

NOTA TÉCNICA Nº 2866/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5002295-54.2024.4.03.6113
- 1.3. Data da Solicitação: 24/04/2025
- 1.4. Data da Resposta: 03/06/2025

2. Requerido

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

- 3.1. Data de Nascimento/Idade: 12/01/1948 – 77 anos
- 3.2. Sexo: Masculino Feminino
- 3.3. Cidade/UF: São Joaquim da Barra/SP
- 3.4. Histórico da doença: Melanoma de dorso, lombar à esquerda, BRAF mutado – CID C43

4. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;

R: Ausência de documento anexo que comprove negativa.

(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;

R: Não há embasamento científico para uso da combinação dabrafenibe com trametinibe após uso de fármacos anti PD1.

(c) Comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;

R: O melanoma constitui câncer de pele e como todo câncer deve ser classificado quanto à disseminação local e a distância (metástase). A disseminação pode ocorrer para múltiplos sítios como: linfonodos, glândulas adrenais, pulmões, ossos, fígado, vesícula biliar e sistema nervoso central.

Uma das formas de se regular a divisão celular é a partir do sistema imune. Isto pode ser mediado pelo receptor de morte celular programada PD-1. Este receptor se liga aos ligantes PD-L1 e PD-L2 de modo a prevenir que o sistema imune rejeite a proliferação das células do melanoma. Neste contexto biológico, foram criados dois agentes chamados nivolumab e pembrolizumab, os quais são anticorpos monoclonais, isto é, proteínas que bloqueiam o receptor PD-1, permitindo o sistema imune detectar células mutantes do melanoma e frear sua progressão. A terapia para pacientes com doença metastática pode ser feita com imunoterapia baseada nos agentes anti PD-1 acima mencionados Nivolumab e Pembrolizumab (incorporados ao SUS), assim como Ipilimumab, um anti-CLTA-4; outras classes são de terapias alvo para BRAF quinase (Dabrafenib, Encorafenib, Vemurafenibe) ou inibidores MEK (Trametinib, Bimenitibe, Cobimetinibe).

Existem evidências com limitações sobre a superioridade de imunoterapia versus a combinação de medicamentos que agem em BRAF com inibidores MEK. Na ausência de ensaios clínicos randomizados que façam essa comparação, recorre-se a meta-análise em rede que é vulnerável do ponto de vista metodológico.

Em caso de realização de imunoterapia e adoção de terapia-alvo combinada em seguida, também não há embasamento em literatura, o que não permite caracterizar essa conduta farmacológica como imprescindível.

No caso de doença metastática, não se discute cura e sim se o paciente tem condição clínica de receber terapia específica que leve a aumento de sobrevida global e qualidade de vida agregada. Com essa linha de raciocínio, dentro das alternativas do SUS, pode-se considerar imunoterapia seguida de quimioterápicos e terapia hormonal. Existe dúvida na literatura quanto a realizar um segundo esquema de tratamento quimioterápico, uma vez que a doença metastática possui um prognóstico reservado com sobrevida global curta. Deve-se destacar que o estudo que comparou Dabrafenibe + Trametinibe versus uso isolado de Dabrafenibe chamado Combi-D tinha como desfecho primário sobrevida livre de progressão de doença.

(d) Imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;

R: Paciente do sexo masculino, 77 anos de idade, possui melanoma já submetido às seguintes terapias:

- exérese cirúrgica;
- ampliação cirúrgica;
- linfadenectomia;
- radioterapia;
- pembrolizumabe: interrompido por encefalite secundária à imunoterapia;
- craniotomia para exérese de metástase;



TRIBUNAL DE JUSTIÇA DE SÃO PAULO
■ SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS
SGP 5 – Diretoria da Saúde

Solicitado dabrafenibe e trametinibe.

Não há embasamento em literatura que permita caracterizar essa conduta farmacológica como imprescindível.



5. Descrição da Tecnologia

5.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTOS**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
DABRAFENIBE 150MG (TAFINLAR)	MESILATO DE DABRAFENIBE	1006811350023	NÃO	TRATAMENTO CIRÚRGICO (EXCISÃO COM MARGENS AMPLIADAS, INVESTIGAÇÃO DE LINFONODO SENTINELA, ESVAZIAMENTO LINFÁTICO E RESSECÇÃO DE METÁSTASES À DISTÂNCIA), TRATAMENTO ADJUVANTE, TERAPIA SISTÊMICA E RADIOTERAPIA.	NÃO
TRAMETINIBE 2MG (MEKINIST)	DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIBE	1006811270011	NÃO		NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
DABRAFENIBE	TAFINLAR	NOVARTIS BIOCIENCIAS S. A	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	R\$ 19.129,52	150 MG 02X/DIA	R\$ 363.460,88
TRAMETINIBE	MEKINIST	NOVARTIS BIOCIENCIAS S. A	2 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R\$ 16.494,35	2 MG 01X/DIA	R\$ 197.932,20
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 561.393,08		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência maio/2025.

5.3. Recomendações da CONITEC: A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) e a empresa Bristol-Meyers Squibb Farmacêutica Ltda (nivolumabe) solicitaram à Conitec a incorporação de terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. A Conitec, durante a 88ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de julho de 2020, recomendou, por unanimidade, a incorporação no SUS da classe anti-PD1 (nivolumade ou pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, conforme o modelo da assistência oncológica no SUS.

