

Nota Técnica 69549

Data de conclusão: 24/03/2022 14:39:27

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Maquiné/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 1ª Vara Federal de Capão da Canoa

Tecnologia 69549-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: MESILATO DE DABRAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: dabrafenibe 150 mg via oral de 12 em 12 horas associado a trametinibe 2 mg via oral de 12 em 12 horas.

Uso contínuo? Sim

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: 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: 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: Dabrafenibe e trametinibe são medicamentos denominados de terapia-alvo porque agem diretamente na via de sinalização celular responsável pela neoplasia [\(8\)](#). Por esse motivo, são efetivos apenas em pacientes com mutação de BRAF V600E. A mutação no proto-oncogene B-Raf altera a produção das proteínas quinase serina-treonina BRAF [\(8–10\)](#). As proteínas BRAF, quando ativas, agem fosforilando e, assim, acionando proteínas quinase ativadas por mitógeno (MEK1 e MEK2). Ambas são responsáveis pela proliferação celular independente de fatores de crescimento, característica de cânceres. 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 irresssecável [\(9\)](#). Dados de quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 1.784 pacientes, evidenciaram que a combinação de dabrafenibe com trametinibe promove aumento de sobrevida global (Hazard Ratio [HR] de 0,70; Intervalo de Confiança [IC] 95% 0,59 a 0,82) e de sobrevida livre de progressão de doença (HR 0,56; IC95% 0,44 a 0,71), sem elevar significativamente efeitos adversos (RR 1,01; IC95% 0,85 a 1,20), quando comparada à quimioterapia com dacarbazina. 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 [\(2\)](#).

Inicialmente, foi evidenciada a segurança [\(10\)](#) e superioridade [\(11,12\)](#) 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 [\(11\)](#). 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% 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 comumente 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 desenvolveram resistência ao tratamento em monoterapia com dabrafenibe, limitando o ganho de sobrevida livre de doença a cerca de 6 meses [\(11,13\)](#). Em acréscimo, o uso de inibidores da BRAF em monoterapia causou aumento paradoxal de atividade de outras vias de sinalização celular [\(14\)](#), 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, 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% 0,32 a 0,92) comparado à quimioterapia padrão. Os principais efeitos adversos, no grupo do trametinibe, foram rash cutâneo, diarreia, edema periférico, redução assintomática da fração de ejeção cardíaca e toxicidade ocular. Neoplasias epiteliais secundárias ao 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% 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% 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%).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão de doença, sem elevar significativamente os efeitos adversos, quando comparada à quimioterapia com dacarbazina.

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

Conclusão

Tecnologia: MESILATO DE DABRAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: 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 BRAF V600E, como o caso da parte autora. No entanto, cabe considerar que os pacientes incluídos em ensaios clínicos usualmente tem melhor performance status, e que para o cenário apresentado para o caso em tela não se esperaria igual eficácia / aumento de sobrevida.

Finalmente, 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.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;

2. 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. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf

3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [Internet]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>

4. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. [Internet]. 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. 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. Jeffrey A Sosman, Michael B Atkins, Sonali Shah. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020.

9. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(2).

10. 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.

11. Hauschild A, Grob J-J, 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.

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. 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.

14. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. Nature. 2010;464(7287):431–5.

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. [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.](#)

19. [Gorry C, McCullagh L, Barry M. Economic evaluation of systemic treatments for advanced melanoma: a systematic review. Value Health. 2020;23\(1\):52–60.](#)

20. [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 \[citado 07 de dezembro de 2020\]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trametinib-mekinist-fullsubmission-116116/>](#)

21. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation: dabrafenib/trametinib. \[Internet\]. \[citado 07 de dezembro de 2020\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-metastatic-melanoma-details>](#)

22. [National Institute for Health and Care Excellence \(NICE\). Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma \[Internet\]. 2016 \[citado 07 de dezembro de 2020\]. 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-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos juntados ao processo, trata-se de paciente com melanoma maligno de pele, diagnosticado em maio de 2021 já em estágio IV. A paciente é portadora de mutação do gene BRAF V600E e recebeu, inicialmente, tratamento com imunoterapia via protocolo de pesquisa, sendo excluída em novembro de 2021 por progressão da doença. Em 25 de novembro de 2021 há informação de que a paciente encontrava-se internada, com performance status ECOG 4, em cuidados paliativos exclusivos e sem condições de receber tratamento oncológico disponível no SUS (quimioterapia).

Inicialmente no processo foram pleiteados os medicamentos Nivolumabe e Pembrolizumabe, porém posteriormente o pleito foi modificado (Evento 23, LAUDO2, Página 1) para solicitação de OU dabrafenibe associado a trametinibe, OU vemurafenibe associado a cobimetinibe. Essa nota versará sobre a primeira opção.

