

# Análise de custo por evento evitado (COPE) da associação de cobimetinibe e vemurafenibe e outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAF V600

*Cost of preventing an event (COPE) comparison between the association of cobimetinib and vemurafenib among other treatment options for metastatic melanoma with BRAF V600 Mutation*

Paulo Vitor dos Santos Souza<sup>1</sup>, Jamilson Eduardo Bellan<sup>1</sup>, Marcia Regina Dias Alves<sup>1</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v10.n1.p22-8

## Palavras-chave:

cobimetinibe, vemurafenibe, melanoma, custo por evento evitado

## Keywords:

cobimetinib, vemurafenib, melanoma, cost of preventing an event

## RESUMO

**Objetivo:** O melanoma maligno é o tipo de neoplasia de pele com pior prognóstico devido ao seu elevado potencial de gerar metástases e a sua letalidade. Algumas diretrizes internacionais recomendam a combinação de inibidores da via das proteínas quinases BRAF e MEK para o tratamento de melanoma metastático ou irresssecável com mutação positiva BRAF V600 em primeira linha. Um estudo demonstrou que, em termos de sobrevida livre de progressão (SLP), a associação de cobimetinibe + vemurafenibe foi a opção terapêutica que proporcionou menor valor de número necessário para tratar (NNT) para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAF V600 em primeira linha. O objetivo desta análise foi de avaliar o custo por evento evitado (COPE) de cobimetinibe em associação com vemurafenibe no tratamento do melanoma irresssecável ou metastático, positivos para mutações BRAF V600. **Métodos:** A análise econômica adotou a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. Os comparadores avaliados foram vemurafenibe monoterapia, dabrafenibe + trametinibe, nivolumabe e ipilimumabe. O COPE foi obtido pelo produto do NNT, baseado na SLP em 12 meses, reportado por Ho *et al.* e do custo de tratamento considerando custos de aquisição dos medicamentos e manejo de eventos adversos. **Resultados:** A maior eficiência da associação de cobimetinibe e vemurafenibe foi capaz de proporcionar o menor COPE (R\$ 1.204.229) entre todos os comparadores da análise, demonstrando que, com um menor número de pacientes tratados, se observa um caso de sucesso com a terapia combinada, mesmo que esta apresente um custo anual de tratamento superior (R\$ 626.477). **Conclusão:** A associação de cobimetinibe e vemurafenibe foi a mais eficiente em termos de NNT e COPE no melanoma metastático não tratado previamente.

## ABSTRACT

**Objective:** Melanoma is a type of skin cancer with poor prognosis due to its high potential for metastasis and lethality. Some international guidelines recommend the combination of BRAF and MEK protein kinase pathway inhibitors for the first line treatment of metastatic or unresectable melanoma with BRAF V600 positive mutation. One study demonstrated that in terms of PFS, the combination of cobimetinib + vemurafenib was the first line therapeutic option that provided the lowest

Recebido em: 12/03/2018. Aprovado para publicação em: 14/04/2018

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: F. Hoffmann-La Roche Ltd e SENSE Company.

Financiamento: O estudo foi financiado pela F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Autor correspondente: Marcia Regina Dias Alves. Av. Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré, São Paulo, SP. CEP: 05321-900.

E-mail: marcia.alves@roche.com

number needed to treat (NNT) for BRAF V600 mutated metastatic melanoma. The objective of this analysis was to evaluate the cost of preventing and event (COPE) of cobimetinib in combination with vemurafenib in the treatment of unresectable or metastatic melanoma, positive for BRAF V600 mutations. **Methods:** The economic analysis adopted the perspective of the Brazilian Supplementary Health System. The comparators evaluated were vemurafenib monotherapy, dabrafenib + trametinib, nivolumabe and ipilimumab. COPE was obtained from the NNT product, based on 12-month progression-free survival (PFS), reported by Ho *et al.*, and the cost of treatment considering medication acquisition costs and adverse event management. **Results:** The greater efficiency of the combination of cobimetinib and vemurafenib was able to provide the lowest COPE (R\$ 1,204,229) among all comparators of the analysis, demonstrating that with a lower number of treated patients a case of success was observed with the combination therapy, even if it presents a higher annual cost of treatment (R\$ 626,477). **Conclusion:** The combination of cobimetinib and vemurafenib was the most efficient in terms of NNT and COPE for previously untreated metastatic melanoma.

## Introdução

O melanoma maligno, ou simplesmente melanoma, é o tipo de neoplasia de pele com pior prognóstico, cuja formação ocorre a partir da transformação maligna dos melanócitos – células produtoras de melanina (Ministério da Saúde, 2013). Essa neoplasia representa 3% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide (Ministério da Saúde, 2015). Entretanto, apesar de ter incidência relativamente baixa, assume grande importância devido ao seu elevado potencial de gerar metástases e à sua letalidade (Ministério da Saúde, 2013; Garbe *et al.*, 2010).

No Brasil, o número estimado de novos casos de câncer de pele melanoma para o ano de 2018 é de 2.920 entre homens e de 3.340 entre mulheres, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (Inca), sendo a região Sul a que apresenta maior incidência do câncer (Ministério da Saúde, 2017). Já o número de mortes em 2013 foi de 1.547, sendo 903 do sexo masculino e 644 do sexo feminino, segundo registros do Inca baseados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (Inca, 2017).

O principal fator prognóstico do melanoma é o estadiamento, que depende da profundidade de invasão da lesão primária, da espessura do tumor, da existência de comprometimento linfonodal e de metástases a distância. A taxa relativa de sobrevida em cinco anos varia de acordo com o estadiamento no momento do diagnóstico, sendo maior que 90% quando diagnosticado em estágio clínico inicial e caindo para menos do que 16% quando diagnosticado já em estágio IV (melanoma metastático). Nesse caso, a sobrevida global (SG) mediana é de cerca de seis meses (Slingluff *et al.*, 2008; Thompson *et al.*, 2005).

As mutações no oncogene BRAF são as mais comumente encontradas no melanoma maligno, ocorrendo em aproximadamente 50% dos casos (Hall & Kudchadkar, 2014; Brown & Long, 2014). Tais mutações são um dos gatilhos para ativação contínua da via de sinalização de proliferação e sobrevivência celular das células tumorais no melanoma. Por isso, moléculas que inibem BRAF são opções terapêuticas para pacientes

com metástases a distância (Long *et al.*, 2011; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2014).

Entre os pacientes com melanoma metastático, a quimioterapia com dacarbazina não tem se mostrado efetiva no aumento da SG, além de apresentar baixa taxa de resposta (15% a 25%) e tempo mediano de duração da resposta que varia entre cinco e seis meses (Blue Cross and Blue Shield Association, 2015; Ministério da Saúde, 2013).

O tratamento com inibidores de BRAF, como vemurafenibe e dabrafenibe, mostrou redução significativa no crescimento do tumor e aumento na sobrevida do paciente (Blue Cross and Blue Shield Association, 2015). O vemurafenibe é um inibidor competitivo do oncogene BRAF, que, por meio da inibição da quinase serina/treonina BRAF, acaba por inibir a proliferação celular em células tumorais que possuem gene BRAF com mutações V600 (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2014). O vemurafenibe é administrado por via oral e em pacientes portadores da mutação BRAF V600E demonstrou resultados positivos em termos de SG e sobrevida livre de progressão (SLP) (McArthur *et al.*, 2014). São eventos adversos (EAs) comuns da terapia com vemurafenibe o carcinoma secundário cutâneo de células escamosas e o queratoacantoma, os quais ocorrem em cerca de 14% a 26% dos pacientes tratados com inibidores BRAF, geralmente nos primeiros dois a três meses de terapia (Larkin *et al.*, 2014).

No entanto, vários mecanismos de resistência adquirida resultam em perda de eficácia de inibidores de BRAF e, eventualmente, de progressão de doença (Holderfield *et al.*, 2014; Lito *et al.*, 2013). A maioria dessas vias de resistência leva à reativação da via MAPK por meio da ativação do MEK (Shi *et al.*, 2014). Isso suporta a hipótese de que a adição de um inibidor de MEK, como cobimetinibe ou trametinibe, ao inibidor de BRAF poderia abordar muitos dos principais mecanismos de resistência.

O cobimetinibe é um inibidor alostérico altamente seletivo, disponível por via oral, que bloqueia a MEK1/2. A associação de cobimetinibe e vemurafenibe demonstrou resultados positivos *versus* vemurafenibe para pacientes com mutação BRAF V600, resultando numa SG de 22,3 *versus* 17,4 meses (HR

0,70, IC 95% 0,55-0,90;  $p = 0,005$ ) e SLP de 12,3 *versus* 7,2 meses (HR 0,58, IC 95% 0,46-0,72;  $p < 0,0001$ ) (Ascierto *et al.*, 2016).

Por esse motivo, as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomendam a combinação de inibidores BRAF e MEK para o tratamento de melanoma metastático ou irresssecável com mutação positiva BRAF V600 em primeira linha (Dummer *et al.*, 2015; NCCN, 2016). Adicionalmente, evidências obtidas a partir de modelos animais sugerem que o tratamento combinado com os dois inibidores (MEK e BRAF) pode atenuar o desenvolvimento dos carcinomas cutâneos escamocelulares e queratoacantomas por meio do bloqueio paradoxal da ativação da via MAP-quinase induzida por inibidores BRAF (Ribas *et al.*, 2014).

Ho *et al.* (2017) demonstram que, em termos de SLP, a associação de cobimetinibe + vemurafenibe proporcionou menor valor de número necessário para tratar (NNT) em relação às outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAF V600 em primeira linha. Por meio do NNT, é possível estimar o número de pacientes necessários a serem tratados para a obtenção de um caso de sucesso em relação ao desfecho avaliado.

O objetivo desta análise foi de avaliar o custo por evento evitado (COPE) de cobimetinibe, um inibidor de MEK, em associação com vemurafenibe, inibidor de BRAF, no tratamento do melanoma irresssecável ou metastático, positivos para mutações BRAF V600.

## Métodos

Para esta análise, adotou-se a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro (SSS). A população-alvo analisada foi de pacientes adultos (maiores de 18 anos de idade) com diagnóstico confirmado de melanoma irresssecável ou metastático, positivos para mutação BRAF V600, que não receberam terapia sistemática prévia para a doença.

Os comparadores avaliados foram todas as terapias biológicas disponíveis no Brasil, com indicação em bula para o tratamento de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático, positivos para mutações BRAF V600: vemurafenibe, dabrafenibe, trametinibe, nivolumabe e ipilimumabe. A comparação se deu por meio da análise do COPE, ou seja, o produto do NNT e do custo de tratamento (Equação 1) baseado no NNT reportado por Ho *et al.* (2017) (Tabela 1).

**COPE** = custo de tratamento em um período determinado \* NNT

**Equação 1.** Cálculo do custo por evento evitado (COPE)

### Eventos adversos

Os EAs de grau maior ou igual a 3, com incidência superior a 1%\* dos estudos avaliados, foram incluídos no modelo (Tabela 2). Para os eventos que não foram reportados ou cuja por-

**Tabela 1.** Resultados de NNT calculados a partir da SLP de cada comparador (Ho *et al.*, 2017)

	NNT
<b>Cobimetinibe + vemurafenibe</b>	1,92
<b>Vemurafenibe</b>	3,33
<b>Trametinibe + dabrafenibe</b>	2,04
<b>Dabrafenibe</b>	4,67
<b>Nivolumabe</b>	4,39
<b>Ipilimumabe</b>	7,84

NNT: número necessário a tratar; SLP: sobrevida livre de progressão.

centagem de ocorrência fosse menor que 1%, a incidência foi considerada como zero.

N.A. – Dados não disponíveis no estudo, que apenas relatou EAs que ocorreram em 10% ou mais dos pacientes.

O custo de tratamento consistiu na soma de custo de aquisição dos medicamentos – que considerou a quantidade utilizada baseada na posologia de cada medicamento e o custo unitário das intervenções – e custo de manejo de EAs. O peso adotado para um paciente foi de aproximadamente 67 kg, conforme a média populacional brasileira, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2015).

Para o custo unitário dos medicamentos, utilizaram-se os preços publicados na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED – PF 18%) com a atualização de abril de 2018 (Ministério da Saúde, 2018). A Tabela 3 apresenta os custos por apresentação e por unidade de cada um dos medicamentos incluídos na análise.

Quanto à duração de tratamento, a recomendação de acordo com as bulas dos produtos é o tratamento até a progressão da doença ou até que não se verifiquem benefícios clínicos, com exceção do ipilimumabe, que apresenta um total de quatro doses de administração (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2014; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2016; Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda., 2016; Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda., 2016a). Como a análise considerou um horizonte de tempo de 12 meses, os custos de tratamento foram calculados baseados em um ano de terapia. E no caso do ipilimumabe, a dosagem total de tratamento considerada foi de apenas quatro doses aplicadas, assim como mencionado anteriormente e preconizado em sua bula (Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda., 2016a).

Os custos relacionados ao tratamento dos EAs foram obtidos por meio de microcusteio, com padrões de tratamento determinados por meio da opinião de especialistas, e custeados com base na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM 5ª edição) (Associação Médica Brasileira, 2015). A 0% apresenta os custos totais por evento considerado no modelo.

**Tabela 2.** Incidência de eventos adversos

	Cobimetinibe + vemurafenibe	Vemurafenibe	Trametinibe + dabrafenibe	Dabrafenibe	Nivolumabe	Ipilimumabe
<b>Rash</b>	17%	16%	1%	0%	0%	2%
<b>Artralgia</b>	3%	5%	1%	0%	0%	0%
<b>Diarreia</b>	7%	1%	1%	0%	2%	6%
<b>Colite</b>	0%	0%	N.D	0%	0%	9%
<b>Fadiga</b>	5%	3%	0%	0%	0%	0%
<b>Hiperkeratose</b>	0%	3%	0%	1%	0%	0%
<b>Náusea</b>	1%	1%	< 1%	0%	0%	0%
<b>Pirexia</b>	1%	0%	4%	3%	0%	0%
<b>Reação de fotossensibilidade</b>	3%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Aumento de ALA</b>	11%	6%	3%	0%	1%	2%
<b>Vômito</b>	2%	1%	1%	0%	1%	0%
<b>Aumento de ASP</b>	9%	2%	1%	0%	0%	0%
<b>Retinopatia</b>	3%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Aumento de creatina fosfoquinase sanguínea</b>	12%	0%	N.D	0%	0%	0%
<b>Carcinoma celular escamosa cutânea</b>	4%	13%	1%	4%	0%	0%
<b>Queratoacantoma</b>	1%	9%	0%	0%	0%	0%

Os dados foram baseados nos estudos de Ascierto *et al.* (2016), Robert *et al.* (2015), Hauschild *et al.* (2012) e Larkin *et al.* (2015).

\* O estudo Robert *et al.* de trametinibe + dabrafenibe reportou apenas EAs que ocorreram em 10% ou mais dos pacientes.

