Relatório Preliminar da COSAÚDE – Encorafenibe associado a cetuximabe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer colorretal metastático BRAF V600E (UAT 186)

No dia 27 de janeiro de 2026, na 47ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Encorafenibe associado a cetuximabe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer colorretal metastático BRAF V600E.*

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Wyeth Industria Farmaceutica Ltda, seguida da apresentação de contrapontos por representantes da Unimed do Brasil. Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- Associação Médica Brasileira (AMB), Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Confederação Nacional do Comércio (CNC) e Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) endossam a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e são favoráveis à incorporação da UAT 186.

- O Conselho Federal de Farmácia (CFF), BIORED BRASIL, Conselho Federal de Medicina (CFM), Federação Brasileira de Hospitais (FBH) e Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) são favoráveis à incorporação da UAT 186.

- A Unimed do Brasil posiciona-se, preliminarmente, de modo desfavorável à incorporação de encorafenibe associado a QT na 1a linha de tratamento do CCRm BRAF6 vista a: 1) precocidade (estudo ainda em andamento e tecnologia não incorporada nas principais agencias de ATS do mundo consultas) e 2) elevado IO incremental (conforme recalculo da ANS). Lembramos ainda que encorafenibe já tem várias indicações aprovadas em bula e que o preço CMED é

teto, não piso, o que recomenda a oferta de descontos sobre o preço CMED o que não foi proposto pelo fabricante neste dossiê.

- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE) e Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) acompanham a manifestação da Unimed do Brasil.

- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) é desfavorável à incorporação do encorafenibe, acompanhando a UNIMED do Brasil. Existem limitações metodológicas no estudo BREAKWATER e incertezas na avaliação econômica que podem ter levado a uma superestimação da chance de desfechos positivos em SG. O IO em 5 anos é alto.

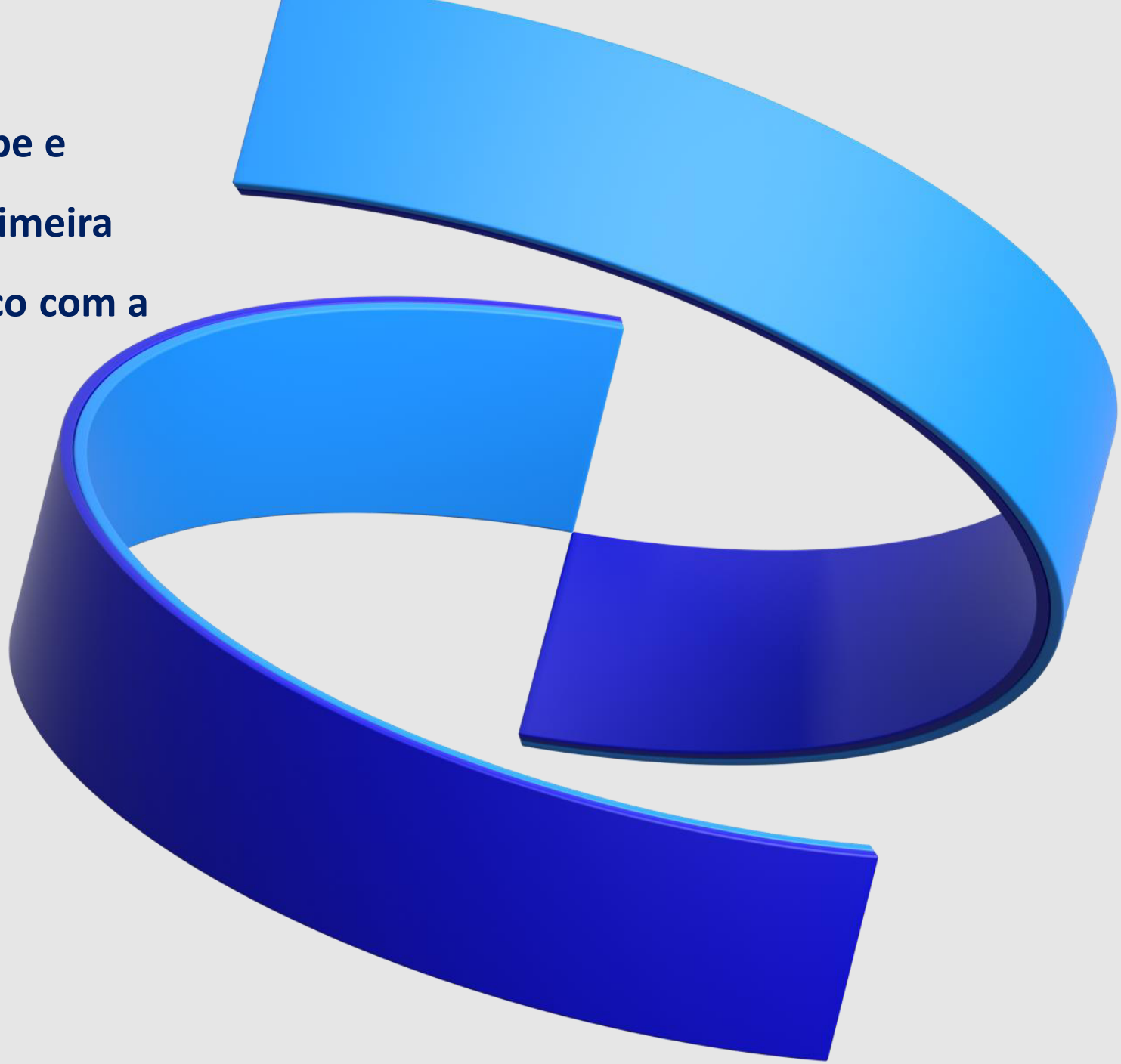
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) e Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - Neste momento, acompanhamos posicionamento desfavorável da Unimed e Unidas aguardando as contribuições e novos dados que possam surgir na participação social ampliada.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

Encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6 para o tratamento, em primeira linha, do câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E



Fabrício Ruzon
Gerente Médico de Oncologia - Pfizer Brasil

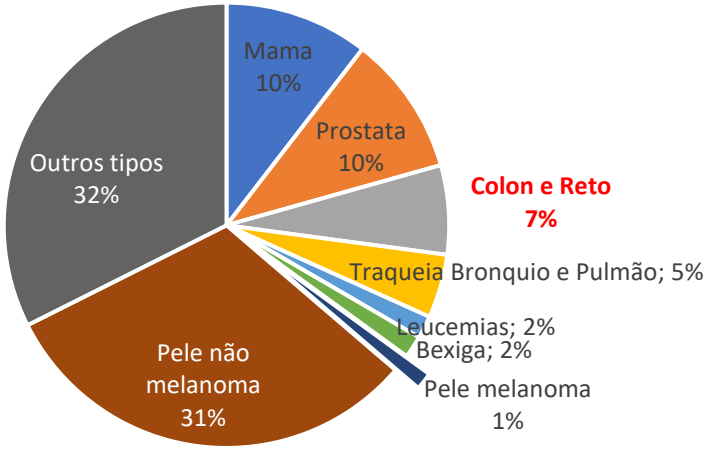
Rodrigo Fernandes Alexandre
Gerente de Farmacoeconomia e Preços - Pfizer Brasil

São Paulo, 27 de janeiro de 2026

Aspectos clínicos

Epidemiologia

CCR vs. outros tipos de tumor



Estimativa de novos casos por ano – INCA

	Cólon e reto
2023	**45.630**

Mortalidade – Atlas de Mortalidade por câncer

Em 2020: **9.889** **10.356** **Total:** 20.245

Mutação BRAF em CCR

Cerca de **10%** dos CCR possuem mutação somática no gene **BRAF**

V600E

(valina para ácido glutâmico)

90%

Cerca de 20 a 30% dos tumores com mutação no gene BRAF também apresentarão o fenótipo MSI-H

INCA estimativa em 2023. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf. Acessado em 01/2026; Martianov, Aleksandr S, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. Int J Mol Sci. 2023;24(5):4868; Johnson B, et al. Target Oncol. 2020. 15:567–577.

Prognóstico

- As mutações BRAF V600E estão associadas à resistência às terapias convencionais e a um prognóstico desfavorável.
- Em uma análise conjunta de dez ensaios clínicos randomizados de terapia de primeira linha para câncer colorretal metastático (N = 6.391), pacientes com mutações BRAF V600E apresentaram sobrevida livre de progressão e sobrevida global significativamente piores do que pacientes sem a mutação.

SLP

Status mutacional BRAF/KRAS	Mediana SLP (IC95%)
BRAF mut	5.9 (5.6–6.3)
BRAF WT/KRAS mut	7.8 (7.5–8.1)
BRAF/KRAS WT	9.2 (9.1–9.5)

SG

Status mutacional BRAF/KRAS	Mediana SG (IC95%)
BRAF mut	11.1 (10.3–12.4)
BRAF WT/KRAS mut	18.0 (17.2–18.8)
BRAF/KRAS WT	23.6 (22.9–24.1)

- Os pacientes com mutações BRAF V600E apresentaram taxas de resposta objetiva e taxas de controle da doença significativamente menores do que aqueles com mutações KRAS e com genótipo selvagem duplo.

TRO

Status mutacional BRAF/KRAS	TRO
BRAF mut	34,6%
BRAF WT/KRAS mut	45,8%
BRAF/KRAS WT	63,1%

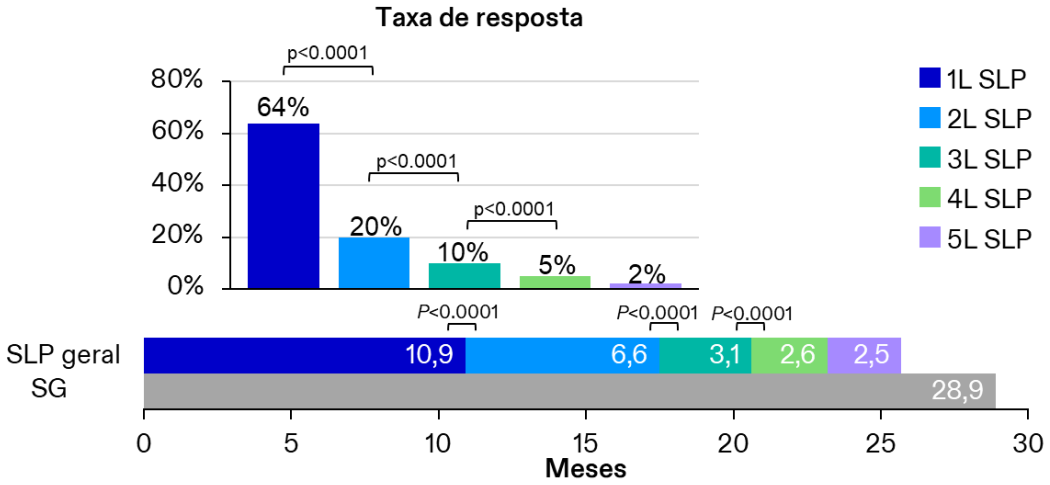
TCD

Status mutacional BRAF/KRAS	TCD
BRAF mut	64,8%
BRAF WT/KRAS mut	75,9%
BRAF/KRAS WT	86,6%

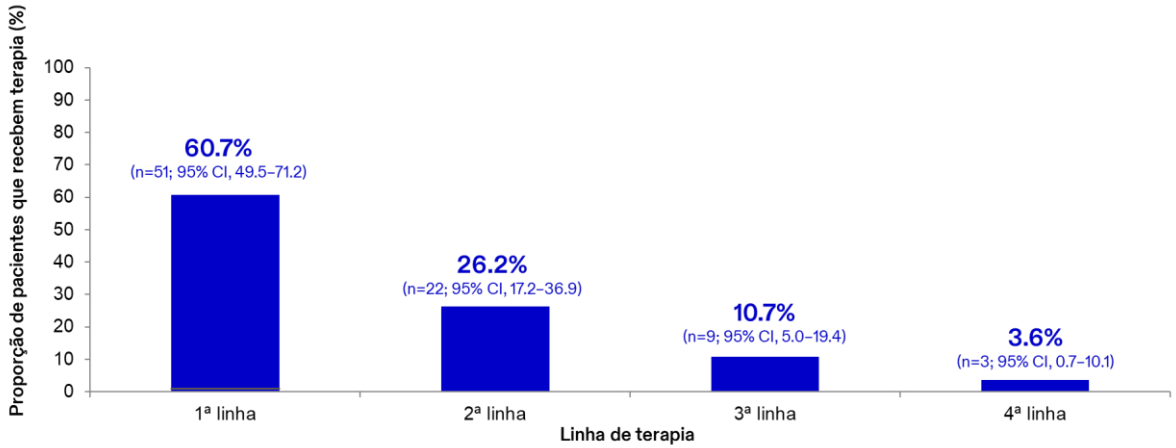
Modest DP, et al. Ann Oncol 2016;27:1746–1453; Peeters M, et al. J Clin Oncol 2014;32(15 suppl):3568; Morris V, et al. Clin Colorectal Cancer 2014;13:164–171; De Roock W, et al. Lancet Oncol 2011;11:753–762; Loupakis F, et al. Br J Cancer 2009;101:715–721; Mitani S, et al. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1758835918820298; Saridaki Z, et al. PLoS One. 2013;8:e84604; Ulivi P, et al. J Transl Med. 2012;10:87; Seligmann JF, et al. Ann Oncol. 2017;28:562–568; Cohen R, et al. J Natl Cancer Inst. 2021;113:1386–1395; Rossini D, et al. Eur J Cancer. 2022:170:64–72; Chu JE, et al. Clin Cancer Res. 2020;26:4599–4605.

Prognóstico

- O maior benefício geralmente é obtido com o tratamento de primeira linha;
- Em uma análise conjunta, a sobrevida livre de progressão mediana e a probabilidade de alcançar uma resposta de acordo com os critérios RECIST foram menores a cada linha de tratamento subsequente.



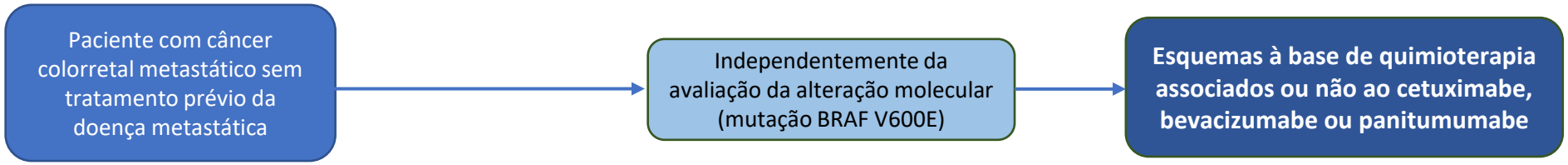
- Em uma análise conjunta de 84 pacientes com mutações BRAF V600E em câncer colorretal metastático foram observadas altas taxas de falha em receber a linha subsequente.



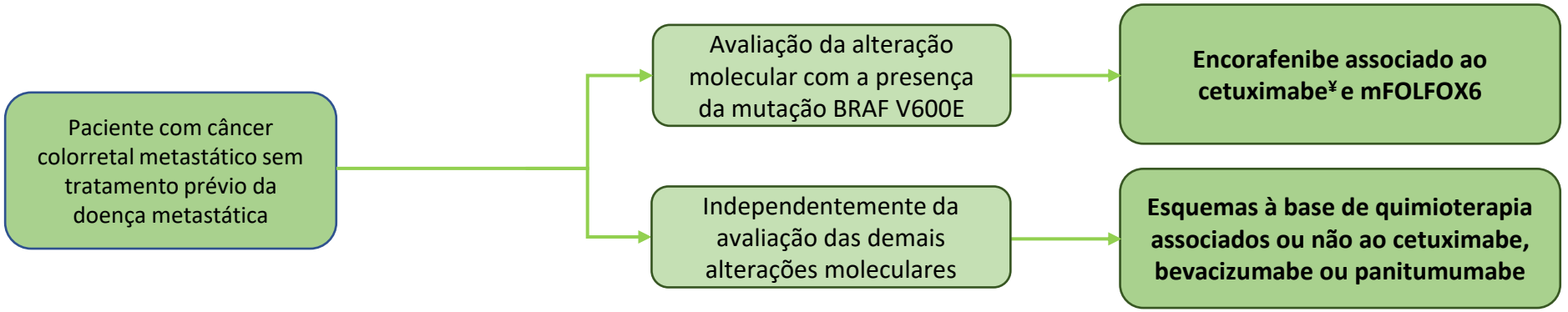
Modest DP, et al. Ann Oncol 2016;27:1746–1453; Peeters M, et al. J Clin Oncol 2014;32(15 suppl):3568; Morris V, et al. Clin Colorectal Cancer 2014;13:164–171; De Roock W, et al. Lancet Oncol 2011;11:753–762; Loupakis F, et al. Br J Cancer 2009;101:715–721; Mitani S, et al. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1758835918820298; Saridaki Z, et al. PLoS One. 2013;8:e84604; Ulivi P, et al. J Transl Med. 2012;10:87; Seligmann JF, et al. Ann Oncol. 2017;28:562–568; Cohen R, et al. J Natl Cancer Inst. 2021;113:1386–1395; Rossini D, et al. Eur J Cancer. 2022:170:64–72; Chu JE, et al. Clin Cancer Res. 2020;26:4599–4605.

Tratamento – cenário atual vs. cenário futuro

Pacientes com câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E e sem tratamento prévio – cenário atual na ANS



Pacientes com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E e sem tratamento prévio – cenário futuro na ANS

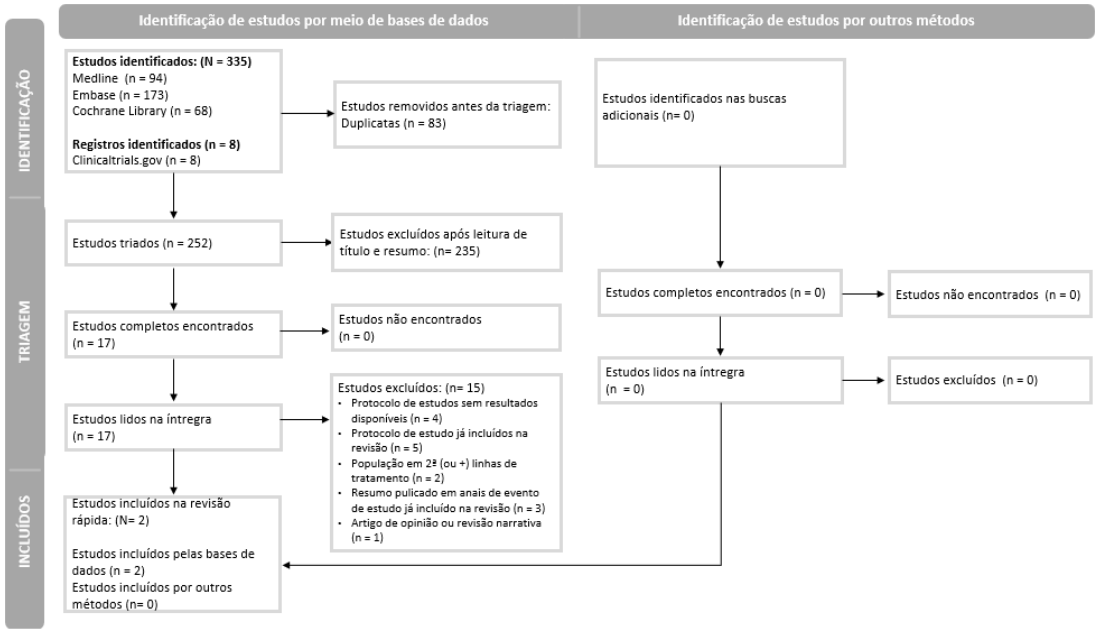


Síntese das evidências clínicas

Parecer técnico-científico

Pergunta de pesquisa: Qual a eficácia e segurança do uso combinado de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E em comparação ao uso de quimioterapia padrão, com ou sem a adição de bevacizumabe?

P - População	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática
I - Intervenção	Associação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6
C - Comparação	Quimioterapia com ou sem a adição de bevacizumabe
O – Desfechos (*outcomes*)	**Primários:** • Sobrevida global • Sobrevida livre de progressão **Secundários:** • Taxa de resposta objetiva • Duração da resposta • Tratamento subsequente para manejo da progressão da doença • SLP após a progressão da doença • Eventos adversos gerais ou totais • Eventos adversos emergentes do tratamento • Eventos adversos sérios de graus 3 e 4 • Eventos adversos que levaram à redução de dose • Eventos adversos que levaram à interrupção de dose • Eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento
Desenho de estudo (*study*)	Ensaio clínico randomizado

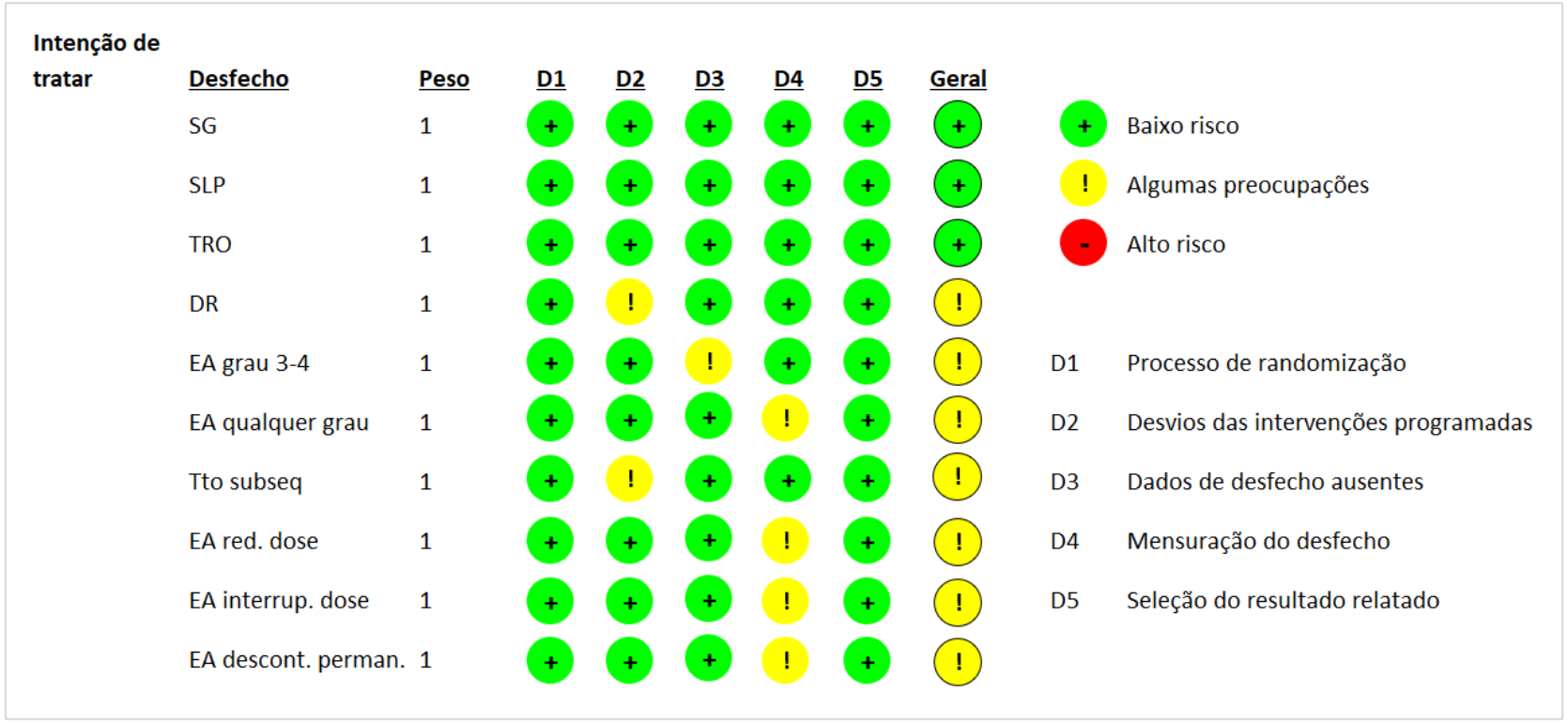


BREAKWATER

- Kopetz *et al.*, (2025) (NCT04607421). DOI: 10.1038/s41591-024-03443-3
- Elez *et al.*, (2025) (NCT04607421). DOI: 10.1080/14796694.2025.2579882

Risco de viés e qualidade da evidência

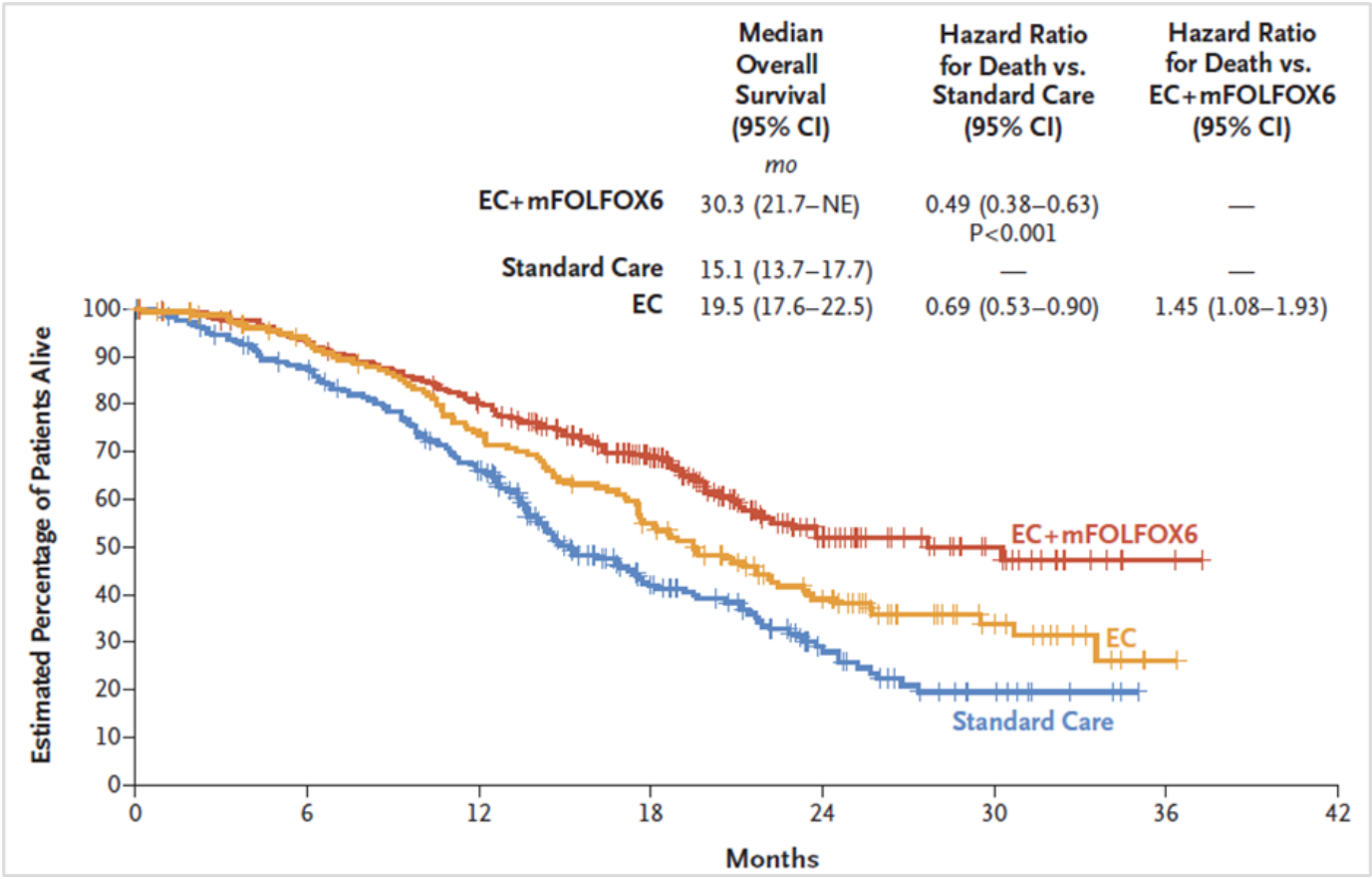
Risco de viés – RoB 2.0



Sobrevida global

- A SG mediana foi de 30,3 meses (IC95%: 21,7-não estimável) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 15,1 meses (IC95%: 13,7-17,7) no grupo quimioterapia padrão, com um **HR de 0,49 (IC95%: 0,38-0,63; *p* < 0,001)** [1].

- O tratamento com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 promoveu um **aumento de 15,2 meses na SG com uma redução de 51% (variando de 37% a 62%) no risco de morte** em comparação com a quimioterapia + bevacizumabe[1].

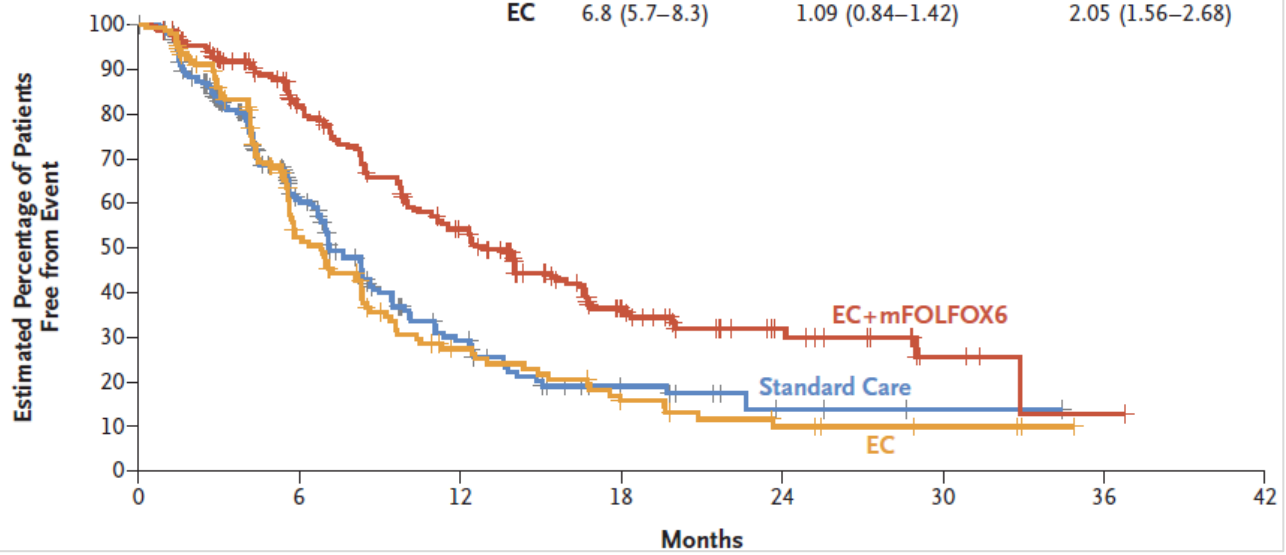


Sobrevida livre de progressão

- A SLP mediana foi de 12,8 meses (IC95% 11,2-15,9) no grupo encorafenibe + cetuximabe +mFOLFOX6 e de 7,1 meses (IC95% 6,8-8,5) no grupo quimioterapia padrão, com um **HR de 0,53** (**IC95% 0,41-0,68; *p* < 0,001**)[1].

- O tratamento com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 proporcionou acréscimo de 5,7 meses até a progressão ou morte, com uma redução de **47% (variando 32% a 47% no risco de progressão ou morte** em comparação à quimioterapia associada ao bevacizumabe[1].

	Median Progression-free Survival (95% CI)	Hazard Ratio for Disease Progression or Death vs. Standard Care (95% CI)	Hazard Ratio for Disease Progression or Death vs. EC+mFOLFOX6 (95% CI)
	mo		
EC+mFOLFOX6	12.8 (11.2–15.9)	0.53 (0.41–0.68) P<0.001	—
Standard Care	7.1 (6.8–8.5)	—	—
EC	6.8 (5.7–8.3)	1.09 (0.84–1.42)	2.05 (1.56–2.68)



Eventos adversos de graus 3 e 4

- Os EA de grau 3 e 4 ocorreram em 81,5% (189/232) e 66,8% (153/229) dos pacientes nos grupos encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOx6 e quimioterapia padrão, respectivamente.

- Os principais EAs anemia, neutropenia e aumento de lipase, todos eventos manejáveis clinicamente

Evento adverso	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	Quimioterapia padrão
Evento adverso grau 3 e 4 – n (%)		
Náusea	7 (3,0)	9 (3,9)
Anemia	35 (15,1)	9 (3,9)
Diarreia	3 (1,3)	11 (4,8)
Diminuição do apetite	5 (2,2)	3 (1,3)
Vômito	9 (3,9)	5 (2,2)
Diminuição da contagem de neutrófilos	44 (19,0)	39 (17,0)
Artralgia	6 (2,6)	1 (0,4)
Exantema	3 (1,3)	0 (0,0)
Astenia	12 (5,2)	3 (1,3)
Febre	5 (2,2)	1 (0,4)
Neuropatia periférica	18 (7,8)	8 (3,5)
Constipação intestinal	1 (0,4)	1 (0,4)
Neuropatia sensorial periférica	16 (6,9)	8 (3,5)
Fadiga	6 (2,6)	8 (3,5)
Neutropenia	35 (15,1)	23 (10,0)
Alopecia	0 (0,0)	0 (0,0)
Trombocitopenia	3 (1,3)	4 (1,7)
Aumento de lipase	40 (17,2)	14 (6,1)

[1]Elez et al., (2025) (NCT04607421). DOI: 10.1080/14796694.2025.2579882

Síntese dos principais resultados e qualidade da evidência (GRADE)

Desfechos primários e secundários - eficácia

Tecnologia avaliada *vs.* Comparador	Desfechos	Resultado por braço (IC95%)	Tamanho do efeito *vs.* quimioterapia padrão (IC95%)	Qualidade da evidência	Direção do efeito
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	SG (mediana, meses)	30,3 (21,7 a NA)	HR: 0,49 (0,38 a 0,63)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6
Quimioterapia padrão		15,1 (13,7 a 17,7)			
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	SLP (mediana, meses)	16,8 (15,1 a 18,4)	HR: 0,53 (0,41 a 0,68)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6
Quimioterapia padrão		9,8 (8,5 a 13,0)			
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	TRO (%)	65,7 (59,4 a 71,4)	OR: 3,19 (2,19 a 4,64)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6
Quimioterapia padrão		37,4 (31,6 a 43,7)			
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	Duração da resposta (mediana, meses)	13,9 (10,9 a 18,5)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	NR
Quimioterapia padrão		10,8 (7,6 a 13,4)			
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	Tratamento subsequente para manejo da progressão da doença (%)*	63,9% (108/169)	RR: 1,04 (0,90 a 1,22)	⊕⊕◯◯ BAIXA	Favorece Quimioterapia padrão
Quimioterapia padrão		61,2% (139/227)			
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	SLP após a progressão da doença (mediana, meses)	20,7 (19,0 a 23,9)	NR	NR	NR
Quimioterapia padrão		12,7 (11,2 a 13,7)			

NR: Não reportado

Síntese dos principais resultados e qualidade da evidência (GRADE)

Desfechos secundários - segurança

Tecnologia avaliada *vs.* Comparador	Desfechos	Resultado por braço (IC95%)	Tamanho do efeito *vs.* quimioterapia padrão (IC95%)	Qualidade da evidência	Direção do efeito
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EA geral ou total (N,%)	100 (232/232)	RR: 1,0 (0,99 a 1,2)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	NS
Quimioterapia padrão		99,1 (227/229)			
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EAET de qualquer grau (N, %)	100 (232/232)	RR: 1,05 (1,02 a 1,09)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	Favorece Quimioterapia padrão
Quimioterapia padrão		94,8 (217/229)			
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EAs graus 3 e 4 (N, %)	81,5 (189/232)	RR: 1,22 (1,09 a 1,36)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece Quimioterapia padrão
Quimioterapia padrão		66,8 (153/229)			
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EA com redução de dose qualquer medicamento (N, %)	65,5 (152/232)	RR: 1,21 (1,04 a 1,40)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	Favorece Quimioterapia padrão
Quimioterapia padrão		54,1 (124/229)			
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EA com interrupção de dose de qualquer medicamento (N, %)	91,4 (212/232	RR: 1,25 (1,14 a 1,36)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	Favorece Quimioterapia padrão
Quimioterapia padrão		73,4 (168/229)			
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EA com descontinuação permanente qualquer medicamento (N, %)	26,7 (62/232)	RR: 1,53 (1.07 a 2,18)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	Favorece Quimioterapia padrão
Quimioterapia padrão		17,5 (40/229)			

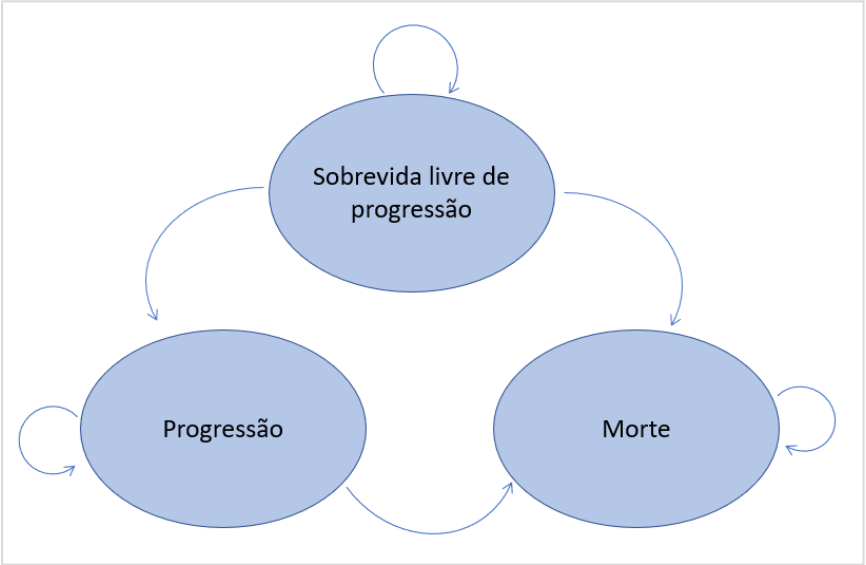
NS: não significante

[1]Elez et al., (2025) (NCT04607421). DOI: 10.1080/14796694.2025.2579882; Kopetz et al., (2025) (NCT04607421). DOI: 10.1038/s41591-024-03443-3

Síntese das evidências econômicas

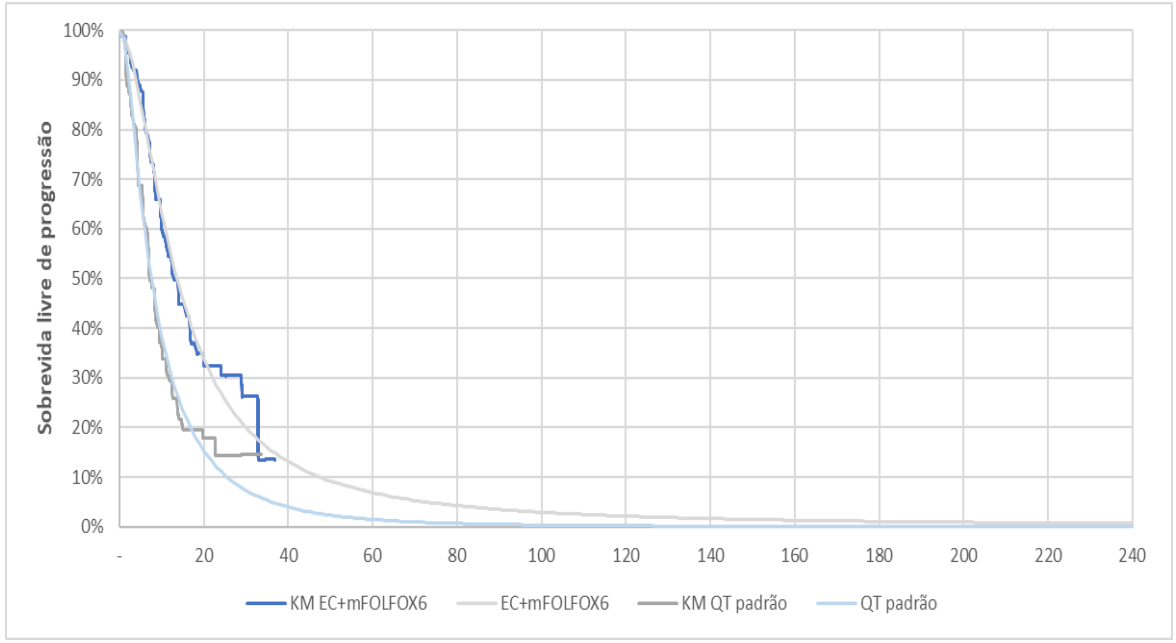
Avaliação econômica – visão geral do método

População-alvo	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática
Perspectiva da análise	Sistema de Saúde Suplementar (ANS)
Intervenção	Encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6
Comparadores	Quimioterapia padrão com ou sem adição de bevacizumabe
Horizonte temporal	Toda a vida (30 anos)
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos (AVG) Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos em saúde
Estimativa dos custos	Médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão e morte) Macrocusteio (*top-down*)
Preço dos medicamentos	Preço Fábrica 18% (lista CMED de setembro de 2025)
Moeda	Reais (R$/BRL)
Tipo de modelo	Análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade
Tipo de modelagem	Modelo de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística



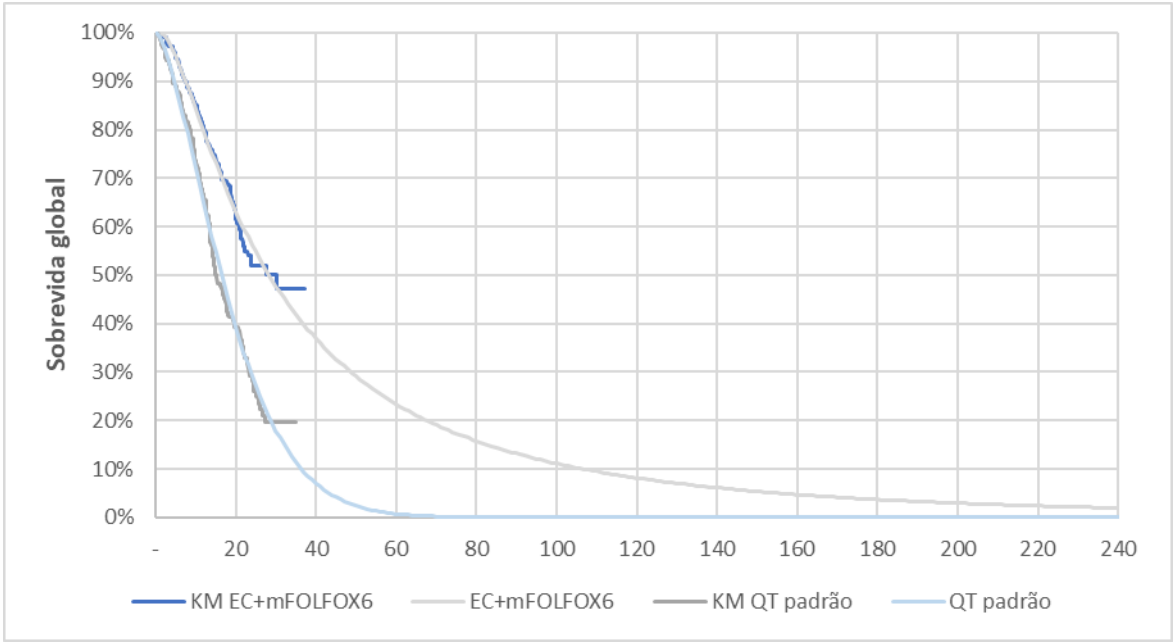
Avaliação econômica – parametrização SG e SLP

