Nota Técnica 391717

Data de conclusão: 19/08/2025 16:02:04

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sapiranga/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 391717-A

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma Maligno da Pele (C43)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ENCORAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: Encorafenibe 75 mg. Tomar 04 cápsulas por dia, via oral, de forma contínua, 120 cps/mês.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento de melanoma (8). Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O encorafenibe é um um inibidor competitivo de ATP da proteína quinase BRAF que suprime a via MAPK. As mutações BRAF resultam na ativação constitutiva da via BRAF (que pode estimular o crescimento do tumor) e a inibição dessa mutação inibe o crescimento de células tumorais. Por sua vez, o binimetinibe inibe reversivelmente a ativação da quinase extracelular ativada por mitogênio (MEK) 1 e 2. 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 (9,10).
Não encontramos estudos de comparação direta do tratamento com encorafenibe e binimetinimbe no tratamento do melanoma metastático em relação aos tratamentos disponíveis no SUS.
O Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital Sírio Libanês confeccionou parecer técnico a respeito da tecnologia pleiteada (10). Neste parecer, há evidências de certeza muito baixa a moderada sobre a eficácia do uso de encorafenibe com binimetinibe em pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (V600E ou V600K), em primeira linha de tratamento, sendo incerto o efeito para progressão da doença e incidência de respostas completas (muito baixa certeza da evidência).
O principal ensaio que avaliou o uso dos medicamentos no tratamento de melanoma metastático é o ensaio clínico COLUMBUS. Este ensaio foi conduzido como um estudo de fase 3, aberto, randomizado e em duas partes, em 162 hospitais em 28 países. Os pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais e apresentavam melanoma cutâneo localmente avançado (estágio IIIB, IIIC ou IV do Comitê Conjunto Americano de Câncer [AJCC]), irressecável ou metastático, ou melanoma primário desconhecido, confirmado histologicamente; uma mutação BRAF V600E ou BRAF V600K; ECOG 0 ou 1 e eram virgens de tratamento ou haviam progredido durante ou após imunoterapia de primeira linha anterior. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP). Ao total foram recrutados 577 pacientes, aleatoriamente designados para o grupo encorafenibe mais binimetinibe (n = 192), o grupo encorafenibe (n = 194) ou o grupo vemurafenibe (n = 191). Com um acompanhamento mediano de 16,6 meses (IC 95% 14,8–16,9), a SLP mediana foi de 14,9 meses (IC 95% 11,0–18,5) no grupo encorafenibe mais binimetinibe e de 7,3 meses (5,6–8,2) no grupo vemurafenibe (razão de risco [HR] 0,54, IC 95% 0,41–0,71; p bilateral < 0,0001). Os eventos adversos de grau mais comuns observados em mais de 5% dos pacientes no grupo encorafenibe mais binimetinibe foram aumento de ?-glutamiltransferase (18 [9%] de 192 pacientes), aumento de creatina fosfoquinase (13 [7%]) e hipertensão (11 [6%]) (9).
No acompanhamento de sete anos do estudo COLUMBUS, as taxas de SLP e de sobrevida global, com intervalo de confiança de 95%, foram de 21,2% (14,7–28,4%) e 27,4% (21,2–33,9%), respectivamente, no grupo tratado com encorafenibe associado a binimetinibe. No grupo tratado com vemurafenibe, esses valores foram de 6,4% (2,1–14,0%) e 18,2% (12,8–24,3%), respectivamente. A mediana de sobrevida específica para melanoma foi de 36,8 meses (27,7–51,5) no grupo encorafenibe + binimetinibe e de 19,3 meses (14,8–25,9) no grupo vemurafenibe (11). Algumas das limitações sobre este estudo é que na apresentação dos

resultados obtidos com o tratamento, os dados foram agrupados, não sendo possível determinar se os aumento de sobrevida livre de progressão da doença era diferente a depender do estágio da doença em que o tratamento fora iniciado.
Outro estudo para avaliação da tecnologia pleiteada é o estudo EBIN. Este foi um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado, de fase II, conduzido em 37 centros de oito países europeus, com o objetivo de avaliar o impacto de um regime de indução com terapia-alvo antes da imunoterapia em pacientes com melanoma metastático portador das mutações BRAF V600E ou BRAF V600K. Foram incluídos indivíduos ?18 anos, com melanoma irressecável em estágio III ou IV, sem tratamento prévio, e ECOG 0 ou 1. Os participantes foram randomizados (1:1) para dois grupos: grupo de indução – encorafenibe mais binimetinibe por 12 semanas, seguidos de nivolumabe mais ipilimumabe a cada três semanas por quatro doses, e posteriormente nivolumabe até toxicidade inaceitável, progressão da doença ou máximo de dois anos; grupo controle – regime idêntico de imunoterapia, porém sem fase de indução com encorafenibe e binimetinibe. O desfecho primário foi a SLP. Ao final, 271 pacientes foram randomizados: 136 no grupo de indução e 135 no grupo controle. Não houve evidência de benefício em SLP com o regime de indução em relação ao controle (HR=0,87; IC90%: 0,67–1,12; p=0,36). A mediana de SLP foi de 9 meses (IC95%: 7–13) no grupo de indução e de 9 meses (5–14) no grupo controle. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram registrados em 33% e 25% dos pacientes nos grupos de indução e controle, respectivamente. Houve três óbitos relacionados ao tratamento: dois por eventos cardíacos (insuficiência cardíaca e arritmia) no grupo de indução e um por meningite no grupo controle (12).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Anual
Encorafenibe	75 mg, caixa com 42 comprimidos	35	R$ 7.133,94	R$ 249.687,90
Binimetinibe	15 mg, caixa com 84 comprimidos	26	R$ 9.072,42	R$ 235.882,92
TOTAL	R$ 485.570,82			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta à tabela CMED em agosto de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.
O Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) do governo canadense, recomendou o reembolso de encorafenibe associado a binimetinime para o tratamento de primeira linha de melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600, mediante condições de monitoramento de toxicidade e acordo de redução de preço (13). Nesta análise o

CADTH destaca que a custo-efetividade do encorafenibe em combinação com binimetinibe em comparação às imunoterapias permanece desconhecida, e, com base no preço submetido pelo patrocinador, alguns regimes de imunoterapia apresentam custo anual médio inferior ao do encorafenibe em combinação com binimetinibe.
Na mesma linha, o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência do governo Reino Unido (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence) recomenda o encorafenibe em combinação com binimetinibe como uma opção para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático positivo para a mutação BRAF V600 em adultos apenas se a empresa fornecer os medicamentos conforme os acordos comerciais estabelecidos (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento de sobrevida livre de progressão decerca de 7 meses e de sobrevida global de 17,5 meses em comparação com vemurafenibe. Resultados incertos em comparação aos tratamentos disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe um ensaio clínico randomizado que avaliou o uso do esquema terapêutico pleiteado (binimetinibe e encorafenibe) no tratamento de melanoma. Esse estudo demonstrou, com baixa certeza de evidência, um aumento na sobrevida global dos pacientes em comparação ao vemurafenibe. Não estão disponíveis estudos comparativos em relação a tratamentos disponíveis no SUS.
Entretanto, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a sua incorporação apenas após acordo de redução de preço. Para o Brasil, ainda não estão disponíveis avaliações de custo-efetividade para o tratamento pleiteado e não existe avaliação para sua incorporação por parte do órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC). Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para a doença, no entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e a ausência de avaliação por parte da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf
2. Instituto Nacional de Câncer/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf
3. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
4. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. [Internet]. [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/
5. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. The oncologist. 2011;16(1):5.
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
8. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2.pdf
9. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay 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. Lancet Oncol. maio de 2018;19(5):603–15.
10. Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – HospitalSírio-Libanês. PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, emprimeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutaçãoBRAF V600 [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.pje.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=fcfb2054077b14a15aa7f69987c585c99ce5fc54
11. Schadendorf D, Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, et al. COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. junho de 2024;204:114073.
12. Robert C, Kicinski M, Dutriaux C, Routier É, Govaerts AS, Bührer E, et al. Combination of encorafenib and binimetinib followed by ipilimumab and nivolumab versus ipilimumab and nivolumab in patients with advanced melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations (EBIN): an international, open-label, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. junho de 2025;26(6):781–94.
13. CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (. CADTH Reimbursement Review Encorafenib in Combination With Binimetinib (Braftovi and Mektovi) [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0232-combined.pdf
14. Overview | Encorafenib with binimetinib for unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [citado 11 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta562

