Nota Técnica 443847

Data de conclusão: 11/12/2025 07:56:44

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 443847-A

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele (C43)

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: HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

Via de administração: VO

Posologia: Uso oral: 1. Cobimetinibe 20 mg - 63 cp/mês. Tomar 03 comprimidos, via oral, 1x/dia, por 21 dias, seguido de pausa de 7 dias (ciclos 28/28 dias).
2. Vemurafenibe 240 mg - 240 cp/mês. Tomar 04 comprimidos, via oral, 12/12 horas.
Não há tempo mínimo de uso da medicação indicada. Uso até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

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: HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

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

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O vemurafenibe é um inibidor seletivo da quinase oncogênica serina-treonina BRAF (9). A combinação deste com o cobimetinibe, um inibidor da proteína MEK (10), resulta em inibição da sinalização intracelular e diminuição da proliferação tumoral mais intensas do vemurafenibe em monoterapia, com consequente melhora na resposta terapêutica (1).
Os estudos que avaliam a eficácia e efetividade da associação de vemurafenibe e cobimetinibe limitam-se, muitas vezes, à comparação com estes mesmos produtos em monoterapia, tornando escassas as evidências que comparam a tecnologia pleiteada com a quimioterapia com dacarbazina, alternativa disponível na rede pública.
Em revisão sistemática com metanálise que compara um conjunto de sete novos tratamentos para o melanoma maligno de estágio IV irressecável com a dacarbazina, estimou-se Hazard Ratio para a sobrevida global em dois anos de 0,50 (IC95% de 0,26 a 0,96) e, para sobrevida livre de doença, no mesmo período, de 0,22 (IC95% de 0,11 a 0,48), a partir de evidência de nível moderado (11). Similarmente, uma segunda revisão sistemática com metanálise em rede, estimou um Hazard Ratio para a sobrevida global de 0,56 (IC95% de 0,41 a 0,77) (12). Assim, o benefício da redução do risco de morte por qualquer causa conferido pela tecnologia pleiteada é estimado em, aproximadamente, 50%, podendo chegar a 74%, no melhor cenário.
Quanto à segurança da tecnologia, enquanto uma revisão sistemática com metanálise em rede apresenta risco relativo de 1,1 (IC95% de 0,23 a 5,08) para eventos adversos graves, que requerem hospitalização, de graus 3 e 4 (12), uma segunda revisão, que aplica o mesmo método, aponta para um risco relativo de 1,49 (IC95% de 0,85 a 2,61) (13). É necessário considerar que este último estudo inclui uma gama maior de eventos em sua análise, incluindo aqueles de graus 3, 4 e 5. Os eventos adversos mais comuns foram náusea, rash cutâneo, dor de cabeça, dispneia e aumento de enzimas hepáticas.
Em relatório publicado pela CONITEC (1), que avalia o uso de imunoterapias e terapias-alvo no tratamento de condições como a discutida nesta nota, são apresentadas, de maneira sumarizada, as estimativas de sobrevida de diferentes ensaios clínicos que avaliam pacientes submetidos tanto ao tratamento com a associação de vemurafenibe com cobimetinibe quanto daqueles tratados com dacarbazina. Observa-se que esta última confere sobrevida de 36,4% a 42,1% em um ano, e de 17,8% em dois anos, sendo a sobrevida mediana dos pacientes com melanoma de estágio IV irressecável estimada em 11 meses. Já a terapia com vemurafenibe e cobimetinibe confere sobrevida global estimada em 74,5% no primeiro ano e 48,5% no segundo ano, mostrando que esta pode aumentar a sobrevida mediana dos pacientes em, aproximadamente, 2 vezes, uma vez que a sobrevida mediana destes pacientes foi de 24 meses. Salienta-se que a comparação entre estudos diferentes, com desenhos e populações diversas costuma ser frágil; entretanto, quando observado o conjunto de estudos que avaliam o uso da tecnologia pleiteada, a mediana de sobrevida global e sobrevida livre de doença apresenta pouca variabilidade.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
VEMURAFENIBE	240 MG COM REV52 CT BL AL AL X 56		R$ 8.714,78	R$ 453.168,56
COBIMETINIBE	20 MG COM REV13 CT BL AL PLAS TRANS X 63		R$ 18.144,84	R$ 235.882,92
TOTAL:	R$ 689.051,48			