Sobrevida Livre de Progressão



Curva de sobrevida livre de progressão com as curvas paramétricas log-logística e log-normal, e curva Kaplan-Meier obtida de dados do ECR BREAKWATER (1)

Sobrevida Global

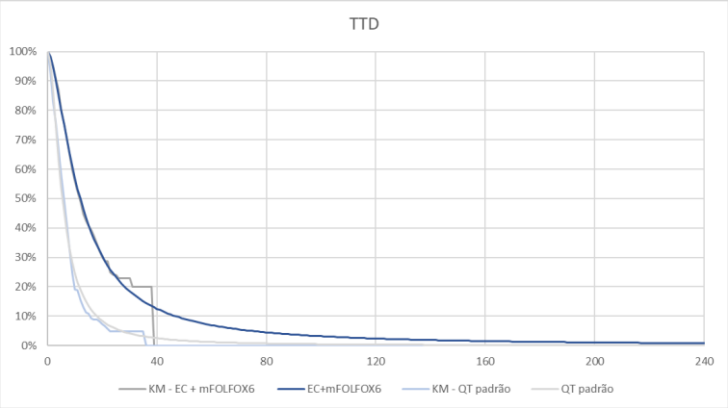


Curva de sobrevida global com as curva paramétricas log-normal e Weibull, e curva Kaplan-Meier obtida de dados do ECR BREAKWATER (1)

[1] Elez et al., (2025) (NCT04607421). DOI: 10.1056/NEJMoa2501912

Avaliação econômica – demais parâmetros (clínicos)

Tempos de tratamento em primeira linha



Tempos de tratamento em segunda linha

2ª linha de tratamento	Duração do tratamento
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	20,7 meses
Quimioterapia padrão	12,7 meses

Proporção dos medicamentos em 1ª linha (quimio)

Esquema	Percentual
mFOLFOX6	8%
mFOLFOX6 + bevacizumabe	42%
CAPOX	3%
CAPOX + bevacizumabe	18%
FOLFOXIRI	3%
FOLFOXIRI + bevacizumabe	26%
Total	**100%**

Proporção dos medicamentos em 2ª linha

Esquema terapêutico	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	Quimioterapia padrão
Total de pacientes tratados pós-progressão	45,8%	57,2%
Distribuição dos pacientes tratados		
Encorafenibe + cetuximabe	11%	65%
FOLFIRI	20%	5%
FOLFIRI + bevacizumabe	30%	12%
FOLFIRI + aflibercepte	30%	9%
Trifluridina/Tipiracila	3%	3%
Trifluridina/Tipiracila + Bevacizumabe	4%	4%
Regorafenibe	2%	2%
Total	**100%**	**100%**

Frequência de eventos adversos

Efeito adverso	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	Quimioterapia padrão
Anemia	15,1%	3,9%
Neutropenia	15,1%	10,0%
Neuropatia periférica	7,8%	3,5%
Astenia	5,2%	1,3%
Aumento de lipase	17,2%	6,1%

Utilidade

Parâmetros	Valor
Sobrevida livre de progressão – encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	0,847
Sobrevida livre de progressão – quimioterapia padrão	0,847
Pós progressão – encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	0,790
Pós progressão – quimioterapia padrão	0,790

Avaliação econômica – parâmetros de custo

Custos de tratamento em primeira linha

Esquema de tratamento	Custo total por ciclo
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	R$ 74.028,08
Quimioterapia padrão	-
mFOLFOX6	R$ 28.600,17
mFOLFOX6 + bevacizumabe	R$ 47.954,82
CAPOX	R$ 25.274,94
CAPOX + bevacizumabe	R$ 44.629,59
FOLFOXIRI	R$ 42.106,49
FOLFOXIRI + bevacizumabe	R$ 61.461,14

Custos de tratamento em segunda linha

Esquema de tratamento	Custo total por ciclo
Encorafenibe + cetuximabe	R$ 60.419,15
FOLFIRI	R$ 28.622,86
FOLFIRI + bevacizumabe	R$ 47.977,51
FOLFIRI + aflibercepte	R$ 40.531,33
Trifluridina/Tipiracila	R$ 18.784,47
Trifluridina/Tipiracila + Bevacizumabe	R$ 38.139,12
Regorafenibe	R$ 18.103,97

Demais custos

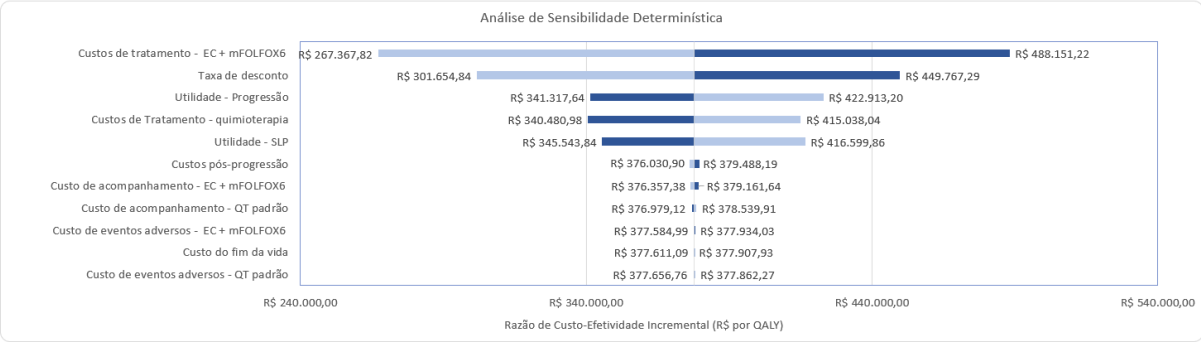
Parâmetro de custo	Custo (por ciclo mensal)
Administração dos medicamentos (1º dia)	R$ 229,76
Administração dos medicamentos (demais dias)	R$ 63,10
Monitoramento pré progressão	R$ 433,38
Monitoramento pós progressão	R$ 981,25
Tratamento eventos adversos (Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6)	R$ 1.142,16
Tratamento eventos adversos (quimioterapia)	R$ 672,48
Custo de fim de vida	R$ 11.994,72

Avaliação econômica – resultados

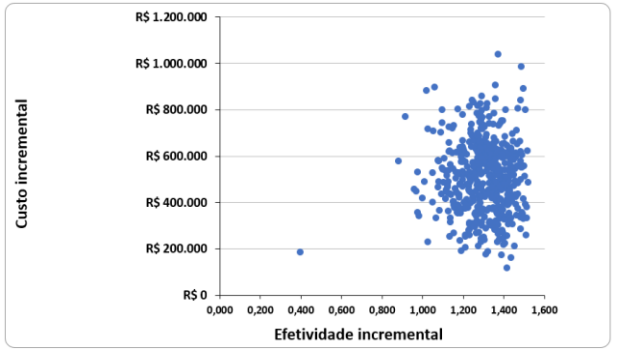
Caso base

Intervenção	Custo total	Efetividade		RCEI	RCUI
		AVG	QALY	AVG	QALY
Quimioterapia padrão	R$ 363.400,42	1,44	1,19	-	-
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	R$ 857.844,75	3,04	2,50	**R$ 308.119,69**	**R$ 377.759,51**
Incremental	**R$ 494.444,33**	**1,60**	**1,31**		

AVG: anos de vida ganho; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental



DSA: O custo de tratamento com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e taxa de desconto foram as variáveis com maior impacto na RCEI/QALY no caso base, mas sem variação expressiva.



PSA: A RCUI por QALY média das simulações foi de R$ R$ 383,8 mil

Análise de impacto orçamentário – visão geral do método

População-alvo	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática
Perspectiva da análise	Sistema de Saúde Suplementar (ANS)
Intervenção	Encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6
Comparadores	Quimioterapia padrão com ou sem adição de bevacizumabe
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	Os custos médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão e morte) foram extraídos dos cinco primeiros anos da ACU
Moeda	Reais (R$/BRL)
Tipo de modelo	Modelo dinâmico com os custos oriundos dos cinco primeiros anos da ACU
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

Análise de impacto orçamentário – população elegível

População sem encorafenibe

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	216	223	227	231	239
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	0	0	0	0	0
Total	**216**	**223**	**227**	**231**	**239**

População com encorafenibe

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	151	134	114	93	72
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	65	89	114	139	167
Total	**216**	**223**	**227**	**231**	**239**

1. Dados disseminados pela ANS
2. INCA 2023. https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf
3. Meta-análise da proporção de CCR ao diagnóstico a partir da revisão da literatura

Análise de impacto orçamentário – custos

Custos quimioterapia padrão

Categoria de custo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tratamento	R$ 236.127,81	R$ 9.522,22	R$ 1.406,07	R$ 352,27	R$ 117,14
SLP	R$ 3.693,99	R$ 916,00	R$ 353,11	R$ 165,45	R$ 87,56
Morte	R$ 5.239,72	R$ 4.950,17	R$ 2.345,53	R$ 795,15	R$ 210,43
Eventos adversos	R$ 672,48	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00
Total	**R$ 245.734,01**	**R$ 15.388,38**	**R$ 4.104,71**	**R$ 1.312,88**	**R$ 415,12**

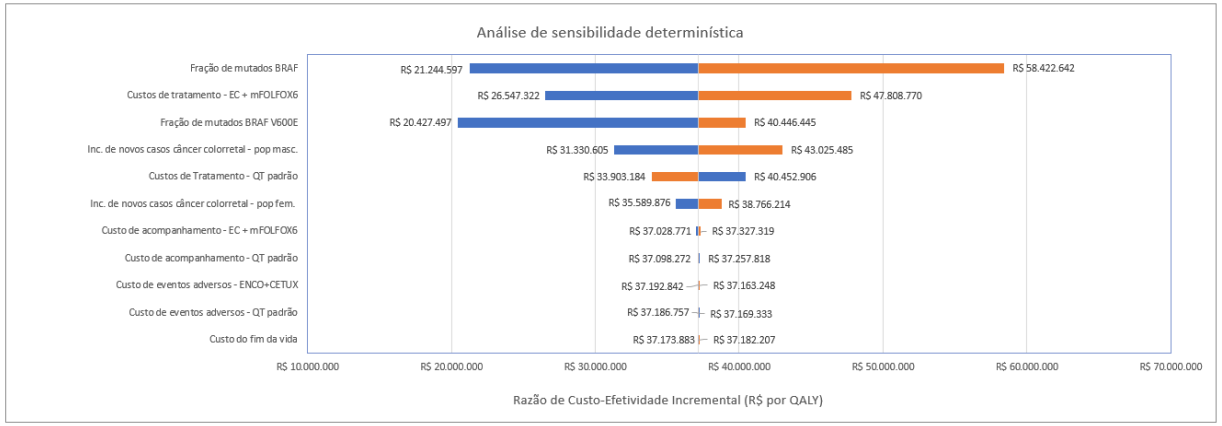
Custos encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6

Categoria de custo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tratamento	R$ 592.913,45	R$ 104.922,70	R$ 27.780,64	R$ 10.277,01	R$ 4.711,87
SLP	R$ 4.733,63	R$ 1.965,86	R$ 1.002,23	R$ 600,09	R$ 400,23
Morte	R$ 3.956,85	R$ 3.847,92	R$ 2.461,07	R$ 1.601,61	R$ 673,54
Eventos adversos	R$ 1.142,16	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00
Total	**R$ 602.746,10**	**R$ 110.736,49**	**R$ 31.243,94**	**R$ 12.478,70**	**R$ 5.785,64**

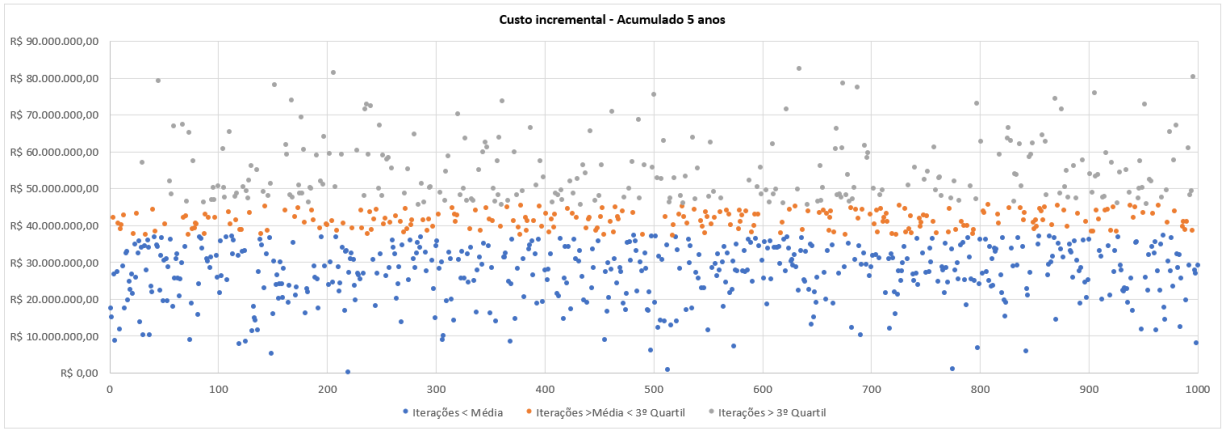
Análise de impacto orçamentário – resultados

Caso base

Ano	Custos		Impacto Incremental
	Cenário sem encorafenibe	Cenário com encorafenibe	
2026	R$ 53.057.715,05	R$ 76.183.019,71	R$ 23.125.304,66
2027	R$ 3.437.736,90	R$ 11.957.975,19	R$ 8.520.238,29
2028	R$ 933.490,63	R$ 4.019.481,96	R$ 3.085.991,33
2029	R$ 303.683,66	R$ 1.853.350,92	R$ 1.549.667,26
2030	R$ 99.032,73	R$ 995.876,17	R$ 896.843,44
Total	**R$ 57.831.658,97**	**R$ 95.009.703,95**	**R$ 37.178.044,98**



