

**NOTA TÉCNICA Nº 8458/2025 - NAT-JUS/SP**

**1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000278-84.2025.4.03.6703
- 1.3. Data da Solicitação: 20/10/2025
- 1.4. Data da Resposta: 11/11/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

**2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 02/10/1960 – 65 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São José do Rio Preto/SP
- 2.4. Histórico da doença: Melanoma maligno da pele – CID C43

**3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**



#### 4. Descrição da Tecnologia

##### 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
ENCORAFENIBE 75mg	ENCORAFENIBE	1211004830028	NÃO*	Dependente de protocolo do CACON e UNACON*	NÃO
BINIMETINIBE 15mg	BINIMETINIBE	1211004840015	NÃO*	Dependente de protocolo do CACON e UNACON*	NÃO

\*Os medicamentos oncológicos pertencem a Assistência Oncológica, dessa forma não integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) são os responsáveis pela escolha de medicamentos e protocolos a serem ofertados à população.

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
ENCORAFENIBE 75mg	BRAFTOVI	PFIZER BRASIL LTDA	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42	R\$ 5.921,17	06 cp. ao dia	R\$ 313.822,01
BINIMETINIBE 15mg	MEKTOVI	PFIZER BRASIL LTDA	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84	R\$ 7.530,11	06 cp. ao dia	R\$ 203.312,97
<b>CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO</b>					<b>R\$ 517.134,98</b>	
<b>MÉDICO PRESCRITOR</b>					<b>SAÚDE SUPLEMENTAR</b>	

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

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

4.3. Recomendações da CONITEC: ( ) RECOMENDADO ( ) NÃO RECOMENDADO ( X ) NÃO AVALIADOS

## **5. Discussão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia**

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

Linfonodos, popularmente conhecidos como “ínguas”, são órgãos do sistema imunológico que drenam a linfa. Cada região da pele tem sua linfa drenada por um grupo específico de linfonodos. Por exemplo, a pele da face tem sua linfa drenada para os linfonodos cervicais, enquanto a pele dos membros superiores tem sua linfa drenada para os linfonodos axilares.

Um melanoma não tratado tende a emitir inicialmente metástases para os linfonodos que drenam a região da pele em que ele surgiu e posteriormente as metástases se espalham para os órgãos internos. Melanomas com metástases para linfonodos regionais e para órgãos internos são estadiados como III e IV, respectivamente. A base do tratamento do melanoma é a retirada cirúrgica das lesões cutâneas. Quando esta é realizada em tumores pequenos e localizados, a taxa de cura é alta. Assim, se diagnosticados e tratados precocemente, os melanomas têm um bom prognóstico. No entanto, se ele já estiver muito profundo na pele ou metastatizado para linfonodos regionais ao diagnóstico, as chances de cura com o tratamento cirúrgico são menores, pois há uma chance significativa de recidiva tumoral após a cirurgia inicial. Melanomas com metástases para órgãos internos são incuráveis na maioria dos casos.

O melanoma com metástases para órgãos internos é uma doença incurável e fatal na maioria dos casos, tendo um prognóstico reservado. Em geral, é tratado de maneira paliativa com quimioterapia ou imunoterapia. Estudos mais antigos conduzidos em pacientes com melanoma em épocas nas quais não havia disponível imunoterapia para o seu tratamento mostraram uma sobrevida mediana de 8 meses entre os pacientes com doença metastática.

Embora drogas quimioterápicas possam ser utilizadas no tratamento paliativo de pacientes com melanomas metastáticos, elas não se mostraram capazes de aumentar a sobrevida nesse grupo de doentes. O quimioterápico mais utilizado no tratamento do melanoma metastático é a dacarbazina, sendo ela indicada como medicação de primeira linha nessa situação pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicados em 2013 pelo Ministério da Saúde. No entanto, essa mesma diretriz reconhece que as taxas de resposta com a dacarbazina são pequenas e, quando ela tem algum efeito, este é somente

transitório. É único medicamento disponível no SUS para tratar o melanoma metastático, é muito limitado e às custas de toxicidade significativa.

Outro grupo de medicamentos que pode ser utilizado no tratamento paliativo de melanomas metastáticos são os imunoterápicos, fármacos capazes de aumentar a vigilância e a atuação do sistema imunológico do próprio paciente contra as células tumorais.

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

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

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

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

Encorafenibe é especificamente um inibidor da BRAF V600E, uma mutação da proteína BRAF que pode ser encontrada em alguns tipos de câncer, como melanoma e certos tipos de câncer colorretal. Ao inibir essa proteína, o encorafenibe ajuda a bloquear a via de sinalização que promove o crescimento do tumor.