* 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.
Em consulta à tabela CMED em dezembro de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, não recomenda o uso da combinação de vemurafenibe e cobimetinibe para o tratamento do melanoma irressecável ou metastático com mutação no gene BRAF, uma vez que a razão incremental de custo efetividade desse tratamento se mostrou superior a £ 100.000,00 por QALY (14).
A Revisão de Drogas Oncológicas Canadense (do inglês, Pan Canadian Oncology Drug Review - pCODR), pertencente à Agência Canadense de Drogas e Tecnologias e Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH), emitiu parecer acerca da utilização de vemurafenibe e cobimetinibe em pacientes diagnosticados com melanoma irressecável ou metastático com mutação no gene BRAF, mostrando-se favorável ao reembolso da terapia apenas se o custo do tratamento for reduzido. A conclusão é fundamentada em evidências que demonstram aumento da sobrevida global e aumento de sobrevida livre de doença com o uso dessa combinação, em relação ao uso do vemurafenibe em monoterapia (15).
O relatório que avalia o uso de imunoterapia e terapias-alvo no Brasil para o tratamento de melanoma metastático ou irressecável, publicado em versão preliminar pela CONITEC em dezembro de 2019, assim como aqueles das agências internacionais, reconhece a superioridade do tratamento do vemurafenib em associação com cobimetinibe, mas sustenta a recomendação de não incorporação das terapias no fato de que nenhuma delas se mostrou custo-efetiva. A razão incremental de custo-efetividade da tecnologia pleiteada comparada à dacarbazina foi de R$ 462.375,63, valor que representa quase cinco vezes o limiar de custo-efetividade, que é estimado em três vezes o valor do PIB per capita brasileiro (aproximadamente R$ 100.000,00). Ainda, o impacto orçamentário da sua incorporação foi estimado em, aproximadamente, R$ 1,5 bilhões em um horizonte temporal de cinco anos (1).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Provável aumento de sobrevida livre de progressão e aumento de sobrevida global em relação ao tratamento com dacarbazina.

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

Conclusão

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE COBIMETINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência demonstrando que a combinação de vemurafenibe e cobimetinibe é eficaz quando comparada às alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com melanoma metastático avançado.
Entretanto, 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. 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.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e presença de avaliação desfavorável pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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. Rissmann R, Hessel MHM, Cohen AF. Vemurafenib/dabrafenib and trametinib. Br J Clin Pharmacol. outubro de 2015;80(4):765–7.
10. Hatzivassiliou G, Haling JR, Chen H, Song K, Price S, Heald R, et al. Mechanism of MEK inhibition determines efficacy in mutant KRAS- versus BRAF-driven cancers. Nature. 12 de setembro de 2013;501(7466):232–6.
11. 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.
12. Zoratti MJ, Devji T, Levine O, Thabane L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. Cancer Treat Rev. 2019;
13. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(2).
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma [TA414] [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta414/resources/cobimetinib-in-combination-with-vemurafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-braf-v600-mutationpositive-melanoma-pdf-82604603225797
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Cobimetinib and Vemurafenib for the treatment of patients with unressectable or methastatic melanoma with BRAF V600 mutation (pCODR 10070) [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.cadth.ca/cotellic-metastatic-melanoma-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta histórico de melanoma maligno classificado pelo CID 10 C43.9. O diagnóstico inicial ocorreu em dezembro de 2021, após ressecção de lesão cutânea no ombro esquerdo, confirmada como melanoma maligno pelo exame anatomopatológico (Breslow 0,4mm). Em fevereiro de 2022, foi submetida à ampliação de margens, sem evidência de neoplasia residual naquele momento. Permaneceu sob acompanhamento oncológico até junho de 2023, quando houve progressão da doença, com surgimento de nova lesão cutânea no tórax, ressecada em julho de 2023. Em setembro de 2023, realizou nova ampliação de margens, novamente sem neoplasia residual (Evento 1,

