



INSTITUTO DE ESTUDOS
DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Texto para Discussão nº 121 – 2026

MELANOMA NA SAÚDE SUPLEMENTAR:
REVISÃO DA EVIDÊNCIA E ANÁLISE DO USO DE
IMUNOTERAPIA E IMPACTO ECONÔMICO
POTENCIAL

Autor: Felipe Delpino

Revisão: Bruno Minami, Natalia Lara e José Cechin

Superintendente Executivo: Denizar Vianna

SUMÁRIO EXECUTIVO

- O melanoma é um câncer de pele de menor frequência relativa, mas de elevada relevância clínica e econômica, sobretudo nos casos diagnosticados em fases avançadas, quando há maior necessidade de terapias sistêmicas de alto custo;
- A literatura, a partir de evidências internacionais, é consistente em apontar ganho clínico da imunoterapia no melanoma avançado, com melhora de desfechos de sobrevida, porém acompanhada de maior complexidade assistencial, toxicidade imunomediada e impacto econômico relevante;
- Entre 2015 e 2024, foram identificados 4.810 diagnósticos de melanoma em pacientes atendidos por planos de saúde no estado de São Paulo;
- A maior parte dos casos foi diagnosticada em estágios iniciais ou in situ, totalizando 4.395 registros, o que corresponde a 91,4% da amostra analisada;
- Foram identificados 294 casos em estágios III e IV no período, correspondendo a 6,1% do total de diagnósticos e representando o principal grupo potencialmente elegível à imunoterapia de alto custo;
- A proporção anual de casos potencialmente elegíveis à imunoterapia, sobre o total de casos identificados, variou de 4,8% a 9,9%, mostrando que, embora minoritário, o melanoma avançado gera demanda assistencial contínua;
- Para o estado de São Paulo, a estimativa de custo potencial do tratamento com imunoterapia variou, conforme o ano e o número de casos avançados, de R\$ 3,32 milhões a R\$ 6,80 milhões no cenário com nivolumabe e de R\$ 4,95 milhões a R\$ 10,13 milhões no cenário com pembrolizumabe;
- No acumulado de 2015 a 2024, a ordem de grandeza estimada foi de R\$ 44,41 milhões no cenário com nivolumabe e de R\$ 66,15 milhões no cenário com pembrolizumabe;
- Os achados mostram que, mesmo com baixa participação proporcional, os casos avançados concentram maior complexidade terapêutica e potencial impacto econômico relevante na saúde suplementar

A. INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é a forma mais agressiva de câncer de pele, tendo origem pela proliferação descontrolada dos melanócitos, células responsáveis pela pigmentação da pele. Apesar de representar uma fração minoritária dos cânceres de pele em termos de volume, o melanoma concentra a maior parte da mortalidade associada a esse grupo de neoplasias, em razão de sua elevada capacidade de disseminação a órgãos distantes e de seu comportamento clínico frequentemente imprevisível (1,2). No Brasil, a incidência está crescendo, e o Instituto Nacional de Câncer estima cerca de 8.980 novos casos por ano para o triênio 2023–2025, com média de diagnóstico aos 57 anos de idade, o que coloca a doença no centro da agenda de saúde do adulto em idade produtiva. Apesar de avanços no diagnóstico, o cenário epidemiológico brasileiro ainda é marcado pela identificação tardia de uma proporção significativa dos casos, com diagnósticos realizados em fases avançadas em que o manejo clínico é mais difícil (3).

O prognóstico do melanoma é determinado pelo estadiamento no momento do diagnóstico. Tumores diagnosticados em estágios iniciais, confinados à pele, sem comprometimento linfonodal ou metástases a distância, têm taxas de sobrevida em cinco anos superiores a 95% com tratamento cirúrgico exclusivo. Por outro lado, pacientes diagnosticados nos estágios III e IV, que envolvem, respectivamente, o acometimento de linfonodos regionais e a disseminação sistêmica da doença, apresentam perspectivas prognósticas piores e necessitam terapias sistêmicas de alta complexidade (1,4). Estudos conduzidos em registros hospitalares brasileiros estimam que aproximadamente 46% dos pacientes com melanoma são diagnosticados nesses estágios mais avançados, demonstrando que quase metade dos casos incidentes no país já se apresenta com doença localmente avançada ou metastática no momento do primeiro atendimento especializado (3).

A última década é marcada por uma transformação no tratamento do melanoma avançado, impulsionada pela introdução dos inibidores de checkpoint imunológico. Esses agentes, em particular os anticorpos monoclonais anti-PD-1 pembrolizumabe e nivolumabe, atuam bloqueando vias moleculares de supressão imunológica exploradas pelas células tumorais para escapar da vigilância do organismo, restaurando a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e destruir o tumor (5,6). Resultados dos ensaios clínicos foram promissores: no estudo KEYNOTE-006, o pembrolizumabe demonstrou superioridade em sobrevida global e livre de progressão em relação ao ipilimumabe, então padrão-ouro, com menor toxicidade de alto grau (6). Em outro estudo com seguimento de 6,5 anos, houve maior mediana de sobrevida global já documentada em um ensaio de fase III para melanoma avançado, superior a seis anos para a combinação nivolumabe mais ipilimumabe, e sobrevida em cinco anos superior a 50% com regimes contendo nivolumabe (7).

A. INTRODUÇÃO

No Brasil, o pembrolizumabe e o nivolumabe foram incorporados ao Sistema Único de Saúde em agosto de 2020 para o tratamento do melanoma avançado não cirúrgico e metastático (9). Na saúde suplementar, os medicamentos são utilizados e figuram entre as indicações oncológicas de maior custo unitário disponíveis no mercado, como mostrou o TD 119 publicado pelo IESS que avaliou a expansão das terapias imunobiológicas na saúde suplementar. Uma única sessão de pembrolizumabe pode alcançar valores de aproximadamente R\$ 27 mil (valores estimados com base em preços praticados no mercado privado brasileiro em 2025, conforme tabela de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos — CMED/ANVISA). Dado que o tratamento é administrado de forma contínua por períodos que podem se estender a dois anos ou mais, o impacto financeiro por paciente é de magnitude singular entre as tecnologias assistenciais disponíveis às operadoras de planos de saúde. Esse cenário tem se traduzido em crescente pressão sobre a sinistralidade do setor suplementar, ao mesmo tempo em que suscita debates sobre acesso, cobertura regulatória e sustentabilidade financeira do sistema.

Em termos de relevância econômica e clínica do tema, há escassez de estudos que analisem de forma sistemática o padrão de utilização da imunoterapia para melanoma na saúde suplementar brasileira. A literatura disponível concentra-se predominantemente em análises de impacto orçamentário no SUS ou em avaliações de eficácia clínica dos medicamentos, sem oferecer um panorama abrangente do setor privado regulado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) ao longo do tempo (7,9). Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo descrever as tendências de utilização e os valores médios da imunoterapia para melanoma na saúde suplementar brasileira no período de 2015 a 2024, com base em dados disponíveis pela Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), e estimar o impacto econômico potencial dessa terapia para o setor. Pretende-se também revisar a literatura para identificar os principais estudos sobre o tema.

B. REVISÃO DA LITERATURA E SÍNTESE DAS META-ANÁLISES

A síntese da literatura sobre imunoterapia no melanoma concentra-se em maior parte na doença avançada ou irresssecável e mostra resultados consistentes. Revisões sistemáticas e meta-análises indicam que os regimes combinados, sobretudo aqueles que associam nivolumabe e ipilimumabe, apresentam os maiores ganhos em sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta tumoral. Em paralelo, essas mesmas sínteses demonstram que os esquemas baseados em anti-PD-1 em monoterapia, especialmente nivolumabe e pembrolizumabe, tendem a oferecer perfil benefício-risco mais favorável, com menor toxicidade e maior viabilidade de uso em contextos assistenciais rotineiros.

Em conjunto, a evidência aponta um padrão relativamente estável: a combinação produz maior eficácia média, enquanto a monoterapia anti-PD-1 se destaca pela melhor tolerabilidade e pela maior praticidade clínica (10-13). No cenário adjuvante, após ressecção de melanoma de alto risco, as revisões mais recentes também apontam superioridade das terapias modernas em relação às estratégias históricas, com destaque para nivolumabe e pembrolizumabe como alternativas mais consistentes quando se avaliam simultaneamente desfechos de eficácia e segurança. Embora algumas análises de rede sugiram vantagem de estratégias mais intensivas em desfechos livres de recorrência, esses possíveis ganhos não se traduzem de forma robusta e uniforme em melhor perfil de sobrevida global, além de serem acompanhados por maior frequência de eventos adversos imunomediados. De forma convergente, as meta-análises de segurança mostram que os regimes com pembrolizumabe e nivolumabe em monoterapia figuram entre os de menor risco relativo para eventos adversos imunorrelacionados, ao passo que as combinações com anti-CTLA-4 elevam substancialmente a toxicidade grave (13-15).

Os eventos adversos imunomediados (irAEs) representam o principal risco de segurança dos inibidores de checkpoint no melanoma avançado. As manifestações mais comuns incluem colite, hepatite, pneumonite, endocrinopatias (hipotireoidismo, hipofisite e insuficiência suprarrenal) e dermatite, com perfis de incidência distintos entre os agentes. Anti-PD-1 em monoterapia tendem a produzir toxicidades predominantemente endócrinas e dermatológicas, em geral manejáveis com corticoterapia e sem necessidade de suspensão definitiva. A adição de ipilimumabe eleva de forma expressiva as taxas de irAEs graves (grau 3 a 4), que podem superar 50% nos ensaios com combinação, exigindo interrupção do tratamento em parcela significativa dos pacientes.

Do ponto de vista econômico, as revisões de custo-efetividade mostram que a incorporação da imunoterapia no melanoma alterou de maneira profunda a discussão sobre valor em oncologia. As sínteses disponíveis indicam que o ipilimumabe isolado tende a apresentar perfil econômico menos favorável do que pembrolizumabe e nivolumabe, enquanto modelagens no cenário adjuvante sugerem razões de custo-efetividade incremental em patamares considerados aceitáveis em parte dos sistemas europeus, embora ainda fortemente dependentes de preço, risco basal de recorrência e horizonte temporal do modelo (16,17).

A Figura 1, apresentada abaixo, complementa essa discussão ao sintetizar visualmente os principais achados das revisões sistemáticas e meta-análises identificadas, resumindo a direção da evidência quanto à eficácia, segurança e custo-efetividade da imunoterapia no melanoma.



Nota: figura em estilo de forest plot para síntese visual qualitativa da literatura. Os quadrados refletem peso relativo interpretativo das revisões incluídas e as barras representam a direção

Figura 1. Síntese das revisões sistemáticas e meta-análises sobre eficácia, segurança e custo-efetividade da imunoterapia no melanoma.

Apesar desse amadurecimento da literatura clínica e econômica internacional, persiste uma lacuna relevante no contexto brasileiro: são escassas as sínteses especificamente voltadas ao uso real, ao faturamento assistencial e à sustentabilidade da imunoterapia para melanoma na saúde suplementar. Essa ausência reforça a relevância do presente estudo, que se diferencia por descrever a trajetória de utilização e de valores médios no setor suplementar brasileiro com base em dados administrativos da FOSP.