6. Discussão e Conclusão

6.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O melanoma é um tumor maligno da pele oriundo das células responsáveis pela pigmentação (melanócitos). É o câncer cutâneo de pior prognóstico, pois pode evoluir com metástases à distância e assim levar o paciente ao óbito. Manifesta-se principalmente por meio de manchas e pintas escurecidas na pele, que podem ou não se ulcerar. Se não tratado, o melanoma acaba invadindo estruturas mais profundas da pele e posteriormente acaba se espalhando, inicialmente para os linfonodos, depois para os órgãos internos (metástases).

O melanoma, como todo câncer, deve ser classificado quanto à disseminação local e a distância (metástase). A disseminação pode ocorrer para múltiplos sítios como: linfonodos, glândulas adrenais, pulmões, ossos, fígado, vesícula biliar e sistema nervoso central.

Uma das formas de se regular a divisão celular é a partir do sistema imune. Isto pode ser mediado pelo receptor de morte celular programada PD-1. Este receptor se liga aos ligantes PD-L1 e PD-L2 de modo a prevenir que o sistema imune rejeite a proliferação das células do melanoma. Neste contexto biológico, foram criados dois agentes chamados nivolumab e pembrolizumab, os quais são anticorpos monoclonais, isto é, proteínas que bloqueiam o receptor PD-1, permitindo o sistema imune detectar células mutantes do melanoma e frear sua progressão. A terapia para pacientes com doença metastática pode ser feita com imunoterapia baseada nos agentes anti PD-1 acima mencionados Nivolumab e Pembrolizumab (incorporados ao SUS), assim como Ipilimumab, um anti-CLTA-4; outras classes são de terapias alvo para BRAF quinase (Dabrafenib, Encorafenib, Vemurafenibe) ou inibidores MEK (Trametinib, Bimenitibe, Cobimetinibe).

Existem evidências com limitações sobre a superioridade de imunoterapia versus a combinação de medicamentos que agem em BRAF com inibidores MEK. Na ausência de ensaios clínicos randomizados que façam essa comparação, recorre-se a meta-análise em rede que é vulnerável do ponto de vista metodológico.

Em caso de realização de imunoterapia e adoção de terapia-alvo combinada em seguida, também não há embasamento em literatura, o que não permite caracterizar essa conduta farmacológica como imprescindível.

No caso de doença metastática, não se discute cura e sim se o paciente tem condição clínica de receber terapia específica que leve a aumento de sobrevida global e qualidade de vida agregada. Com essa linha de raciocínio, dentro das alternativas do SUS, pode-se considerar imunoterapia seguida de quimioterápicos e terapia hormonal. Existe dúvida na literatura quanto a realizar um segundo esquema de tratamento quimioterápico, uma vez que a doença metastática possui um prognóstico reservado com sobrevida global curta. Deve-se destacar que o estudo que comparou Dabrafenibe + Trametinibe versus uso

isolado de Dabrafenibe chamado Combi-D tinha como desfecho primário sobrevida livre de progressão de doença.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ganho em sobrevida e qualidade de vida.

6.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

Não há respaldo científico de ganho de sobrevida global ou de qualidade de vida com associação dabrafenibe e trametinibe conforme exposto no texto acima. Além disso, a publicação do ensaio DREAMSeq estudou a ordem imunoterapia seguida de associação de terapias alvo, versus a ordem contrária. Não há respaldo para utilização dessa associação após Pembrolizumabe conforme argumentado acima.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

6.5. Referências bibliográficas:

1. Relatório de recomendação - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático – Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS – número 541 – julho 2020
2. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399551.
3. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Lichinitser M, Levchenko E, Wolter P, Hauschild A, Long GV, Nathan P, Ribas A, Flaherty K, Sun P, Legos JJ, McDowell DO, Mookerjee B, Schadendorf D, Robert C. Comparison of

dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1389-98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00087-X. PMID: 26433819.

4. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JBAG, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Mohr P, Probstach V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, Davies MA, Lane SR, Legos JJ, Mookerjee B, Grob JJ. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(7):1631-1639. doi: 10.1093/annonc/mdx176. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1848. PMID: 28475671; PMCID: PMC5834102.
5. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalá M, Haanen JBAG, Lebbe C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, Flaherty KT, Burgess P, Tan M, Gasal E, Voi M, Schadendorf D, Long GV. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):626-636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166680.
6. Pasquali S, Chiarion-Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for metastatic melanoma: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017 Mar;54:34-42. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.006. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28189914.
7. Garzón-Orjuela N, Prieto-Pinto L, Lasalvia P, Herrera D, Castrillón J, González-Bravo D, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Efficacy and safety of dabrafenib-trametinib in the treatment of unresectable advanced/metastatic melanoma with BRAF-V600 mutation: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2020 Mar;33(2):e13145. doi: 10.1111/dth.13145. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31664762.
8. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, Moon HH, Davar D, O'Rourke M, Stephenson JJ, Curti BD, Urba WJ, Brel JM, Funchain P, Kendra KL, Ikeguchi AP, Jaslowski A, Bane CL, Taylor MA, Bajaj M, Conry RM, Ellis RJ, Logan TF, Laudi N, Sosman JA, Crockett DG, Pecora AL, Okazaki IJ, Reganti S, Chandra S, Guild S, Chen HX, Streicher HZ, Wolchok JD, Ribas A, Kirkwood JM. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):186-197. doi: 10.1200/JCO.22.01763. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36166727; PMCID: PMC9839305.

6.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o

recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP