

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600

NATS-HSL

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Hospital Sírio-Libanês

Novembro de 2023

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, em primeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutação BRAF V600

Local e data: São Paulo, 30 de novembro de 2023.

Nome do NATS elaborador do PTC: Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Hospital Sírio-Libanês

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse para elaboração deste Parecer Técnico-Científico.

CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis riscos associados ao uso de uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
1. RESUMO EXECUTIVO	8
2. OBJETIVO.....	11
3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO.....	11
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	11
3.2. Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde	13
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	15
4.2 Tecnologias comparadoras	18
5. MÉTODOS.....	20
5.1 Pergunta estruturada	20
5.2. Critérios de elegibilidade	21
5.4 Busca por estudos	22
5.5 Seleção dos estudos	22
5.6 Extração de dados	23
5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos	23
5.8 Apresentação e interpretação dos resultados.....	23
5.9 Avaliação da certeza da evidência	23
6. RESULTADOS.....	23
6.1 Resultados da busca	24
6.2 Características dos estudos incluídos	24
6.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos	28
6.4 Resultados dos estudos incluídos	35
6.5 Avaliação da certeza da evidência	41
7. DISCUSSÃO	44
8. CONCLUSÕES	44
9. REFERÊNCIAS	46

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIações, ACRÔNIMOS E SIGLAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

CADTH: Canada's Drug and Health Technology Agency

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DANS: Data Archiving and Networked Services

DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

EA Eventos adversos

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ECR: Ensaio clínico randomizado

EMA: European Medicine Agency

FDA: Food and Drug Administration

FISH: Hibridização fluorescente in situ

GRADE: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HR: Hazard ratio

IC: 95%: Intervalo de confiança de 95%

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NMA: Network meta-analysis

OR: *Odds ratio* (razão de chances)

PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PCR: Reação em cadeia da polymerase

PF: Preço fábrica

PICOS: acrônimo para população, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos), *study design* (tipo de estudo)

PTC: Parecer Técnico-Científico

RoB: *Risk of bias* (risco de viés)

RR: Risco relativo

SG: Sobrevida global

SLP: Sobrevida livre de progressão

SMC: Scottish Medicines Consortium

SUS: Sistema Único de Saúde

TNM: Tumor-nódulo-metástase

TRC: Taxa de resposta completa

Vs: Versus

WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alternativas terapêuticas para pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV disseminado (irresecável).....	14
Figura 2. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.....	24
Figura 3. Sumário da avaliação do risco de viés.....	34
Figura 4. Diagrama de rede (análise de comparação indireta).....	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia.....	15
Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores.....	19
Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.....	20
Quadro 4. Características dos estudos incluídos na metanálise em rede.....	26
Quadro 5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise.....	29
Quadro 6. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	36
Quadro 7. Avaliação dos desfechos para as diferentes comparações incluídas.....	40
Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências da metanálise em rede (abordagem GRADE).....	42

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I	49
ANEXO II	53

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: qual a eficácia e segurança do encorafenibe em associação ao binimetinibe no tratamento de primeira linha de adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600, em comparação às terapias-alvo de interesse (dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe)?

Contextualização sobre a condição: melanoma é um tipo de câncer de pele que ocorre nos melanócitos, que são as células produtoras de melanina. É considerado o tipo mais grave e corresponde a 3% das neoplasias malignas do órgão. Seu principal fator de risco é a exposição à radiação ultravioleta, que está casualmente relacionada ao tumor. O histórico de exposição solar intensa e irregular parece predispor a maior risco. Outros fatores estão associados à predisposição individual, como baixa pigmentação da pele, olhos azuis, cabelos loiros ou vermelhos. O melanoma metastático, estágio mais grave da doença, se caracteriza quando o tumor se espalha para demais partes do corpo, principalmente fígado, pulmão e ossos, tornando o tratamento mais difícil e podendo comprometer a vida da pessoa.

Caracterização da tecnologia: o encorafenibe, também conhecido como Braftovi®, inibe o gene BRAF, que codifica a proteína B-raf, um proto-oncogene envolvido em várias mutações genéticas. Esta proteína desempenha um papel na regulação da via de sinalização MAP quinase/ERK, que afeta a divisão, diferenciação e secreção celular. Mutações neste gene, mais frequentemente a mutação V600E, são as mutações causadoras de câncer mais comumente identificadas no melanoma e foram isoladas em vários outros tipos de câncer³. No Brasil, o encorafenibe, em associação com Mektovi® (binimetinibe) possui registro para indicação do tratamento de pessoas para o tratamento de pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600.

Comparadores: no contexto de elaboração deste PTC, foram considerados como comparadores alternativas farmacológicas incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) ou disponíveis na Saúde Suplementar para o tratamento de primeira linha de adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600.

Avaliações prévias da tecnologia: a Conitec avaliou as principais evidências científicas disponíveis na literatura sobre a eficácia e segurança das terapias-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe e trametinibe) e das imunoterapias (pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe) em comparação à quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. A recomendação final foi favorável à

incorporação da classe anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. Na saúde suplementar, os medicamentos dabrafenibe associado ao trametinibe, vemurafenibe associado ao cobimetinibe ou encorafenibe em combinação com binimetinibe estão disponíveis para o tratamento de pacientes adultos com melanoma irresssecável ou metastático. A Portaria Conjunta Nº 19, de 25 de outubro de 2022 aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo.

Delineamento dos estudos elegíveis: foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

Processo de busca e análise de evidências científicas: foi realizada uma busca sistemática da literatura nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]), ClinicalTrials.gov, World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform (WHO/ICTRP) e DANS (Data Archiving and Networked Services, via EASY). Adicionalmente, foi realizada busca manual na lista de referência dos estudos incluídos. As buscas foram realizadas no dia 13 de novembro de 2023. A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando o instrumento Cochrane RoB e a avaliação da certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE.

Estudos incluídos: não foram encontrados estudos comparando diretamente com as terapias-alvo de interesse (dabrafenibe + trametinibe ou vemurafenibe + cobimetinibe). Assim, foi realizado uma metanálise em rede onde foram incluídos três ECR, os quais avaliaram: encorafenibe + binimetinibe versus vemurafenibe (COLUMBUS), vemurafenibe + cobimetinibe versus vemurafenibe + placebo (CoBRIM) e dabrafenibe + trametinibe versus vemurafenibe (COMBI-v). Os seguintes resultados foram observados:

- Há evidências de certeza muito baixa a moderada sobre a eficácia do uso de encorafenibe + binimetinibe em pacientes com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600 (V600E ou V600K), em primeira linha de tratamento.
- Os resultados originados de NMA indicaram que a associação de encorafenibe + binimetinibe, quando comparado a:
 - Dabrafenibe + trametinibe

- Pode aumentar a sobrevida global do paciente, com efeito compatível com uma redução de 30% a um aumento de 33% (baixa certeza da evidência);
- É incerto o efeito para sobrevida livre de progressão, com efeito compatível com uma redução de 39% e aumento de 14% (muito baixa certeza da evidência);
- É incerto o efeito para incidência de respostas completas, com efeito compatível com redução de 68% a um aumento de 88% (muito baixa certeza da evidência);
- Pode reduzir o risco de eventos adversos graves, com efeito compatível com redução de 45% a aumento de 4% (baixa certeza da evidência).
- Provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos (moderada certeza da evidência);
- É incerto seu efeito para o desfecho qualidade de vida (muito baixa certeza da evidência).
- Vemurafenibe + cobimetinibe
 - Pode aumentar a sobrevida global do paciente, com efeito compatível com redução de 40% a um aumento de 11% (baixa certeza da evidência);
 - É incerto o efeito para sobrevida livre de progressão, com efeito compatível com redução de 38% e aumento de 24% (muito baixa certeza da evidência);
 - É incerto o efeito para incidência de respostas completas, com efeito compatível com redução de 38% a um aumento de 71% (muito baixa certeza da evidência);
 - Pode reduzir o risco de eventos adversos graves, com efeito compatível com redução de 52% a aumento de 1% (baixa certeza da evidência).
 - Provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos (moderada certeza da evidência);
 - É incerto seu efeito para o desfecho qualidade de vida (muito baixa certeza da evidência).

Conclusão: com base em evidências de certeza muito baixa a moderada, a análise da população de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600 (V600E ou V600K), em primeira linha de tratamento, mostrou que o encorafenibe + binimetinibe quando comparado à dabrafenibe + trametinibe ou vemurafenibe + cobimetinibe, pode aumentar a sobrevida global do paciente (baixa certeza da evidência), sendo incerto o efeito para progressão da doença e incidência de respostas completas (muito baixa certeza da evidência). Provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos (moderada certeza da evidência) e pode reduzir o risco de eventos adversos graves (baixa certeza da

evidência). É incerto seu efeito para o desfecho qualidade de vida (muito baixa certeza da evidência).

2. OBJETIVO

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do encorafenibe em associação ao binimetinibe no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do encorafenibe em associação ao binimetinibe quando comparado às terapias-alvo de interesse (dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe).

3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

Há dois tipos básicos de câncer de pele, o não melanoma, que surge nas células basais ou nas escamosas, e o melanoma, que tem origem nos melanócitos, células que produzem a melanina, o pigmento que dá cor à pele. De acordo com o INCA, o melanoma representa apenas 3% dos cânceres de pele no Brasil. O número de casos novos de melanoma estimados é de 8.980, o que corresponde a um risco de 4,13 por 100 mil habitantes. Esses valores correspondem a um risco estimado de 4,37 casos novos a cada 100 mil homens e 3,90 a cada 100 mil mulheres.⁴

O melanoma é uma neoplasia agressiva que pode se espalhar de maneira imprevisível e envolver praticamente qualquer órgão do corpo. Portanto, o diagnóstico e o tratamento precoces são a chave para minimizar a morbimortalidade.⁵

A maioria dos melanomas surge como tumores superficiais e indolentes, confinados à epiderme, onde permanecem por vários anos. Durante esta fase, conhecida como fase de crescimento horizontal ou “radial”, o melanoma é quase sempre curável apenas por excisão cirúrgica. Em algum momento, provavelmente em resposta ao acúmulo gradual de anormalidades genéticas⁶, o melanoma se transforma em um nódulo expansivo que se estende além do limite biológico da membrana basal e invade a derme.

Dentre os diversos fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma cutâneo, destacam-se: nevos displásicos, nevos melanocíticos congênitos, grande número de nevos comuns (mais de 50), lentigo maligno, histórico pessoal de melanoma ou história familiar de melanoma; exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância) e uso de camas de bronzamento.^{7 8}

De forma geral, o diagnóstico se dá pela avaliação dos fatores de risco e avaliação da lesão de pele existente, a qual deve ser avaliada segundo os critérios clínicos ABCDE ou o checklist de sete pontos de Glasgow. O primeiro corresponde ao acrônimo assimetria, borda irregular, variação de cor, diâmetro ≥ 6 mm e evolução da lesão. O segundo leva em consideração características mais relevantes da lesão (mudança em tamanho de lesão Inflamação, pigmentação irregular e sensação alterada ou de coceira) e menos relevantes (borda irregular, lesão maior do que as outras e exsudação/ crostas da lesão).^{9 10} A presença de qualquer característica importante na lista de 7 pontos, ou qualquer uma das características no sistema ABCDE, é indicação para encaminhamento para especialista.

Para a avaliação clínica do paciente, estudos demonstram maior especificidade da dermatoscopia em relação ao exame da lesão a olho nu. A dermatoscopia permite visualizar a distribuição da melanina e analisar mais detalhadamente lesões pigmentares, permitindo diferenciar outras doenças clinicamente confundidas com melanoma, como carcinomas basocelulares pigmentados e ceratoses seborreicas. Esse método é de extrema utilidade quando empregado por profissional experiente.¹¹

O diagnóstico definitivo de melanoma é histopatológico, sendo a biópsia de pele o primeiro passo a ser realizado. Do ponto de vista de diagnóstico histopatológico, os pacientes com lesões suspeitas de melanoma cutâneo com margens de 1 a 2 mm devem realizar biópsia excisional de pele normal e com bainha de gordura. Vale salientar que a biópsia incisional só deve ser realizada caso a excisional não seja viável. O diagnóstico histopatológico é baseado em uma combinação de características arquitetônicas, citológicas e de resposta do hospedeiro. A presença de melanócitos atípicos (ou seja, melanócitos maiores que o normal e com núcleos grandes e hipercromáticos; formato nuclear irregular e polimorfismo nuclear; padrão de cromatina anormal; e nucléolos proeminentes) e distúrbio arquitetônico (ou seja, assimetria, má circunscrição, ninhos de melanócitos de vários tamanhos e formas na epiderme inferior e na derme) são necessários para o diagnóstico.

Os achados histopatológicos devem ser descritos da seguinte forma: 1) melanoma maligno extensivo superficial; 2) melanoma nodular; 3) melanoma lentigo maligno e 4) melanoma

lentiginoso acral. De forma complementar, há outros dois tipos de melanoma cutâneo mais raros: o melanoma desmoplástico e o melanoma hipermelanocítico de baixo grau.¹² Ainda, o laudo do exame histopatológico deve conter as seguintes especificações: espessura de Breslow (profundidade da invasão neoplásica); presença ou ausência de ulceração; taxa mitótica dermal; avaliação do status da margem profunda e periférica; presença ou ausência de microsatelitose; existência de desmoplasia pura; e existência de invasão linfocascular ou angiolinfática¹³. A imunohistoquímica pode ser útil em casos difíceis, cutâneos, melanocíticos ou em metástases ganglionares.

Com base em uma variedade de técnicas de genética molecular, incluindo reação em cadeia da polimerase (PCR), sequenciamento massivamente paralelo, hibridização fluorescente in situ (FISH) e hibridização genômica comparativa, várias alterações cromossômicas e mutações genéticas foram reconhecidas como potencialmente valiosas para o diagnóstico e manejo do melanoma. Os mais comuns são mutações no gene BRAF, que são identificadas em aproximadamente 41 a 55 por cento dos pacientes com doença metastática.¹⁴ Alterações moleculares adicionais incluem mutações NRAS e as fusões menos frequentes do gene TRK, e mutações KIT, entre outras.

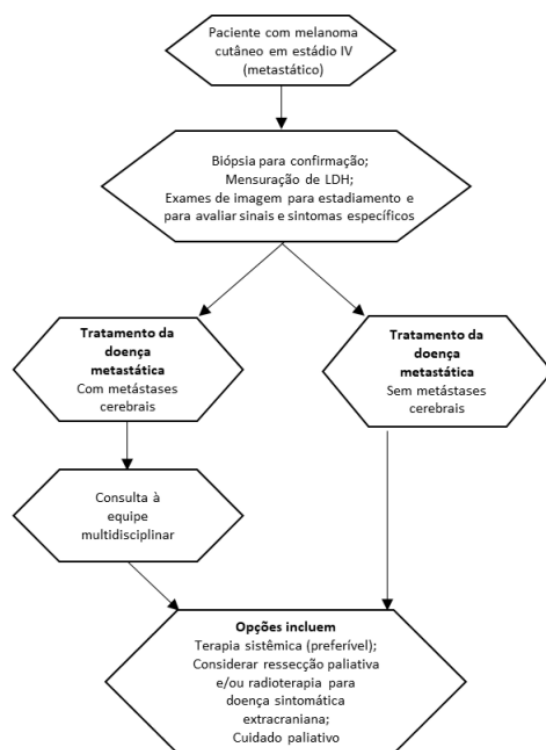
Há várias formas de classificação do melanoma. A DDT do Melanoma Cutâneo do MS adota a classificação pelo tumor-nódulo-metástase (TNM) desenvolvido pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela Union for International Cancer Control. A difusão do tumor na pele e tecidos adjacentes definirá o tratamento clínico e o prognóstico dos pacientes. O estadiamento é feito considerando aspectos clínicos e patológicos. Determina-se o estágio do melanoma cutâneo por meio da análise do tumor (T), do número de nodos metastáticos (N), e de metástases distantes (M). O estadiamento clínico inclui o estadiamento microscópico do tumor primário (espessura de Breslow) e a avaliação clínica, por imagem e por biópsia, se indicada, para a detecção de metástases.¹⁵

3.2. Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde

Após a confirmação histopatológica e o estadiamento patológico do tumor primário, o tratamento deve ser iniciado imediatamente. Conforme DDT do Ministério da Saúde brasileiro, as alternativas terapêuticas para pacientes com tumor metastático irresssecável estão esquematizadas na **Figura 1** abaixo¹⁵. A radioterapia mantém-se útil para casos selecionados de tumores irresssecáveis, quando o resultado estético do tratamento cirúrgico for desfavorável, principalmente na região da face, da cabeça e do pescoço. A radioterapia paliativa pode ser

empregada em casos de metástases regionais, no que se refere à doença linfonodal irressecável e metástases satélites ou em trânsito; e à doença residual local, satélite ou em trânsito após tratamento prévio.

Figura 1. Alternativas terapêuticas para pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV disseminado (irressecável)



Fonte: Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas (DDTs) para o Melanoma Cutâneo

A Conitec avaliou a evidência de eficácia e segurança do ipilimumabe no tratamento do melanoma 37 metastático ou não cirúrgico. Apesar da alta eficácia do ipilimumabe em comparação com a dacarbazina, identificou-se que existiam registros nacionais de outras imunoterapias mais eficazes do que o ipilimumabe.¹⁶ Essas razões, entre outras citadas no Relatório de Recomendação nº 391 de outubro de 2018, levaram a Conitec a recomendar a não incorporação do ipilimumabe para tratar pacientes com melanoma cutâneo metastático. Posteriormente, foram avaliadas as principais evidências científicas disponíveis na literatura sobre a eficácia e segurança das chamadas terapias-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe e trametinibe) e das chamadas imunoterapias (pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe) em comparação à quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. Conforme o Relatório de

Recomendação nº 541 de julho de 2020, a recomendação final da Conitec foi favorável à incorporação da classe anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, conforme a assistência oncológica no SUS.¹⁷

Na saúde suplementar, os medicamentos dabrafenibe associado ao trametinibe, vemurafenibe associado ao cobimetinibe ou encorafenibe em combinação com binimetinibe estão disponíveis para o tratamento de pacientes adultos com melanoma irresssecável ou metastático.¹⁸

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1 Descrição técnica

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia

Item		Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Tecnologia	Encorafenibe Binimetinibe
3	Nome comercial	Braftovi® Mektovi®
4	Fabricantes	PFIZER BRASIL LTDA.
5	Detentor do registro	PFIZER BRASIL LTDA.
6	Data e validade do registro	Braftovi® 04/07/2022 com vencimento em 01/2032 Mektovi® 04/07/2022 com vencimento em 01/2031
6	Apresentação	Braftovi® - 50 mg em blister contendo 28 cápsulas duras (7 blisters com 4 cápsulas cada). - 75 mg em blister contendo 42 cápsulas duras (7 blisters com 6 cápsulas cada). Mektovi® - 15 mg comprimidos revestidos em embalagem contendo 84 comprimidos (7 blisters de 12 comprimidos cada).

7	Indicação aprovada na Anvisa	Braftovi® (encorafenibe) é indicado: (1) em associação com Mektovi® (binimetinibe) para o tratamento de pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600; e (2) em associação com cetuximabe, para o tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático (CCRM) com mutação BRAF V600E, que receberam terapia sistêmica prévia.
8	Indicação avaliada no PTC	Pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600, conforme indicado em bula.
9	Posologia e forma de administração	Braftovi® é para uso oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. Elas podem ser tomadas com ou sem alimento. A administração concomitante de encorafenibe com suco de toranja (<i>grapefruit</i>) deve ser evitada. Melanoma: A dose recomendada de encorafenibe é de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia, quando usada em combinação com o binimetinibe. Caso seja necessário, a dose de encorafenibe poderá ser ajustada para 100 mg (duas cápsulas de 50 mg), 200 mg (quatro cápsulas de 50 mg) ou 300 mg (seis cápsulas de 50 mg). O tratamento do encorafenibe deve ser iniciado e supervisionado sob a responsabilidade de um médico com experiência no uso de medicamentos antineoplásicos. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. <u>Alteração de posologia para tratamento do melanoma:</u> o manejo de reações adversas pode requerer redução da dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento. A administração de dose de 450 mg uma vez ao dia de encorafenibe como um agente único não é recomendada. Se o binimetinibe for temporariamente interrompido, o encorafenibe deve ser reduzido a 300 mg uma vez ao dia durante o período de interrupção da dose de binimetinibe (vide item 8. Posologia e Modo de usar da bula do Mektovi®), uma vez que o encorafenibe não é bem tolerado na dose de 450 mg como um agente único. Caso o binimetinibe seja permanentemente descontinuado, o encorafenibe deve ser descontinuado. Caso o encorafenibe seja temporariamente interrompido, o binimetinibe deve ser interrompido. Caso o encorafenibe seja descontinuado permanentemente, então, o binimetinibe deve ser descontinuado. Caso ocorram toxicidades relacionadas ao tratamento, as doses de encorafenibe e binimetinibe devem ser reduzidas simultaneamente, interrompidas ou descontinuadas. Exceções, onde alterações de posologia são necessárias apenas para o binimetinibe (reações adversas relacionadas principalmente ao binimetinibe), são: descolamento do epitélio pigmentar da retina (RPED), oclusão da veia central da retina (RVO), doença pulmonar intersticial/pneumonite, disfunção cardíaca, elevação da creatina fosfoquinase (CPK) e rabdomiólise, e tromboembolismo venoso (VTE, do inglês venous thromboembolism). Caso uma dessas toxicidades ocorra, verificar bula do Mektovi® para instruções de alteração de posologia do binimetinibe. Mektovi® é para uso oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. Elas podem ser tomadas com ou sem alimento. A dose recomendada de Mektovi® é de 45 mg (três comprimidos de 15 mg) duas vezes ao dia, correspondendo a uma dose diária de 90 mg, a cada 12 horas, aproximadamente.

		Ajustes de dose: o gerenciamento de reações adversas pode requerer redução da dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento. Nos pacientes que recebem 45 mg de binimetinibe duas vezes ao dia, a dose reduzida recomendada de binimetinibe é de 30 mg duas vezes ao dia. A redução da dose abaixo de 30 mg duas vezes ao dia não é recomendada. A terapia deve ser descontinuada caso o paciente não seja capaz de tolerar 30 mg via oral duas vezes ao dia. Caso a reação adversa que resultou na redução da dose esteja sob controle eficaz, pode-se considerar o aumento da dose para 45 mg duas vezes ao dia. A dose de reforço para 45 mg duas vezes ao dia não é recomendada se a redução da dose for devida a disfunção ventricular esquerda (DVE) ou a qualquer toxicidade grau 4. Caso ocorram toxicidades relacionadas com o tratamento quando o binimetinibe é utilizado em combinação com o encorafenibe, ambos os tratamentos devem ser simultaneamente reduzidos, interrompidos ou descontinuados. Exceções em que as reduções de dose são necessárias apenas para o encorafenibe (reações adversas principalmente relacionadas ao encorafenibe) são: síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), uveíte, incluindo irite e iridociclite, e prolongamento do intervalo QTc. Caso o binimetinibe seja temporariamente interrompido, o encorafenibe deve ser reduzido para 300 mg uma vez ao dia durante o período de interrupção da dose de binimetinibe, pois o encorafenibe não é bem tolerado na dose de 450 mg como agente único. Caso o binimetinibe seja permanentemente descontinuado, o encorafenibe deve ser descontinuado. Caso o encorafenibe seja temporariamente interrompido (vide bula do Braftovi®), o binimetinibe deve ser interrompido. Caso o encorafenibe seja permanentemente descontinuado, o binimetinibe deve ser descontinuado.
11	Contraindicações	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição.
12	Precauções	Braftovi® encorafenibe deve ser administrado em associação com binimetinibe (para pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600) ou em associação com cetuximabe (para pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E). Mektovi® binimetinibe deve ser administrado em combinação com o encorafenibe. Para informações adicionais sobre as advertências e precauções associadas ao tratamento com encorafenibe, verificar item 5. Advertências e Precauções da bula do Braftovi®.
13	Riscos associados	Os medicamentos podem causar efeitos colaterais.
14	Eventos adversos	As reações adversas mais comuns (> 25 %) ocorridas em pacientes tratados com binimetinibe administrado com encorafenibe foram: fadiga, náusea, diarreia, vômito, descolamento de retina, dor abdominal, artralgia, aumento do CPK sanguíneo e mialgia.
15	Patente*	Não identificada.

Em outros países, a European Medicines Agency (EMA) concedeu, em 2018, registro do encorafenibe associado a binimetinibe para pessoas com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600.¹⁹ O registro na Food and Drug Administration (FDA) foi obtido no mesmo ano e para pessoas com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 ou V600K.²⁰

4.2 Tecnologias comparadoras

A terapia em primeira linha para pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (V660E e V600K) é composta de opções de imunoterapia e as combinações de terapia-alvo (monoterapias com inibidores BRAF, combinações inibidor BRAF + inibidor MEK).

A decisão entre imunoterapia e terapias alvo está sendo estudada e, portanto, no momento, ambos os tipos são opções para a população em análise. A monoterapia com inibidores BRAF tem mostrado baixa eficácia para muitos pacientes devido aos mecanismos de resistência. Por consequência, observa-se a necessidade da adição de outros agentes farmacológicos (p.e., inibidores MEK) junto ao tratamento com inibidores BRAF, transformando-o em uma terapia de combinação dupla. Para fins de definição do comparador apenas as combinações iBRAF/iMEK vemurafenibe + cobimetinibe e dabrafenibe + trametinibe serão estabelecidas como terapias alvo de interesse para elaboração deste PTC.

A Conitec avaliou a evidência de eficácia e segurança do ipilimumabe no tratamento do melanoma metastático ou não cirúrgico, não recomendando sua incorporação.¹⁶ As principais evidências científicas disponíveis na literatura sobre a eficácia e segurança das terapias-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe e trametinibe) e das imunoterapias (pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe) foram avaliadas em comparação à quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. A recomendação final foi favorável à incorporação da classe anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático.¹⁷

Na saúde suplementar, os medicamentos dabrafenibe associado ao trametinibe, vemurafenibe associado ao cobimetinibe ou encorafenibe em combinação com binimetinibe estão disponíveis para o tratamento de pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático.¹⁸

4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

Cerca de 70% dos pacientes com melanoma cutâneo apresentam mutações em genes críticos da via de sinalização.²¹ As terapias alvo são medicamentos que identificam e atacam mutações específicas nas células cancerígenas, possuindo especificidade para a forma mutante da proteína, tendo pouco ou nenhum efeito na forma normal (sem a mutação), o que não ocorre no uso da quimioterapia.

Os inibidores de BRAF inibem o BRAF ativo revertendo a estimulação de células de melanoma, já a proteína MEK é um sinalizador intracelular que participa de forma consistente da patogênese do melanoma, com ação em conjunto de outras proteínas importantes, incluindo a BRAF. A combinação de inibidores BRAF (vemurafenibe, dabrafenibe e encorafenibe) e inibidores MEK (trametinibe, cobimetinibe e binimetinibe) é uma opção terapêutica para pessoas com melanoma metastático com mutação BRAF, permitindo a inibição da via MAPK, e diminuindo as toxicidades associadas à monoterapia com inibidores BRAF.²²

As possíveis combinações de inibidores BRAF e inibidores MEK disponíveis são: dabrafenibe mais trametinibe, encorafenib mais binimetinibe e vemurafenibe mais cobimetinibe. Estas combinações não foram, até o momento, diretamente comparadas. A escolha entre esses regimes pode ser baseada em múltiplos fatores, incluindo locais de doença metastática, conveniência do paciente e potenciais toxicidades.

4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

Os custos para a tecnologia avaliada e os comparadores utilizados neste PTC foram levantados e apresentados no **Quadro 2** (preços unitário, da apresentação, do tratamento semanal e do tratamento anual). Estas informações foram coletadas a partir lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).²³

Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores

Fármaco	Posologia	Custo de tratamento mensal (PMVG 18%)	Custo de tratamento anual (PMVG 18%)	Custo de tratamento mensal (PF 18%)	Custo de tratamento anual (PF 18%)
Encorafenibe	450mg uma vez ao dia	R\$ 49.064,06	R\$ 596.946,03	R\$ 61.830,09	R\$ 752.266,04
Binimetinibe	45mg duas vezes ao dia				

Dabrafenibe	150mg duas vezes ao dia	R\$ 52.814,73	R\$ 642.579,22	R\$ 67.305,63	R\$ 818.885,17
Trametinibe	2mg uma vez ao dia				
Vemurafenibe	960mg duas vezes ao dia	R\$ 53.833,10	R\$ 670.266,19	R\$ 68.603,44	R\$ 854.168,96
Cobimetinibe	60mg uma vez ao dia				

Lista de preços de medicamentos – Preço Fábrica (PF) 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta estruturada

Qual a eficácia e segurança do encorafenibe em associação ao binimetinibe no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600, em comparação às terapias-alvo de interesse (dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe)?

Tal pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos) e *study design* (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

P (população)	Adultos (≥18 anos) com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600, em primeira linha de tratamento).
I (intervenção)	Encorafenibe associado ao binimetinibe
C (comparador(es))	Terapias-alvo (vemurafenibe + cobimetinibe e dabrafenibe + trametinibe)
O (desfechos – outcomes)	Primários ▫ Sobrevida Global (SG) ▫ Sobrevida livre de progressão (SLP) ▫ Eventos adversos graves Secundários: ▫ Quaisquer eventos adversos; ▫ Taxa de resposta completa;

	▫ Qualidade de vida.
S (tipo de estudo)	Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

5.2. Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** adultos (≥ 18 anos) com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600, em primeira linha de tratamento).
- **Intervenção:** encorafenibe associado ao binimetinibe, na dose preconizada em bula da Anvisa. Foram incluídos apenas os estudos que avaliaram o encorafenibe na dose terapêutica aprovada pela Anvisa: encorafenibe 450mg (uma vez ao dia) associado ao binimetinibe 45mg (duas vezes ao dia).
- **Comparador(es):** o Ministério da Saúde publicou em 2022 as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo, conforme PORTARIA CONJUNTA Nº 19, DE 25 DE OUTUBRO DE 2022¹⁵. O documento aprovado recomenda as seguintes alternativas farmacológicas: dabrafenibe associado ao trametinibe ou associado ao cobimetinibe. Dessa forma, ambas opções terapêuticas foram consideradas como comparadores.
- **Tipo de estudo incluído no PTC:** para inclusão dos estudos, foram considerados os resultados de ECR; na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).
- **Idioma:** na elegibilidade por texto completo, foram mantidos apenas textos publicados em inglês, português ou espanhol seguindo as recomendações para a realização de revisões rápidas²⁴, com o objetivo de ampliar a elegibilidade.
- **Data:** não foi realizada qualquer restrição de data de publicação.

5.3 Desfechos de interesse

Para este PTC foram considerados os seguintes desfechos:

Primários

- Sobrevida Global (SG)

- Sobrevida livre de progressão (SLP)
- Eventos adversos graves

Secundários

- Quaisquer eventos adversos
- Taxa de resposta completa
- Qualidade de vida

5.4 Busca por estudos

Fontes e bases de dados

- Busca eletrônica

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]), ClinicalTrials.gov, World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform (WHO/ICTRP) e DANS (Data Archiving and Networked Services, via EASY). Adicionalmente, foi realizada busca manual na lista de referência dos estudos incluídos. As buscas foram realizadas no dia 13 de novembro de 2023. A estratégia combinou a população (melanona), a intervenção (encorafenibe e binimetinibe), os comparadores (Vemurafenibe, cobimetinibe, dabrafenibe e trametinibe) e filtro para tipo de estudo (ensaio clínico randomizado). Não foram aplicados filtros de data, idioma ou tipo de publicação. As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, são apresentadas no **Anexo I**.

5.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas, ambas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação dos títulos e resumos de cada um dos estudos obtidos através das estratégias de busca, utilizando a plataforma Rayyan QCRI²⁵. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo dos estudos incluídos na fase anterior de seleção, mantendo-se ensaios clínicos randomizados que avaliassem o encorafenibe associado ao binimetinibe para adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600, em primeira linha de tratamento. As divergências foram resolvidas por meio de consenso nas duas etapas de seleção.

5.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes. Divergências foram resolvidas por meio de consenso. Foi utilizada uma planilha padronizada no programa Excel® para extração das seguintes informações:

- a) **Participantes:** condição clínica apresentada; idade dos participantes incluídos, presença de mutação
- b) **Grupos:** número de participantes em cada um dos grupos; intervenção, dose da intervenção; comparador utilizado, dose do comparador.
- c) **Desfechos:** medida de efeito sumário e medida de dispersão para cada um dos desfechos.

5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos neste PTC foi realizada utilizando a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (RoB versão 1).²⁶ Esta etapa foi realizada por dois revisores, de forma independente, e as discrepâncias foram resolvidas por meio de consenso.

5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

Foram descritas as características dos estudos incluídos, tais como desenho, braços dos estudos, desfechos avaliados, dose utilizada e participantes (n). Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos incluídos neste PTC.

5.9 Avaliação da certeza da evidência

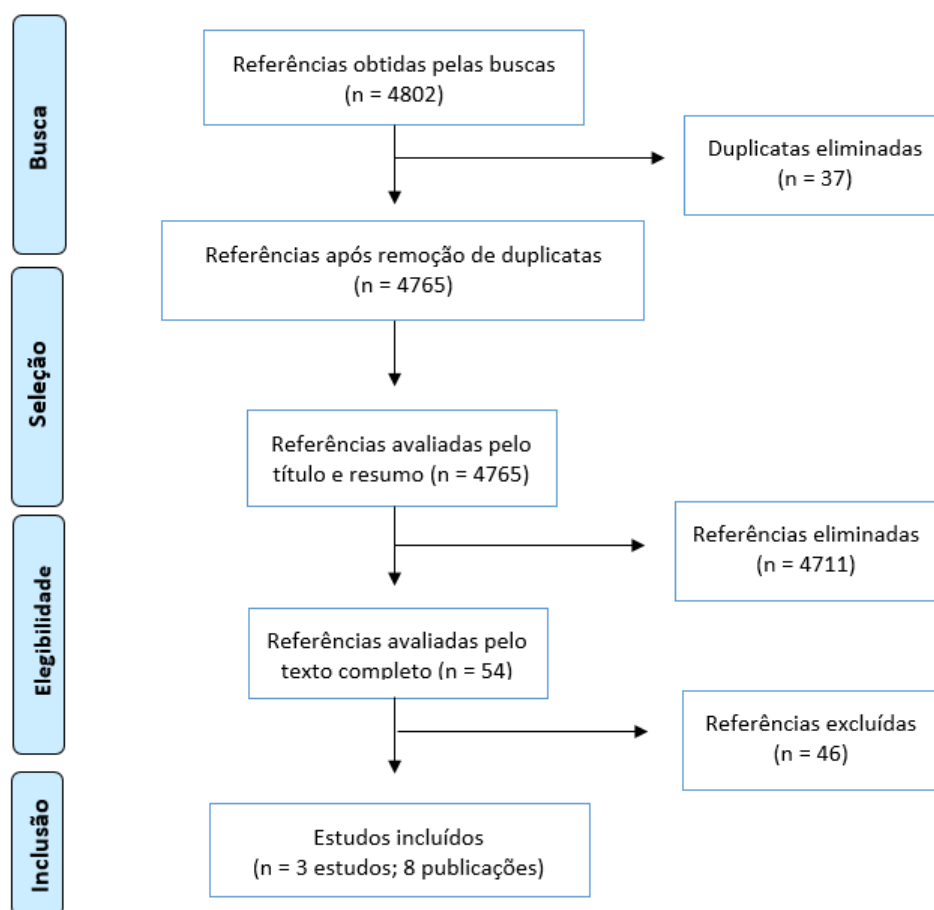
Foi utilizada a abordagem The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)²⁷ para a avaliação da certeza das evidências obtidas para os desfechos primários ao final do PTC. A avaliação foi apresentada como uma tabela de resumo dos achados (Summary of Finding Table), disponível por meio da ferramenta GRADEpro.²⁸

6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Inicialmente, foram identificadas 4802 referências. Após a eliminação de 37 duplicatas e triagem pela leitura de títulos e resumos, 54 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Ao final, foram incluídos 3 ECR, englobando 8 publicações.²⁹⁻³¹ A lista de estudos excluídos e as justificativas para exclusão estão detalhadas no **Anexo II**. O fluxograma do processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura 2**.

Figura 2. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.



6.2 Características dos estudos incluídos

Não foram encontrados ECR que comparassem diretamente as opções terapêuticas consideradas neste PTC. Os três ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática

avaliaram diferentes esquemas posológicos quando comparados ao vemurafenibe (comparador comum entre os estudos). As características dos estudos estão apresentadas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Características dos estudos incluídos na metanálise em rede

Estudo (Autor, ano)	Dummer 2018 (Estudo COLUMBUS)	Ascierto 2016 (Estudo coBRIM)	Robert 2014 (Estudo COMBI-V)
País	28 países	19 países	28 países
População de interesse (n)	- Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de doença localmente avançada [AJCC] (estágio IIIC ou IV), cutâneo irressecável ou melanoma metastático ou melanoma primário desconhecido - Ter a presença de um mutação BRAFV600E ou BRAFV600K, ou ambas - ECOG status 0 ou 1 - Ser virgem de tratamento, ou que progrediram durante ou após imunoterapia de primeira linha anterior 577 participantes.	- Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de doença localmente avançada [AJCC] (estágio IIIC ou IV), cutâneo irressecável ou melanoma metastático - Ter a presença de um mutação BRAFV600 - ECOG status 0 ou 1 - Ser virgem de tratamento, ou imunoterapia adjuvante prévia. 495 participantes.	- Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de doença localmente avançada [AJCC] (estágio IIIC ou IV), cutâneo irressecável ou melanoma metastático - Ter a presença de uma mutação BRAFV600E ou BRAFV600K, ou ambas - ECOG status 0 ou 1 - Ser virgem de tratamento, ou tratamento sistêmico adjuvante prévio 704 participantes.
Intervenção (n)	Combinação: - Encorafenibe (450 mg/dia e binimetinibe (45 mg b.i.d.) - n=192	Combinação: - Cobimetinibe (60 mg/dia) e vemurafenibe (960mg b.i.d.) - n=247	Combinação: - Trametinibe (2 mg/dia) e dabrafenibe (150 b.i.d.) - n=352
Comparadores (n)	Monoterapia com: Vemurafenibe (conforme indicação clínica; n=191), ou	- Placebo e vemurafenibe (60 mg/dia) - n=248	Monoterapia com: - Vemurafenibe (960 mg b.i.d.) - n=352

	Encorafenibe (300 mg/dia; n=194)		
Desfechos e time point de avaliação <i>(conforme relatado pelo estudo)</i>	Primário Sobrevida livre de progressão (avaliada por revisor independente)	Primário Sobrevida livre de progressão (avaliada pelo investigador)	Primário Sobrevida global
	Secundários - Sobrevida global - Taxa de resposta global - Taxa de resposta objetiva - Taxa de controle da doença - Duração da resposta - Tempo para resposta - Eventos adversos - Qualidade de vida	Secundários - Sobrevida global - Taxa de resposta completa - Duração da resposta - Qualidade de vida - Eventos adversos	Secundários - Sobrevida livre de progressão - Taxa de resposta completa - Duração da resposta - Eventos adversos
Financiamento	Novartis	Roche-Genentech	GlaxoSmithKline

Legenda: AJCC, American Joint Committee on Cancer; b.i.d., duas vezes ao dia; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; mg, miligrama; n, número de participantes.

6.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos três ensaios clínicos incluídos está apresentada no **Quadro 5** e na **Figura 3**.

Quadro 5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise.

Estudo / domínio	Dummer 2018 (Estudo COLUMBUS)		Ascierto 2016 (Estudo coBRIM)	Robert 2014 (Estudo COMBI-V)
<i>Geração da sequência de alocação</i>	BAIXO RISCO Citação: “Patients were randomly allocated into one of the three treatment groups in the trial (1:1:1) to receive either encorafenib plus binimetinib (encorafenib plus binimetinib group), encorafenib (encorafenib group), or vemurafenib (vemurafenib group) by use of validated interactive response technology (Parexel International, Billerica, MA, USA). Randomisation was stratified by AJCC stage (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b, or IVM1c), ECOG performance status (0 or 1), and BRAF-mutation status (BRAFFV600E vs BRAFFV600K)”. Justificativa: Adequado. Utilizou-se um software de computador para gerar a sequência randômica.		BAIXO RISCO Citação: “Enrolled patients were randomly assigned 1:1 using a stratified permuted block randomisation scheme via an interactive response system (Perceptive Informatics [now Parexel International], Deerfield, IL, USA). Patients were stratified according to the American Joint Committee on Cancer stage (unresectable stage IIIC, M1a, and M1b vs stage M1c) and by geographical region (North America vs Europe vs Australia/New Zealand/ other)”. Justificativa: Adequado. Utilizou-se um software de computador para gerar a sequência randômica.	BAIXO RISCO Citação: “Upon completion of all the required screening assessments, eligible subjects will be registered into the Registration and Medication Ordering System (RAMOS), the GSK interactive voice response system (IVRS), by the investigator or authorized site staff. RAMOS allows study sites to register and randomize subjects, and also records stratification information”. Justificativa: Adequado. Utilizou-se um software de computador para gerar a sequência randômica.
<i>Sigilo de alocação</i>	BAIXO RISCO Citação: “A patient randomization list will be produced by the Interactive Response Technology (IRT) provider using a validated system that automates the random assignment of subject numbers to randomization numbers. These randomization numbers are linked to the different treatment arms, which in turn are linked to medication numbers when applicable. The IRT will assign a randomization number to the patient. The randomization number will not be communicated to the caller. ” Justificativa: Adequado. Utilizou-se um método de alocação centralizada que garante o sigilo de alocação.		BAIXO RISCO Citação: “Enrolled patients were randomly assigned 1:1 using a stratified permuted block randomisation scheme via an interactive response system (Perceptive Informatics [now Parexel International], Deerfield, IL, USA). Patients were stratified according to the American Joint Committee on Cancer stage (unresectable stage IIIC, M1a, and M1b vs stage M1c) and by geographical region (North America vs Europe vs Australia/New Zealand/ other)”. Justificativa: Adequado. Utilizou-se um método de alocação centralizada que garante o sigilo de alocação.	BAIXO RISCO Citação: “Randomization will be done centrally using a randomization schedule generated by the GSK Biostatistical Department, which will assign subjects in a 1:1 ratio to: • Dabrafenib and trametinib combination therapy; or • Vemurafenib”. Justificativa: Adequado. Utilizou-se um método de alocação centralizada que garante o sigilo de alocação.
<i>Mascaramento (participantes e equipe)</i>	Sobrevida global	BAIXO RISCO Citação: “Investigators and patients were not masked to treatment assignment”.	BAIXO RISCO Citação: “The investigators, patients, and sponsor were masked to treatment assignment”	BAIXO RISCO Citação: “This is an open-labeled study”

		Justificativa: apesar de estudo não realizar cegamento adequado, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participante.	Justificativa: Houve mascaramento dos participantes e equipe para este desfecho.	Justificativa: Justificativa: apesar de estudo não realizar cegamento adequado (<i>open label</i>), o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participante.
	Sobrevida livre de progressão	ALTO RISCO Citação: “Investigators and patients were not masked to treatment assignment”. Justificativa: participantes e equipe não eram mascarados, sendo que este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Citação: “This is an open-labeled study” Justificativa: o estudo não realizou o mascaramento dos participantes e equipe, sendo que o desfecho pode ser afetado pela falta do mascaramento.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
	Taxa de resposta completa	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
<i>Mascaramento (avaliadores dos desfechos)</i>	Sobrevida global	BAIXO RISCO Citação: “Investigators and patients were not masked to treatment assignment” (...) Justificativa: apesar de estudo não realizar cegamento adequado, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participante.	BAIXO RISCO Citação: “The investigators, patients, and sponsor were masked to treatment assignment” (...) “The investigator, patient, and Sponsor will be blinded to treatment assignment until completion of the final efficacy analysis of OS.”	ALTO RISCO Citação: “This is an open-labeled study” Justificativa: o estudo não realizou o mascaramento dos participantes e equipe, sendo que o desfecho pode ser afetado pela falta do mascaramento.

			Justificativa: Houve mascaramento dos avaliadores para este desfecho.	
	Sobrevida livre de progressão	BAIXO RISCO Citação: “Investigators and patients were not masked to treatment assignment” (...) “progression-free survival assessed by blinded independent central review” Justificativa: houve mascaramento dos avaliadores.	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Citação: “This is an open-labeled study” Justificativa: o estudo não realizou o mascaramento dos avaliadores do desfecho, o qual pode ser afetado pela falta de mascaramento.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
	Taxa de resposta completa	BAIXO RISCO Citação: “A confirmed overall response by blinded independent central review occurred...” Justificativa: Houve mascaramento dos avaliadores para este desfecho.	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Sobrevida global	BAIXO RISCO Citação: “We analysed efficacy endpoints in the intention-to-treat population”	BAIXO RISCO Citação: “We did all efficacy analyses in the intention-to-treat population”	BAIXO RISCO Citação: “The interim analysis for overall survival was performed in the intention-to-treat population of 352 patients in each group.”