Embora menos frequente, o melanoma maligno é a forma mais grave de câncer de pele (1). 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 (2). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (3). Em função do seu potencial de disseminação à distância (metástases), o melanoma 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. Pacientes diagnosticados com metástases à distância possuem prognóstico mais reservado com menor sobrevida (1). De fato, apenas entre 10 e 25% deles estarão vivos em cinco anos, sendo a sobrevida global média de oito meses (5,6). A quimioterapia padrão, 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 palição de sintomas e aumento do tempo para recorrência. Em diretriz internacional, uma das opções para tratamento é a imunoterapia (7).

Tecnologia 69549-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: VEMURAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: vemurafenibe 960 mg via oral de 12 em 12 horas associado a cobimetinibe 60 mg via oral uma vez ao dia, ambos por 3 semanas seguido de 1 semana de descanso, em ciclos sucessivos

Uso contínuo? Sim

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 (8-10).

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 irresssecável, incluindo aquele pleiteado pelo autor, à

dacarbazina, estimou-se Hazard Ratio para a sobrevida global em dois anos de 0,50 [IC95% 0,26 - 0,96] e, para sobrevida livre de doença, no mesmo período, de 0,22 [IC95% 0,11 - 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% 0,41 - 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% 0,23 - 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% 0,85 - 2,61] (13). É necessário considerar que esta última 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 (8), que avalia o uso de imunoterapias e terapias-alvo no tratamento de condições como aquela em tela, são apresentadas, de maneira sumarizada, as estimativas de sobrevida de diferentes ensaios clínicos que avaliam pacientes submetidos tanto ao tratamento associado 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 irressuscitável 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.

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 de 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, como o caso da parte autora. No entanto, cabe considerar que os pacientes incluídos em ensaios clínicos usualmente tem melhor performance status, e que para o cenário apresentado para o caso em tela não se esperaria igual eficácia / aumento de sobrevida.

Finalmente, 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.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)

2. [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. 2019. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\)](#)

3. [Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva \(INCA\). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. \[Internet\]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>](#)

4. [Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. \[Internet\]. 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. Disponível em: \[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapias_oncologia.pdf\]\(http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapias_oncologia.pdf\)](#)

7. [National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines®\): Cutaneous Melanoma \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf\)](#)

8. [Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Terapia-alvo \(vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe\) e imunoterapia \(ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe\) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. \[Internet\] COINTEC, 2019. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf\)](#)

9. [Produtos roche químicos e farmacêuticos S.A. Zelboraf. Bula do Profissional.\[citado em 28 de julho de 2020\]. Disponível em: <https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/z/zelboraf/Bula-Zelboraf-Profissional.pdf>.](#)

10. [Produtos roche químicos e farmacêuticos S.A. Cotellic. Bula do Profissional.\[citado em 28 de julho de 2020\]. Disponível em: \[https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/c/cotellic/Cotellic_Bula_Profissional.pdf\]\(https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/c/cotellic/Cotellic_Bula_Profissional.pdf\)](#)

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:e014880
12. Zoratti M J, Devjia T, Levinea O, Thabanea L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treatment Reviews* 2019; 74: 43–48.
13. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; Issue 2. Art. No.: CD011123
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]; [citado em 28 de julho de 2020]. Technology appraisal guidance No.: 414. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta414>
15. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Cobimetinib and Vemurafenib for the treatment of patients with unressectable or methastatic melanoma with BRAF V600 mutation (pCODR 10070) [Internet]; [citado em 28 de julho de 2020] Disponível em: <https://www.cadth.ca/cotellic-metastatic-melanoma-details>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos juntados ao processo, trata-se de paciente com melanoma maligno de pele, diagnosticado em maior de 2021 já em estágio IV. A paciente é portadora de mutação do gene BRAF V600E, e recebeu inicialmente tratamento com imunoterapia via protocolo de pesquisa, sendo excluída em novembro de 2021 por progressão da doença. Em 25 de novembro de 2021 há informação de que a paciente encontrava-se internada, com performance status ECOG 4, em cuidados paliativos exclusivos e sem condições de receber tratamento oncológico disponível no SUS (quimioterapia).

Inicialmente no processo foram pleiteados os medicamentos Nivolumabe e Pembrolizumabe, porém posteriormente o pleito foi modificado (Evento 23, LAUDO2, Página 1) para solicitação de OU dabrafenibe associado a trametinibe, OU vemurafenibe associado a cobimetinibe. Essa nota versará sobre a segunda opção (vemurafenibe associado a cobimetinibe).

Embora menos frequente, o melanoma maligno é a forma mais grave de câncer de pele (1). 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 (2). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (3). Em função do seu potencial de disseminação à distância (metástases), o melanoma 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. Pacientes diagnosticados com metástases à distância possuem prognóstico mais reservado com menor sobrevida (1). De fato, apenas entre 10 e 25% deles estarão vivos em cinco anos, sendo a sobrevida global média de oito meses (5,6). A quimioterapia padrão, 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 palição de sintomas e aumento do tempo para recorrência. Em diretriz internacional, uma das opções para tratamento é a imunoterapia (7).