**Tabela 3.** Custos unitários: medicamentos

Medicamento	Apresentação	Posologia	Custo da apresentação	Custo unitário (por mg ou por comprimido/cápsula)
<b>Ipilimumabe</b>	50 mg por FA x 10 mL	3 mg/kg 1 vez a cada 3 semanas	R\$ 17.021,26	R\$ 340,43
<b>Ipilimumabe</b>	200 mg por FA x 40 mL	3 mg/kg 1 vez a cada 3 semanas	R\$ 68.085,11	R\$ 340,43
<b>Nivolumabe</b>	100 mg por FA x 10 mL	3 mg/kg 1 vez a cada 2 semanas	R\$ 8.059,46	R\$ 80,59
<b>Nivolumabe</b>	40 mg por FA x 4 mL	3 mg/kg 1 vez a cada 2 semanas	R\$ 3.223,79	R\$ 80,59
<b>Trametinibe</b>	0,5 mg por comprimido x 30	2 mg por dia	R\$ 4.560,31	R\$ 152,01
<b>Trametinibe</b>	2 mg por comprimido x 30	2 mg por dia	R\$ 18.241,29	R\$ 608,04
<b>Dabrafenibe</b>	50 mg por cápsula x 28	300 mg por dia	R\$ 4.936,28	R\$ 176,30
<b>Dabrafenibe</b>	75 mg por cápsula x 28	300 mg por dia	R\$ 7.404,43	R\$ 264,44
<b>Vemurafenibe</b>	240 mg por cápsula x 56	960 mg 2 vezes ao dia	R\$ 7.999,37	R\$ 142,85
<b>Cobimetinibe</b>	20 mg por comprimido x 63	60 mg por dia	R\$ 16.655,27	R\$ 264,37

FA: frasco-ampola. A posologia foi definida com o recomendado nas bulas de cada medicamento (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2014; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2016; Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda., 2016; Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda., 2016a).

## Resultados

Os resultados comparativos das intervenções para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático foram medidos em COPE, considerando o horizonte de tempo de 12 meses.

Assim como a eficiência clínica de um tratamento pode ser medida em NNT, o mesmo se pode dizer da eficiência econômica em relação ao COPE. Os tratamentos que apresentam maior NNT desperdiçarão, em teoria, maior número de recursos para a obtenção de um caso de sucesso no

**Tabela 4.** Custo de EAs

EAs (graus 3+)	Custo (R\$)
<i>Rash</i>	961,76
<i>Artralgia</i>	1.352,93
<i>Diarreia</i>	1.860,65
<i>Fadiga</i>	439,38
<i>Hiperkeratose</i>	143,36
<i>Náusea</i>	2.289,75
<i>Pirexia</i>	740,06
<b>Reação de fotossensibilidade</b>	956,06
<b>Aumento de ALA</b>	402,35
<b>Vômito</b>	2.289,75
<b>Aumento de AST</b>	402,35
<b>Retinopatia</b>	6.830,69
<b>Aumento de creatina fosfoquinase sanguínea</b>	999,01
<b>Carcinoma celular escamoso cutâneo</b>	1.664,39
<b>Queratoacantoma</b>	917,75
<b>Neutropenia</b>	1.139,03

EAs: eventos adversos; ALA: alanina; AST: aspartato aminotransferase.

tratamento. Assim, o COPE pode ser uma ferramenta para a avaliação dessa relação.

Com base nos custos de tratamento (Tabela 5) e no NNT (Tabela 1), foi possível obter os resultados de COPE para cada um dos tratamentos avaliados (Tabela 6 e Figura 1).

De acordo com os resultados de COPE obtidos, sugere-se que a melhor eficiência clínica da associação de cobimetinibe e vemurafenibe, medida por meio do NNT, é capaz de compensar o maior custo anual de tratamento com essa associação quando comparada aos outros tratamentos avaliados, que apresentam menor custo de tratamento. Em termos gerais, é possível afirmar que, apesar de apresentar maior custo anual de tratamento, a maior eficiência da associação de cobimetinibe e vemurafenibe foi capaz de proporcionar o menor COPE entre todos os comparadores da análise.