		Justificativa: realizada análise por intenção de tratar. A taxa de descontinuação por perda de seguimento foi baixa entre os grupos.	Justificativa: realizada análise por intenção de tratar. A taxa de descontinuação por perda de seguimento foi baixa entre os grupos.	Justificativa: realizada análise por intenção de tratar. A taxa de descontinuação por perda de seguimento foi baixa entre os grupos.
	Sobrevida livre de progressão	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Justificativa: 100% (n=192) participantes no grupo encorafenibe + binimetinibe, 99% (192/194) participantes no grupo encorafenibe e 97% (186/191) participantes no grupo binimetinibe foram avaliados quanto ao desfecho segurança.	BAIXO RISCO Justificativa: 246/248 participantes no grupo cobimetinibe+vemurafenibe e 245/248 participantes do grupo vemurafenibe foram avaliados quanto ao desfecho segurança.	BAIXO RISCO Justificativa: 350/352 participantes foram avaliados quanto ao desfecho segurança.
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Citação: “The rates of permanent treatment discontinuation because of adverse events were similar (13% and 12%, respectively)”. Justificativa: a taxa de perdas devido a qualquer evento adverso foi similar em ambos os grupos.
	Taxa de resposta completa	BAIXO RISCO Justificativa: a taxa de descontinuação por perda de seguimento foi baixa entre os grupos.	BAIXO RISCO Justificativa: a taxa de descontinuação por perda de seguimento foi baixa entre os grupos.	BAIXO RISCO Justificativa: a taxa de descontinuação por perda de seguimento foi baixa entre os grupos.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Justificativa: alta perda de seguimento dos pacientes que completaram os questionários sobre qualidade de vida.	ALTO RISCO Citação: “Quality of life data were evaluable through to cycle 8 day 1, after which there were less than 25% of patients with baseline quality of life scores who remained enrolled in the vemurafenib group, which was too few patients to allow meaningful conclusions to be drawn.”	ALTO RISCO Citação: “since HRQoL was not statistically powered and we had no hypothesis, all results should be considered exploratory.” Justificativa: alta perda de seguimento dos pacientes.

			Justificativa: alta perda de seguimento dos pacientes, especialmente no grupo controle.	
Relato seletivo dos desfechos	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT01909453) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados.	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT01689519) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados.	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT01597908) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados.	
Outros vieses	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	

Figura 3. Sumário da avaliação do risco de viés.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ascierto 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dummer 2018	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+
Robert 2014	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+

6.4 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados dos estudos incluídos para cada desfecho estão apresentados no **Quadro 6**. Foram analisados os dados dos ECR comparando encorafenibe + binimetinibe, dabrafenibe + trametinibe, cobimetinibe + vemurafenibe e vemurafenibe por meio de uma metanálise em rede, considerando os desfechos SG, SLP, TRC, eventos adversos, eventos adversos graves e qualidade de vida (**Quadro 7**). O diagrama de rede é apresentado na **Figura 4**.

Quadro 6. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na revisão sistemática

Desfechos	Dummer 2018 (Estudo COLUMBUS)	Ascierto 2016 (Estudo coBRIM)	Robert 2014 (Estudo COMBI-V)
Sobrevida global	Em avaliação de 5 anos de seguimento, a mediana da sobrevida global foi de 33,6 meses no grupo encorafenibe + binimetinibe e 16,9 meses no grupo vemurafenibe. HR 0,64; IC 95% 0,50 a 0,81; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 50% a 19% no risco de morte com o uso de encorafenibe + binimetinibe comparado à vemurafenibe.	A mediana da sobrevida global foi de 22,3 meses no grupo cobimetinibe + vemurafenibe e 17,4 meses no grupo placebo e vemurafenibe. HR 0,70; IC 95% 0,55 a 0,90; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 10% a 45% no risco de morte com o uso de cobimetinibe + vemurafenibe. Em avaliação de 5 anos de seguimento, a mediana da sobrevida global foi de 22,5 meses no grupo cobimetinibe + vemurafenibe e 17,4 meses no grupo placebo e vemurafenibe. HR 0,80; IC 95% 0,64 a 0,99.	A mediana da sobrevida global foi de 17,2 meses no grupo vemurafenibe e não foi alcançada para o grupo trametinibe + dabrafenibe. HR 0,69; IC 95%, 0,53 a 0,89; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 47% a 11 % no risco de morte com o uso de trametinibe + dabrafenibe comparado à vemurafenibe. Em avaliação de 2 anos de seguimento, a mediana da sobrevida global foi de 25,6 meses no grupo cobimetinibe + vemurafenibe e 18 meses no grupo vemurafenibe. HR 0,66; IC 95% 0,53 a 0,81.

Sobrevida livre de progressão	A mediana da sobrevida livre de progressão de doença foi de 14,9 meses no grupo encorafenibe + binimetinibe e 7,3 meses no grupo vemurafenibe. HR 0,54; IC 95% 0,41 a 0,71; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 29% a 59% do risco de progressão da doença com o uso de encorafenibe + binimetinibe Em avaliação de 5 anos de seguimento, a mediana da sobrevida livre de progressão de doença foi a mesma. HR 0.51; IC 95% 0,40 a 0,67 IC 95% compatível com redução de 33% a 60% do risco de progressão da doença com o uso de encorafenibe + binimetinibe.	A mediana da sobrevida livre de progressão de doença foi de 12,3 meses no grupo cobimetinibe + vemurafenibe e 7,2 meses no grupo placebo e vemurafenibe. HR 0,58; IC 95% 0,46 a 0,72; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 28% a 54% do risco de progressão da doença com o uso de cobimetinibe + vemurafenibe Em avaliação de 5 anos de seguimento, a mediana da sobrevida livre de progressão de doença foi a mesma (12,6 meses no grupo cobimetinibe + vemurafenibe e 7,2 meses no grupo vemurafenibe).	A mediana da sobrevida livre de progressão de doença foi de 11,4 meses no grupo trametinibe + dabrafenibe e 7,3 no grupo vemurafenibe. HR 0,56; IC 95% 0,46 a 0,69; 1 ECR IC compatível com redução de 31% a 54% do risco de progressão da doença com o uso de trametinibe + dabrafenibe. Em avaliação de 2 anos de seguimento, a mediana da sobrevida livre de progressão de doença foi de 12,6 meses no grupo cobimetinibe + vemurafenibe e 7,3 meses no grupo vemurafenibe. HR 0,61; IC 95% 0,51 a 0,73; 1 ECR
Eventos adversos graves	Ocorreram em 34% (66/192) dos pacientes no grupo encorafenibe + binimetinibe e 37% (69/186) no grupo vemurafenibe. Os eventos adversos graves mais comuns por tratamento foram: pirexia (3%) no grupo encorafenibe + binimetinibe, e deterioração da saúde física geral (3%) no grupo vemurafenibe. As mortes devidas à progressão da doença ocorreram em 11 (6%) pacientes no grupo encorafenibe +	Ocorreram em 37% pacientes no grupo cobimetinibe + vemurafenibe (n=92/246) e 28% no grupo vemurafenibe e placebo (n=69/247). Os eventos adversos graves mais comuns por tratamento foram: pirexia (2%) e desidratação (2%) no grupo cobimetinibe + vemurafenibe. As mortes devidas à progressão da doença ocorreram em 109 (93%) pacientes no grupo cobimetinibe + vemurafenibe e 133 (94%) no grupo vemurafenibe.	Eventos adversos graves ocorreram em 49% pacientes (n = 172/350) no grupo trametinibe + dabrafenibe e 39% (n = 139/349) no grupo vemurafenibe. Evento adversos grau 3 e 4 ocorreram em 52% dos pacientes no grupo trametinibe + dabrafenibe e 63% no grupo vemurafenibe.

	binimetinibe grupo, e 17 (9%) pacientes no grupo vemurafenibe.	Em avaliação de 5 anos de seguimento, ocorreram em 105/248 pacientes (42%) no grupo cobimetinibe +vemurafenibe e 71/245 pacientes (29%) no grupo vemurafenibe.	
Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos de grau 3-4 foram relatados em menos pacientes no grupo encorafenibe + binimetinibe (111/192; 58%) do que no grupo vemurafenibe (118/186; 63%). Em avaliação de 5 anos de seguimento, 189/192 pacientes no grupo encorafenibe + binimetinibe relataram eventos adversos versus 186/186 no grupo vemurafenibe.	Ocorreram em 99 % pacientes no grupo cobimetinibe + vemurafenibe (n= 245/247) e 98% no grupo vemurafenibe + placebo (n=241/246). Em seguimento de 5 anos, eventos adversos ocorreram em 246/248 pacientes (99%) no grupo cobimetinibe + vemurafenibe e 240/245 (98%) no grupo vemurafenibe.	Ocorreram em 91% dos pacientes no grupo trametinibe + dabrafenibe e 98% no grupo vemurafenibe.
Taxa de resposta completa	7,8% (15/192) apresentaram resposta completa no grupo encorafenibe + binimetinibe em comparação com 5,8% (11/191) dos pacientes no grupo vemurafenibe. Em avaliação de seguimento de 5 anos, as melhores respostas completas foram alcançadas em 14% dos pacientes no grupo encorafenibe + binimetinibe em comparação com 8% no braço vemurafenibe.	16% (39/247) apresentaram resposta completa no grupo cobimetinibe + vemurafenibe em comparação com 10% (26/248) pacientes no grupo vemurafenibe + placebo. Em avaliação de seguimento de 5 anos, 21% (52/247) apresentaram resposta completa no grupo cobimetinibe + vemurafenibe em comparação com 13% (32/248) dos pacientes no grupo vemurafenibe.	13% (47/352) apresentaram resposta completa no grupo trametinibe + dabrafenibe em comparação com 8% (27/352) pacientes no grupo vemurafenibe.

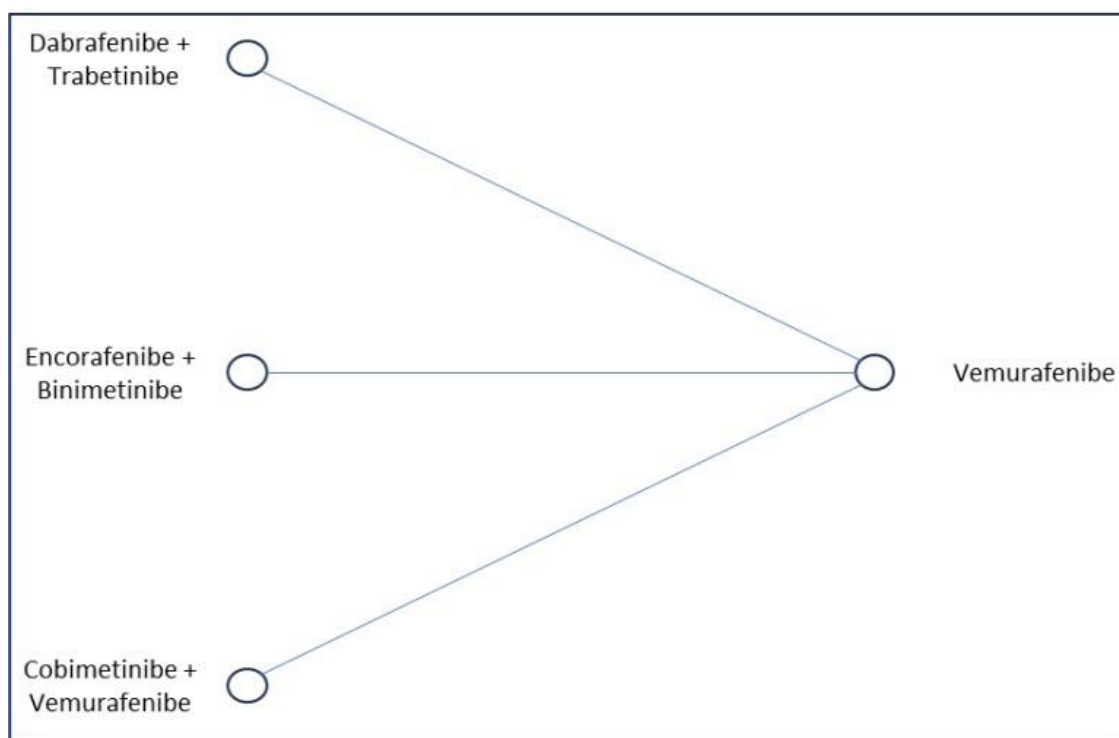
Qualidade de vida (EORTC QLQ-30)	O tempo médio estimado para uma deterioração definitiva de 10% da saúde foi maior no grupo encorafenibe + binimetinibe (59/192) em comparação com o vemurafenibe (67/191). HR 0,48; IC 95%: 0,33 a 0,68	Ambos os grupos tiveram redução da qualidade de vida de forma semelhante (211 pacientes em uso de cobimetinibe + vemurafenibe; n=211 e n= 209 em uso de vemurafenibe + placebo).	A média de pontuação foi melhor no grupo trametinibe + dabrafatinibe (escore basal 68,1) do que no grupo vemurafenibe (escore basal 67,6). Diferença minimamente importante com melhoria de 5,2 a 7,9 pontos, nas semanas 8, 16, 24, 32, 40, 48 e na progressão da doença.
---	---	---	--

