

Nota Técnica 538804

Data de conclusão: 06/07/2026 14:46:36

Paciente

Nome: [REDACTED]

Data de Nascimento: 26/07/1952

Idade: 73 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São José do Rio Preto/SP

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Número do Processo: 5001497-98.2026.4.03.6703

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6º Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 538804-A

CID: C43.9 - Melanoma maligno de pele, não especificado

Diagnóstico: Melanoma Maligno

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Anatomopatológico

Teste mutação BRAF

Tomografia computadorizada

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: BRAFTOVI | ENCORAFENIBE

Princípio Ativo: ENCORAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: A dose recomendada de encorafenib é de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) uma vez por dia, quando usado em associação com binimetinib.

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: ENCORAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Trata-se de paciente com melanoma metastático com mutação BRAF V600E, para o qual se solicita encorafenibe + binimetinibe, combinação de terapia-alvo anti-BRAF/anti-MEK.

No SUS, historicamente o tratamento do melanoma metastático esteve baseado em quimioterapia, com resultados inferiores às terapias modernas. Entretanto, para pacientes com mutação BRAF V600, deve-se destacar que há alternativa terapêutica da mesma classe incorporada/disponível, especialmente dabrafenibe + trametinibe, também baseada na inibição combinada BRAF/MEK.

Na Saúde Suplementar, as opções incluem imunoterapia com nivolumabe, pembrolizumabe ou ipilimumabe + nivolumabe, além de terapias-alvo BRAF/MEK, como dabrafenibe + trametinibe, vemurafenibe + cobimetinibe e encorafenibe + binimetinibe. Assim, embora a tecnologia solicitada seja clinicamente pertinente, sua concessão específica frente à alternativa já disponível no SUS dependeria da demonstração de falha, contraindicação, intolerância ou indisponibilidade de dabrafenibe + trametinibe.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Laboratório: Pfizer

Marca Comercial: BRAFTOVI

Apresentação: 42 comprimidos de 75mg

Preço de Fábrica: 9.765,66

Preço Máximo de Venda ao Governo: 7.663,11

Preço Máximo ao Consumidor: 12.985,30

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Dose Diária Recomendada: 450mg

Preço Máximo de Venda ao Governo: 32.185,06

Preço Máximo ao Consumidor: 31.424,42

Fonte do custo da tecnologia: Custo anual máximo estimado ao governo R\$ 386.220,72. ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna originada nos melanócitos, com potencial de comportamento agressivo e disseminação metastática. Sua incidência tem aumentado, especialmente em populações de pele clara, sendo a exposição à radiação ultravioleta, incluindo exposição solar intensa e câmaras de bronzamento, um dos principais fatores de risco, além de história familiar, múltiplos nevos e nevos displásicos. O diagnóstico é clínico e histopatológico, preferencialmente por biópsia excisional da lesão suspeita, permitindo avaliação de fatores prognósticos como espessura de Breslow, ulceração, índice mitótico e margens. O tratamento inicial, quando localizado, baseia-se em excisão cirúrgica ampla, com margens definidas conforme a espessura tumoral, e avaliação de linfonodo sentinela em casos selecionados. Nos casos de melanoma avançado, irressecável ou metastático, o tratamento sistêmico deve considerar estadiamento, carga tumoral, sintomas, performance status, comorbidades, presença de metástases cerebrais e status mutacional, especialmente BRAF V600. As principais estratégias modernas incluem imunoterapia com inibidores de checkpoint, como anti-PD-1 isolado ou associado a anti-CTLA-4, e terapia-alvo com combinação de inibidor de BRAF e inibidor de MEK para tumores BRAF V600 mutados. Entre as combinações BRAF/MEK disponíveis estão dabrafenibe + trametinibe, vemurafenibe + cobimetinibe e encorafenibe + binimetinibe. Embora todas tenham demonstrado benefício em relação a estratégias anteriores ou monoterapia em estudos próprios, não há comparação direta robusta que comprove superioridade clínica definitiva de encorafenibe + binimetinibe sobre dabrafenibe + trametinibe ou outras combinações BRAF/MEK. Assim, a escolha entre combinações deve considerar disponibilidade, toxicidade, contraindicações, tolerabilidade e contexto assistencial, não sendo adequado afirmar superioridade absoluta entre elas sem estudo comparativo direto. As diretrizes internacionais recomendam, para melanoma cutâneo irressecável ou metastático

