. J Am Acad Dermatol. 2022;87(5):989-996. doi:10.1016/j.jaad.2022.07.057
19. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. BMJ Open. 2017;7(8):e014880.
20. Gorry C, McCullagh L, Barry M. Economic evaluation of systemic treatments for advanced melanoma: a systematic review. Value Health. 2020;23(1):52–60.
21. Scottish Medicines Consortium (SMC). Trametinib (Mekinist®) in combination with dabrafenib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation. [Internet]. 2016 [citado 1o de abril de 2020]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trametinib-mekinist-fullsubmission-116116/
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: dabrafenib/trametinib. [Internet]. [citado 30 de março de 2020].

Disponível em: https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-metastatic-melanoma-details
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma [Internet]. 2016 [citado 30 de março de 2020]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/resources/trametinib-in-combination-with-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602913532101

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente portador de melanoma cutâneo com metástases abdominais. Realizou exérese de lesão em dorso em 2023 e ressecção de lesões abdominais. Exame datado de maio de 2023 evidencia mutação V600E no gene BRAF (Evento 1, EXMMED13, Página 1). Tomografia de abdome de novembro de 2023 (Evento 1, EXMMED12) evidenciou 3 segmentos de espessamento parietal em intestino delgado suspeitos para comprometimento neoplásico. Conforme um dos laudos apresentados em processo (Evento 7, ATESTMED3, Página 1), o paciente foi submetido a imunoterapia em protocolo de pesquisa clínica com pembrolizumabe + encorafenibe/placebo + binimetinibe/placebo em julho de 2023, apresentando progressão de doença. Após quebra de cegamento, o médico assistente foi informado de que o paciente recebeu pembrolizumabe em monoterapia por 7 ciclos. Em seguida, conforme outro laudo médico (Evento 1, LAUDO17), paciente realizou quimioterapia paliativa no SUS (sem maiores especificações acerca deste tratamento) com progressão aos tratamentos realizados. Neste contexto, pleiteia dabrafenibe e trametinibe. A tutela antecipatória foi deferida em abril de 2024 (Evento 19, DESPADEC1), porém a medicação foi dispensada à parte autora somente em fevereiro de 2025 (Evento 175, PET1).
Os cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil e são caracterizados por se originarem dos melanócitos (células produtoras de melanina). Em 2018, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele ocorreram no Brasil, com aproximadamente 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (1). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (2). As lesões do melanoma podem aparecer em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta possibilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástases) (3). Em função desse potencial de disseminação à distância, ele é considerado o tipo mais agressivo de tumor de pele, com alta letalidade: entre homens, em 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em uma média de 16,01 anos de vida perdidos (4).
O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica que tem intenção curativa e oferece o melhor prognóstico para essa doença. Já o diagnóstico de doença avançada, quando esta se apresenta com metástases (estágio IV), está associado a um pior prognóstico e com mediana de sobrevida global de oito meses (4,5). De fato, apenas 10 a 25% destes pacientes estarão vivos em cinco anos (6).
A quimioterapia padrão para doença metastática, indicada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, dá-se mais comumente com dacarbazina e não altera a sobrevida global (6). Indica-se apenas com a finalidade de paliação de sintomas e aumento do tempo para recorrência. Atualmente, tanto o Grupo Brasileiro de Melanoma, quanto outros órgãos

internacionais especializados no tema não recomendam a quimioterapia com dacarbazina como tratamento de primeira linha, uma vez que existem novas alternativas terapêuticas mais eficazes, como imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor. Cabe ressaltar que as recomendações terapêuticas de sociedades e outros órgãos costumam avaliar as tecnologias de acordo com sua eficácia e segurança e nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações. Em diretriz internacional, o nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de tratamento sistêmico (7).

Tecnologia 355231-B

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MESILATO DE DABRAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: Dabrafenibe 75mg, contínuo. 2cp VO 12/12h.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, há disponibilidade de quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicadas em

2014 (6).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O dabrafenibe e trametinibe são medicamentos denominados de terapia-alvo porque agem diretamente na via de sinalização celular responsável pela neoplasia (9). Por esse motivo, são efetivos apenas em pacientes com mutação V600E no gene BRAF. A mutação no proto-oncogene B-raf altera a produção das proteínas quinase serina-treonina BRAF (9–11). As proteínas BRAF, quando ativas, agem fosforilando e, consequentemente, acionando proteínas quinase ativadas por mitógeno (MEK1 e MEK2). Ambas são responsáveis pela proliferação celular independente de fatores de crescimento característica das neoplasias malignas. 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.
Revisão sistemática de alta qualidade, publicada pelo grupo Cochrane em 2018, incluiu ensaios clínicos randomizados acerca de tratamentos sistêmicos para melanoma metastático

irressecável (10). 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; IC95% de 0,59 a 0,82) e de sobrevida livre de progressão de doença (HR 0,56; IC95% de 0,44 a 0,71), sem elevar significativamente efeitos adversos (RR 1,01; IC95% de 0,85 a 1,20), quando comparada à quimioterapia com dacarbazina. 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 (1).