INIC1, Página 2-5). Em novembro de 2024, exame PET-CT evidenciou múltiplos nódulos pulmonares de distribuição randômica, compatíveis com metástases, além de nódulo subcutâneo na região glútea lateral à esquerda, também confirmado como metástase (Evento 1, EXMMED13, Página 1-3). Em fevereiro de 2025, iniciou tratamento em protocolo de pesquisa no Hospital São Lucas da PUCRS (estudo Regeneron2011), recebendo combinações de fianlimabe + cemiplimabe/pembrolizumabe ou cemiplimabe + placebo, porém, em abril de 2025, exames demonstraram progressão da doença, com aumento de 40% do volume das lesões, caracterizando falha terapêutica com indicação de suspensão do tratamento (Evento 1, INIC1, Página 3). Desde o diagnóstico, utilizou apenas condutas e medicamentos disponibilizados pelo SUS, sem acesso a terapias alvo ou imunoterapias fora do protocolo de pesquisa. O exame molecular demonstrou mutação BRAF V600E (vento 1, INIC1, Página 4). Atualmente, apresenta metástases pulmonares e subcutâneas, confirmadas por exames de imagem e laudos médicos (Evento 1, INIC1, Página 3; Evento 1, EXMMED13, Página 1). Houve negativa administrativa do fornecimento dos medicamentos pelo Estado do Rio Grande do Sul, conforme certidão de indeferimento anexada ao processo (Evento 1, CERTNEG10, Página 1-2). Foi requerida e antecipação de tutela para o fornecimento imediato dos medicamentos indicados (vemurafenibe e cobimetinibe), prescritos como terapia de segunda linha (fase paliativa sistêmica), indicada em casos de melanoma metastático BRAF V600E positivo e irressecável, após falha das alternativas disponíveis no SUS (Evento 1, INIC1, Página 32).

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 443847-B

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma maligno da pele (C43)

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: VEMURAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: Uso oral: 1. Cobimetinibe 20 mg - 63 cp/mês. Tomar 03 comprimidos, via oral, 1x/dia, por 21 dias, seguido de pausa de 7 dias (ciclos 28/28 dias).
2. Vemurafenibe 240 mg - 240 cp/mês. Tomar 04 comprimidos, via oral, 12/12 horas.
Não há tempo mínimo de uso da medicação indicada. Uso até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

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: VEMURAFENIBE

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

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O vemurafenibe é um inibidor seletivo da quinase oncogênica serina-treonina BRAF (9). A combinação deste com o cobimetinibe, um inibidor da proteína MEK (10), resulta em inibição da sinalização intracelular e diminuição da proliferação tumoral mais intensas do vemurafenibe em monoterapia, com consequente melhora na resposta terapêutica (1).
Os estudos que avaliam a eficácia e efetividade da associação de vemurafenibe e cobimetinibe limitam-se, muitas vezes, à comparação com estes mesmos produtos em monoterapia, tornando escassas as evidências que comparam a tecnologia pleiteada com a quimioterapia com dacarbazina, alternativa disponível na rede pública.
Em revisão sistemática com metanálise que compara um conjunto de sete novos tratamentos para o melanoma maligno de estágio IV irressecável com a dacarbazina, estimou-se Hazard Ratio para a sobrevida global em dois anos de 0,50 (IC95% de 0,26 a 0,96) e, para sobrevida livre de doença, no mesmo período, de 0,22 (IC95% de 0,11 a 0,48), a partir de evidência de nível moderado (11). Similarmente, uma segunda revisão sistemática com metanálise em rede, estimou um Hazard Ratio para a sobrevida global de 0,56 (IC95% de 0,41 a 0,77) (12). Assim, o benefício da redução do risco de morte por qualquer causa conferido pela tecnologia pleiteada é estimado em, aproximadamente, 50%, podendo chegar a 74%, no melhor cenário.

