Nota Técnica 587389

Data de conclusão: 14/10/2026 15:07:08

Paciente

Nome: [redacted]

Data de Nascimento: 02/12/1975

Idade: 50 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Campinas/SP

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Número do Processo: 5001897-15.2026.4.03.6703

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6º Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 587389-A

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

Diagnóstico: Melanoma Maligno Metastático com mutação de BRAF V600K

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo Anatomopatológico
Laudo de mutação BRAF
Exames de Imagem
Relatório médico

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: Via Oral (VO)

Posologia: 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) uma vez por dia

Uso contínuo até progressão ou toxicidade

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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 Melanoma Metastático, com Mutação BRAF V600K. Paciente evoluindo com progressão de doença após tratamento com pembrolizumabe
Solicitam as tecnologias Encorafenibe + Binimetinibe.
No SUS, o padrão é quimioterapia, com resultados inferiores.
Na Saúde Suplementar as opções são Encorafenibe + Binimetinibe; Dabrafenibe e Trametinibe; Nivolumabe; Ipilimumabe; Pembrolizumabe.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Laboratório: Pfizer

Marca Comercial: BRAFTOVI

Apresentação: 42 comprimidos de 75mg

Preço de Fábrica: 7.631,04

Preço Máximo de Venda ao Governo: 5.988,07

Preço Máximo ao Consumidor: 10.236,76

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Dose Diária Recomendada: 450mg

Preço Máximo de Venda ao Governo: 23.952,28

Preço Máximo ao Consumidor: 40.947,04

Fonte do custo da tecnologia: Custo anual máximo estimado ao governo CMED 2026 R$ 287.952,28

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O melanoma maligno é um câncer de pele que se origina nos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina. A incidência de melanoma está aumentando, especialmente em populações de pele clara. A exposição à radiação ultravioleta (UV) do sol e o uso de câmaras de bronzeamento são fatores de risco significativos, além de histórico familiar de melanoma e presença de nevos displásicos.
A combinação de encorafenibe e binimetinibe constitui uma opção terapêutica para pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600E ou V600K, apresentando eficácia demonstrada em ensaios clínicos randomizados de fase III.
O principal estudo é o COLUMBUS, ensaio clínico randomizado, aberto, de fase III, que avaliou encorafenibe associado a binimetinibe em comparação ao vemurafenibe isolado e ao encorafenibe isolado, em pacientes com melanoma avançado e mutação BRAF V600.
Os resultados demonstraram ganho significativo de sobrevida livre de progressão (SLP), com mediana de 14,9 meses para encorafenibe + binimetinibe versus 7,3 meses para vemurafenibe (HR 0,54). Também foi observado benefício em sobrevida global (SG), com medianas de 33,6 versus 16,9 meses, respectivamente (HR 0,61). A taxa de resposta objetiva foi de aproximadamente 64% com a combinação, superior aos 41% observados com vemurafenibe.
Quanto à segurança, os eventos adversos mais frequentes incluem fadiga, náuseas, diarreia, vômitos, artralgia e alterações laboratoriais. Entre os eventos potencialmente graves, destacam-se disfunção ventricular, alterações oculares, hepatotoxicidade, hemorragias e prolongamento do intervalo QT, exigindo acompanhamento clínico e laboratorial durante o tratamento.
A evidência científica é de alta certeza, segundo a metodologia GRADE, para os desfechos de SLP e SG na população estudada, por se tratar de ensaio clínico randomizado de fase III com resultados consistentes. Entretanto, o estudo foi aberto e não realizou comparação direta com pembrolizumabe ou com a combinação dabrafenibe + trametinibe, não sendo possível afirmar superioridade em relação a essas alternativas.
Em relação ao comprometimento do sistema nervoso central (SNC), o estudo COLUMBUS incluiu um número limitado de pacientes com metástases cerebrais, excluindo aqueles com