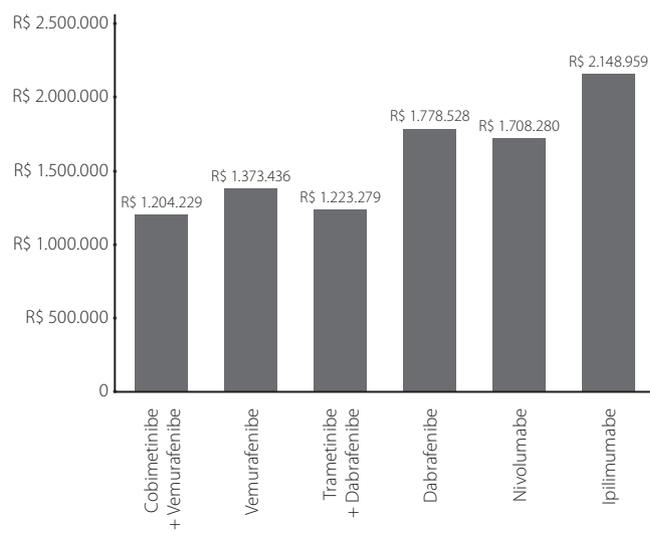
**Tabela 5.** Resultados de custo de tratamento

Tratamento	Custo de tratamento anual
<b>Cobimetinibe + vemurafenibe</b>	R\$ 626.477
<b>Vemurafenibe</b>	R\$ 412.031
<b>Trametinibe + dabrafenibe</b>	R\$ 599.845
<b>Dabrafenibe</b>	R\$ 380.889
<b>Nivolumabe</b>	R\$ 388.857
<b>Ipilimumabe</b>	R\$ 274.208

**Tabela 6.** Resultados de COPE para SLP

Tratamento	COPE
<b>Cobimetinibe + vemurafenibe</b>	R\$ 1.204.229
<b>Vemurafenibe</b>	R\$ 1.373.436
<b>Trametinibe + dabrafenibe</b>	R\$ 1.223.279
<b>Dabrafenibe</b>	R\$ 1.778.528
<b>Nivolumabe</b>	R\$ 1.708.280
<b>Ipilimumabe</b>	R\$ 2.148.959

COPE: custo por evento evitado.

**Figura 1.** Resultados de COPE.

## Discussão

O estudo teve o objetivo de avaliar e comparar a eficiência clínica e econômica da associação de cobimetinibe e vemurafenibe em relação a outras opções terapêuticas para melanoma irrecorrível ou metastático, positivo para mutação BRAF V600, sem tratamento sistêmico prévio para a doença. Ho *et al.* (2017) tinham demonstrado que o NNT da associação de cobimetinibe e vemurafenibe foi o menor quando comparado aos outros tratamentos, demonstrando que, com menor número de pacientes tratados, se observa um caso de sucesso com a terapia. Esse resultado é reflexo de melhores valores clínicos de eficácia em relação ao NNT no horizonte de tempo de 12 meses. Da mesma maneira, a análise do COPE do presente estudo apresentou resultados favoráveis para a associação de cobimetinibe e vemurafenibe, mesmo com o custo de tratamento mais elevado.

Vale ressaltar que esse estudo é o primeiro com uma análise econômica de COPE para comparação desses medicamentos. Como limitações do modelo, os valores e cálculos

realizados nesta análise foram baseados em dados obtidos de estudos clínicos e não necessariamente refletem a realidade terapêutica e clínica de pacientes na prática. Os dados de custos também podem sofrer variações com o mercado, dependendo de negociações entre fornecedores e prestadores de serviços, uma vez que os preços utilizados nos cálculos foram baseados em listas oficiais publicadas. Portanto, a dimensão dos resultados não deve ser interpretada em valores absolutos. Além disso, embora o pembrolizumabe tenha indicação ampla para tratamento de melanoma irressecável ou metastático, seu estudo pivotal não apresentou resultados de mediana de SLP para a subpopulação de pacientes com mutação BRAF V600 (Schachter, 2017), informação necessária para o cálculo do NNT e do COPE, sendo excluído dessa comparação.