com mutação BRAF V600, tanto imunoterapia quanto terapia-alvo combinada BRAF/MEK. Entre as terapias-alvo, são opções aceitas dabrafenibe + trametinibe, encorafenibe + binimetinibe e vemurafenibe + cobimetinibe, sem definição de superioridade ou preferência formal entre essas combinações. Assim, embora encorafenibe + binimetinibe seja uma alternativa terapêutica baseada em evidência, não há demonstração direta de superioridade clínica em relação a dabrafenibe + trametinibe, combinação incorporada/disponível no SUS. A escolha por encorafenibe + binimetinibe deve ser justificada por contraindicação, intolerância, falha prévia ou indisponibilidade da alternativa incorporada.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Encorafenib e binimetinibe são utilizados no tratamento do melanoma metastático com mutação BRAF V600. A combinação desses inibidores de BRAF e MEK demonstrou benefícios significativos em termos de sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) em comparação com o uso isolado de vemurafenibe ou encorafenibe.

O estudo COLUMBUS, um ensaio clínico de fase III, randomizado e aberto, avaliou a eficácia e segurança dessa combinação. Na atualização de 5 anos do estudo, a taxa de PFS e OS com encorafenibe mais binimetinibe foi de 23% e 35%, respectivamente, enquanto que com vemurafenibe foi de 10% e 21%. A duração mediana da resposta foi de 18,6 meses para a combinação, com controle da doença em 92,2% dos pacientes.

Além disso, a análise de 7 anos do estudo COLUMBUS mostrou que as taxas de PFS e OS foram de 21,2% e 27,4% para a combinação, respectivamente, em comparação com 6,4% e 18,2% para vemurafenibe. Esses resultados reforçam a eficácia a longo prazo e o perfil de segurança conhecido da combinação de encorafenibe e binimetinibe.

Não há, por parte da CONITEC, avaliação quanto à incorporação da tecnologia solicitada, ao Sistema Único de Saúde para este contexto clínico.

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

Conclusão

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: CONSIDERANDO o diagnóstico de melanoma maligno metastático, com laudo anatomopatológico e exames de imagem anexados;

CONSIDERANDO a solicitação das tecnologias encorafenibe + binimetinibe;

CONSIDERANDO que não foi identificado nos documentos anexados laudo molecular específico comprovando mutação BRAF V600E/V600, requisito para indicação de terapia-alvo anti-BRAF/anti-MEK;

CONSIDERANDO, principalmente, que há alternativa terapêutica de mesma classe incorporada/disponível no SUS para esse cenário, qual seja dabrafenibe + trametinibe;

CONSIDERANDO que não há demonstração de superioridade direta de encorafenibe + binimetinibe em relação à alternativa disponível no SUS, nem comprovação de falha, contraindicação, intolerância ou indisponibilidade desta;

CONSIDERANDO a ausência de avaliação específica favorável pela CONITEC para encorafenibe + binimetinibe até o momento;

CONCLUI-SE que não há elementos técnicos suficientes para justificar a solicitação específica de encorafenibe + binimetinibe no caso em tela.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With V600-Mutant Melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(36):4178-4188. doi:10.1200/JCO.21.02659.
2. Schadendorf D, Dummer R, Flaherty KT, et al. COLUMBUS 7-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600e/K-Mutant Melanoma. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2024;204:114073. doi:10.1016/j.ejca.2024.114073.
3. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous Melanoma. *Lancet (London, England)*. 2023;402(10400):485-502. doi:10.1016/S0140-6736(23)00821-8.
4. Lauters R, Brown AD, Harrington KA. Melanoma: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*. 2024;110(4):367-377.
5. Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 2020;30(4):291-297. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454.
6. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of Care for the Management of Primary Cutaneous Melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):208-250. doi:10.1016/j.jaad.2018.08.055.

NatJus Responsável: Nacional

Instituição Responsável: Hospital Israelita Albert Einstein

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Está adequadamente apensa aos autos a documentação comprovando hipossuficiência financeira. Pg. 26.

Está adequadamente apensa aos autos a documentação de negativa de fornecimento da medicação por entidade ligada ao SUS na região de origem do paciente. Pg. 27

Não foi identificada solicitação de incorporação da tecnologia pendente de análise pela Conitec para a tecnologia solicitada.

Em atenção ao Tema 6 do STF e seu 4º requisito, considera-se que uma tecnologia possui evidência científica quando está embasada em: 1) ensaios clínicos randomizados, 2) revisões sistemáticas ou 3) meta-análises. Caso não atenda a esses critérios, será considerada sem evidência científica.

RESPOSTA AOS QUESITOS DO JUÍZO (Pág. 50 e 51):

1- Caso o medicamento seja incorporado, a parte autora se enquadra integralmente na hipótese de incorporação?

Não se aplica integralmente. Embora haja diagnóstico de melanoma metastático, não foi identificado nos documentos anexados laudo molecular específico comprovando mutação BRAF V600E/V600, requisito essencial para indicação de terapia-alvo BRAF/MEK.

2-Caso haja manifestação contrária da CONITEC para incorporação, a parte autora apresentou evidências científicas de alto nível posteriores à avaliação pelo órgão?

Não. Não foram apresentados estudos posteriores ou evidências de alto nível que demonstrem superioridade de encorafenibe + binimetinibe em relação à alternativa BRAF/MEK disponível no SUS.

3-A parte autora esgotou todo o PCDT? Esgotou todas as alternativas disponíveis no SUS?

Não. Há alternativa terapêutica de mesma classe incorporada/disponível no SUS para melanoma BRAF V600, qual seja dabrafenibe + trametinibe, sem comprovação de falha, contraindicação, intolerância ou indisponibilidade dessa opção.

4- Quais são todas as indicações terapêuticas aprovadas pela ANVISA para o medicamento pretendido?

Encorafenibe, em combinação com binimetinibe, é indicado para adultos com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600. O encorafenibe também possui indicação em combinação com cetuximabe para câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E, conforme atualização de cobertura da ANS; a indicação aqui discutida, porém, é melanoma.

5-A indicação específica para o CID da parte autora consta como uso aprovado/autorizado pela ANVISA para o medicamento pleiteado?

Sim, desde que comprovada mutação BRAF V600. A indicação de encorafenibe + binimetinibe contempla melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600; contudo, no caso concreto, não foi localizado laudo molecular anexado comprovando essa mutação.

7-Caso a indicação não esteja aprovada, trata-se de uso off-label?

Não. A associação encorafenibe + binimetinibe possui indicação em bula para melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600. Contudo, no caso concreto, não foi identificado laudo molecular anexado comprovando a mutação.

8-Existem ensaios clínicos randomizados adequados?

Sim. O estudo fase III COLUMBUS demonstrou eficácia e segurança de encorafenibe + binimetinibe em melanoma irresssecável/metastático com mutação BRAF V600, em comparação com vemurafenibe isolado ou encorafenibe isolado.

9- Os estudos disponíveis demonstram:

a) Superioridade em relação às opções disponíveis no SUS? Não há demonstração direta de superioridade sobre dabrafenibe + trametinibe, alternativa BRAF/MEK disponível/incorporada ao SUS.

b) Ganho de sobrevida global? Sim, em relação ao vemurafenibe isolado no estudo COLUMBUS.

c) Ganho de sobrevida livre de progressão? Sim, em relação ao vemurafenibe isolado.

d) Melhora de qualidade de vida mensurável? Há dados de benefício clínico e controle de doença, mas não há evidência de superioridade de qualidade de vida frente à alternativa disponível no SUS.

10- O esquema está em conformidade com:

a) Protocolos internacionais reconhecidos? Sim. A ASCO lista encorafenibe + binimetinibe como uma das opções para melanoma irresssecável/metastático BRAF V600, sem preferência sobre outras combinações BRAF/MEK.

b) Bula aprovada pela ANVISA? Sim, desde que comprovada mutação BRAF V600.

c) Literatura científica de qualidade? Sim, há estudo fase III. Contudo, não há comparação direta robusta com dabrafenibe + trametinibe.

11- Qual a taxa de sobrevida global do medicamento pretendido em relação aos tratamentos disponíveis no SUS?

Não há taxa comparativa direta confiável versus dabrafenibe + trametinibe. No COLUMBUS, a sobrevida global em 7 anos foi 27,4% com encorafenibe + binimetinibe versus 18,2% com vemurafenibe isolado.

12- Qual a taxa de sobrevida global em relação aos tratamentos já realizados pela parte autora?
Não há comparação direta aplicável com o tratamento previamente realizado pela parte autora, que recebeu pembrolizumabe adjuvante. Os dados disponíveis sustentam eficácia da combinação em melanoma BRAF V600 metastático, mas não permitem afirmar superioridade individualizada em relação ao tratamento já utilizado.

Tecnologia 538804-B

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma Maligno

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Anatomopatológico
Teste mutação BRAF
Tomografia computadorizada

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: MEKTOVI | BINIMETINIBE

Princípio Ativo: BINIMETINIBE

Via de administração: VO

Posologia: A dose recomendada de binimetinib é de 45 mg (três comprimidos de 15 mg) duas vezes por dia, correspondendo a uma dose diária total de 90 mg

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: BINIMETINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Trata-se de paciente

com melanoma metastático com mutação BRAF V600E, para o qual se solicita encorafenibe + binimetinibe, combinação de terapia-alvo anti-BRAF/anti-MEK.

No SUS, historicamente o tratamento do melanoma metastático esteve baseado em quimioterapia, com resultados inferiores às terapias modernas. Entretanto, para pacientes com mutação BRAF V600, deve-se destacar que há alternativa terapêutica da mesma classe incorporada/disponível, especialmente dabrafenibe + trametinibe, também baseada na inibição combinada BRAF/MEK.

Na Saúde Suplementar, as opções incluem imunoterapia com nivolumabe, pembrolizumabe ou ipilimumabe + nivolumabe, além de terapias-alvo BRAF/MEK, como dabrafenibe + trametinibe, vemurafenibe + cobimetinibe e encorafenibe + binimetinibe. Assim, embora a tecnologia solicitada seja clinicamente pertinente, sua concessão específica frente à alternativa já disponível no SUS dependeria da demonstração de falha, contraindicação, intolerância ou indisponibilidade de dabrafenibe + trametinibe.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BINIMETINIBE

Laboratório: Pfizer

Marca Comercial: Mektovi

Apresentação: 84 comprimidos de 15 mg

Preço de Fábrica: 12.419,25

Preço Máximo de Venda ao Governo: 9.745,39

Preço Máximo ao Consumidor: 16.517,50

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BINIMETINIBE

Dose Diária Recomendada: 90mg

Preço Máximo de Venda ao Governo: 19.490,78

Preço Máximo ao Consumidor: 33.035,00

Fonte do custo da tecnologia: ANVISA - custo anual máximo ao governo R\$ 233.889,36

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BINIMETINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O melanoma cutâneo é uma

neoplasia maligna originada nos melanócitos, com potencial de comportamento agressivo e disseminação metastática. Sua incidência tem aumentado, especialmente em populações de pele clara, sendo a exposição à radiação ultravioleta, incluindo exposição solar intensa e câmaras de bronzamento, um dos principais fatores de risco, além de história familiar, múltiplos nevos e nevos displásicos. O diagnóstico é clínico e histopatológico, preferencialmente por biópsia excisional da lesão suspeita, permitindo avaliação de fatores prognósticos como espessura de Breslow, ulceração, índice mitótico e margens. O tratamento inicial, quando localizado, baseia-se em excisão cirúrgica ampla, com margens definidas conforme a espessura tumoral, e avaliação de linfonodo sentinela em casos selecionados.

Nos casos de melanoma avançado, irressecável ou metastático, o tratamento sistêmico deve considerar estadiamento, carga tumoral, sintomas, performance status, comorbidades, presença de metástases cerebrais e status mutacional, especialmente BRAF V600. As principais estratégias modernas incluem imunoterapia com inibidores de checkpoint, como anti-PD-1 isolado ou associado a anti-CTLA-4, e terapia-alvo com combinação de inibidor de BRAF e inibidor de MEK para tumores BRAF V600 mutados. Entre as combinações BRAF/MEK disponíveis estão dabrafenibe + trametinibe, vemurafenibe + cobimetinibe e encorafenibe + binimetinibe. Embora todas tenham demonstrado benefício em relação a estratégias anteriores ou monoterapia em estudos próprios, não há comparação direta robusta que comprove superioridade clínica definitiva de encorafenibe + binimetinibe sobre dabrafenibe + trametinibe ou outras combinações BRAF/MEK. Assim, a escolha entre combinações deve considerar disponibilidade, toxicidade, contraindicações, tolerabilidade e contexto assistencial, não sendo adequado afirmar superioridade absoluta entre elas sem estudo comparativo direto.

As diretrizes internacionais recomendam, para melanoma cutâneo irressecável ou metastático com mutação BRAF V600, tanto imunoterapia quanto terapia-alvo combinada BRAF/MEK. Entre as terapias-alvo, são opções aceitas dabrafenibe + trametinibe, encorafenibe + binimetinibe e vemurafenibe + cobimetinibe, sem definição de superioridade ou preferência formal entre essas combinações. Assim, embora encorafenibe + binimetinibe seja uma alternativa terapêutica baseada em evidência, não há demonstração direta de superioridade clínica em relação a dabrafenibe + trametinibe, combinação incorporada/disponível no SUS. A escolha por encorafenibe + binimetinibe deve ser justificada por contraindicação, intolerância, falha prévia ou indisponibilidade da alternativa incorporada.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Encorafenib e binimetinibe são utilizados no tratamento do melanoma metastático com mutação BRAF V600. A combinação desses inibidores de BRAF e MEK demonstrou benefícios significativos em termos de sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) em comparação com o uso isolado de vemurafenibe ou encorafenibe.

O estudo COLUMBUS, um ensaio clínico de fase III, randomizado e aberto, avaliou a eficácia e segurança dessa combinação. Na atualização de 5 anos do estudo, a taxa de PFS e OS com encorafenibe mais binimetinibe foi de 23% e 35%, respectivamente, enquanto que com vemurafenibe foi de 10% e 21%. A duração mediana da resposta foi de 18,6 meses para a combinação, com controle da doença em 92,2% dos pacientes.

Além disso, a análise de 7 anos do estudo COLUMBUS mostrou que as taxas de PFS e OS foram de 21,2% e 27,4% para a combinação, respectivamente, em comparação com 6,4% e 18,2% para vemurafenibe. Esses resultados reforçam a eficácia a longo prazo e o perfil de segurança conhecido da combinação de encorafenibe e binimetinibe.

Não há, por parte da CONITEC, avaliação quanto à incorporação da tecnologia solicitada, ao Sistema Único de Saúde para este contexto clínico.

Conclusão

Tecnologia: BINIMETINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: CONSIDERANDO o diagnóstico de melanoma maligno metastático, com laudo anatomopatológico e exames de imagem anexados;
CONSIDERANDO a solicitação das tecnologias encorafenibe + binimetinibe;
CONSIDERANDO que não foi identificado nos documentos anexados laudo molecular específico comprovando mutação BRAF V600E/V600, requisito para indicação de terapia-alvo anti-BRAF/anti-MEK;
CONSIDERANDO, principalmente, que há alternativa terapêutica de mesma classe incorporada/disponível no SUS para esse cenário, qual seja dabrafenibe + trametinibe;
CONSIDERANDO que não há demonstração de superioridade direta de encorafenibe + binimetinibe em relação à alternativa disponível no SUS, nem comprovação de falha, contraindicação, intolerância ou indisponibilidade desta;
CONSIDERANDO a ausência de avaliação específica favorável pela CONITEC para encorafenibe + binimetinibe até o momento;
CONCLUI-SE que não há elementos técnicos suficientes para justificar a solicitação específica de encorafenibe + binimetinibe no caso em tela.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With V600-Mutant Melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(36):4178-4188. doi:10.1200/JCO.21.02659.
2. Schadendorf D, Dummer R, Flaherty KT, et al. COLUMBUS 7-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600e/K-Mutant Melanoma. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2024;204:114073. doi:10.1016/j.ejca.2024.114073.
3. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous Melanoma. *Lancet (London, England)*. 2023;402(10400):485-502. doi:10.1016/S0140-6736(23)00821-8.
4. Lauters R, Brown AD, Harrington KA. Melanoma: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*. 2024;110(4):367-377.
5. Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 2020;30(4):291-297. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454.
6. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of Care for the Management of Primary Cutaneous Melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):208-250. doi:10.1016/j.jaad.2018.08.055.

NatJus Responsável: Nacional

Instituição Responsável: Hospital Israelita Albert Einstein

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Esta adequadamente apenso aos autos a documentação comprovando hipossuficiência financeira

Esta adequadamente apenso aos autos a documentação de negativa de fornecimento da medicação por entidade ligada ao SUS na região de origem do paciente

Não foi identificada solicitação de incorporação da tecnologia pendente de análise pela Conitec para a tecnologia solicitada.

Em atenção ao Tema 6 do STF e seu 4º requisito, considera-se que uma tecnologia possui evidência científica quando está embasada em: 1) ensaios clínicos randomizados, 2) revisões sistemáticas ou 3) meta-análises. Caso não atenda a esses critérios, será considerada sem evidência científica.