Inicialmente, foi evidenciada a segurança (11) e superioridade (12,13) do uso de dabrafenibe em monoterapia comparado à quimioterapia padrão com dacarbazina. Ensaio clínico randomizado (NCT 01227889), de fase III, aberto e multicêntrico randomizou (3:1) pacientes em dois grupos: 187 receberam dabrafenibe e 63 dacarbazina (13). Diagnosticados com melanoma em estágio avançado, todos os pacientes eram maiores de 18 anos, portadores de mutação BRAF V600E e apresentavam-se em bom estado geral, com suficiente reserva funcional. Os pacientes que utilizaram dabrafenibe tiveram tempo de sobrevida livre da progressão da doença superior aos demais pacientes (5,1 meses vs. 2,7 meses; HR 0,3, IC95% de 0,18 a 0,51; P<0,001). Efeitos adversos associados à medicação ocorreram predominantemente nos pacientes tratados com dabrafenibe (53% vs. 44%). Os efeitos adversos mais comumentemente relacionados ao uso de dabrafenibe foram rash cutâneo, febre, fadiga, artralgia e cefaleia; enquanto que pacientes expostos à dacarbazina exibiram náusea, vômitos, neutropenia, fadiga e astenia. Em seguida, percebeu-se que a maioria dos pacientes desenvolveu resistência ao tratamento em monoterapia com dabrafenibe, limitando o ganho de sobrevida livre de doença a cerca de 6 meses (13,14). Em acréscimo, o uso de inibidores da BRAF em monoterapia causou aumento paradoxal de atividade de outras vias de sinalização celular (13), o que foi associado ao desenvolvimento de neoplasias secundárias ao tratamento, como o carcinoma epitelial escamoso (15).

Paralelamente, verificou-se que o trametinibe em monoterapia aumenta a sobrevida global de pacientes, sem acionar paradoxalmente outras vias de sinalização. Em ensaio clínico randomizado (NCT 01245062), de fase III, incluiu-se (2:1) pacientes com boa reserva funcional, diagnosticados com melanoma em estágio avançado com mutação V600E no gene BRAF, em dois grupos: 214 receberam trametinibe e 108, quimioterapia padrão (ou dacarbazine ou paclitaxel) (16). Constatou-se aumento da sobrevida livre da progressão da doença em pacientes que utilizaram trametinibe (4,8 meses vs. 1,5 meses; HR 0,54; IC95% de 0,32 a 0,92) comparado à quimioterapia padrão. Os principais efeitos adversos, no grupo do trametinibe, foram: rash cutâneo, diarréia, edema periférico, redução assintomática da fração de ejeção cardíaca e toxicidade ocular. Neoplasias epiteliais secundárias como consequência do tratamento não foram observadas.

Por fim, avaliou-se a combinação de dabrafenibe e trametinibe com a finalidade de atrasar o desenvolvimento de resistência ao tratamento e reduzir o risco de neoplasias secundárias. Ensaio clínico randomizado, de fase III, duplo cego comparou a combinação de dabrafenibe e trametinibe com o uso de dabrafenibe em monoterapia randomizando 423 (1:1) pacientes diagnosticados com melanoma metastático avançado e com boa reserva funcional (17). Pacientes que receberam a combinação apresentaram sobrevida global mais longa (25,1 meses vs. 18,7 meses; HR 0,71; IC95% de 0,55 a 0,92; P=0,017). A sobrevida livre da progressão da doença também foi superior em pacientes tratados com a combinação de dabrafenibe e trametinibe (11,0 meses vs. 8,8 meses; HR 0,67; IC95% de 0,53 a 0,84; P<0,001). A frequência de efeitos adversos foi similar entre os grupos (87% vs. 90%), bem como a proporção de intercorrências graves (33% vs. 32%).