DSA: O percentual de pacientes com a mutação BRAF e os custos de tratamento com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 foram as variáveis com maior impacto no resultado da AIO no caso base

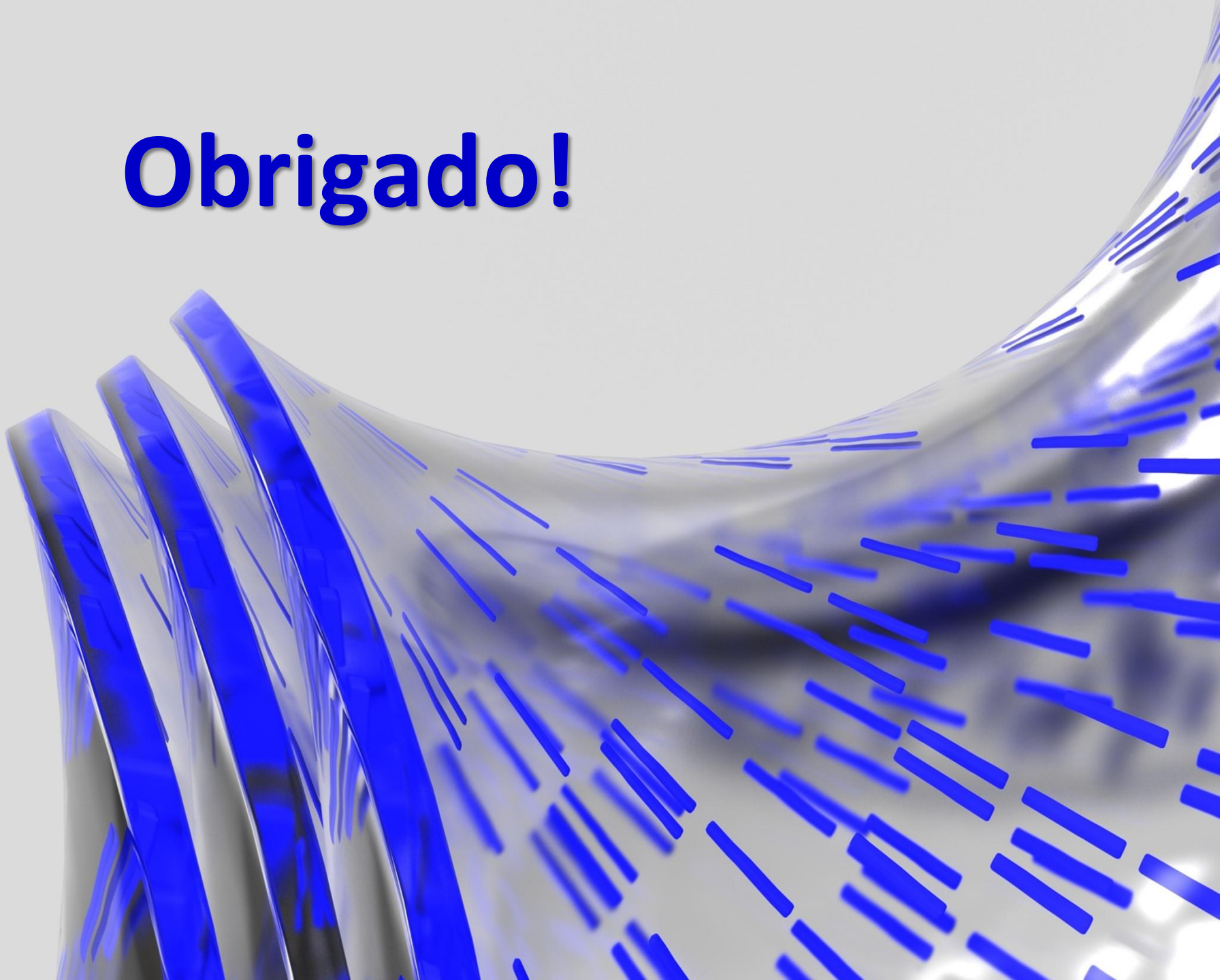


PSA: AIO média R$ 37.386.927,14

Considerações finais

- O ensaio clínico BREAKWATER mostrou ganhos expressivos do encorafenibe em termos de SG (**aumento de 15,2 meses com redução de 51% no risco de óbito**) e SLP (**aumento de 5,7 meses até a progressão da doença e 47% de redução do risco de progressão**) dos pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E.
- Todos os demais desfechos clínicos favoreceram o tratamento com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6.
- A frequência e tipo de EAs foram similares aos dois grupos, exceto anemia que é clinicamente manejável com ajuste de dose.
- A avaliação econômica mostrou ganhos de QALY (esperado pelos benefícios clínicos mostrados pelo BREAKWATER) com custos incrementais também justificáveis pelo maior tempo sem progressão da doença. A RCUI/QALY de **R$ 378 mil** é plausível na área da oncologia.
- O impacto orçamentário incremental no caso base (**R$ 37,0 milhões em cinco anos**) considera um maior tempo dos pacientes em exposição ao encorafenibe.
- Assim, a empresa considera que as evidências clínicas e econômicas são robustas o suficiente para justificar a ampliação de uso do encorafenibe no sistema suplementar de saúde.

Obrigado!



Encorafenibe (Braftovi®) em primeira linha de tratamento de câncer colorretal, metastático com mutação BRAF V600E

ROL – ANS
Janeiro 2026

Unimed
Belo Horizonte

Lélia Carvalho – Representante da Unimed do Brasil

Declaração de possíveis conflitos de interesses:

- **Funcionária celetista do NATS UNIMED-BH**
- **Funcionária do HC/UFMG EBSERH**

Mariana Michel Barbosa – Representante da Unimed do Brasil

Declaração de possíveis conflitos de interesses:

- **Funcionário celetista do NATS UNIMED-BH**
- **Consultora CMED/ANVISA**

Resolução RDC 102/2000 (ANVISA)

DUT para tratamento câncer colorretal

Atual

Encorafenibe	Colorretal	Em combinação com cetuximabe, para o tratamento, em segunda linha, de pacientes com câncer colorretal metastático com a mutação no gene BRAF V600E. (Incluído pela RN nº 589/2023, a partir de 01/12/2023)
	Melanoma	Em combinação com Binimetinibe, para o tratamento de pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600, em primeira linha. (Incluído pela RN nº 588/2023, a partir de 01/11/2023)

Proposta

Indicação: Em combinação com cetuximabe e mFOLFOX6 para tratamento, em primeira linha, de pacientes com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E

Fonte: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos.

BREAKWATER (NCT04607421) — em andamento – previsão de término em 28/12/2027

https://clinicaltrials.gov/study/NCT04607421

- **Kopetz, NATURE-Jan/2025**
- **Elez, NEJM-Mai/2025**

ANÁLISE CRÍTICA

- **Sobrevida global:** 30,3 meses no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 15,1 meses no grupo quimioterapia, HR: 0,49 (IC95%: 0,38-0,63; p<0,001).

- **População selecionada:** Os pacientes do BREAKWATER tinha bom status performance (ECOG 0 ou 1), metástase cerebral assintomática, sem mutação RAS, sem instabilidade de microssatélite ou deficiência de *mismatch repair* e com elegibilidade a terapias intensivas.

- **Incerteza inicial da estratégia terapêutica**: Braço EC sem QT foi descontinuado com base em evidência externa → benefício depende de quimioterapia intensiva.

- **Estudo aberto:** Avaliação central independente e cega reduz viés de desfecho, mas permanece risco de viés de conduta (EA, ajustes, descontinuações, terapias subsequentes).

- **Maior toxicidade no braço experimental:** Mais descontinuações e reduções de dose.

- **Exposição prolongada sem evidência de longo prazo**: QT limitada (6 meses), mas EC mantido até progressão → incerteza sobre tolerabilidade, QV e benefício sustentado.

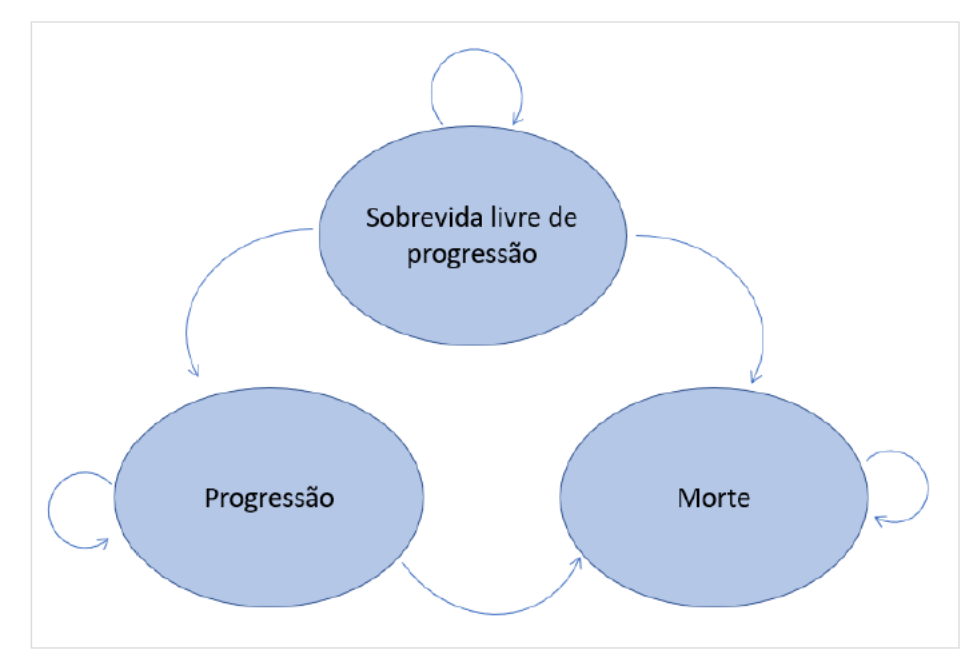
ANÁLISE CRÍTICA

- **Comparador com opção terapêutica reconhecida, mas com benefício limitado:** QT + Bevacizumabe foi avaliado pela CONITEC (Relatório nº 754/2022) em 1ª linha → **recomendação desfavorável** à incorporação por benefício marginal em SG frente ao impacto orçamentário → Bevacizumabe na primeira linha de tratamento do CCR não é padrão de uso no uptodate;

- **Validade externa do comparador no BREAKWATER:** Uso elevado de QT + bevacizumabe no controle pode não refletir a prática clínica real, sobretudo em pacientes com maior risco de eventos adversos associados ao anti-angiogênico.

- **Problemas na transparência da análise estatística:** O estudo não informa claramente se utilizou análise por intenção de tratar (ITT), mas fala “in all patients who had undergone randomization”

Avaliação Econômica



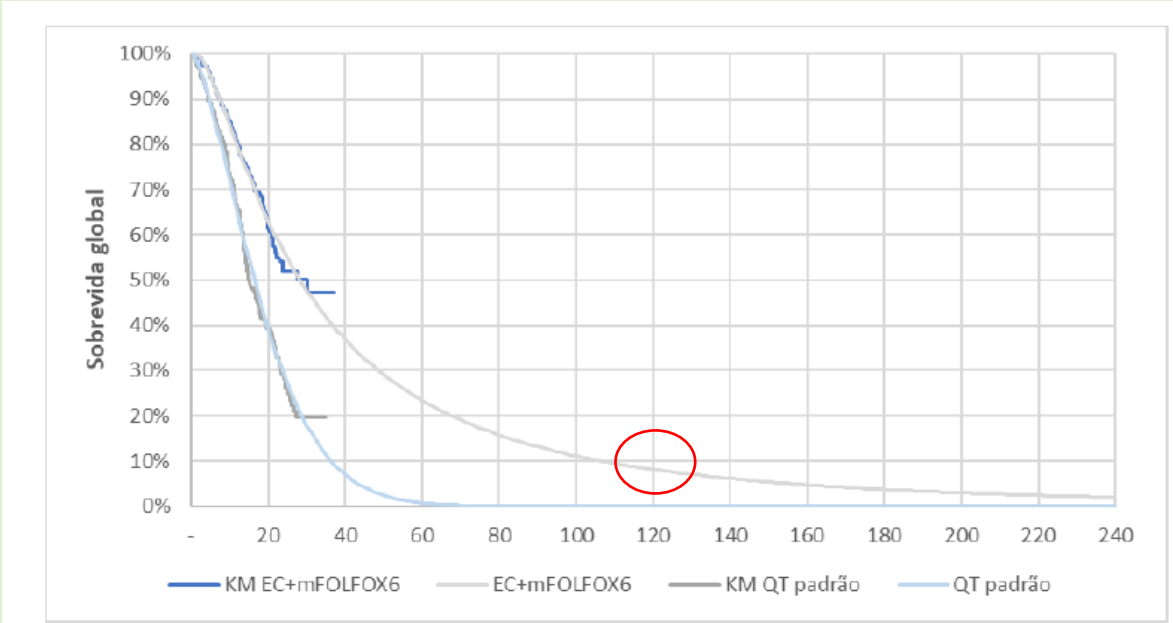
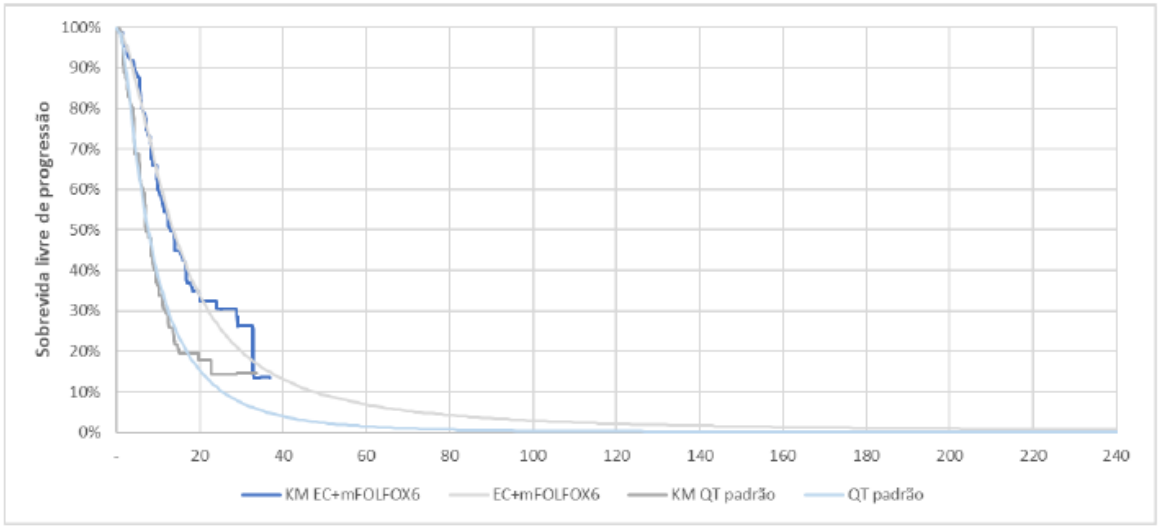


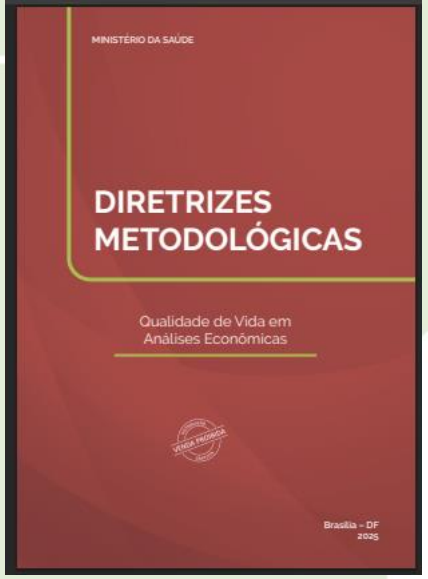
Figura 2. Curva de sobrevida global com as curva paramétricas log-normal e Weibull, e curva *Kaplan-Meier* obtida de dados do ECR BREAKWATER (3).