RESPOSTA AOS QUESITOS DO JUÍZO (Pág. 50 e 51):

1- Caso o medicamento seja incorporado, a parte autora se enquadra integralmente na hipótese de incorporação?

Não se aplica integralmente. Embora haja diagnóstico de melanoma metastático, não foi identificado nos documentos anexados laudo molecular específico comprovando mutação BRAF V600E/V600, requisito essencial para indicação de terapia-alvo BRAF/MEK.

2-Caso haja manifestação contrária da CONITEC para incorporação, a parte autora apresentou evidências científicas de alto nível posteriores à avaliação pelo órgão?

Não. Não foram apresentados estudos posteriores ou evidências de alto nível que demonstrem superioridade de encorafenibe + binimetinibe em relação à alternativa BRAF/MEK disponível no SUS.

3-A parte autora esgotou todo o PCDT? Esgotou todas as alternativas disponíveis no SUS?

Não. Há alternativa terapêutica de mesma classe incorporada/disponível no SUS para melanoma BRAF V600, qual seja dabrafenibe + trametinibe, sem comprovação de falha, contraindicação, intolerância ou indisponibilidade dessa opção.

4- Quais são todas as indicações terapêuticas aprovadas pela ANVISA para o medicamento pretendido?

Encorafenibe, em combinação com binimetinibe, é indicado para adultos com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600. O encorafenibe também possui indicação em combinação com cetuximabe para câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E, conforme atualização de cobertura da ANS; a indicação aqui discutida, porém, é melanoma.

5-A indicação específica para o CID da parte autora consta como uso aprovado/autorizado pela ANVISA para o medicamento pleiteado?

Sim, desde que comprovada mutação BRAF V600. A indicação de encorafenibe + binimetinibe contempla melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600; contudo, no caso concreto, não foi localizado laudo molecular anexado comprovando essa mutação.

7-Caso a indicação não esteja aprovada, trata-se de uso off-label?

Não. A associação encorafenibe + binimetinibe possui indicação em bula para melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600. Contudo, no caso concreto, não foi identificado laudo molecular anexado comprovando a mutação.

8-Existem ensaios clínicos randomizados adequados?

Sim. O estudo fase III COLUMBUS demonstrou eficácia e segurança de encorafenibe + binimetinibe em melanoma irresssecável/metastático com mutação BRAF V600, em comparação

com vemurafenibe isolado ou encorafenibe isolado.

9- Os estudos disponíveis demonstram:

a) Superioridade em relação às opções disponíveis no SUS? Não há demonstração direta de superioridade sobre dabrafenibe + trametinibe, alternativa BRAF/MEK disponível/incorporada ao SUS.

b) Ganho de sobrevida global? Sim, em relação ao vemurafenibe isolado no estudo COLUMBUS.

c) Ganho de sobrevida livre de progressão? Sim, em relação ao vemurafenibe isolado.

d) Melhora de qualidade de vida mensurável? Há dados de benefício clínico e controle de doença, mas não há evidência de superioridade de qualidade de vida frente à alternativa disponível no SUS.

10- O esquema está em conformidade com:

a) Protocolos internacionais reconhecidos? Sim. A ASCO lista encorafenibe + binimetinibe como uma das opções para melanoma irressecável/metastático BRAF V600, sem preferência sobre outras combinações BRAF/MEK.

b) Bula aprovada pela ANVISA? Sim, desde que comprovada mutação BRAF V600.

c) Literatura científica de qualidade? Sim, há estudo fase III. Contudo, não há comparação direta robusta com dabrafenibe + trametinibe.

11- Qual a taxa de sobrevida global do medicamento pretendido em relação aos tratamentos disponíveis no SUS?

Não há taxa comparativa direta confiável versus dabrafenibe + trametinibe. No COLUMBUS, a sobrevida global em 7 anos foi 27,4% com encorafenibe + binimetinibe versus 18,2% com vemurafenibe isolado.

12- Qual a taxa de sobrevida global em relação aos tratamentos já realizados pela parte autora?

Não há comparação direta aplicável com o tratamento previamente realizado pela parte autora, que recebeu pembrolizumabe adjuvante. Os dados disponíveis sustentam eficácia da combinação em melanoma BRAF V600 metastático, mas não permitem afirmar superioridade individualizada em relação ao tratamento já utilizado.