Quanto à segurança da tecnologia, enquanto uma revisão sistemática com metanálise em rede apresenta risco relativo de 1,1 (IC95% de 0,23 a 5,08) para eventos adversos graves, que requerem hospitalização, de graus 3 e 4 (12), uma segunda revisão, que aplica o mesmo método, aponta para um risco relativo de 1,49 (IC95% de 0,85 a 2,61) (13). É necessário considerar que este último estudo inclui uma gama maior de eventos em sua análise, incluindo aqueles de graus 3, 4 e 5. Os eventos adversos mais comuns foram náusea, rash cutâneo, dor de cabeça, dispneia e aumento de enzimas hepáticas.
Em relatório publicado pela CONITEC (1), que avalia o uso de imunoterapias e terapias-alvo no tratamento de condições como a discutida nesta nota, são apresentadas, de maneira sumarizada, as estimativas de sobrevida de diferentes ensaios clínicos que avaliam pacientes submetidos tanto ao tratamento com a associação de vemurafenibe com cobimetinibe quanto daqueles tratados com dacarbazina. Observa-se que esta última confere sobrevida de 36,4% a 42,1% em um ano, e de 17,8% em dois anos, sendo a sobrevida mediana dos pacientes com melanoma de estágio IV irressecável estimada em 11 meses. Já a terapia com vemurafenibe e cobimetinibe confere sobrevida global estimada em 74,5% no primeiro ano e 48,5% no segundo ano, mostrando que esta pode aumentar a sobrevida mediana dos pacientes em, aproximadamente, 2 vezes, uma vez que a sobrevida mediana destes pacientes foi de 24 meses. Salienta-se que a comparação entre estudos diferentes, com desenhos e populações diversas costuma ser frágil; entretanto, quando observado o conjunto de estudos que avaliam o uso da tecnologia pleiteada, a mediana de sobrevida global e sobrevida livre de doença apresenta pouca variabilidade.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
VEMURAFENIBE	240 MG COM REV CT BL AL AL X 56	52	R$ 8.714,78	R$ 453.168,56
COBIMETINIBE	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63	13	R$ 18.144,84	R$ 235.882,92
TOTAL:	R$ 689.051,48			

* 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.

Em consulta à tabela CMED em dezembro de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, não recomenda o uso da combinação de vemurafenibe e cobimetinibe para o tratamento do melanoma irressecável ou

metastático com mutação no gene BRAF, uma vez que a razão incremental de custo efetividade desse tratamento se mostrou superior a £ 100.000,00 por QALY (14).
A Revisão de Drogas Oncológicas Canadense (do inglês, Pan Canadian Oncology Drug Review - pCODR), pertencente à Agência Canadense de Drogas e Tecnologias e Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH), emitiu parecer acerca da utilização de vemurafenibe e cobimetinibe em pacientes diagnosticados com melanoma irressecável ou metastático com mutação no gene BRAF, mostrando-se favorável ao reembolso da terapia apenas se o custo do tratamento for reduzido. A conclusão é fundamentada em evidências que demonstram aumento da sobrevida global e aumento de sobrevida livre de doença com o uso dessa combinação, em relação ao uso do vemurafenibe em monoterapia (15).
O relatório que avalia o uso de imunoterapia e terapias-alvo no Brasil para o tratamento de melanoma metastático ou irressecável, publicado em versão preliminar pela CONITEC em dezembro de 2019, assim como aqueles das agências internacionais, reconhece a superioridade do tratamento do vemurafenib em associação com cobimetinibe, mas sustenta a recomendação de não incorporação das terapias no fato de que nenhuma delas se mostrou custo-efetiva. A razão incremental de custo-efetividade da tecnologia pleiteada comparada à dacarbazina foi de R$ 462.375,63, valor que representa quase cinco vezes o limiar de custo-efetividade, que é estimado em três vezes o valor do PIB per capita brasileiro (aproximadamente R$ 100.000,00). Ainda, o impacto orçamentário da sua incorporação foi estimado em, aproximadamente, R$ 1,5 bilhões em um horizonte temporal de cinco anos (1).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Provável aumento de sobrevida livre de progressão e aumento de sobrevida global em relação ao tratamento com dacarbazina.