<u>Extrapolação otimista da sobrevida global:</u>

- Curva log-normal (intervenção) gera caudas longas não compatível com a sobrevivência de pacientes com CCR metastático → **inflando QALYs e ICERs de forma estrutural**



Avaliação Econômica



- O estudo BREAKWATER não avaliou qualidade de vida, ele apenas cita *patient-reported outcomes*. Além disso, não há transparência sobre como foram obtidos os dados de utilidade, nem se houve mapeamento do **EORTC QLQ-C30** ou aplicação de valores específicos para a população brasileira.
- Não atende recomendação de usar EQ-5D com tabela brasileira, aparentemente se enquadra na Categoria D (mensuração direta ou valores não ajustados), o que aumenta a incerteza.

Parâmetros	Valor	Fonte
Sobrevida livre de progressão – encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	0,847	BREAKWATER(dados internos do estudo clínico)
Sobrevida livre de progressão – quimioterapia padrão	0,847	BREAKWATER(dados internos do estudo clínico)
Pós progressão – encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	0,790	BREAKWATER(dados internos do estudo clínico)
Pós progressão – quimioterapia padrão	0,790	BREAKWATER(dados internos do estudo clínico)

Categoria	Modo de obtenção
A	Parâmetros de utilidade obtidos com um instrumento genérico validado para a população-alvo da tecnologia: ▪ A1. Utilizando o EQ-5D-3L em pacientes brasileiros. ▪ A2. Utilizando o EQ-5D-3L em pacientes de outros países, porém empregando a tabela de valores brasileira. ▪ A3. Utilizando o EQ-5D-3L em pacientes de outros países, porém sem empregar a tabela de valores brasileira. Neste caso, recomenda-se realizar o ajuste dos valores de utilidade aplicando-se um fator multiplicador*.
B	Parâmetros de utilidade obtidos com instrumentos genéricos diferentes do EQ-5D-3L: ▪ B1. Utilizando instrumento diferente do EQ-5D-3L em pacientes brasileiros. ▪ B2. Utilizando instrumento diferente do EQ-5D-3L em pacientes de outros países, porém empregando a tabela de valores brasileira para o respectivo instrumento. ▪ B3. Utilizando instrumento genérico diferente do EQ-5D-3L em pacientes de outros países, porém sem empregar a tabela de valores brasileira.
C	Parâmetros de utilidade obtidos por mapeamento* a partir de instrumento específico da condição de interesse do EQ-5D-3L empregando-se a tabela de valores brasileira.
D	Parâmetros de utilidade obtidos com outros instrumentos: ▪ D1. Mensuração direta das preferências dos pacientes utilizando time *trade-off* ou outros métodos de mensuração direta de preferências. ▪ D2. Mensuração das preferências dos pacientes utilizando escala visual analógica.

Avaliação Econômica

Parâmetros	Valor	Fonte
Sobrevida livre de progressão – encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	0,847	BREAKWATER(dados internos do estudo clínico)
Sobrevida livre de progressão – quimioterapia padrão	0,847	BREAKWATER(dados internos do estudo clínico)
Pós progressão – encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	0,790	BREAKWATER(dados internos do estudo clínico)
Pós progressão – quimioterapia padrão	0,790	BREAKWATER(dados internos do estudo clínico)

Table 3 Mean utility values stratified by age group

Age	N	Mean	Sd
18–19	321	0.873	0.13
20–24	675	0.876	0.13
25–29	747	0.859	0.148
30–34	728	0.85	0.151
35–39	649	0.834	0.155
40–44	615	0.817	0.179
45–49	613	0.801	0.182
50–54	574	0.765	0.187
55–59	487	0.762	0.198
60–64	365	0.761	0.212
Total	5774	0.824	0.172

- Utilidades aplicadas são **superiores** à média da **população saudável**;
- **Ausência de desutilidade** associada a intervenção (terapia “tripla”);
- Horizonte *lifetime* sem análise de cenário.

ICER artificialmente mais favorável a tecnologia

Avaliação Econômica

UTILIDADE

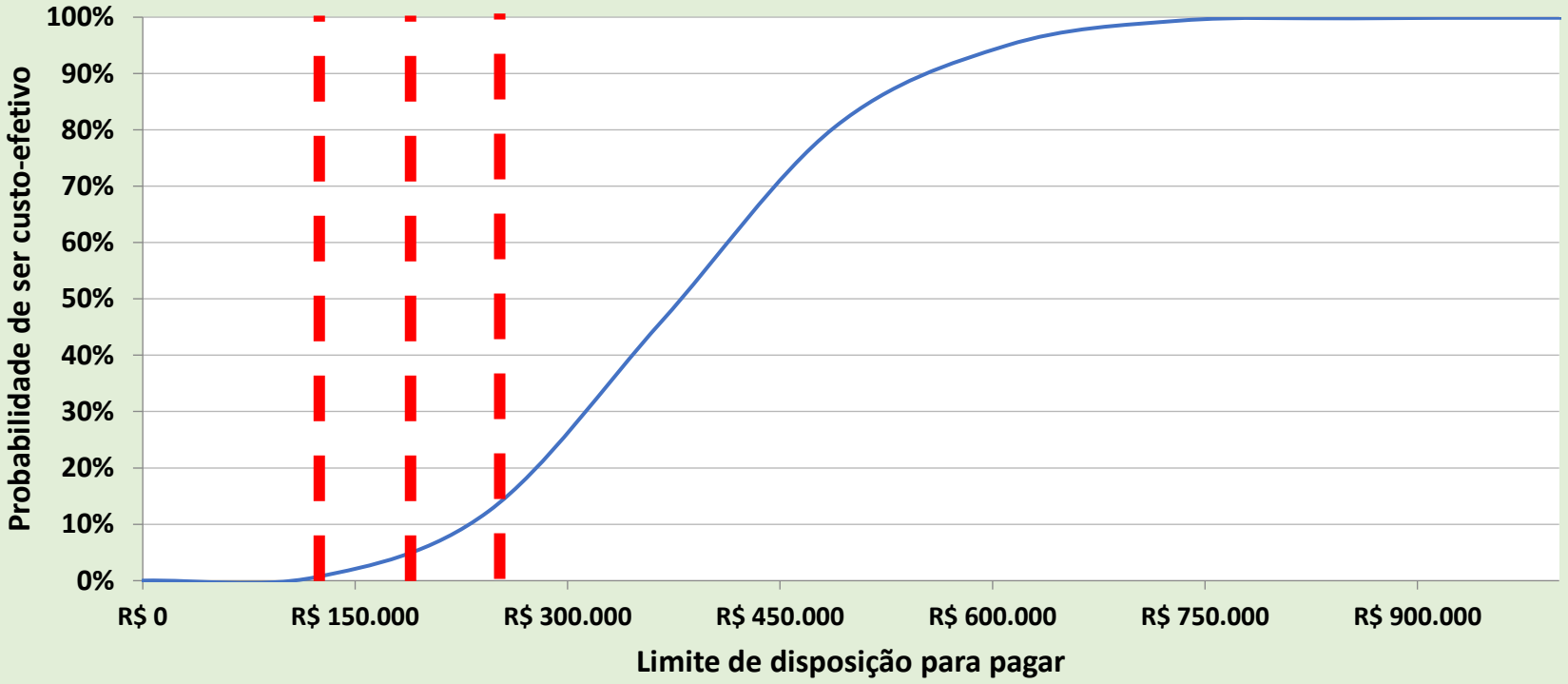
	Valor	Referência
SLP ENCO+CETUX	0,750	BREAKWATER (data on file)
SLP Quimioterapia	0,750	BREAKWATER (data on file)
Pós progressão ENCO+CETUX	0,700	BREAKWATER (data on file)
Pós progressão Quimioterapia	0,700	BREAKWATER (data on file)

Quadro 17. Resultados da razão de custo-efetividade e custo-utilidade incremental do uso de encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento de pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E.

Intervenção	Custo total	Efetividade		RCEI	RCUI
		AVG	QALY	AVG	QALY
Quimioterapia padrão	R$ 363.400,42	1,44	1,05	-	-
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	R$ 857.844,75	3,04	2,21	**R$ 308.119,69**	**R$ 426.497,90**
Incremental	**R$ 494.444,33**	**1,60**	**1,16**		

AVG: anos de vida ganho; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RECEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental

Avaliação Econômica



- Encorafenibe não é custo-efetivo com o limiar da CONITEC;
- Encorafenibe não é custo-efetivo com o limiar do CDA (Canadá);
- Encorafenibe não é custo-efetivo com o limiar do NICE (Reino Unido);

Impacto Orçamentário

- **<u>Dependência estrutural da ACU</u>:** AIO **herda** premissas da ACU (tempo em tratamento, descontinuação, custos), transferindo para o IO as **incertezas** do modelo ACU.

- **<u>Validade externa do tempo em tratamento</u>**: baseada no BREAKWATER (população selecionada e centros especializados), sem cenários alternativos de menor persistência terapêutica na prática real → **potencial superestimação**

População-alvo	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática
Perspectiva da análise	Sistema de Saúde Suplementar (ANS)
Intervenção	Encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6
Comparadores	Quimioterapia padrão com ou sem adição de bevacizumabe
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	Os custos médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão e morte) foram extraídos dos cinco primeiros anos da ACU
Moeda	Reais (R$/BRL)
Tipo de modelo	Modelo dinâmico com os custos oriundos dos cinco primeiros anos da ACU
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
Premissas do modelo	Todos os pressupostos do modelo estão descritos de forma detalhada na subseção 0

Impacto Orçamentário

- **Incerteza na população elegível e adoção**: Estimativas resultam da multiplicação de diversas frações epidemiológicas com ampla variabilidade e *market share* empírico sem cenários alternativos.

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	70%	60%	50%	40%	30%
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	30%	40%	50%	60%	70%
Total	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	151	134	114	93	72
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	65	89	114	139	167
Total	**216**	**223**	**227**	**231**	**239**

Impacto Orçamentário

- **Comparador e custos do controle:** Uso elevado de bevacizumabe no braço comparador pode não refletir a prática real → aumenta o custo do braço comparador → reduzir artificialmente o IO incremental estimado.

Esquema	Frequência
mFOLFOX6	8%
mFOLFOX6 + bevacizumabe	42%
CAPOX	3%
CAPOX + bevacizumabe	18%
FOLFOXIRI	3%
FOLFOXIRI + bevacizumabe	26%
Total	**100%**

Se o comparador tivesse uma > % de QT isolada → IO incremental seria substancialmente maior.

Premissas de preços dos quimioterápicos e impacto na ACE e no IO

Preços utilizados pelo proponente

- Utilização de preços de referência CMED para os quimioterápicos do braço comparador,

Prática real no sistema suplementar

- Quimioterápicos clássicos (FOLFOX/FOLFIRI): ampla disponibilidade de genéricos e similares,
- preços efetivos muito inferiores aos valores teto de referência,
- Uso variável (e não universal) de bevacizumabe em 1ª linha, inclusive não padrão em muitas operadoras,

Potencial superestimação do custo do comparador e consequente artificial redução do ICER e IO incremental

Impacto Orçamentário

Ano	Custos		Impacto Incremental
	Cenário sem encorafenibe	Cenário com encorafenibe	
2026	R$ 53.057.715,05	R$ 76.183.019,71	R$ 23.125.304,66
2027	R$ 3.437.736,90	R$ 11.957.975,19	R$ 8.520.238,29
2028	R$ 933.490,63	R$ 4.019.481,96	R$ 3.085.991,33
2029	R$ 303.683,66	R$ 1.853.350,92	R$ 1.549.667,26
2030	R$ 99.032,73	R$ 995.876,17	R$ 896.843,44
Total	**R$ 57.831.658,97**	**R$ 95.009.703,95**	**R$ 37.178.044,98**

IO incremental acumulado de mais de 37 milhões para tratar com encorafenibe cerca de 115 pacientes/ano.

AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

NICE e SMC não avaliaram o encorafenibe em 1° linha no câncer colorretal metastático

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Encorafenib plus cetuximab for previously treated BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer

Technology appraisal guidance | TA668 | Published: 06 Ja

Healthcare Improvement Scotland | Scottish Medicines Consortium

Indication under review: In combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy.

CDA-AMC Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada

Drugs. Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

Draft recommendation issued to sponsor	January 27, 2026 To January 29, 2026
Draft recommendation posted for stakeholder feedback	05-Feb-26
End of feedback period	20-Feb-26

ESTUDO ÚNICO, ABERTO, AINDA EM ANDAMENTO, COM DÚVIDAS EM RELAÇÃO AO COMPARADOR.

SEM RESPALDO DE INCORPORAÇÃO DE NENHUMA AGÊNCIA INTERNACIONAL

ACU COM LIMITAÇÕES METODOLÓGICOS E MESMO ASSIM, NÃO FOI CUSTO-EFETIVA COM LIMIAR DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CONITEC, NICE E CDA.