doença encefálica não tratada ou instável. Dessa forma, os resultados apresentam limitações de aplicabilidade a pacientes com metástases cerebrais sintomáticas, edema vasogênico ou deterioração neurológica.
No caso concreto, há comprovação de melanoma metastático com mutação BRAF V600K e progressão após tratamento com pembrolizumabe, características que sustentam a indicação da terapia-alvo. Entretanto, não foi identificado relatório médico atualizado que documente o ECOG, o estado funcional e a condição neurológica atual do paciente, especialmente após os achados de lesões encefálicas com edema vasogênico.
Assim, conclui-se que há evidências científicas robustas favoráveis à eficácia da tecnologia solicitada, porém a ausência de avaliação clínica atualizada impede determinar com segurança a aplicabilidade dos benefícios demonstrados nos estudos ao caso individual, bem como a viabilidade e a segurança do tratamento no momento atual.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Espera-se que o tratamento com encorafenibe associado a binimetinibe proporcione redução da carga tumoral, controle da progressão da doença, prolongamento da sobrevida livre de progressão (SLP) e da sobrevida global (SG), com potencial melhora ou preservação da qualidade de vida.
No estudo COLUMBUS, a combinação apresentou taxa de resposta objetiva de aproximadamente 64%, mediana de SLP de 14,9 meses e mediana de SG de 33,6 meses, resultados superiores aos observados com vemurafenibe isolado.
O tratamento possui finalidade paliativa, sem expectativa de cura, buscando prolongar a sobrevida e controlar a doença metastática.
Entretanto, no caso concreto, a presença de lesões encefálicas com edema vasogênico e a ausência de informações atualizadas sobre o ECOG e o estado neurológico do paciente limitam a estimativa do benefício individual esperado.

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 mutação BRAF V600K e progressão após tratamento com pembrolizumabe, conforme relatório médico (vide pág. 36, Anexo 4);
CONSIDERANDO a Nota Técnica nº 259721, previamente emitida;
CONSIDERANDO a solicitação de tratamento com encorafenibe associado a binimetinibe;
CONSIDERANDO a documentação imuno-histoquímica que confirma o diagnóstico de melanoma;(vide Pág. 1 Anexo 2)
CONSIDERANDO a presença de exame molecular que confirma a mutação BRAF V600K (vide pág. 71, Anexo 2);
CONSIDERANDO que existem evidências científicas robustas de que a combinação encorafenibe e binimetinibe aumenta a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em pacientes com melanoma metastático e mutação BRAF V600;
CONSIDERANDO, entretanto, que o estudo COLUMBUS incluiu um número limitado de pacientes com metástases cerebrais previamente tratadas e estáveis, restringindo a aplicação de seus resultados a pacientes com doença encefálica ativa ou sintomática;
CONSIDERANDO que o paciente apresenta metástases cerebrais, sem informações

atualizadas sobre eventual tratamento dessas lesões, evolução neurológica e estado funcional (ECOG), conforme relatório médico (vide pág. 36, Anexo 4);
CONCLUI-SE por parecer NÃO FAVORÁVEL, neste momento, à solicitação de encorafenibe associado a binimetinibe, em razão da insuficiência de informações clínicas atualizadas que permitam avaliar a segurança e o benefício esperado do tratamento no caso concreto.

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: NDN
QUESITOS DO JUÍZO
1. Caso o medicamento seja incorporado, a parte autora se enquadra integralmente na hipótese de incorporação?
Resposta: Não se aplica. Encorafenibe e binimetinibe não estão incorporados ao SUS para melanoma metastático. Embora o paciente apresente mutação BRAF V600K, faltam informações atualizadas sobre o estado funcional e neurológico.
2. Caso haja manifestação contrária da CONITEC para incorporação, a parte autora apresentou evidências científicas de alto nível decorrentes de estudos posteriores à avaliação pelo órgão?
Resposta: Existem evidências de alto nível, incluindo atualizações do estudo COLUMBUS posteriores à avaliação da CONITEC. Entretanto, os dados são limitados para pacientes com metástases cerebrais ativas ou sintomáticas, situação que não foi esclarecida no caso

concreto.
3. A parte autora esgotou todo o PCDT? Esgotou todas as alternativas disponíveis no SUS?
Resposta: Não é possível afirmar esgotamento de todas as alternativas. Há progressão documentada após pembrolizumabe, mas não foi demonstrado o uso de todos os tratamentos sistêmicos possíveis. A dacarbazina constitui alternativa convencional, embora com eficácia inferior à das terapias modernas.
4. Quais são todas as indicações terapêuticas aprovadas pela ANVISA para o medicamento pretendido?
Resposta: A associação encorafenibe e binimetinibe possui indicação aprovada para adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600E ou V600K. Outras indicações eventualmente aprovadas devem ser verificadas nas bulas vigentes de cada medicamento.
5. A indicação específica para [CID da parte autora] consta como uso aprovado/autorizado pela ANVISA para o medicamento pleiteado?
Resposta: Sim. O melanoma metastático com mutação BRAF V600K está contemplado na indicação aprovada.
6. Caso a indicação não esteja aprovada, trata-se de uso off-label do medicamento?
Resposta: Não. A indicação oncológica solicitada está contemplada em bula aprovada pela ANVISA.
7. Existem ensaios clínicos randomizados de qualidade metodológica adequada (Fase III, duplo-cego, controlados) que demonstrem a eficácia e segurança do medicamento especificamente para o quadro da parte autora?
Resposta: Existe ensaio clínico randomizado e controlado de fase III (COLUMBUS), porém não duplo-cego. Demonstrou eficácia e segurança em melanoma avançado com mutação BRAF V600. A evidência é limitada para metástases cerebrais sintomáticas ou instáveis, e não há ECOG atualizado do paciente.
8. Os estudos disponíveis demonstram:
a) Superioridade em relação às opções disponíveis no SUS?
Resposta: Não há comparação direta com pembrolizumabe ou nivolumabe. A combinação demonstrou superioridade em relação ao vemurafenibe isolado, mas não é possível quantificar sua superioridade sobre todas as alternativas do SUS.
b) Ganho de sobrevida global estatisticamente significativo?
Resposta: Sim. No estudo COLUMBUS, a sobrevida global mediana foi de 33,6 meses com encorafenibe + binimetinibe versus 16,9 meses com vemurafenibe isolado.
c) Ganho de sobrevida livre de progressão?
Resposta: Sim. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 14,9 versus 7,3 meses, respectivamente.
d) Melhora de qualidade de vida mensurável?
Resposta: Foram observados resultados favoráveis em avaliações de qualidade de vida, mas não há comprovação de benefício específico para pacientes com metástases cerebrais sintomáticas.
9. O esquema proposto está em conformidade com:
a) Protocolos internacionais reconhecidos?
Resposta: Sim. A combinação é recomendada por diretrizes internacionais para melanoma metastático com mutação BRAF V600.
b) Bula aprovada pela ANVISA?
Resposta: Sim, quanto à indicação clínica. O esquema usual é encorafenibe 450 mg uma vez ao dia e binimetinibe 45 mg a cada 12 horas.
c) Literatura científica de qualidade?

Resposta: Sim. A indicação é sustentada pelo estudo randomizado de fase III COLUMBUS.
10. Qual a taxa de sobrevida global do medicamento pretendido em relação aos demais tratamentos disponíveis no SUS?
Resposta: O estudo COLUMBUS demonstrou sobrevida global mediana de 33,6 meses com a combinação, porém não realizou comparação direta com os tratamentos disponíveis no SUS. Portanto, não é possível estabelecer uma diferença quantitativa confiável.
11. Qual a taxa de sobrevida global do medicamento em relação aos demais tratamentos já realizados pela parte autora?
Resposta: Não existem estudos de comparação direta entre encorafenibe + binimetinibe e pembrolizumabe que permitam estabelecer a diferença de sobrevida global no cenário específico do paciente, após progressão à imunoterapia.
Observação final: Embora exista evidência científica robusta para a combinação solicitada, a ausência de informações sobre o tratamento das metástases cerebrais, a condição neurológica atual e o ECOG impede estimar adequadamente o benefício e a segurança no caso concreto.