ECR: ensaio clínico randomizado; EORTC QLQ-30: European Organization for Research and Treatment for Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: hazard ratio; IC95% = Intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

Quadro 7. Avaliação dos desfechos para as diferentes comparações incluídas

Comparação	Número de estudos com comparação direta	Comparação (D: direta / I: indireta)	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta completa	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
Dabrafenibe + trametinibe vs Vemurafenibe	1	D	0,69 (0,53 a 0,89)	0,61 (0,51 a 0,73)	1,74 (1,11 a 2,73)	0,99 (0,97 a 1,01)	1,23 (1,04 a 1,46)
		I	-	-	-	-	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Vemurafenibe	1	D	0,80 (0,64 a 0,99)	0,58 (0,46 a 0,73)	1,51 (0,95 a 2,40)	1,01 (0,99 a 1,03)	1,33 (1,03 a 1,72)
		I	-	-	-	-	-
Encorafenibe + binimetinibe vs Vemurafenibe	1	D	0,66 (0,53 a 0,81)	0,51 (0,39 a 0,66)	1,36 (0,64 a 2,88)	0,98 (0,97 a 1,00)	0,93 (0,71 a 1,21)
		I	-	-	-	-	-
Cobimetinibe + vemurafenibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	D	-	-	-	-	-
		I	1,21 (0,89 a 1,64)	0,95 (0,71 a 1,27)	0,87 (0,46 a 1,67)	1,02 (0,99 a 1,05)	1,08 (0,80 a 1,47)
Encorafenibe + binimetinibe vs Dabrafenibe + trametinibe	0	D	-	-	-	-	-
		I	0,97 (0,70 a 1,33)	0,84 (0,61 a 1,14)	0,78 (0,32 a 1,88)	0,99 (0,96 a 1,01)	0,76 (0,55 a 1,04)
Encorafenibe + binimetinibe vs Cobimetinibe + vemurafenibe	0	D	-	-	-	-	-
		I	0,80 (0,60 a 1,11)	0,88 (0,62 a 1,24)	0,87 (0,45 a 1,66)	0,97 (0,95 a 1,00)	0,70 (0,48 a 1,01)

Figura 4. Diagrama de rede (análise de comparação indireta).



6.5 Avaliação da certeza da evidência

A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada pela revisão sistemática por meio da abordagem GRADE²⁷ e está apresentada no **Quadro 8**.

Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências da metanálise em rede (abordagem GRADE)

Associação de encorafenibe e binimetinibe para tratamento de melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (V600E ou V600K), em primeira linha de tratamento				
População: adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (V600E ou V600K), em primeira linha de tratamento				
Contexto: ambulatorial				
Intervenção: encorafenibe + binimetinibe				
Comparação: dabrafenibe + trametinibe / cobimetinibe + vemurafenibe				
Comparador	Desfecho	Efeito relativo (95% CI)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Encorafenibe + binimetinibe versus Dabrafenibe + trametinibe	SG	0,97 (0,70 a 1,33)	⊕ ⊕ ○ ○ BAIXA ^a	Encorafenibe + binimetinibe pode aumentar a sobrevida global.
	SLP	0,84 (0,61 a 1,14)	⊕ ○ ○ ○ MUITO BAIXA ^{b,c}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o desfecho sobrevida livre de progressão.
	TRC	0,78 (0,32 a 1,88)	⊕ ○ ○ ○ MUITO BAIXA ^{b,d}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o aumento da incidência de respostas completas.
	EA	0,99 (0,96 a 1,01)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA ^b	Encorafenibe +binimetinibe provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos. 99% dos participantes nos dois grupos tiveram pelo menos um evento adverso.
	EAG	0,76 (0,55 a 1,04)	⊕ ⊕ ○ ○ BAIXA ^{b,e}	Encorafenibe +binimetinibe pode reduzir o risco de eventos adversos graves.
	Qualidade de vida	Dois estudos mostraram pontuação melhor no escore qualidade de vida no grupo intervenção comparado ao grupo vemurafenibe.	⊕ ○ ○ ○ MUITO BAIXA ^{f,g}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o desfecho qualidade de vida.
Encorafenibe + binimetinibe	SG	0,80 (0,60 a 1,11)	⊕ ⊕ ○ ○ BAIXA ^a	Encorafenibe +binimetinibe pode aumentar a sobrevida global.

versus Cobimetinibe + vemurafenibe	SLP	0,88 (0,62 a 1,24)	⊕ ○ ○ ○ MUITO BAIXA ^{b,c}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o desfecho sobrevida livre de progressão.
	TRC	0,87 (0,45 a 1,66)	⊕ ○ ○ ○ MUITO BAIXA ^{b,d}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o aumento da incidência de respostas completas.
	EA	0,97 (0,95 a 1,00)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA ^b	Encorafenibe +binimetinibe provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos. 99% dos participantes nos dois grupos tiveram pelo menos um evento adverso.
	EAG	0,70 (0,48 a 1,01)	⊕ ⊕ ○ ○ BAIXA ^{b,e}	Encorafenibe +binimetinibe pode reduzir o risco de eventos adversos graves.
	Qualidade de vida	Dois estudos mostraram pontuação melhor no escore qualidade de vida no grupo intervenção comparado ao grupo vemurafenibe.	⊕ ○ ○ ○ MUITO BAIXA ^{f,g}	O efeito do encorafenibe +binimetinibe é incerto para o desfecho qualidade de vida.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

- Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento do risco de morte (redução de dois níveis).
- Limitações metodológicas: alto risco de viés de performance (redução de um nível).
- Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento da sobrevida global (redução de dois níveis).
- Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento da taxa de resposta completa (redução de dois níveis).
- Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento dos eventos adversos graves (redução de um nível).
- Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito e performance (redução de dois níveis).
- Imprecisão: os resultados são imprecisos quanto a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

7. DISCUSSÃO

A utilização do encorafenibe + binimetinibe em pacientes com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600 (V600E ou V600K), em primeira linha de tratamento foi avaliada por meio de uma revisão sistemática com metanálise em rede. De acordo com os resultados obtidos, a associação pode aumentar a sobrevida global do paciente, reduzindo o risco de morte vs dabrafenibe + trametinibe e vs cobimetinibe + vemurafenibe. É incerto o efeito da intervenção na progressão da doença, incidência de resposta completa e qualidade de vida quando comparado ao dabrafenibe + trametinibe e cobimetinibe + vemurafenibe. A associação de encorafenibe e binimetinibe provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos e pode reduzir o risco de eventos adversos graves quando comparado a estes.

Diferentes agências internacionais já recomendaram a incorporação da tecnologia. A agência CADTH recomendou o reembolso de encorafenibe associado a binimetinibe para o tratamento de primeira linha de melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600, mediante condições de monitoramento de toxicidade e ajuste de custo.³² Na mesma linha, a agência NICE recomendou o reembolso para mesma população, mediante acordo.³³ SMC (Escócia) e PBAC (Austrália) também recomendaram.^{34 35} No Brasil, até o momento de elaboração destes PTC, a CONITEC não avaliou a tecnologia.

8. CONCLUSÕES

Com base em evidências de certeza muito baixa a moderada, a análise da população de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600 (V600E ou V600K), em primeira linha de tratamento, mostrou que o encorafenibe + binimetinibe quando comparado à dabrafenibe + trametinibe ou vemurafenibe + cobimetinibe, pode aumentar a sobrevida global do paciente (baixa certeza da evidência), sendo incerto o efeito para progressão da doença e incidência de respostas completas (muito baixa certeza da evidência). Provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos (moderada certeza da evidência) e pode reduzir o risco de eventos adversos graves (baixa certeza da evidência). É incerto seu efeito para o desfecho qualidade de vida (muito baixa certeza da evidência).

Limitações

As conclusões são baseadas em comparações indiretas, não havendo estudos comparando diretamente a associação de encorafenibe e binimetinibe com as terapias-alvo de interesse. Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas como risco de viés, imprecisão dos resultados (intervalo de confiança amplo) e a consideração que todas as intervenções incluídas na “rede” são igualmente aplicáveis a todas as populações e contextos dos estudos incluídos. Sendo assim, é importante avaliar se, na ausência de estudos comparados diretamente, comparações indiretas são sinônimo, tendo validade externa suficiente para informar a tomada de decisão.

9. REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, et al. AHRQ Technical Reviews. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2006.
2. Palmer S, Torgerson DJ. Economic notes: definitions of efficiency. *Bmj* 1999;318(7191):1136. doi: 10.1136/bmj.318.7191.1136 [published Online First: 1999/04/24]
3. Online D. Encorafenib [Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11718> accessed November 14 2023.
4. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2023.
5. Liu V, Mihm MC. Pathology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83(1):31-60, v. doi: 10.1016/S0039-6109(03)00003-3 [published Online First: 2003/04/15]
6. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015;373(20):1926-36. doi: 10.1056/NEJMoa1502583 [published Online First: 2015/11/13]
7. Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, et al. The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr Oncol Rep* 2018;20(11):87. doi: 10.1007/s11912-018-0732-8 [published Online First: 2018/09/27]
8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41(14):2040-59. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.034 [published Online First: 2005/08/30]
9. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1985;35(3):130-51. doi: 10.3322/canjclin.35.3.130 [published Online First: 1985/05/01]
10. MacKie RM. Clinical recognition of early invasive malignant melanoma. *Bmj* 1990;301(6759):1005-6. doi: 10.1136/bmj.301.6759.1005 [published Online First: 1990/11/03]
11. Cestari TF MA, Brodt C, Pacheco F, Bakos L. . Evaluation of ultraviolet-B susceptibility in the population of Rio Grande do Sul, Brazil. . *J Eur Acad Dermatology Venereol* 1997;9:S140.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cutaneous melanoma 2023. (SIGN publication no. 146) [Revised August 2023:[Available from: <http://www.sign.ac.uk>.
13. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021;19(4):364-76. doi: 10.6004/jnccn.2021.0018
14. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1239-46. doi: 10.1200/jco.2010.32.4327 [published Online First: 2011/02/24]
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo: Brasília, 2022.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação no 391 - Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático [Internet]: Ministério da Saúde, 2018.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação no 541 - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado: Ministério da Saúde, 2020.

18. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). [Available from: <https://www.ans.gov.br/ROL-web/pages/procedimento.xhtml> accessed November 2023.
19. European Medicines Agency (EMA). BRAFTOVI (encorafenib) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>.
20. U.S. Food and Drug Administration (FDA). BRAFTOVI(encorafenib) [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210496lbl.pdf.
21. Rahimi A, Esmaeili Y, Dana N, et al. A comprehensive review on novel targeted therapy methods and nanotechnology-based gene delivery systems in melanoma. *Eur J Pharm Sci* 2023;187:106476. doi: 10.1016/j.ejps.2023.106476 [published Online First: 2023/05/27]
22. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8(1):48-56. doi: 10.1177/1758834015616934 [published Online First: 2016/01/12]
23. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). [Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed2023>.
24. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;130:13-22. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.10.007 [published Online First: 2020/10/18]
25. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4 [published Online First: 2016/12/07]
26. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). . Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Cochrane; 2023 [version 6.4 (updated August 2023)].[Available from: www.training.cochrane.org/handbook. accessed September 19th 2023.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD [published Online First: 2008/04/26]
28. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime; 2022 [Available from: grade.pro].
29. Estudo coBRIM
 - a. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248-60.
 - b. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liskay G, Maio M, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Research.* 2021;27(19):5225-5235.
30. Estudo COLUMBUS
 - a. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalà M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-615.
 - b. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, Garbe 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 BRAF V600-Mutant Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(36):4178-4188.
 - c. Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandalà M, Liskay G, et al. Quality of life in patients with BRAF-mutant melanoma receiving the combination

- encorafenib plus binimetinib: Results from a multicentre, open-label, randomised, phase III study (COLUMBUS). *Euro J Cancer*. 2021;152:116-128.
31. Estudio Combi-V
 - a. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*. 2015;51:S663-S664.
 - b. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* [Internet]. 1 de janeiro de 2015;372(1):30–9.
 - c. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncol*. 2015;16(13):1389-98.
 32. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Reviews - encorafenib 2021 [Available from: <https://www.cadth.ca/encorafenib>].
 33. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Encorafenib with binimetinib for unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma- Technology appraisal guidance [TA562] 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta562>].
 34. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Encorafenib and Binimetinib: encorafenib: capsule 50 mg, capsule 75 mg; binimetinib: tablet 15 mg; Braftovi® and Mektovi® 2017 [Available from: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/Encorafenib-and-Binimetinib-psd-november-2018>].
 35. Scottish Medicines Consortium (SMC). Encorafenib (Braftovi)-Resubmission-SMC2238 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5051/encorafenib-braftovi-final-jan-2020-for-website.pdf>]

ANEXO I

Estratégias de busca para as bases de dados consideradas

Base	Estratégia	Resultados (13-11-23)
MEDLINE via PubMed	#1 "Melanoma"[Mesh] OR Melanoma OR (Malignant Melanoma) OR (Melanoma, Malignant) OR (Melanomas, Malignant) #2 "encorafenib" [Supplementary Concept] OR Encorafenib OR (LGX818) OR Braftovi #3 "binimetinib" [Supplementary Concept] OR Binimetinib OR Mektovi OR (MEK162) #4 "Vemurafenib"[Mesh] OR (PLX4032) OR (PLX 4032) OR (RG7204) OR (RG-7204) OR (RG 7204) OR Zelboraf OR (R05185426) #5 "cobimetinib" [Supplementary Concept] OR "(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)(3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl)azetidin-1-yl)methanone" OR Cotellic OR (GDC-0973) OR (XL518) #6 "dabrafenib" [Supplementary Concept] OR (GSK 2118436) OR (GSK2118436) OR (GSK-2118436) #7 "trametinib" [Supplementary Concept] OR (JTP 74057) OR (JTP74057) OR (JTP-74057) OR (GSK 1120212) OR (GSK1120212) OR (GSK-1120212) #8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 #1 AND #8 #10 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) #11 #9 AND #10	2998 referências
EMBASE via Elsevier	#1 'melanoma'/exp OR 'fortner melanoma' OR 'malignant melanoma' OR 'melano-carcinoma' OR 'melano-sarcoma' OR 'melanoblastoma' OR 'melanocarcinoma' OR 'melanocytic malignancies' OR 'melanocytic malignancy' OR 'melanoma (e)' OR 'melanomalignoma' OR 'melanosarcoma' OR 'melanotic carcinoma' OR 'pigmentary cancer' OR 'melanoma' #2 'encorafenib'/exp OR 'braftovi' OR 'lgx 818' OR 'lgx818' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3	942 referências

Base	Estratégia	Resultados (13-11-23)
	(methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methysulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methysulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methysulfonyl) amino] phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methysulfonyl) amino] phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methysulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methysulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methysulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methysulfonyl) amino] phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methysulfonyl) amino] phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methysulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methysulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'nvp lgx 818' OR 'nvp lgx 818 nxa' OR 'nvp lgx818' OR 'nvp lgx818 nxa' OR 'ono 7702' OR 'ono7702' OR 'pf 07263896' OR 'pf 7263896' OR 'pf07263896' OR 'pf7263896' OR 'w 0090' OR 'w0090' OR 'encorafenib' #3 'binimetinib'/exp OR '5 (4 bromo 2 fluoroanilino) 4 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 1 methyl 1h benzimidazole 6 carboxamide' OR '5 [(4 bromo 2 fluorophenyl) amino] 4 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 1 methyl 1h benzimidazole 6 carboxamide' OR '6 (4 bromo 2 fluoroanilino) 7 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 3 methylbenzimidazole 5 carboxamide' OR '6 (4 bromo 2 fluorophenylamino) 7 fluoro 3 methyl 3h benzoimidazole 5 carboxylic acid (2 hydroxyethoxy) amide' OR 'arry 162' OR 'arry 438162' OR 'arry162' OR 'arry438162' OR 'balimek' OR	

Base	Estratégia	Resultados (13-11-23)
	'mek 162' OR 'mek162' OR 'mektovi' OR 'n (2 hydroxyethoxy) 4 fluoro 5 (2 fluoro 4 bromophenylamanilino) 1 methyl 1h benzoimidazole 6 carboxamide' OR 'n (2 hydroxyethoxy) 4 fluoro 5 (2 fluoro 4 bromophenylamino) 1 methyl 1h benzoimidazole 6 carboxamide' OR 'ono 7703' OR 'ono7703' OR 'pf 06811462' OR 'pf 6811462' OR 'pf06811462' OR 'pf6811462' OR 'binimetinib' #4 'trametinib'/exp OR 'gsk 1120212' OR 'gsk 1120212b' OR 'gsk1120212' OR 'gsk1120212b' OR 'jtp 74057' OR 'jtp74057' OR 'mekinist' OR 'n [3 [3 cyclopropyl 5 (2 fluoro 4 iodoanilino) 6, 8 dimethyl 2, 4, 7 trioxypyrido [4, 3 d] pyrimidin 1 yl] phenyl] acetamide' OR 'n [3 [3 cyclopropyl 5 [(2 fluoro 4 iodophenyl) amino] 3, 4, 6, 7 tetrahydro 6, 8 dimethyl 2, 4, 7 trioxypyrido [4, 3 d] pyrimidin 1 (2h) yl] phenyl] acetamide' OR 'n [3 [3 cyclopropyl 5 [(2 fluoro 4 iodophenyl) amino] 6, 8 dimethyl 2, 4, 7 trioxo 3, 4, 6, 7 tetrahydropyrido [4, 3 d] pyrimidin 1 (2h) yl] phenyl] acetamide' OR 'snr 1611' OR 'snr1611' OR 'tmt 212' OR 'tmt212' OR 'trametinib dimethyl sulfoxide' OR 'trametinib' #5 'dabrafenib'/exp OR 'dabrafenib mesilate' OR 'dabrafenib mesylate' OR 'drb 436' OR 'drb436' OR 'gsk 2118436' OR 'gsk 2118436a' OR 'gsk 2118436b' OR 'gsk2118436' OR 'gsk2118436a' OR 'gsk2118436b' OR 'n [3 [5 (2 amino 4 pyrimidinyl) 2 (1, 1 dimethylethyl) 1, 3 thiazol 4 yl] 2 fluorophenyl] 2, 6 difluorobenzenesulfonamide' OR 'n [3 [5 (2 amino 4 pyrimidinyl) 2 (1, 1 dimethylethyl) 4 thiazolyl] 2 fluorophenyl] 2, 6 difluorobenzenesulfonamide' OR 'n [3 [5 (2 amino 4 pyrimidinyl) 2 tert butyl 4 thiazolyl] 2 fluorophenyl] 2, 6 difluorobenzenesulfonamide' OR 'n [3 [5 (2 aminopyrimidin 4 yl) 2 tert butyl 1, 3 thiazol 4 yl] 2 fluorophenyl] 2, 6 difluorobenzenesulfonamide' OR 'tafinlar' OR 'dabrafenib' #6 'cobimetinib'/exp OR '[3, 4 difluoro 2 (2 fluoro 4 iodoanilino) phenyl] [3 hydroxy 3 (2 piperidinyl) 1 azetidiny] methanone' OR '[3, 4 difluoro 2 (2 fluoro 4 iodoanilino) phenyl] [3 hydroxy 3 (piperidin 2 yl) azetidin 1 yl] methanone' OR '[3, 4 difluoro 2 [(2 fluoro 4 iodophenyl) amino] phenyl] [3 hydroxy 3 (2 piperidinyl) 1 azetidiny] methanone' OR 'cobimetinib butyrate' OR 'cobimetinib fumarate' OR 'cobimetinib hemifumarate' OR 'cotellic' OR 'gdc 0973' OR 'gdc0973' OR 'rg 7420' OR 'rg7420' OR 'ro 5514041' OR 'ro5514041' OR 'xl 518' OR 'xl518' OR 'cobimetinib' #7 'vemurafenib'/exp OR 'n [3 [5 (4 chlorophenyl) 1h pyrrolo [2, 3 b] pyridine 3 carbonyl] 2, 4 difluorophenyl] propane 1 sulfonamide' OR 'n [3 [5 (4 chlorophenyl) 1h pyrrolo [2, 3 b] pyridine 3 carbonyl] 2, 4 difluorophenyl] propanesulfonamide' OR 'n [3 [[5 (4 chlorophenyl) 1h pyrrolo [2, 3 b] pyridin 3 yl] carbonyl] 2, 4 difluorophenyl] 1 propanesulfonamide' OR 'plx 4032' OR 'plx4032' OR 'r 7204' OR 'r7204' OR 'rg 7204' OR 'rg7204' OR 'ro 5185426' OR 'ro5185426' OR 'zelboraf' OR 'vemurafenib' #8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 #1 AND #8 #10 RCT Filter #11 #9 AND #10 #12 #11 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	

Base	Estratégia	Resultados (13-11-23)
Biblioteca Virtual em Saúde	#1 MH:Melanoma OR Melanoma OR (Melanoma Maligno) OR Melanomas OR (Malignant Melanoma) OR (Malignant Melanomas) OR MH:C04.557.465.625.650.510\$ OR MH:C04.557.580.625.650.510\$ OR MH:C04.557.665.510\$ #2 Encorafenib OR encorafenibe OR (LGX818) OR Braftovi OR binimetinib OR binimetinibe OR Binimitinib OR Mektovi OR (MEK162) OR Vemurafenib OR Vemurafenibe OR (PLX4032) OR (PLX 4032) OR (RG7204) OR (RG-7204) OR (RG 7204) OR Zelboraf OR (R05185426) OR cobimetinib OR cobimetinibe OR "(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)(3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl)azetidin-1-yl)methanone" OR Cotellic OR (GDC-0973) OR (XL518) OR dabrafenib OR dabrafenibe OR (GSK 2118436) OR (GSK2118436) OR (GSK-2118436) OR trametinib OR trametinibe OR (JTP 74057) OR (JTP74057) OR (JTP-74057) OR (GSK 1120212) OR (GSK1120212) OR (GSK-1120212) #3 #1 AND #2 #4 #3 not Medline	74 referências
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees #2 (Melanoma, Malignant) OR (Melanomas) OR (Malignant Melanomas) OR (Malignant Melanoma) OR (Melanomas, Malignant) #3 #1 OR #2 #4 encorafenib OR (LGX818) OR Braftovi #5 binimetinib OR Mektovi OR (MEK162) #6 MeSH descriptor: [Vemurafenib] explode all trees #7 (R05185426) OR (RG7204) OR (RG-7204) OR (RG 7204) OR (PLX 4032) OR (PLX4032) OR (Zelboraf) #8 #6 OR #7 #9 cobimetinib #10 dabrafenib #11 trametinib #12 #4 OR #5 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 #13 #3 AND #12 (trial)	220 referências
ClinicalTrials.gov	Melanoma OR (Malignant Melanoma) OR (Melanoma, Malignant) OR (Melanomas, Malignant) Encorafenib OR (LGX818) OR Braftovi OR binimetinib OR (MEK162) OR Mektovi OR vemurafenib OR (PLX4032) OR Zelboraf OR cobimetinib OR (XL518) OR Cotellic OR dabrafenib OR (GSK2118436) OR trametinib OR (JTP74057)	260 referências
WHO/ICTRP	Melanoma OR (Malignant Melanoma) OR (Melanoma, Malignant) OR (Melanomas, Malignant) Encorafenib OR (LGX818) OR Braftovi OR binimetinib OR (MEK162) OR Mektovi OR vemurafenib OR (PLX4032) OR Zelboraf OR cobimetinib OR (XL518) OR Cotellic OR dabrafenib OR (GSK2118436) OR trametinib OR (JTP74057)	308 referências
Literatura cinzenta	Encorafenib OR Binimitinib	0 referências