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico (Evento 11, LAUDO2), trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma amelanótico dérmico em região dorsal, estadiamento inicial pT4a-bpN0M0 (espessura de Breslow não informada, estimada em pelo menos 4,1 mm), estádio clínico IIb-c, identificado em junho de 2022. O exame anatomopatológico da exérese, realizado em 11/06/2022, evidenciou proliferação de células fusiformes e epitelióides, compatível com melanoma, com componente juncional e margens comprometidas. Na investigação inicial por tomografia computadorizada, foram identificados pequenos nódulos suspeitos nos lobos superiores pulmonares, que apresentaram regressão espontânea em exames subsequentes. Contudo, nova avaliação por tomografia de tórax em dezembro de 2024 demonstrou leve aumento das dimensões de imagem nodular no ápice pulmonar direito, com padrão lobulado e heterogêneo, em íntimo contato com a veia braquiocefálica direita, além de outras lesões pulmonares bilaterais indeterminadas. A biópsia pulmonar realizada em fevereiro de 2025 confirmou tratar-se de lesão metastática. Análise molecular em fragmento da biópsia detectou a presença da mutação V600E no gene BRAF. Atualmente, apresenta desempenho funcional preservado (ECOG 1) e segue em acompanhamento oncológico. Relata histórico de hospitalização em maio de 2025 por descompensação da fibrose cística. Nestes termos, pleiteia tratamento paliativo com encorafenibe e binimetinibe.
Os cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil e são caracterizados por se originarem dos melanócitos (células produtoras de melanina). Em 2018, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele ocorreram no Brasil, com aproximadamente 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (1). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (2). As lesões do melanoma podem aparecer em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta possibilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástases) (3). Em função desse potencial de disseminação à distância, ele é considerado o tipo mais agressivo de tumor de pele, com alta letalidade: entre homens, em 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em uma média de 16,01 anos de vida perdidos (4).
O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica que tem intenção curativa e oferece o melhor prognóstico para essa doença. Já o diagnóstico de doença avançada, quando esta se apresenta com metástases (estágio IV), está associado a um pior prognóstico e com mediana de sobrevida global de oito meses (4,5). De fato, apenas 10 a 25% destes pacientes estarão vivos em cinco anos (6).
A quimioterapia padrão para doença metastática, indicada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, dá-se mais comumente com dacarbazina e não altera a sobrevida global (6). Indica-se apenas com a finalidade de paliação de sintomas e aumento do tempo para recorrência. Atualmente, tanto o Grupo Brasileiro de Melanoma, quanto outros órgãos internacionais especializados no tema não recomendam a quimioterapia com dacarbazina como tratamento de primeira linha, uma vez que existem novas alternativas terapêuticas mais eficazes, como imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor. Cabe ressaltar que as recomendações terapêuticas de sociedades e outros órgãos costumam avaliar as tecnologias de acordo com sua eficácia e segurança e nem sempre consideram a

relação de custo-efetividade nas suas avaliações. Em diretriz internacional, o nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de tratamento sistêmico (7).