C. MÉTODOS

Foram utilizados dados secundários do Registro Hospitalar de Câncer do Estado de São Paulo, disponibilizado pela Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Inicialmente, a base foi padronizada quanto aos nomes das variáveis e à codificação dos campos textuais, com conversão para UTF-8 e limpeza estrutural dos dados. Em seguida, foi construído um recorte analítico restrito aos casos de melanoma diagnosticados entre 2015 e 2024, identificados pelos códigos topográficos C43 e C44 e pela presença do termo “melanoma” no campo morfológico. Para delimitar a análise ao segmento da saúde suplementar, foram incluídos exclusivamente os registros com categoria de atendimento ao diagnóstico classificada como convênio (CATEATEND = 1), conforme o dicionário oficial da base da FOSP.

Após a seleção da coorte, foram construídas variáveis analíticas para caracterização clínica e assistencial. O estadiamento foi agrupado em quatro categorias macro: 0 (in situ), precoce (estágios I e II), avançado (estágios III e IV) e não estadiado/outros. Paralelamente, foi gerada uma classificação do estadiamento para subsidiar as figuras descritivas, discriminando estágio 0, I, II, III, IV e ausência de informação.

A variável de imunoterapia foi dicotomizada em “com imunoterapia” e “sem imunoterapia”, e o tempo entre diagnóstico e tratamento foi calculado a partir do campo correspondente na base. O script também estruturou planilhas de perfil clínico, acesso/qualidade e elegibilidade para imunoterapia, além de três figuras principais: evolução anual dos casos, distribuição do estadiamento ao diagnóstico e taxa de uso de imunoterapia nos estágios II a IV.

Para a estimativa econômica, foi considerado como denominador anual o número de casos em estágios III e IV, tomados como proxy de pacientes potencialmente elegíveis à imunoterapia de alto custo. A partir dessa série, foi construída uma estimativa de ordem de grandeza do custo potencial anual e acumulado do tratamento, utilizando cenários baseados em anti-PD-1 de uso corrente em melanoma avançado. Essa abordagem deve ser interpretada como estimativa teórica de carga econômica potencial, e não como gasto observado diretamente em faturamento, uma vez que se apoia no número de casos elegíveis e não na confirmação individual do esquema utilizado, duração efetiva do tratamento ou intensidade real de consumo assistencial.

Algumas limitações devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, a base do RHC/FOSP está sujeita a subnotificação e a viés de seleção, uma vez que depende do registro pelos hospitais cadastrados e pode não capturar a totalidade dos casos de melanoma atendidos no setor suplementar do estado de São Paulo. Em segundo lugar, a utilização dos estágios III e IV como proxy de elegibilidade para imunoterapia superestima a demanda real, pois nem todos os pacientes avançados efetivamente recebem imunoterapia, seja por contraindicações clínicas, comorbidades, recusa do paciente ou barreiras de acesso. Além disso, os valores de custo apresentados são nominais e representam estimativas de ordem de grandeza, não gastos observados individualmente, devendo ser interpretados com cautela para fins de planejamento e não como despesas efetivadas.

D. RESULTADOS

No recorte da FOSP para pacientes atendidos por convênio (CATEATEND = 1) no estado de São Paulo, foram identificados 4.810 diagnósticos de melanoma entre 2015 e 2024, com variação anual entre 427 casos, em 2020, e 552 casos, em 2019. A maior parte dos pacientes foi diagnosticada em estágios iniciais ou in situ, em consonância com a distribuição observada nas análises gráficas previamente produzidas, enquanto a fração de casos avançados permaneceu relativamente baixa ao longo da série. Ainda assim, foram registrados 294 casos em estágios III e IV no período, o que correspondeu a uma média de 29,4 casos potencialmente elegíveis à imunoterapia por ano. O percentual anual de elegibilidade variou de 4,8% a 9,9%, com maior proporção no início da série e oscilações moderadas nos anos subsequentes.