Tecnologia 587389-B

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma Maligno Maligno BRAF mutado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo Anatomopatológico
Laudo de mutação BRAF
Exames de Imagem
Relatório médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: MEKTOVI I BINIMETINIBE

Princípio Ativo: BINIMETINIBE

Via de administração: Via Oral (VO)

Posologia: A dose recomendada de binimetinib é de 45 mg (três comprimidos de 15 mg) duas vezes por dia

Uso contínuo até progressão ou toxicidade

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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 Melanoma Metastático, com Mutação BRAF V600K. Paciente evoluindo com progressão de doença após tratamento com pembrolizumabe
Solicitam as tecnologias Encorafenibe + Binimetinibe.
No SUS, o padrão é quimioterapia, com resultados inferiores.
Na Saúde Suplementar as opções são Encorafenibe + Binimetinibe; Dabrafenibe e Trametinibe; Nivolumabe; Ipilimumabe; Pembrolizumabe.

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: 9.704,60

Preço Máximo de Venda ao Governo: 7.615,19

Preço Máximo ao Consumidor: 13.018,30

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BINIMETINIBE

Dose Diária Recomendada: 90mg

Preço Máximo de Venda ao Governo: 15.230,88

Preço Máximo ao Consumidor: 26.036,60

Fonte do custo da tecnologia: ANVISA - custo anual máximo ao governo CMED 2026 R$ 182.764,56

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BINIMETINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O melanoma maligno é um câncer de pele que se origina nos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina. A incidência de melanoma está aumentando, especialmente em populações de pele clara. A exposição à radiação ultravioleta (UV) do sol e o uso de câmaras de bronzeamento são fatores de risco significativos, além de histórico familiar de melanoma e presença de nevos displásicos.
A combinação de encorafenibe e binimetinibe constitui uma opção terapêutica para pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600E ou V600K, apresentando eficácia demonstrada em ensaios clínicos randomizados de fase III.
O principal estudo é o COLUMBUS, ensaio clínico randomizado, aberto, de fase III, que avaliou encorafenibe associado a binimetinibe em comparação ao vemurafenibe isolado e ao encorafenibe isolado, em pacientes com melanoma avançado e mutação BRAF V600.
Os resultados demonstraram ganho significativo de sobrevida livre de progressão (SLP), com mediana de 14,9 meses para encorafenibe + binimetinibe versus 7,3 meses para vemurafenibe (HR 0,54). Também foi observado benefício em sobrevida global (SG), com medianas de 33,6 versus 16,9 meses, respectivamente (HR 0,61). A taxa de resposta objetiva foi de aproximadamente 64% com a combinação, superior aos 41% observados com vemurafenibe.
Quanto à segurança, os eventos adversos mais frequentes incluem fadiga, náuseas, diarreia, vômitos, artralgia e alterações laboratoriais. Entre os eventos potencialmente graves, destacam-se disfunção ventricular, alterações oculares, hepatotoxicidade, hemorragias e prolongamento do intervalo QT, exigindo acompanhamento clínico e laboratorial durante o tratamento.
A evidência científica é de alta certeza, segundo a metodologia GRADE, para os desfechos de SLP e SG na população estudada, por se tratar de ensaio clínico randomizado de fase III com resultados consistentes. Entretanto, o estudo foi aberto e não realizou comparação direta com pembrolizumabe ou com a combinação dabrafenibe + trametinibe, não sendo possível afirmar superioridade em relação a essas alternativas.
Em relação ao comprometimento do sistema nervoso central (SNC), o estudo COLUMBUS incluiu um número limitado de pacientes com metástases cerebrais, excluindo aqueles com doença encefálica não tratada ou instável. Dessa forma, os resultados apresentam limitações de aplicabilidade a pacientes com metástases cerebrais sintomáticas, edema vasogênico ou deterioração neurológica.
No caso concreto, há comprovação de melanoma metastático com mutação BRAF V600K e progressão após tratamento com pembrolizumabe, características que sustentam a indicação da terapia-alvo. Entretanto, não foi identificado relatório médico atualizado que documente o ECOG, o estado funcional e a condição neurológica atual do paciente, especialmente após os achados de lesões encefálicas com edema vasogênico.
Assim, conclui-se que há evidências científicas robustas favoráveis à eficácia da tecnologia solicitada, porém a ausência de avaliação clínica atualizada impede determinar com segurança a aplicabilidade dos benefícios demonstrados nos estudos ao caso individual, bem como a viabilidade e a segurança do tratamento no momento atual.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Espera-se que o tratamento com encorafenibe associado a binimetinibe proporcione redução da carga tumoral, controle da progressão da doença, prolongamento da sobrevida livre de progressão (SLP) e da sobrevida global (SG), com potencial melhora ou preservação da qualidade de vida.
No estudo COLUMBUS, a combinação apresentou taxa de resposta objetiva de

aproximadamente 64%, mediana de SLP de 14,9 meses e mediana de SG de 33,6 meses, resultados superiores aos observados com vemurafenibe isolado.
O tratamento possui finalidade paliativa, sem expectativa de cura, buscando prolongar a sobrevida e controlar a doença metastática.
Entretanto, no caso concreto, a presença de lesões encefálicas com edema vasogênico e a ausência de informações atualizadas sobre o ECOG e o estado neurológico do paciente limitam a estimativa do benefício individual esperado.

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

Conclusão

Tecnologia: BINIMETINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: CONSIDERANDO o diagnóstico de melanoma maligno metastático com mutação BRAF V600K e progressão após tratamento com pembrolizumabe, conforme relatório médico (vide pág. 36, Anexo 4);
CONSIDERANDO a Nota Técnica nº 259721, previamente emitida;
CONSIDERANDO a solicitação de tratamento com encorafenibe associado a binimetinibe;
CONSIDERANDO a documentação imuno-histoquímica que confirma o diagnóstico de melanoma;(vide Pág. 1 Anexo 2)
CONSIDERANDO a presença de exame molecular que confirma a mutação BRAF V600K (vide pág. 71, Anexo 2);
CONSIDERANDO que existem evidências científicas robustas de que a combinação encorafenibe e binimetinibe aumenta a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em pacientes com melanoma metastático e mutação BRAF V600;
CONSIDERANDO, entretanto, que o estudo COLUMBUS incluiu um número limitado de pacientes com metástases cerebrais previamente tratadas e estáveis, restringindo a aplicação de seus resultados a pacientes com doença encefálica ativa ou sintomática;
CONSIDERANDO que o paciente apresenta metástases cerebrais, sem informações atualizadas sobre eventual tratamento dessas lesões, evolução neurológica e estado funcional (ECOG), conforme relatório médico (vide pág. 36, Anexo 4);
CONCLUI-SE por parecer NÃO FAVORÁVEL, neste momento, à solicitação de encorafenibe associado a binimetinibe, em razão da insuficiência de informações clínicas atualizadas que permitam avaliar a segurança e o benefício esperado do tratamento no caso concreto.

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: NDN
QUESITOS DO JUÍZO
1. Caso o medicamento seja incorporado, a parte autora se enquadra integralmente na hipótese de incorporação?
Resposta: Não se aplica. Encorafenibe e binimetinibe não estão incorporados ao SUS para melanoma metastático. Embora o paciente apresente mutação BRAF V600K, faltam informações atualizadas sobre o estado funcional e neurológico.
2. Caso haja manifestação contrária da CONITEC para incorporação, a parte autora apresentou evidências científicas de alto nível decorrentes de estudos posteriores à avaliação pelo órgão?
Resposta: Existem evidências de alto nível, incluindo atualizações do estudo COLUMBUS posteriores à avaliação da CONITEC. Entretanto, os dados são limitados para pacientes com metástases cerebrais ativas ou sintomáticas, situação que não foi esclarecida no caso concreto.
3. A parte autora esgotou todo o PCDT? Esgotou todas as alternativas disponíveis no SUS?
Resposta: Não é possível afirmar esgotamento de todas as alternativas. Há progressão documentada após pembrolizumabe, mas não foi demonstrado o uso de todos os tratamentos sistêmicos possíveis. A dacarbazina constitui alternativa convencional, embora com eficácia inferior à das terapias modernas.
4. Quais são todas as indicações terapêuticas aprovadas pela ANVISA para o medicamento pretendido?
Resposta: A associação encorafenibe e binimetinibe possui indicação aprovada para adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600E ou V600K. Outras indicações eventualmente aprovadas devem ser verificadas nas bulas vigentes de cada medicamento.
5. A indicação específica para [CID da parte autora] consta como uso aprovado/autorizado pela ANVISA para o medicamento pleiteado?
Resposta: Sim. O melanoma metastático com mutação BRAF V600K está contemplado na indicação aprovada.
6. Caso a indicação não esteja aprovada, trata-se de uso off-label do medicamento?