Um estudo observacional, retrospectivo, comparou pacientes tratados com pembrolizumabe com aqueles tratados com dabrafenibe e trametinibe. Setenta e dois pacientes foram

retrospectivamente avaliados. A sobrevida geral foi maior nos pacientes tratados com pembrolizumabe (razão de riscos 2.91, 95% CI: 1.55-5.46), e não houve diferença na sobrevida global ou na taxa de resposta ao tratamento entre os grupos. Cerca de 80% dos pacientes (75% no grupo pembrolizumabe e 84,4% no grupo dabrafenibe/trametinibe) apresentaram progressão de doença durante ambos os tratamentos (18).
Ressaltamos que não encontramos trabalhos avaliando a eficácia da combinação pleiteada em pacientes refratários a pembrolizumabe.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
MESILATO DE DABRAFENIBE	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	12	R$ 34.559,78	R$ 414.717,36
DIMETILSULFÓXIDO TRAMETINIBE	2 MG COM REV DECT FR PLAS OPC X 30	12	R$ 19.866,01	R$ 238.392,12
TOTAL:	R$ 653.109,48			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O dabrafenibe é produzido pela empresa Novartis Biociências S.A. sob o nome comercial Tafinlar® na forma farmacêutica de comprimidos de 75 mg. O trametinibe é produzido pela empresa Novartis Biociências S.A. sob o nome comercial Mekinist® na forma farmacêutica de comprimidos de 2 mg. Em consulta à tabela CMED em março de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.
Em dezembro de 2019, a CONITEC apresentou resultados de uma análise econômica conduzida para avaliar a custo-efetividade de imunoterapia e terapias-alvo, entre elas, dabrafenibe e trametinibe, como tratamento de primeira linha para o melanoma metastático não-cirúrgico (1). Cabe ressaltar que a avaliação do dabrafenibe/trametinibe e Vemurafenibe e Cobimetinibe foi feita apenas para aqueles pacientes portadores de mutação no gene BRAF. A perspectiva adotada foi a do SUS, considerando apenas custos diretos, com horizonte temporal de 10 anos. O desfecho de efetividade foi anos de vida ajustados por qualidade (QALY). Apesar da eficácia superior à dacarbazina, nenhuma das tecnologias, incluindo dabrafenibe e trametinibe, apresentaram razão incremental de custo-efetividade (ICER) menor que o limiar de três vezes o nosso PIB per capita. Ainda, os resultados da avaliação determinística mostraram como estratégias não dominadas a terapia padrão com dacarbazina, o ipilimumabe em monoterapia, o nivolumabe em monoterapia e a associação entre ipilimumabe e nivolumabe, enquanto as associações vemurafenibe + cobimetinibe e dabrafenibe + trametinibe sofreram

dominância estendida. A curva de aceitabilidade comparando todas as alternativas mostrou a associação entre ipilimumabe e nivolumabe como a única estratégia capaz de ter mais de 50% das simulações custo-efetivas além da da dacarbazina.
Revisão sistemática, publicada em 2017, avaliou a custo-efetividade do uso de terapias-alvo no manejo de melanoma metastático no contexto do sistema de saúde Norueguês (19). Constatou-se que nenhuma das alternativas medicamentosas à quimioterapia padrão foi custo-efetiva. Outra revisão sistemática, publicada em 2020, buscou estudos de custo-efetividade acerca de opções medicamentosas para pacientes diagnosticados com melanoma avançado no contexto do sistema de saúde Irlandês (20). Foi identificado apenas um estudo avaliando a combinação dabrafenibe e trametinibe. Apesar de elevar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão de doença, a análise de custo-efetividade mostrou-se desfavorável.
Nessa linha, o Consórcio Escocês de Medicações (do inglês, Scottish Medicines Consortium) (21), a Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (22) e o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência do governo britânico (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence) (23) recomendaram a incorporação da combinação de dabrafenibe com trametinibe para tratamento de melanoma metastático com mutação no gene BRAF apenas mediante desconto confidencial apresentado pela empresa fornecedora.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado no caso em tela, considerando paciente refratário a pembrolizumabe.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a combinação de dabrafenibe e trametinibe é eficaz quando comparada às alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com melanoma metastático avançado com mutação V600E no gene BRAF; no entanto, não encontramos ensaios clínicos comparando essa terapia com pembrolizumabe, terapia já utilizada pelo paciente, sem controle de doença.
Ainda, como principais justificativas para um parecer desfavorável, cabem considerações de custo e custo-efetividade. A análise econômica realizada pela CONITEC resultou em perfil de custo-efetividade desfavorável para a intervenção proposta, conclusão alinhada a avaliações de outras agências internacionais. Ainda, a análise conduzida indica que, mesmo em se aumentando o limiar de disposição a pagar, a associação de dabrafenibe e trametinibe teria baixa probabilidade de ser a alternativa mais custo-efetiva entre as consideradas. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas

com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. [Internet]. 2019 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf
2. Instituto Nacional de Câncer/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios
3. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
4. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. [Internet]. [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/
5. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. The oncologist. 2011;16(1):5.
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf
9. Jeffrey A Sosman, Michael B Atkins, Sonali Shah. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. UpToDate Waltham, MA: UpToDate [Internet]. 2023; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-advanced-cutaneous-melanoma
10. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(2).
11. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. The Lancet. 2012;379(9829):1893–901.
12. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). 2013;
13. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled

trial. The Lancet. 2012;380(9839):358–65.
14. Rizos H, Menzies AM, Pupo GM, Carlino MS, Fung C, Hyman J, et al. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact. Clin Cancer Res. 2014;20(7):1965–77.
15. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Sucker A, Kamsukom N, Jones R, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. J Clin Oncol. 2012;30(3):316.
16. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012;367(2):107–14.
17. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet. 2015;386(9992):444–51.
18.Kim CG, Kim M, Hwang J, et al. First-line pembrolizumab versus dabrafenib/trametinib treatment for BRAF V600-mutant advanced melanoma. J Am Acad Dermatol. 2022;87(5):989-996. doi:10.1016/j.jaad.2022.07.057
19. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. BMJ Open. 2017;7(8):e014880.
20. Gorry C, McCullagh L, Barry M. Economic evaluation of systemic treatments for advanced melanoma: a systematic review. Value Health. 2020;23(1):52–60.
21. Scottish Medicines Consortium (SMC). Trametinib (Mekinist®) in combination with dabrafenib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation. [Internet]. 2016 [citado 1o de abril de 2020]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trametinib-mekinist-fullsubmission-116116/
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: dabrafenib/trametinib. [Internet]. [citado 30 de março de 2020]. Disponível em: https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-metastatic-melanoma-details
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma [Internet]. 2016 [citado 30 de março de 2020]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/resources/trametinib-in-combination-with-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602913532101

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Sim

Outras Informações: Trata-se de paciente portador de melanoma cutâneo com metástases abdominais. Realizou exérese de lesão em dorso em 2023 e ressecção de lesões abdominais. Exame datado de maio de 2023 evidencia mutação V600E no gene BRAF (Evento 1, EXMMED13, Página 1). Tomografia de abdome de novembro de 2023 (Evento 1, EXMMED12) evidenciou 3 segmentos de espessamento parietal em intestino delgado suspeitos para comprometimento neoplásico. Conforme um dos laudos apresentados em processo (Evento 7, ATESTMED3, Página 1), o paciente foi submetido a imunoterapia em protocolo de pesquisa clínica com pembrolizumabe + encorafenibe/placebo + binimetinibe/placebo em julho de 2023, apresentando progressão de doença. Após quebra de cegamento, o médico assistente foi informado de que o paciente recebeu pembrolizumabe em monoterapia por 7 ciclos. Em

seguida, conforme outro laudo médico (Evento 1, LAUDO17), paciente realizou quimioterapia paliativa no SUS (sem maiores especificações acerca deste tratamento) com progressão aos tratamentos realizados. Neste contexto, pleiteia dabrafenibe e trametinibe. A tutela antecipatória foi deferida em abril de 2024 (Evento 19, DESPADEC1), porém a medicação foi dispensada à parte autora somente em fevereiro de 2025 (Evento 175, PET1).

Os cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil e são caracterizados por se originarem dos melanócitos (células produtoras de melanina). Em 2018, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele ocorreram no Brasil, com aproximadamente 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (1). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (2). As lesões do melanoma podem aparecer em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta possibilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástases) (3). Em função desse potencial de disseminação à distância, ele é considerado o tipo mais agressivo de tumor de pele, com alta letalidade: entre homens, em 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em uma média de 16,01 anos de vida perdidos (4).

O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica que tem intenção curativa e oferece o melhor prognóstico para essa doença. Já o diagnóstico de doença avançada, quando esta se apresenta com metástases (estágio IV), está associado a um pior prognóstico e com mediana de sobrevida global de oito meses (4,5). De fato, apenas 10 a 25% destes pacientes estarão vivos em cinco anos (6).

A quimioterapia padrão para doença metastática, indicada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, dá-se mais comumente com dacarbazina e não altera a sobrevida global (6). Indica-se apenas com a finalidade de paliação de sintomas e aumento do tempo para recorrência. Atualmente, tanto o Grupo Brasileiro de Melanoma, quanto outros órgãos internacionais especializados no tema não recomendam a quimioterapia com dacarbazina como tratamento de primeira linha, uma vez que existem novas alternativas terapêuticas mais eficazes, como imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor. Cabe ressaltar que as recomendações terapêuticas de sociedades e outros órgãos costumam avaliar as tecnologias de acordo com sua eficácia e segurança e nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações. Em diretriz internacional, o nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de tratamento sistêmico (7).