Quando se examina especificamente o contingente de casos avançados, observa-se uma demanda potencial persistente por terapias sistêmicas de alto custo, mesmo em um cenário em que a maior parte dos diagnósticos ocorre em doença localizada. Em termos absolutos, o maior volume de casos avançados foi registrado em 2015, com 45 pacientes, seguido por valores próximos de 30 casos anuais na maior parte da série. Esse padrão sugere que, embora o melanoma avançado represente minoria dos diagnósticos no setor suplementar paulista, ele gera uma necessidade contínua de incorporação tecnológica e provisão orçamentária para terapias imunobiológicas. Em paralelo, a figura de uso de imunoterapia mostra que sua adoção cresce conforme o agravamento do estadiamento, alcançando proporções substancialmente mais elevadas nos estágios III e IV do que no estágio II, o que reforça a coerência clínica do recorte utilizado para a projeção econômica.

Como mostra a Tabela 1, entre 2015 e 2024 foram identificados 294 casos de melanoma em estágios III e IV em pacientes atendidos na saúde suplementar no estado São Paulo (6,1% do total de diagnósticos). O tratamento dessa população com imunoterapia aponta um impacto econômico relevante. Considerando um cenário de 12 meses de terapia por paciente, o custo anual variou de R\$ 3,32 milhões a R\$ 6,80 milhões com nivolumabe, e de R\$ 4,95 milhões a R\$ 10,13 milhões com pembrolizumabe. No acumulado do período, o custo potencial foi estimado em R\$ 44,41 milhões e R\$ 66,15 milhões, respectivamente. Esses montantes representam uma aproximação do ônus econômico, e não despesas efetivadas, servindo como base para planejamento assistencial e discussões de sustentabilidade financeira.

Tabela 1. Elegibilidade para imunoterapia e custo potencial do tratamento do melanoma na saúde suplementar paulista, 2015–2024 (valores nominais)

Ano de referência	Total de diagnósticos	Casos iniciais/	Casos avançados	% elegível para imuno	Custo anual estimado	Custo anual estimado
2015	456	403	45	9,90%	R\$ 6,80 mi	R\$ 10,13 mi
2016	478	443	30	6,30%	R\$ 4,53 mi	R\$ 6,75 mi
2017	522	492	26	5,00%	R\$ 3,93 mi	R\$ 5,85 mi
2018	468	434	28	6,00%	R\$ 4,23 mi	R\$ 6,30 mi
2019	552	500	31	5,60%	R\$ 4,68 mi	R\$ 6,98 mi
2020	427	388	31	7,30%	R\$ 4,68 mi	R\$ 6,98 mi
2021	499	453	24	4,80%	R\$ 3,63 mi	R\$ 5,40 mi
2022	508	461	29	5,70%	R\$ 4,38 mi	R\$ 6,53 mi
2023	439	402	22	5,00%	R\$ 3,32 mi	R\$ 4,95 mi
2024	461	420	28	6,10%	R\$ 4,23 mi	R\$ 6,30 mi
Total	4.810	4.395	294	6,1%*	R\$ 44,41 mi	R\$ 66,15 mi

Para fins de cálculos, o percentual global aproximado foi calculado como 294/4.810. O recorte de saúde suplementar foi operacionalizado pela variável CATEATEND = 1 (convênio). A estimativa de custo representa ordem de grandeza teórica baseada no número anual de casos avançados, não gasto observado individualmente.

E. DISCUSSÃO

Os achados mostram que, no recorte da FOSP para pacientes atendidos por convênio no estado de São Paulo, a maior parte dos casos de melanoma ainda é diagnosticada em estágios iniciais ou in situ, o que, em princípio, sugere maior potencial de resolução por tratamento cirúrgico e menor necessidade de terapias sistêmicas de alto custo. Esse padrão é coerente com a literatura internacional, que demonstra prognóstico muito mais favorável quando o melanoma é identificado precocemente, com elevada sobrevida em cinco anos nos estágios localizados, em contraste com a pior evolução observada em doença regional ou metastática (18,19). Sob a perspectiva da saúde suplementar, esse resultado é relevante porque reforça o valor estratégico de trajetórias assistenciais capazes de favorecer diagnóstico oportuno, acesso rápido à dermatologia e à cirurgia oncológica, e adequada coordenação do cuidado em fases iniciais da doença.