Tecnologia 391717-B

CID: C43 - Melanoma maligno da pele

Diagnóstico: Melanoma Maligno da Pele (C43)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BINIMETINIBE

Via de administração: VO

Posologia: Binimetinibe 15 mg, 180 cps/mês. Tomar 03 comprimidos a cada 12 horas, via oral, de forma contínua.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BINIMETINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há esquemas de quimioterapia disponíveis no SUS para tratamento de melanoma (8). Além disso, o tratamento de suporte também é uma alternativa disponível no SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BINIMETINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BINIMETINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BINIMETINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O encorafenibe é um um inibidor competitivo de ATP da proteína quinase BRAF que suprime a via MAPK. As mutações BRAF resultam na ativação constitutiva da via BRAF (que pode estimular o crescimento do tumor) e a inibição dessa mutação inibe o crescimento de células tumorais. Por sua vez, o binimetinibe inibe reversivelmente a ativação da quinase extracelular ativada por mitogênio (MEK) 1 e 2. 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 (9,10).

Não encontramos estudos de comparação direta do tratamento com encorafenibe e binimetinimbe no tratamento do melanoma metastático em relação aos tratamentos disponíveis no SUS.

O Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital Sírio Libanês confeccionou parecer técnico a respeito da tecnologia pleiteada (10). Neste parecer, há evidências de certeza muito baixa a moderada sobre a eficácia do uso de encorafenibe com binimetinibe em pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (V600E ou V600K), em primeira linha de tratamento, sendo incerto o efeito para progressão da doença e incidência de respostas completas (muito baixa certeza da evidência).

O principal ensaio que avaliou o uso dos medicamentos no tratamento de melanoma

metastático é o ensaio clínico COLUMBUS. Este ensaio foi conduzido como um estudo de fase 3, aberto, randomizado e em duas partes, em 162 hospitais em 28 países. Os pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais e apresentavam melanoma cutâneo localmente avançado (estágio IIIB, IIIC ou IV do Comitê Conjunto Americano de Câncer [AJCC]), irressecável ou metastático, ou melanoma primário desconhecido, confirmado histologicamente; uma mutação BRAF V600E ou BRAF V600K; ECOG 0 ou 1 e eram virgens de tratamento ou haviam progredido durante ou após imunoterapia de primeira linha anterior. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP). Ao total foram recrutados 577 pacientes, aleatoriamente designados para o grupo encorafenibe mais binimetinibe (n = 192), o grupo encorafenibe (n = 194) ou o grupo vemurafenibe (n = 191). Com um acompanhamento mediano de 16,6 meses (IC 95% 14,8–16,9), a SLP mediana foi de 14,9 meses (IC 95% 11,0–18,5) no grupo encorafenibe mais binimetinibe e de 7,3 meses (5,6–8,2) no grupo vemurafenibe (razão de risco [HR] 0,54, IC 95% 0,41–0,71; p bilateral < 0,0001). Os eventos adversos de grau mais comuns observados em mais de 5% dos pacientes no grupo encorafenibe mais binimetinibe foram aumento de ?-glutamiltransferase (18 [9%] de 192 pacientes), aumento de creatina fosfoquinase (13 [7%]) e hipertensão (11 [6%]) (9).

No acompanhamento de sete anos do estudo COLUMBUS, as taxas de SLP e de sobrevida global, com intervalo de confiança de 95%, foram de 21,2% (14,7–28,4%) e 27,4% (21,2–33,9%), respectivamente, no grupo tratado com encorafenibe associado a binimetinibe. No grupo tratado com vemurafenibe, esses valores foram de 6,4% (2,1–14,0%) e 18,2% (12,8–24,3%), respectivamente. A mediana de sobrevida específica para melanoma foi de 36,8 meses (27,7–51,5) no grupo encorafenibe + binimetinibe e de 19,3 meses (14,8–25,9) no grupo vemurafenibe (11). Algumas das limitações sobre este estudo é que na apresentação dos resultados obtidos com o tratamento, os dados foram agrupados, não sendo possível determinar se os aumento de sobrevida livre de progressão da doença era diferente a depender do estágio da doença em que o tratamento fora iniciado.