Entretanto, como mencionado anteriormente, na escassez de dados farmacoeconômicos de NNT e COPE, este estudo apresenta valor e peso como pioneiro para novas análises econômicas para o tratamento de pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600, em primeira linha de tratamento. Portanto, apesar de algumas limitações em questões metodológicas, essa análise permite uma avaliação econômica geral para o âmbito oncológico de melanoma metastático ou irressecável com mutação BRAF, sendo uma possível ferramenta durante o processo de tomada de decisão de gestores para a adoção de novas tecnologias aos sistemas de saúde brasileiros.

## Conclusão

A associação de cobimetinibe e vemurafenibe no tratamento de paciente com melanoma irressecável ou metastático, positivo para mutação BRAF V600, sem tratamento sistêmico prévio para a doença, apresenta resultados favoráveis em termos de NNT e COPE, quando comparada a todas as outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro para essa mesma indicação.

## Referências bibliográficas

- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248-60.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2015.
- Blue Cross and Blue Shield Association. Corporate Medical Policy BRAF Gene Mutation Testing to Select Melanoma Patients for BRAF Inhibitor Therapy Description of Procedure or Service BRAF Gene Mutation Testing to Select Melanoma Patients for BRAF Inhibitor Therapy. Corporate Medical Policy. 2015. p. 1-6.
- Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. Opdivo (nivolumabe) [bula]. 2016.
- Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. Yervoy (ipilimumabe) [bula]. 2016.
- Brown MP, Long GV. The use of vemurafenib in Australian patients with unresectable or metastatic melanoma containing the V600 BRAF gene mutation. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10 Suppl S3:1-15.
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2010;46(2):270-83.
- Hall RD, Kudchadkar RR. BRAF mutations: signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies. *Cancer Control*. 2014;21(3):221-30.
- 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. *Lancet*. 2012;380(9839):358-65.
- Ho RS, Rufino CR, Simões JA, Alves MRD. Comparação entre a associação de cobimetinibe e vemurafenibe e outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAFV600: número necessário para tratar (NNT). *J Bras Econ Saúde*. 2017;9(2):159-63.
- Holderfield M, Deuker MM, McCormick F, McMahon M. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(7):455-67.
- Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Pele – Melanoma. 2017. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/Wps/Wcm/Connect/Tiposdecancer/Site/Home/Pele\\_Melanoma](http://www2.inca.gov.br/Wps/Wcm/Connect/Tiposdecancer/Site/Home/Pele_Melanoma). Acesso em: 3 fev. 2018.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde (Brasil). Pele – Melanoma. 2017. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/Wps/Wcm/Connect/Tiposdecancer/Site/Home/Pele\\_Melanoma](http://www2.inca.gov.br/Wps/Wcm/Connect/Tiposdecancer/Site/Home/Pele_Melanoma). Acesso em: 3 fev. 2018.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2015. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008\\_2009\\_enca/defaulttabpdf\\_brasil.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008_2009_enca/defaulttabpdf_brasil.shtm). Acesso em: 22 out. 2017.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
- Lito P, Rosen N, Solit DB. Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. *Nat Med*. 2013;19(11):1401-9.
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1239-46.
- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):323-32.
- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasis). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): Listas de Preços de Medicamentos. 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Acesso em: 3 fev. 2018.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do melanoma maligno cutâneo. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.

- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2015. 122 p.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2017. 128 p.
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network. Melanoma – NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2 2016. 2016.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Cotellic (hemifumarato de cobimetinibe) [bula]. Rio de Janeiro; 2016. p. 1-19.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Zelboraf (vemurafenibe) [bula]. 2014. p. 1-20.
- Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):954-65.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30-9.
- Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017;390(10105):1853-62.
- Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov.* 2014;4(1):80-93.
- Slingluff CL, Flaherty K, Rosenberg SA, Read PW. Cutaneous melanoma. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, eds. *Cancer: principles and practice of oncology.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1897-951.
- Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2005;365(9460):687-701.