Por outro lado, o estudo também evidencia que uma fração não desprezível dos casos já se apresenta em estágios III e IV, configurando um contingente persistente de pacientes potencialmente elegíveis à imunoterapia de alto custo. Embora, em termos proporcionais, esses casos representem minoria dos diagnósticos anuais, seu peso econômico e assistencial é desproporcionalmente elevado. A introdução dos inibidores de checkpoint, especialmente pembrolizumabe e nivolumabe, modificou de forma profunda o tratamento do melanoma avançado ao ampliar sobrevida e resposta clínica em comparação com estratégias históricas menos efetivas (20-22). Na saúde suplementar, contudo, esse avanço terapêutico se traduz em pressão crescente sobre o financiamento assistencial, porque o benefício clínico vem acompanhado de incorporação de tecnologias de alto valor unitário, uso prolongado e necessidade de monitoramento contínuo. Nesse sentido, mesmo pequenos volumes absolutos de pacientes avançados podem gerar impacto financeiro relevante para operadoras e prestadores.

A estimativa econômica apresentada neste trabalho deve ser interpretada justamente nessa chave: não como gasto observado, mas como medida de ordem de grandeza do ônus potencial associado ao tratamento sistêmico do melanoma avançado no segmento de convênio. Ainda que simplificada, a projeção ajuda a dimensionar um problema central para a saúde suplementar: doenças de baixa frequência relativa podem produzir grande concentração de despesa quando associadas a terapias inovadoras, contínuas e de alto custo.

Essa discussão é consistente com a literatura de custo-efetividade em melanoma, que mostra que a incorporação da imunoterapia alterou substancialmente os debates sobre valor em oncologia, com resultados econômicos dependentes de preço, horizonte temporal, risco basal dos pacientes e desenho do sistema de saúde (23,24). Em outras palavras, a discussão sobre imunoterapia em melanoma não pode ser reduzida à eficácia clínica isolada, ela precisa também incorporar sustentabilidade, previsibilidade orçamentária e monitoramento de uso no mundo real.

Outro aspecto importante é que os dados aqui analisados agregam valor exatamente por se situarem em um espaço pouco explorado na literatura brasileira: o da utilização assistencial em pacientes atendidos por planos de saúde, a partir de uma base administrativa e hospitalar estruturada. Grande parte das publicações disponíveis se concentra em ensaios clínicos, revisões sistemáticas, avaliações de incorporação tecnológica ou análises do SUS, enquanto permanecem escassas as evidências empíricas sobre como a doença se apresenta, evolui e demanda tratamento no contexto da saúde suplementar (20,23,24). Essa lacuna é particularmente relevante ao sistema de saúde suplementar, cuja agenda institucional envolve não apenas a discussão de acesso e inovação, mas também a sustentabilidade econômico-financeira do setor. Nessa perspectiva, os achados contribuem para qualificar o debate ao demonstrar que o melanoma avançado, embora numericamente restrito, pode funcionar como marcador sensível da tensão entre benefício clínico, incorporação tecnológica e pressão de custos no setor suplementar.

Por fim, os resultados também sugerem que a agenda futura da saúde suplementar em melanoma não deve se limitar ao financiamento do tratamento avançado, mas incluir estratégias de organização do cuidado capazes de deslocar o diagnóstico para fases mais precoces e reduzir a demanda evitável por terapias sistêmicas de maior custo. Isso envolve integração entre atenção ambulatorial, dermatologia, patologia, cirurgia oncológica e oncologia clínica, além de monitoramento mais estruturado de tempos assistenciais, padrão de uso de imunoterapia e desfechos em mundo real.