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

Conclusão

Tecnologia: VEMURAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência demonstrando que a combinação de vemurafenibe e cobimetinibe é eficaz quando comparada às alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com melanoma metastático avançado.
Entretanto, 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. 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.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e presença de avaliação desfavorável pela Comissão Nacional de

Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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. Rissmann R, Hessel MHM, Cohen AF. Vemurafenib/dabrafenib and trametinib. Br J Clin Pharmacol. outubro de 2015;80(4):765–7.
10. Hatzivassiliou G, Haling JR, Chen H, Song K, Price S, Heald R, et al. Mechanism of MEK inhibition determines efficacy in mutant KRAS- versus BRAF-driven cancers. Nature. 12 de setembro de 2013;501(7466):232–6.
11. 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.
12. Zoratti MJ, Devji T, Levine O, Thabane L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. Cancer Treat Rev. 2019;
13. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(2).
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma

[TA414] [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta414/resources/cobimetinib-in-combination-with-vemurafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-braf-v600-mutationpositive-melanoma-pdf-82604603225797
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Cobimetinib and Vemurafenib for the treatment of patients with unressectable or methastatic melanoma with BRAF V600 mutation (pCODR 10070) [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.cadth.ca/cotellic-metastatic-melanoma-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta histórico de melanoma maligno classificado pelo CID 10 C43.9. O diagnóstico inicial ocorreu em dezembro de 2021, após ressecção de lesão cutânea no ombro esquerdo, confirmada como melanoma maligno pelo exame anatomopatológico (Breslow 0,4mm). Em fevereiro de 2022, foi submetida à ampliação de margens, sem evidência de neoplasia residual naquele momento. Permaneceu sob acompanhamento oncológico até junho de 2023, quando houve progressão da doença, com surgimento de nova lesão cutânea no tórax, ressecada em julho de 2023. Em setembro de 2023, realizou nova ampliação de margens, novamente sem neoplasia residual (Evento 1, INIC1, Página 2-5). Em novembro de 2024, exame PET-CT evidenciou múltiplos nódulos pulmonares de distribuição randômica, compatíveis com metástases, além de nódulo subcutâneo na região glútea lateral à esquerda, também confirmado como metástase (Evento 1, EXMMED13, Página 1-3). Em fevereiro de 2025, iniciou tratamento em protocolo de pesquisa no Hospital São Lucas da PUCRS (estudo Regeneron2011), recebendo combinações de fianlimabe + cemiplimabe/pembrolizumabe ou cemiplimabe + placebo, porém, em abril de 2025, exames demonstraram progressão da doença, com aumento de 40% do volume das lesões, caracterizando falha terapêutica com indicação de suspensão do tratamento (Evento 1, INIC1, Página 3). Desde o diagnóstico, utilizou apenas condutas e medicamentos disponibilizados pelo SUS, sem acesso a terapias alvo ou imunoterapias fora do protocolo de pesquisa. O exame molecular demonstrou mutação BRAF V600E (vento 1, INIC1, Página 4). Atualmente, apresenta metástases pulmonares e subcutâneas, confirmadas por exames de imagem e laudos médicos (Evento 1, INIC1, Página 3; Evento 1, EXMMED13, Página 1). Houve negativa administrativa do fornecimento dos medicamentos pelo Estado do Rio Grande do Sul, conforme certidão de indeferimento anexada ao processo (Evento 1, CERTNEG10, Página 1-2). Foi requerida e antecipação de tutela para o fornecimento imediato dos medicamentos indicados (vemurafenibe e cobimetinibe), prescritos como terapia de segunda linha (fase paliativa sistêmica), indicada em casos de melanoma metastático BRAF V600E positivo e irressecável, após falha das alternativas disponíveis no SUS (Evento 1, INIC1, Página 32).
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).