Base	Estratégia	Resultados (13-11-23)
Busca manual (Lista de referências de estudos relevantes)	Busca manual	0 referências

ANEXO II

Estudos excluídos por leitura de texto completo e motivo da exclusão

Publicações de estudos incluídos	
1.	Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Larkin J, Liskay G, Maio M, et al. coBRIM: A phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). J Transl Med. 2015;13.
2.	De La Cruz-Merino L, Di Guardo L, Grob J-J, Venosa A, Larkin JMG, McArthur GA, et al. Clinical features of cobimetinib (COBI)-associated serous retinopathy (SR) in BRAF-mutated melanoma patients (pts) treated in the coBRIM study. J Clin Oncol. 2015;33(15).
3.	De La Cruz-Merino L, Di Guardo L, Grob JJ, Venosa A, Larkin J, McArthur GA, et al. Clinical features of serous retinopathy observed with cobimetinib in patients with BRAF-mutated melanoma treated in the randomized coBRIM study. J Translat Med. 2017;15(1):146.
4.	Dréno B, Bartley K, Ascierto PA, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Quality-of-life (QOL) assessment in patients (pts) with metastatic melanoma receiving vemurafenib (V) and cobimetinib (C). J Clin Oncol. 2015;33(15).
5.	Dréno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib combined with vemurafenib in the cobrim study: an updated analysis. Melanoma Res. 2016;26:e11-e12.
6.	Dréno B, Ascierto PA, McArthur GA, Ribas A, Eng S, Hsu JJ, et al. Adverse event (AE) incidence rates with cobimetinib (C) plus vemurafenib (V) treatment: Extended follow-up (f/u) of the phase III coBRIM study. J Clin Oncol. 2016;34.
7.	Dréno B, Larkin J, McArthur G, Maio M, Demidov L, Park E, et al. Characterization of responders to cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in patients (Pts) with BRAF-mutated metastatic melanoma (MM) in the coBRIM study. Pigm Cell Melanoma Res. 2017;30(1):93-94.
8.	Dréno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. Ann Oncol. 2017;28(5):1137-1144.
9.	Dreno B, Ascierto PA, McArthur GA, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Efficacy and safety of cobimetinib (C) combined with vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAF mutation-positive metastatic melanoma: Analysis from the 4-year extended follow-up of the phase 3 coBRIM study. J Clin Oncol. 2018;36(15).
10.	Dréno B, Ascierto PA, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, et al. Health-related quality of life impact of cobimetinib in combination with vemurafenib in patients with advanced or metastatic BRAF(V600) mutation-positive melanoma. Brit J Cancer. 2018;118(6):777-784.
11.	Grimaldi AM, Simeone E, Ascierto PA. Vemurafenib plus cobimetinib in the treatment of mutated metastatic melanoma: The CoBRIM trial. Melanoma Manag. 2015;2(3):209-215.
12.	Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. NEJM. 2014;371(20):1867-76.

13.	Larkin JMG, Yan Y, McArthur GA, Ascierto PA, Liskay G, Maio M, et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2015;33(15).
14.	Larkin JMG, McArthur GA, Ribas A, Ascierto PA, Gallo JD, Rooney IA, et al. Clinical predictors of response for coBRIM: A phase III study of cobimetinib (C) in combination with vemurafenib (V) in advanced BRAF-mutated melanoma (MM). <i>J Clin Oncol.</i> 2016;34.
15.	McArthur GA, Larkin JMG, Ascierto PA, Hsu JJ, Yan Y, Rooney IA, et al. Efficacy of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in advanced BRAF-mutated melanoma patients (pts) with poor and favorable prognosis in the coBRIM phase III study. <i>J Clin Oncol.</i> 2016;34.
16.	Wongchenko MJ, Ribas A, Ascierto PA, Dréno B, di Giacomo AM, Garbe C, et al. Effects of molecular heterogeneity on survival of patients with BRAFV600-mutated melanoma treated with vemurafenib with or without cobimetinib in the coBRIM study. <i>JCO Precis Oncol.</i> 2018;2:1-18.
17.	Grob JJ, Amonkar M, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. COMBI-v: Health related quality of life (HRQoL) impact of the combination of dabrafenib and trametinib (D+T) vs vemurafenib (V) in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). <i>Eur J Cancer.</i> 2015;51:S682-S683.
18.	Schadendorf D, Long GV, Grob JJ, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, et al. PD-L1 and CD8 expression and association with outcomes in patients (pts) with BRAF V600E/K-mutant metastatic melanoma (MM) who received dabrafenib + trametinib (D+T) in the randomized phase 3 COMBI-v study. <i>J Clin Oncol.</i> 2017;35(15).
19.	Schadendorf D, Long GV, Grob JJ, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, et al. PD-L1 and CD8 expression and association with outcomes in patients (pts) with BRAF V600E/K-mutant metastatic melanoma (MM) who received dabrafenib + trametinib (D+T) in the randomized phase 3 COMBI-v study. <i>J Clin Oncol.</i> 2018;36(5).
20.	Arance A, Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Mandalà M, Liskay G, et al. Hospitalization Rates in COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) Versus Vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-Mutant Melanoma. <i>Ann Oncol.</i> 2017;28:v441.
21.	Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandalà M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600 mutant melanoma. <i>Europ J Cancer.</i> 2020;126:33-44.
22.	Berking C, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalà M, Liskay G, et al. Quality-of-Life (QoL) in COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) Versus Vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF –Mutant Melanoma. <i>JDDG J German Soc Dermatol.</i> 2017;15:45.
23.	Dummer R. BRAF-mutant Melanoma - The COLUMBUS Trial. <i>Eur Oncol Haematol.</i> 2018;14(2):78-79.
24.	Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalà M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncol.</i> 2018;19(10):1315-1327.
25.	Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Arance AM, Mandalà M, Liskay G, et al. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAFmutant melanoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2018;36(15).
26.	Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, Garbe C, et al. 1041MO 5-year update on COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) versus enco or vemurafenib (vem) in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. <i>Ann Oncol.</i> 2021;32:S872-S873.
27.	Dummer R, Flaherty K, Robert C, Arance AM, De Groot JW, Garbe C, et al. Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2021;39(15).

28.	Dummer R, Pathan N, Deng S, Robert C, Arance Fernandez AM, de Groot JWB, et al. Tumor biomarker analysis from COLUMBUS part 1: Encorafenib + binimetinib for BRAF V600E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. <i>Ann Oncol.</i> 2022;33:S902.
29.	Dummer R, Pathan N, Deng S, Robert C, Arance A, De Groot JWB, et al. Tumor biomarker analysis from COLUMBUS part 1: Encorafenib + Binimetinib for BRAF V600E/K-Mutant advanced or metastatic melanoma. <i>Pigm Cell Melanoma Res.</i> 2023;36(1):164.
30.	Dummer R, Pathan N, Zhu Z, Robert C, Arance A, De Groot JWB, et al. Molecular correlates of clinical benefit from circulating tumor DNA (ctDNA): Analysis of the COLUMBUS study. <i>Pigm Cell Melanoma Res.</i> 2023;36(1):164-165.
31.	Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandalà M, Liskay G, et al. Quality-of-life (QoL) in COLUMBUS part 1: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in braf-mutant melanoma. <i>Ann Oncol.</i> 2017;28:v442.
32.	Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance AM, Mandalà M, Liskay G, et al. Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study. <i>J Clin Oncol.</i> 2018;36(15).
33.	Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandalà M, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. <i>Euro J Cancer.</i> 2019;119:97-106.
34.	Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandalà M, Liskay G, et al. Updated Quality-of-life (QoL) of encorafenib + binimetinib (COMBO 450) versus (vs) vemurafenib (VEM) from COLUMBUS Part 1 phase 3 study in BRAF-mutant melanoma. <i>Pigm Cell Melanoma Res.</i> 2020;33(1):179.
35.	Gogas H, Ascierto PA, Flaherty K, Arance A, Mandalà M, Liskay G, et al. Update on overall survival in COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2020;38(15).
36.	Hahn E, Rashid J. Comparison of predicted overall survival to observed clinical data in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma treated with encorafenib alone or encorafenib + binimetinib. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2023;113:S19.
37.	Haydon A, Liskay G, Gogas HJ, Mandalà M, Arance A, Garbe C, et al. Update on overall survival in COLUMBUS: A randomised phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma. <i>Asia-Pac J Clin Oncol.</i> 2019;15:171-172.
38.	Haydon A, Dummer R, Flaherty K, Robert C, Arance AM, De Groot JW, et al. Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. <i>Asia-Pac J Clin Oncol.</i> 2021;17:123-124.
39.	Liskay G, Gogas H, Mandalà M, Fernandez MA, Garbe C, Schadendorf D, et al. Update on overall survival in COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2019;37.
40.	Mandalà M, Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Liskay G, Arance A, et al. Characteristics of pyrexia with encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) in patients with BRAF-mutant melanoma. <i>Pigm Cell Melanoma Res.</i> 2019;32(1):136.
41.	Mandalà M, Arance A, Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Liskay G, et al. PCN40 Healthcare Resource Utilization in Patients Treated with Encorafenib PLUS Binimetinib for BRAF-Mutant Metastatic Melanoma: DATA from Columbus, a Phase 3 Trial in BRAF-Mutant Melanoma. <i>Value Health.</i> 2020;23:S428.
42.	Mandalà M, Dummer R, Flaherty K, Robert C, Arance A, De Groot JWB, et al. 5-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. <i>Tumori.</i> 2021;107(2):118.
43.	Mandalà M, Dummer R, Flaherty K, Robert C, Arance A, De Groot JWB, et al. 5-year overall survival (OS) in COLUMBUS: a randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib patients (PTS) with BRAF V600- mutant melanoma. <i>Dermatol Rep.</i> 2022;14:11.

44. Rahhali N, Chalem Y, Niemira J, Van Gils CW, Blome C, Gerlier L. Validity of patient-reported outcomes from Columbus, a randomized open label phase iii clinical trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib in advanced BRAF-mutant melanoma. <i>Value Health</i> . 2018;21:S38.
45. Robert C, Flaherty KT, Gogas HJ, Fernandez AMA, Mandala M, Liskay G, et al. Correlation of BRAF mutation status in circulating tumour DNA (ctDNA) with tumour biopsy and clinical outcomes in COLUMBUS. <i>Ann Oncol</i> . 2020;31:S757-S758.
46. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. <i>Ann Oncol</i> . 2016;27.