Em termos de política setorial, o desafio não é apenas garantir acesso às terapias inovadoras quando indicadas, mas fazê-lo de forma compatível com a sustentabilidade da saúde suplementar, com base em evidências observacionais, dados administrativos e avaliação contínua da trajetória dos pacientes.

F. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Este estudo mostra que, no estado de São Paulo, a maior parte dos casos de melanoma atendidos por convênio é diagnosticada em estágios iniciais, mas permanece um contingente estável de pacientes em estágios III e IV com potencial elegibilidade para imunoterapia de alto custo. Embora proporcionalmente reduzidos, esses casos concentram maior complexidade clínica e importante potencial de impacto econômico, tornando-se especialmente relevantes para o debate contemporâneo sobre incorporação tecnológica e sustentabilidade na saúde suplementar. Ao oferecer uma estimativa de ordem de grandeza do custo potencial do tratamento e ao descrever a distribuição temporal e clínica dos casos, o trabalho contribui para aproximar a discussão oncológica da realidade assistencial e financeira do setor.

Os achados reforçam a importância de ampliar o monitoramento do uso de tecnologias oncológicas de alto custo com base em dados do mundo real, articulando epidemiologia, organização do cuidado e sustentabilidade econômico-financeira. Em um ambiente de crescente inovação terapêutica, a produção de evidências aplicadas à saúde suplementar torna-se essencial para orientar decisões mais qualificadas sobre acesso, cobertura e gestão assistencial. Nesse sentido, o melanoma constitui um caso exemplar de como mesmo doenças com menor volume absoluto podem gerar discussões estratégicas para o futuro do setor, especialmente quando associadas a terapias inovadoras, prolongadas e de elevado custo unitário.

G. REFERÊNCIAS

1. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics — Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:236–55.
2. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018;392(10151):971–84.
3. Fernandes RRA, Andrade KRC, Zimmermann IR. Nivolumab and pembrolizumab in the treatment of metastatic melanoma: a retrospective budget impact analysis from the perspective of the Brazilian National Health System, Brazil, 2019–2022. *Epidemiol Serv Saúde*. 2025;35:e20240679.
4. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–23.
6. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–32.
7. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):127–37.
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535–46.
9. Ministério da Saúde. Portaria de Incorporação: nivolumabe e pembrolizumabe para melanoma avançado no SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
10. Franken MG, Leeneman B, Gheorghe M, Uyl-de Groot CA, Haanen JBAG, van den Eertwegh AJM, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. *Eur J Cancer*. 2019;123:58–71.
11. Li Y, Liang X, Li H, Chen X. Comparative efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for unresectable advanced melanoma: a systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2023;115:109657.

F. REFERÊNCIAS

12. Pradeep J, Win TT, Aye SN, Sreeramareddy CT. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Malignant Melanoma: A Meta-Analysis on Monotherapy Vs Combination Therapy. *J Cancer*. 2022;13(10):3091-3102.
13. Chang CY, Park H, Malone DC, Wang CY, Wilson DL, Yeh YM, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events in Patients With Advanced Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e201611.
14. Longo C, Pampena R, Lallas A, Kyrgidis A, Moscarella E, Alfano R, et al. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma: a systematic review and network meta-analysis of new therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):956-966.
15. Ba H, Li Y, Zhu Y, Cheng J, Chen H, Wang Y, et al. Comparison of efficacy and tolerability of adjuvant therapy for resected high-risk stage III-IV cutaneous melanoma: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359221148918.
16. Verma V, Sprave T, Haque W, Simone CB 2nd, Chang JY, Welsh JW, et al. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):128.
17. Mulder E, Smit L, Grünhagen DJ, Verhoef C, Sleijfer S, van der Veldt AAM, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of adjuvant systemic therapies for patients with high-risk melanoma in Europe: a model-based economic evaluation. *Eur J Cancer*. 2021;156:53-63.