MESMO COM POPULAÇÃO-ALVO RESTRITA E USO DE UM COMPARADOR DE ALTO CUSTO (QUE PODE NÃO REFLETIR A PRÁTICA CLÍNICA), O IO EM 5 ANOS É > 37 MILHÕES DE REAIS

Recomendação

Apesar das fragilidades metodológicas identificadas, o estudo demonstra ganho relevante de sobrevida global na análise interina. Contudo, até o momento, não há respaldo de outras agências internacionais para a incorporação da tecnologia em primeira linha. Considerando o elevado custo incremental observado em relação ao benefício clínico estimado, no preço proposto, a recomendação é desfavorável a ampliação de uso do encorafenibe.

Unimed
Belo Horizonte

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

UAT 186

ENCORAFENIBE EM COMBINAÇÃO COM CETUXIMABE E MFOLFOX6 PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO E COM A MUTAÇÃO BRAF V600E

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

47ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

27/01/2026

- **Protocolo:** 2025.2.000299
- **Proponente:** Pfizer Brasil Ltda
- **Nº UAT:** 186
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Encorafenibe em combinação com cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6)
- **Indicação de uso, conforme dossiê do proponente:** Tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a indicação de uso em análise:** Quimioterapia (como mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX) associada ou não com inibidores de VEGF (como bevacizumabe).

PERGUNTA DE PESQUISA Qual a eficácia e segurança do uso combinado de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E, em comparação ao uso de quimioterapia (mFOLFOX6 FOLFOXIRI, CAPOX) associada ou não com inibidores de VEGF (bevacizumabe)?	
P (população)	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática
I (intervenção)	Encorafenibe em combinação com cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6)
C (comparadores)	Quimioterapia (mFOLFOX6, FOLFOXIRI, CAPOX) associada ou não com inibidores de VEGF (bevacizumabe)
O (desfecho)	• Primários: Sobrevida global (SG); Sobrevida livre de progressão (SLP); Eventos adversos graves • Secundários: Quaisquer eventos adversos; Taxa de resposta completa (TRC), Qualidade de vida (QV)
T (tipos de estudos)	Ensaios clínicos randomizados (ECR). Na ausência destes, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

- Conforme o Relatório de Análise Crítica RAC, **as evidências clínicas são oriundas do ECR BREAKWATER**, um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, aberto e controlado, que **avaliou a eficácia e a segurança da combinação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6) comparada ao tratamento padrão, composto de quimioterapia (mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX), combinada ou não com bevacizumabe, para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E**.

- Dos 479 pacientes randomizados, 236 receberam combinação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (idade média 60 anos; estágio IV: 77,1%; com metástase hepática: 62,3%; ECOG 0: 54,2%; mutação BRAF V600E 95,8%) e 243 receberam tratamento padrão (idade média 62 anos; estágio IV: 76,5%; com metástase hepática: 65,8%; ECOG 0: 53,9%; mutação BRAF V600E 92,2%).

- **Os desfechos primários do estudo BREAKWATER foram a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta objetiva**. Os desfechos primários foram avaliados por meio de revisão central independente cega e comparados entre o grupo EC+mFOLFOX6 e o grupo de tratamento padrão.

Estudo (Nº registro)	BREAKWATER[7-19] (NCT04607421)
Publicação (Autor, ano)	Elez, 2025[7]
País, cenário	28 países, multicêntrico
Desenho	Ensaio clínico randomizado aberto
População (n)	n = 479
Intervenção	Encorafenibe 300 mg via oral uma vez ao dia, cetuximabe 500 mg/m² via endovenosa uma vez a cada duas semanas e mFOLFOX6 uma vez a cada duas semanas em ciclos de 28 dias. mFOLFOX6 é um esquema de quimioterapia endovenosa composto por oxaliplatina 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e fluorouracil 400 mg/m² em bolus seguido de 2.400 mg/m² em infusão contínua por um período de 46 a 48 horas. População total randomizada n = 236 Idade média = 60 anos
Comparador	Tratamento padrão a critério do investigador, incluindo mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX associados ou não a bevacizumabe mFOLFOX6 é um esquema de quimioterapia endovenosa composto por oxaliplatina 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e fluorouracil 400 mg/m² em bolus seguido de 2.400 mg/m² em infusão contínua por um período de 46 a 48 horas. FOLFOXIRI é um esquema de quimioterapia endovenosa composto por irinotecano 165 mg/m², oxaliplatina 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e 5-fluorouracil 2.400 ou 3.200 mg/m² em infusão contínua por um período de 46 a 48 horas, administrado a cada duas semanas. CAPOX é um esquema de quimioterapia composto por combinação de oxaliplatina 130 mg/m² endovenosa uma vez a cada três semanas em ciclos de 21 dias e capecitabina 1.000 mg/m2 administrado via oral duas vezes ao dia nos dias 1 a 14 . População total randomizada n = 243 197 (81,1%) pacientes receberam bevacizumabe Idade média = 62 anos
Desfechos e time point de avaliação	*Desfechos primários:* (1) Resposta objetiva (definida como resposta completa ou resposta parcial confirmada de acordo com os critérios RECIST 1.1, registrada desde a randomização até a data da primeira documentação de progressão da doença, óbito ou início de terapia antineoplásica subsequente; tanto a resposta completa quanto a resposta parcial devem ser confirmadas por avaliações repetidas realizadas no mínimo 4 semanas após o primeiro atendimento aos critérios de resposta) (2) Sobrevida livre de progressão, definida como o tempo desde a randomização até a primeira progressão da doença documentada, conforme avaliado de acordo com o RECIST, versão 1.1,17 ou óbito por qualquer causa, o que ocorrer primeiro. Os desfechos primários foram avaliados por meio de revisão central independente cega e comparados entre o grupo EC+mFOLFOX6 e o grupo de tratamento padrão.

Estudo (Nº registro)	BREAKWATER[7-19] (NCT04607421)
	Desfechos secundários: (1) Sobrevida global, definida como o tempo desde a randomização até o óbito por qualquer causa e comparada entre o grupo EC+mFOLFOX6 e o grupo de tratamento padrão. (2) Tempo até a resposta (3) Duração da resposta (4) Progressão da doença após a próxima linha de tratamento, definido como o tempo desde a randomização até a data de interrupção do tratamento de segunda linha após a primeira documentação de progressão objetiva da doença (de acordo com a avaliação do investigador), até a ocorrência da segunda documentação de progressão objetiva da doença, ou até o óbito por qualquer causa, o que ocorrer primeiro. (5) Desfechos relatados pelos pacientes: estado de saúde global, qualidade de vida, funcionalidade e sintomas específicos do câncer coletados utilizando o questionário EORTC QLQ-C30, e estado de saúde geral avaliado utilizando o questionário de saúde EQ-5D-5L. (6) Farmacocinética (7) Segurança: os eventos adversos foram codificados utilizando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias, versão 27.1. A gravidade dos eventos adversos foi classificada utilizando os Critérios de Common Terminology Criteria for Adverse Events, versão 4.03, do National Cancer Institute. (8) Biomarcadores
Principais critérios de inclusão e exclusão	*Inclusão:* Idade de pelo menos 16 anos (onde permitido localmente; caso contrário, ≥18 anos de idade); Adenocarcinoma colorretal confirmado histologicamente ou citologicamente com evidência de doença metastática em estágio IV, doença mensurável de acordo com o RECIST, versão 1.1; Mutação BRAF V600E, conforme avaliado por teste local (utilizando tecido ou sangue) ou teste em laboratório central no momento da inclusão. *Exclusão:* Recebimento prévio de tratamento sistêmico para doença metastática; Recebimento prévio de um inibidor de BRAF ou EGFR; Metástases cerebrais sintomáticas; Tumores com alta instabilidade de microssatélites e deficiência de reparo de incompatibilidade de bases (MSI-H–dMMR) (a menos que o paciente fosse inelegível para receber inibidores de checkpoint imunológico); Mutação RAS.
Financiamento	Pfizer

QUALIDADE METODOLÓGICA

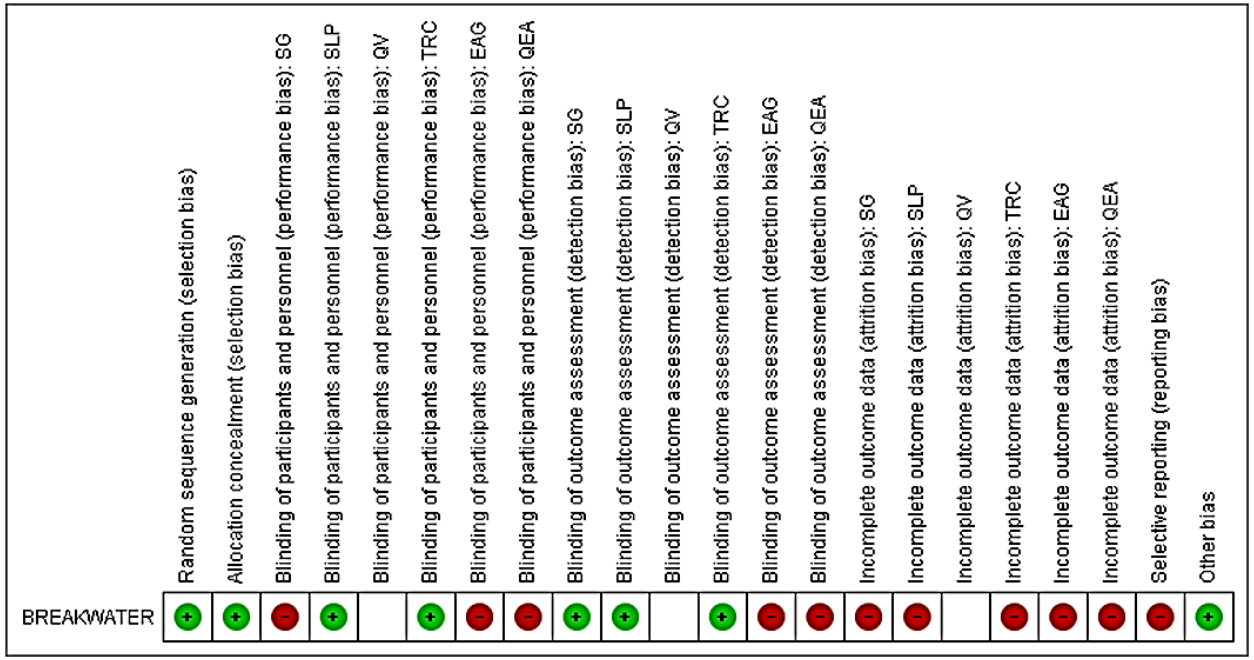
Quanto à qualidade metodológica do estudo BREAKWATER (avaliada pela ferramenta RoB1) :

- **Alto risco de viés de atrito** (dados incompletos dos desfechos): desfechos de eficácia e de segurança.

- **Alto risco de viés de performance** (mascaramento participantes/equipe): desfechos de segurança e desfecho sobrevida global (foram observadas diferenças no uso de tratamentos subsequentes entre os grupos, o que pode ter impactado a sobrevida global, desfecho sensível a intervenções posteriores).

- **Alto risco de viés de detecção** (mascaramento avaliadores): desfechos de segurança.

- **Relato seletivo**: foi planejada a avaliação da qualidade de vida, mas não foi localizado relato relacionado a este desfecho.



- Conforme os resultados do ECR BREAKWATER (Elez, 2025) :
  - **Sobrevida global** (análise interina):
    - A estimativa pontual indicou que **o tratamento com EC+mFOLFOX6 reduziu em 51% o risco de morte comparado ao tratamento padrão (HR 0,49; IC95% 0,38 a 0,63).**
    - A SG mediana foi de **30,3 meses** (IC 95%, 21,7 até não estimável; 21,8 meses de tempo mediano de acompanhamento) no grupo que recebeu EC+mFOLFOX e de **15,1 meses** (IC 95%, 13,7 a 17,7; 22,2 meses de tempo mediano de acompanhamento) no grupo que recebeu tratamento padrão.
    - **A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas**, com penalização nos domínios de risco de viés de performance e de atrito.

  - **Sobrevida livre de progressão**:
    - A estimativa pontual indicou que **o tratamento com EC+mFOLFOX6 reduziu em 47% o risco de progressão comparado ao tratamento padrão (HR 0,53; IC95% 0,41 a 0,68)**.
    - A SLP mediana foi de **12,8 meses** (IC 95%, 11,2 a 15,9; 16,8 meses de tempo mediano de acompanhamento) no grupo que recebeu EC+mFOLFOX e de **7,1 meses** (IC 95%, 6,8 a 8,5; 9,8 meses de tempo mediano de acompanhamento) no grupo que recebeu tratamento padrão.
    - **A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas**, com penalização no domínio risco de viés de atrito.

- Conforme os resultados do ECR BREAKWATER:

  - **Taxa de resposta completa:**
    - **A** estimativa pontual indicou que **o tratamento com EC+mFOLFOX6 aumentou em 42% a taxa de resposta completa comparado ao tratamento padrão (RR 1,42;IC 95% 0,58 a 3,47).**
    - A porcentagem de pacientes que apresentaram taxa de resposta completa com o tratamento foi de **4,7% (11/236) no grupo EC+mFOLFOX e 3,3% (8/243) no grupo tratamento padrão**.
    - **A certeza da evidência foi classificada como muito baixa**, **devido à imprecisão dos resultados e às limitações metodológicas**, com penalização no domínio risco de viés de atrito.

    Obs.: A porcentagem de pacientes que apresentaram taxa de resposta objetiva (resposta completa ou resposta parcial) com o tratamento foi de 65,7% (155/236) no grupo EC+mFOLFOX e 37,4% (91/243) no grupo tratamento padrão.

  - **Qualidade de vida**: A avaliação da qualidade de vida foi planejada no protocolo do estudo, mas **não foi localizado relato relacionado a este desfecho**.