Binimenitibe, por outro lado, é um inibidor de MEK1 e MEK2, que são partes de outra via de sinalização importante para o crescimento de tumores, especialmente aqueles com

a mutação BRAF. O binimetinibe ajuda a interromper a sinalização celular que leva à proliferação de células cancerígenas.

Juntos, encorafenibe e binimetinibe são usados em combinação para tratar pacientes com melanoma avançado que possui a mutação BRAF V600, fornecendo uma abordagem direcionada que pode ser mais eficaz e possivelmente com menos efeitos colaterais do que tratamentos mais tradicionais, como a quimioterapia.

O estudo COLUMBUS incluiu 921 pacientes com melanoma metastático BRAF V600 positivo e comparou encorafenibe 450 mg uma vez ao dia mais binimetinibe 45 mg duas vezes ao dia com vemurafenibe isolado. A mediana de sobrevida global foi de 33,6 meses no grupo encorafenibe + binimetinibe versus 16,9 meses no grupo vemurafenibe, correspondendo a uma redução de 39% no risco de morte (HR 0,61; IC95% 0,47–0,79;  $p<0,0001$ ).

#### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Evidência respalda de maneira pouco robusta o uso dessa combinação após Nivolumabe ou Pembrolizumabe (imunoterapia).

### **6. Conclusão**

#### 6.1. Parecer

(  ) Favorável

(  ) Desfavorável

#### 6.2. Conclusão Justificada

Paciente do sexo feminino, 65 anos de idade, possui melanoma metastático irrессecável com mutação BRAF V600 com progressão após imunoterapia.

Solicitado tratamento com a combinação encorafenibe e binimetinibe (terapia alvo).

**A combinação encorafenibe + binimetinibe é uma opção válida e respaldada para pacientes com melanoma metastático BRAF V600 após exposição prévia à imunoterapia anti-PD-1 ou anti-PD-L1, especialmente quando há contraindicação ou falha da imunoterapia, mas faltam estudos randomizados dedicados que comparem diretamente a eficácia pós-imunoterapia.**

Portanto este NATJUS manifesta-se **DESFAVORÁVEL** à demanda.

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

(  ) SIM, com potencial risco de vida

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

(  ) NÃO

## **7. Referências bibliográficas**

1. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):603-615.
2. Long GV, Arance A, Mortier L, Lorigan P, Blank C, Mohr P, Schachter J, Grob JJ, Lotem M, Middleton MR, Neyns B, Steven N, Ribas A, Walpole E, Carlino MS, Lebbe C, Sznol M, Jensen E, Leiby MA, Ibrahim N, Robert C. Antitumor activity of ipilimumab or BRAF ± MEK inhibition after pembrolizumab treatment in patients with advanced melanoma: analysis from KEYNOTE-006. *Ann Oncol.* 2022 Feb;33(2):204-215. doi: 10.1016/j.annonc.2021.10.010. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34710571.
3. Sullivan RJ, Weber J, Patel S, Dummer R, Carlino MS, Tan DSW, Lebbé C, Siena S, Elez E, Wollenberg L, Pickard MD, Sandor V, Ascierto PA. A Phase Ib/II Study of the BRAF Inhibitor Encorafenib Plus the MEK Inhibitor Binimetinib in Patients with BRAFV600E/K-mutant Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2020 Oct 1;26(19):5102-5112. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3550. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32669376.
4. Robert C, Kicinski M, Dutriaux C, Routier É, Govaerts AS, Bührer E, Neidhardt EM, Durando X, Baroudjian B, Saiag P, Gaudy-Marqueste C, Ascierto PA, Arance A, Russillo M, Perrot JL, Mortier L, Aubin F, Dalle S, Grange F, Muñoz-Couselo E, Mary-Prey S, Amini-Adle M, Mansard S, Lebbe C, Funck-Brentano E, Monestier S, Eggermont AMM, Oppong F, Wijnen L, Schilling B, Mandalá M, Lorigan P, van Akkooi ACJ. Combination of encorafenib and binimetinib followed by ipilimumab and nivolumab versus ipilimumab and nivolumab in patients with advanced melanoma with BRAF<sup>V600E</sup> or BRAF<sup>V600K</sup> mutations (EBIN): an international, open-label, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2025 Jun;26(6):781-794. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00133-0. PMID: 40449497.

## **8. Outras Informações – conceitos**

### **ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar**

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

### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

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

**CONITEC** – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

### **RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**

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

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2024.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf)

### **REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais**

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

### **ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar**

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

### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

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

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

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

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

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

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias

contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

**A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.**