Outro estudo para avaliação da tecnologia pleiteada é o estudo EBIN. Este foi um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado, de fase II, conduzido em 37 centros de oito países europeus, com o objetivo de avaliar o impacto de um regime de indução com terapia-alvo antes da imunoterapia em pacientes com melanoma metastático portador das mutações BRAF V600E ou BRAF V600K. Foram incluídos indivíduos ?18 anos, com melanoma irressecável em estágio III ou IV, sem tratamento prévio, e ECOG 0 ou 1. Os participantes foram randomizados (1:1) para dois grupos: grupo de indução – encorafenibe mais binimetinibe por 12 semanas, seguidos de nivolumabe mais ipilimumabe a cada três semanas por quatro doses, e posteriormente nivolumabe até toxicidade inaceitável, progressão da doença ou máximo de dois anos; grupo controle – regime idêntico de imunoterapia, porém sem fase de indução com encorafenibe e binimetinibe. O desfecho primário foi a SLP. Ao final, 271 pacientes foram randomizados: 136 no grupo de indução e 135 no grupo controle. Não houve evidência de benefício em SLP com o regime de indução em relação ao controle (HR=0,87; IC90%: 0,67–1,12; p=0,36). A mediana de SLP foi de 9 meses (IC95%: 7–13) no grupo de indução e de 9 meses (5–14) no grupo controle. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram registrados em 33% e 25% dos pacientes nos grupos de indução e controle, respectivamente. Houve três óbitos relacionados ao tratamento: dois por eventos cardíacos (insuficiência cardíaca e arritmia) no grupo de indução e um por meningite no grupo controle (12).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Anual
Encorafenibe	75 mg, caixa com 42 comprimidos	35	R$ 7.133,94	R$ 249.687,90

Binimetinibe	15 mg, caixa com 2684 comprimidos	R$ 9.072,42	R$ 235.882,92
TOTAL	R$ 485.570,82		

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta à tabela CMED em agosto de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.
O Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) do governo canadense, recomendou o reembolso de encorafenibe associado a binimetinime para o tratamento de primeira linha de melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600, mediante condições de monitoramento de toxicidade e acordo de redução de preço (13). Nesta análise o CADTH destaca que a custo-efetividade do encorafenibe em combinação com binimetinibe em comparação às imunoterapias permanece desconhecida, e, com base no preço submetido pelo patrocinador, alguns regimes de imunoterapia apresentam custo anual médio inferior ao do encorafenibe em combinação com binimetinibe.
Na mesma linha, o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência do governo Reino Unido (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence) recomenda o encorafenibe em combinação com binimetinibe como uma opção para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático positivo para a mutação BRAF V600 em adultos apenas se a empresa fornecer os medicamentos conforme os acordos comerciais estabelecidos (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento de sobrevida livre de progressão decerca de 7 meses e de sobrevida global de 17,5 meses em comparação com vemurafenibe. Resultados incertos em comparação aos tratamentos disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: BINIMETINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe um ensaio clínico randomizado que avaliou o uso do esquema terapêutico pleiteado (binimetinibe e encorafenibe) no tratamento de melanoma. Esse estudo demonstrou, com baixa certeza de evidência, um aumento na sobrevida global dos pacientes em comparação ao vemurafenibe. Não estão disponíveis estudos comparativos em relação a tratamentos disponíveis no SUS.
Entretanto, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável -

ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a sua incorporação apenas após acordo de redução de preço. Para o Brasil, ainda não estão disponíveis avaliações de custo-efetividade para o tratamento pleiteado e não existe avaliação para sua incorporação por parte do órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC). Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para a doença, no entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e a ausência de avaliação por parte da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf
2. Instituto Nacional de Câncer/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf
3. Susan Swetter, Alan C Geller, Hensin Tsao, Rosamaria Corona. Melanoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
4. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. [Internet]. [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/
5. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. The oncologist. 2011;16(1):5.
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014 [citado 27 de março de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
8. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2.pdf
9. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay 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. Lancet Oncol. maio de 2018;19(5):603–15.
10. Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – HospitalSírio-Libanês. PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO Encorafenibe (Braftovi®) associado ao binimetinibe (Mektovi®) para tratamento, emprimeira linha, de pacientes com melanoma (irressecável ou metastático) e com a mutaçãoBRAF V600 [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.pje.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=fcfb2054077b14a15aa7f69987c585c99ce5fc54
11. Schadendorf D, Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, et al. COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. junho de 2024;204:114073.
12. Robert C, Kicinski M, Dutriaux C, Routier É, Govaerts AS, Bührer E, et al. Combination of encorafenib and binimetinib followed by ipilimumab and nivolumab versus ipilimumab and nivolumab in patients with advanced melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations (EBIN): an international, open-label, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. junho de 2025;26(6):781–94.
13. CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (. CADTH Reimbursement Review Encorafenib in Combination With Binimetinib (Braftovi and Mektovi) [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0232-combined.pdf
14. Overview | Encorafenib with binimetinib for unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [citado 11 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta562