Resposta: Não. A indicação oncológica solicitada está contemplada em bula aprovada pela ANVISA.
7. Existem ensaios clínicos randomizados de qualidade metodológica adequada (Fase III, duplo-cego, controlados) que demonstrem a eficácia e segurança do medicamento especificamente para o quadro da parte autora?
Resposta: Existe ensaio clínico randomizado e controlado de fase III (COLUMBUS), porém não duplo-cego. Demonstrou eficácia e segurança em melanoma avançado com mutação BRAF V600. A evidência é limitada para metástases cerebrais sintomáticas ou instáveis, e não há ECOG atualizado do paciente.
8. Os estudos disponíveis demonstram:
a) Superioridade em relação às opções disponíveis no SUS?
Resposta: Não há comparação direta com pembrolizumabe ou nivolumabe. A combinação demonstrou superioridade em relação ao vemurafenibe isolado, mas não é possível quantificar sua superioridade sobre todas as alternativas do SUS.
b) Ganho de sobrevida global estatisticamente significativo?
Resposta: Sim. No estudo COLUMBUS, a sobrevida global mediana foi de 33,6 meses com encorafenibe + binimetinibe versus 16,9 meses com vemurafenibe isolado.
c) Ganho de sobrevida livre de progressão?
Resposta: Sim. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 14,9 versus 7,3 meses, respectivamente.
d) Melhora de qualidade de vida mensurável?
Resposta: Foram observados resultados favoráveis em avaliações de qualidade de vida, mas não há comprovação de benefício específico para pacientes com metástases cerebrais sintomáticas.
9. O esquema proposto está em conformidade com:
a) Protocolos internacionais reconhecidos?
Resposta: Sim. A combinação é recomendada por diretrizes internacionais para melanoma metastático com mutação BRAF V600.
b) Bula aprovada pela ANVISA?
Resposta: Sim, quanto à indicação clínica. O esquema usual é encorafenibe 450 mg uma vez ao dia e binimetinibe 45 mg a cada 12 horas.
c) Literatura científica de qualidade?
Resposta: Sim. A indicação é sustentada pelo estudo randomizado de fase III COLUMBUS.
10. Qual a taxa de sobrevida global do medicamento pretendido em relação aos demais tratamentos disponíveis no SUS?
Resposta: O estudo COLUMBUS demonstrou sobrevida global mediana de 33,6 meses com a combinação, porém não realizou comparação direta com os tratamentos disponíveis no SUS. Portanto, não é possível estabelecer uma diferença quantitativa confiável.
11. Qual a taxa de sobrevida global do medicamento em relação aos demais tratamentos já realizados pela parte autora?
Resposta: Não existem estudos de comparação direta entre encorafenibe + binimetinibe e pembrolizumabe que permitam estabelecer a diferença de sobrevida global no cenário específico do paciente, após progressão à imunoterapia.
Observação final: Embora exista evidência científica robusta para a combinação solicitada, a ausência de informações sobre o tratamento das metástases cerebrais, a condição neurológica atual e o ECOG impede estimar adequadamente o benefício e a segurança no caso concreto.