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico (Evento 11, LAUDO2), trata-se de paciente com diagnóstico de melanoma amelanótico dérmico em região dorsal, estadiamento inicial pT4a-bpN0M0 (espessura de Breslow não informada, estimada em pelo menos 4,1 mm), estádio clínico IIb-c, identificado em junho de 2022. O exame anatomopatológico da exérese, realizado em 11/06/2022, evidenciou proliferação de células fusiformes e epitelióides, compatível com melanoma, com componente juncional e margens comprometidas. Na investigação inicial por tomografia computadorizada, foram identificados pequenos nódulos suspeitos nos lobos superiores pulmonares, que apresentaram regressão espontânea em exames subsequentes. Contudo, nova avaliação por tomografia de tórax em dezembro de 2024 demonstrou leve aumento das dimensões de imagem nodular no ápice pulmonar direito, com padrão lobulado e heterogêneo, em íntimo contato com a veia braquiocefálica direita, além de outras lesões pulmonares bilaterais indeterminadas. A biópsia pulmonar realizada em fevereiro de 2025 confirmou tratar-se de lesão metastática. Análise molecular em fragmento da biópsia detectou a presença da mutação V600E no gene BRAF. Atualmente, apresenta desempenho funcional preservado (ECOG 1) e segue em acompanhamento oncológico. Relata histórico de hospitalização em maio de 2025 por descompensação da fibrose cística. Nestes termos, pleiteia tratamento paliativo com encorafenibe e binimetinibe.
Os cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil e são caracterizados por se originarem dos melanócitos (células produtoras de melanina). Em 2018, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele ocorreram no

Brasil, com aproximadamente 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (1). Sabe-se que a prevalência da doença está aumentando com um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens em 2020 (2). As lesões do melanoma podem aparecer em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta possibilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástases) (3). Em função desse potencial de disseminação à distância, ele é considerado o tipo mais agressivo de tumor de pele, com alta letalidade: entre homens, em 2017, foi responsável pelo total de 2.067 óbitos, resultando em uma média de 16,01 anos de vida perdidos (4).

O estadiamento é o principal preditor de prognóstico. O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica que tem intenção curativa e oferece o melhor prognóstico para essa doença. Já o diagnóstico de doença avançada, quando esta se apresenta com metástases (estágio IV), está associado a um pior prognóstico e com mediana de sobrevida global de oito meses (4,5). De fato, apenas 10 a 25% destes pacientes estarão vivos em cinco anos (6).

A quimioterapia padrão para doença metastática, indicada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia, dá-se mais comumente com dacarbazina e não altera a sobrevida global (6). Indica-se apenas com a finalidade de paliação de sintomas e aumento do tempo para recorrência. Atualmente, tanto o Grupo Brasileiro de Melanoma, quanto outros órgãos internacionais especializados no tema não recomendam a quimioterapia com dacarbazina como tratamento de primeira linha, uma vez que existem novas alternativas terapêuticas mais eficazes, como imunoterapia e terapias-alvo, que atuam sobre mutações específicas do tumor. Cabe ressaltar que as recomendações terapêuticas de sociedades e outros órgãos costumam avaliar as tecnologias de acordo com sua eficácia e segurança e nem sempre consideram a relação de custo-efetividade nas suas avaliações. Em diretriz internacional, o nivolumabe em monoterapia está listado entre opções de tratamento sistêmico (7).