❑ Conforme os resultados do ECR BREAKWATER:

QUAISQUER EVENTOS ADVERSOS	EVENTOS ADVERSOS GRAVES
A estimativa pontual indicou que **o tratamento com EC+mFOLFOX6 aumentou em 1% a proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos comparado ao tratamento padrão (RR 1,01; IC95% 1,00 a 1,02). A certeza da evidência foi classificada como baixa**, devido às limitações metodológicas, com **penalização nos domínios de risco de viés de atrito e de detecção**. A porcentagem de pacientes que apresentaram quaisquer eventos adversos com o tratamento foi de **100% (232/232) no grupo EC+mFOLFOX e 99,1% (227/229) no grupo tratamento padrão**.	A estimativa pontual indicou que **o tratamento com EC+mFOLFOX6 aumentou em 22% a proporção de pacientes com eventos adversos graves comparado ao tratamento padrão (RR 1,22; IC95% 1,09 a 1,36). A certeza da evidência foi classificada como baixa**, devido às limitações metodológicas, com **penalização nos domínios de risco de viés de atrito e de detecção**. A porcentagem de pacientes que apresentaram eventos adversos graves com o tratamento foi de **81,5% (189/232) no grupo EC+mFOLFOX e 66,8% (153/229) no grupo tratamento padrão**.
No grupo EC+mFOLFOX6, os eventos adversos mais frequentes durante o tratamento foram náuseas (em 53,9%), anemia (em 46,1%), diarreia (em 41,8%), diminuição do apetite (em 37,5%), vômitos (em 36,2%), diminuição da contagem de neutrófilos (em 34,1%), artralgia (em 31,5%) e erupção cutânea (em 30,2%). No grupo que recebeu tratamento padrão, os eventos adversos mais frequentes foram diarreia (em 50,2%), náuseas (em 49,8%) e diminuição da contagem de neutrófilos (em 29,3%).	No grupo EC+mFOLFOX6, os eventos adversos graves mais frequentes durante o tratamento foram diminuição da contagem de neutrófilos (em 19,0%), aumento de lipase (em 17,2%), neutropenia (em 15,1%) e anemia (em 15,1%). No grupo que recebeu tratamento padrão, os eventos adversos graves mais frequentes foram diminuição da contagem de neutrófilos (em 17,0%), neutropenia (em 10%) e aumento de lipase (em 6,1%). Eventos adversos de grau 5 (fatais) ocorreram em 4,3% dos pacientes que receberam EC+mFOLFOX6 e em 4,4% dos pacientes que receberam o tratamento padrão.

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 comparado ao tratamento padrão para pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E

Paciente ou população: pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E

Contexto: ambulatorial

Intervenção: Encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6

Comparação: tratamento padrão

Desfechos	População	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
		Risco com tratamento padrão	Risco com EC+mFOLFOX6				
Sobrevida global	mCCR BRAF V600E+	340 por 1.000 (pacientes mortos em 12 meses)	**184 por 1.000** (146 a 230)	**HR 0,49** (0,38 a 0,63)	479 (1 ECR[7-19])	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]	O tratamento com encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 provavelmente reduz o risco de morte comparado ao tratamento padrão
		710 por 1.000 (pacientes mortos em 24 meses)	**455 por 1.000** (375 a 542)				
Sobrevida livre de progressão	mCCR BRAF V600E+	710 por 1.000 (pacientes com progressão em 12 meses)	**481 por 1.000** (398 a 569)	**HR 0,53** (0,41 a 0,68)	479 (1 ECR[7-19])	⊕⊕⊕◯ Moderada[c]	O tratamento com encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 provavelmente reduz o risco de progressão da doença comparado ao tratamento padrão
		860 por 1.000 (pacientes com progressão em 24 meses)	**647 por 1.000** (553 a 737)				
Qualidade de vida	mCCR BRAF V600E+	-	-	-	-	-	A avaliação da qualidade de vida foi planejada no protocolo, mas não foi localizado relato do desfecho.
Taxa de resposta completa	mCCR BRAF V600E+	35 por 1.000	**47 por 1.000** (19 a 114)	**RR 1,42** (0,58 a 3,47)	479 (1 ECR[7-19])	⊕◯◯◯ Muito baixa[c,d]	É incerto o efeito do encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 na taxa de resposta completa, comparado ao tratamento padrão
Quaisquer eventos adversos	mCCR BRAF V600E+	991 por 1.000	**1000 por 1.000** (991 a 1000)	**RR 1,01** (1,00 a 1,02)	461 (1 ECR[7-19])	⊕⊕◯◯ Baixa[e]	O tratamento com encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 pode não ter efeito na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos comparado ao tratamento padrão. No entanto, todos os participantes tiveram pelo menos um evento adverso em ambos os grupos.
Eventos adversos graves	mCCR BRAF V600E+	668 por 1.000	**815 por 1.000** (728 a 909)	**RR 1,22** (1,09 a 1,36)	461 (1 ECR[7-19])	⊕⊕◯◯ Baixa[e]	O tratamento com encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 pode aumentar em 22% a proporção de pacientes com eventos adversos graves comparado ao tratamento padrão

TRATAMENTOS SUBSEQUENTES

- No grupo EC+mFOLFOX6, 45,8% (108/236) dos pacientes receberam uma terapia subsequente, sendo a mais frequente (24,2% - 47/236) quimioterapia (FOLFIRI ± associação).

- No grupo de tratamento padrão, 57,2% (139/243) dos pacientes receberam uma terapia subsequente, sendo que apenas 41,2% (100/243) receberam um inibidor de BRAF± associação.

- No presente, em avaliação pelo CDA (Canadá).
- Não foram identificadas avaliações em andamento pela Conitec, NICE (Reino Unido), SMC (Escócia) ou HAS (França).
- No momento da elaboração do RAC, o sítio institucional do PBAC (Austrália) não estava disponível para consulta.

Resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** custo-utilidade (modelo de sobrevida particionada)
- **Horizonte temporal:** 30 anos
- **Comparador:** quimioterapia padrão (mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX) isolada ou associada à bevacizumabe
- **Razão de custo-efetividade incremental:** R$ 308,1 mil por AVG
- **Razão de custo-utilidade incremental:** R$ 377,8 mil por AVAQ

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- As estimativas de utilidade foram derivadas de fonte interna e não publicada, o que impede a verificação da origem dos dados e a avaliação de sua validade externa. Esse dado pode introduzir incertezas no modelo, cuja direção é imprevisível.

- Foi aplicada intensidade relativa da dose para estimar os custos de tratamento, o que tende a subestimá-los. De forma geral, observa-se que as intensidades relativas de dose são maiores no grupo comparador. Assim, a subestimação do custo é mais significativa no braço EC+mFOLFOX6, o que tende a reduzir o ICER. Além disso, as estimativas de intensidade relativa de dose utilizadas derivam da análise interina de Kopetz et. al. (2025) e podem não refletir os dados do seguimento mais longo, que não reportou dados de intensidade relativa da dose.

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- Foi considerado apenas o preço do medicamento referência, quando o medicamento tinha mais de um fabricante na tabela da CMED, o que pode ter superestimado os custos das terapias. Considerando que o encorafenibe tem apenas um fabricante no Brasil, a superestimação pode ter tido mais impacto no custo do comparador.

- Foi informado pelo proponente que foram considerados no modelo todos os eventos adversos graves que ocorreram em mais de 5% da população avaliada. No entanto, para a baixa contagem de neutrófilos, que ocorreu em 19% dos pacientes no grupo EC+mFOLFOX6, o proponente não apresentou justificativa para sua exclusão. Por outro lado, outro evento adverso comum, incluído na análise, foi a neutropenia, o que pode ter contribuído para reduzir o impacto da exclusão da baixa contagem de neutrófilos do modelo.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

Itens	Resultados
Comparadores	quimioterapia padrão (mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX) isolada ou associada à bevacizumabe
População-alvo	calculada pelo método epidemiológico, média anual de 215 pacientes
Difusão	40% a 80% em 5 anos (aplicando a difusão à população alvo, estima-se que em média 129 pacientes/ano fariam o uso de EC+mFOLFOX6 em caso de incorporação)
Impacto orçamentário incremental	R$ 389,7 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R$ 77,9 milhões)

Comparativo entre a proposta e o parecer

	Proposta		RAC
Custo anual do tratamento	EC + mFOLFOX6: Ano 1 - R$ 602,7 mil Ano 2 - R$ 110,7 mil Ano 3 - R$ 31,2 mil Ano 4 - R$ 12,5 mil Ano 5 - R$ 5,8 mil	Tratamento padrão: Ano 1 - R$ 245,7 mil Ano 2 - R$ 15,4 mil Ano 3 - R$ 4,1 mil Ano 4 - R$ 1,3 mil Ano 5 - R$ 415,1	EC + mFOLFOX6: R$ 857,0 mil Tratamento padrão: R$ 253,8 mil
População elegível	Média de 228 pacientes/ano		Média de 215 pacientes/ano
Difusão	30% a 70% em 5 anos		40% a 80% em 5 anos
População tratada	Média de 115 pacientes/ano		Média de 129 pacientes/ano
Impacto Incremental	R$ 37,2 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R$ 7,4 milhões)		R$ 389,7 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R$ 77,9 milhões)

Considerações sobre a AIO:

- Os custos considerados pelo proponente na AIO foram aqueles calculados na análise de custo-efetividade.

- Conforme apontado, o cálculo do custo apresentado pelo proponente considera apenas os preços dos medicamentos referência, apesar das quimioterapias terem vários fabricantes com preço registrado na CMED; não inclui todos os eventos adversos mais frequentes (não foi incluída a redução de neutrófilos); e aplica intensidades relativas de dose que derivam de análise interina (Kopetz et. al., 2025), a qual pode não refletir os dados do seguimento mais longo, que não relatou dados de intensidade relativa da dose, e pode subestimar os custos, especialmente no braço da intervenção.

- Tais premissas trazem incertezas aos custos dos tratamentos considerados na análise, potencialmente superestimando o custo da terapia padrão (comparador) e subestimando o custo do tratamento com EC+mFOLFOX6.

Considerações sobre a AIO:

- O modelo apresentado pelo proponente tem uma inadequação estrutural em relação à forma como os custos da ACU são atribuídos na análise de impacto orçamentário.

- Os custos dos anos dois a cinco do modelo de custo-utilidade foram atribuídos respectivamente aos casos incidentes nos anos dois a cinco do horizonte temporal da AIO. Tal abordagem subestima os custos dos casos incidentes do segundo ao quinto ano da AIO, uma vez que a custo-utilidade considera uma coorte fechada com saídas por mortalidade ou progressão, mas sem entrada de pacientes no modelo. Sendo a AIO calculada com base em pacientes incidentes, todos os anos do horizonte temporal devem receber o custo do ano um do modelo de custo-utilidade. Esta inadequação está subestimando de maneira importante o impacto orçamentário apresentado pelo proponente.

CONCLUSÃO

- No cenário do tratamento, em primeira linha, de pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E, há evidências oriundas de um ECR, BREAKWATER, que comparou a associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6) com tratamento padrão (quimioterapia associada ou não a bevacizumabe).

- Quanto à qualidade metodológica, de modo geral, o estudo BREAKWATER tem alto risco de viés (a depender do desfecho avaliado, há alto risco de viés de atrito, de detecção e/ou de performance). Também foi apontado relato seletivo, pois a avaliação da qualidade de vida foi planejada no protocolo do estudo, mas não foi localizado relato relacionado a este desfecho.

CONCLUSÃO

- Em relação à eficácia, as evidências sugerem que, comparado ao tratamento padrão, o tratamento com EC+mFOLFOX6 provavelmente (certeza da evidência moderada) está associado a uma redução de 51% no risco de morte (HR 0,49; IC95% 0,38 a 0,63) e a uma redução de 47% no risco de progressão da doença (HR 0,53; IC95% 0,41 a 0,68). Ademais, é incerto (certeza da evidência muito baixa) o efeito do tratamento com EC+mFOLFOX6 na taxa de resposta completa (RR 1,42; IC95% 0,58 a 3,47), em comparação ao tratamento padrão.

- No que diz respeito à segurança, com baixa certeza da evidência, a incidência de quaisquer eventos adversos foi considerada semelhante entre os grupos (RR 1,01; IC95% 1,00 a 1,02). No entanto, a estimativa pontual indicou que, comparado ao tratamento padrão, o tratamento com EC+mFOLFOX6 aumentou em 22% a proporção de pacientes com eventos adversos graves (RR 1,22; IC95% 1,09 a 1,36), a certeza da evidência também foi classificada como baixa para este desfecho.

CONCLUSÃO

- O resultado do estudo de custo-utilidade conduzido pelo proponente apontou para uma RCEI de R$ 308,1mil/AVG e uma RCUI de R$377,8mil/AVAQ. A análise apresenta fragilidades que reduzem sua robustez. Foram usados dados internos de qualidade de vida para estimar a utilidade. O custo no braço comparador pode estar superestimado pois foram considerados apenas os preços dos medicamentos referência, apesar das quimioterapias terem vários fabricantes com preço registrado na CMED. Foi aplicada a intensidade relativa da dose (provenientes da análise interina), o que tende a subestimar os custos do tratamento, especialmente no braço da intervenção. Por fim, a redução de neutrófilos não foi incluída entre os eventos adversos mais frequentes.

- O estudo de impacto orçamentário realizado pelos pareceristas revelou um resultado de gasto para a saúde suplementar de R$ 77,9 milhões em média por ano, considerando uma difusão de 40% a 80% e uma média anual de 215 pacientes elegíveis no período de 5 anos.

DISQUE ANS
0800 701 9656

Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

ans.reguladora @ANS_reguladora company/ans_reguladora @ans.reguladora ansreguladoraofic

47ª Reunião Técnica da COSAÚDE		27/01/2026
Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	AILIME PERITO FEIBER HECK	COFFITO - CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL
2	ALCINDO CERCI NETO	CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA
3	ALCINDO CERCI NETO	CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA
4	ALCINDO CERCI NETO	CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA
5	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
6	ANDRÉIA ROSANA ANDRADE	IPSEN
7	ANETE MARIA GAMA	ANS
8	ANNA SOUSA	ANS
9	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
10	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
11	CARLOS EDUARDO FERREIRA DOMINGUES	MTE
12	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN

13	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CELINA BORGES MIGLIAVACA	INOVA HTA
16	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
17	CLAUDIA SOARES ZOUAIN	ANS
18	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
19	DENISE BLAQUES	INSTITUTO LADO A LADO PELA VIDA
20	DIOGO BUGANO DINIZ GOMES	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLINICA (SBOC)
21	EDUARDO GOMES LIMA	INCOR
22	FABRICIO IMANISHI RUZON	PFIZER
23	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
24	FLAVIA TANAKA	ANS
25	GRACCHO BOGÉA DE MELO E ALVIM NETO	FBH
26	HELENA ESTEVES	ONCOGUIA

27	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
28	IONE AYALA GUALANDI DE OLIVEIRA	NOVARTIS BIOCIÊNCIAS
29	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
30	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
31	JOSE FRANCISCO KERR SARAIVA	SOC BRAS DE CARDIOLOGIA
32	KARINA BARREIRA SOBRINHO	ANS
33	LÉLIA MARIA DE ALMEIDA CARVALHO	UNIMEDBH
34	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
35	LUCAS MIYAKE OKUMURA	ASTELLAS
36	LUCIANA HOLTZ	ONCOGUIA
37	LUIZ RICARDO TRINDADE BACELLAR	ANS
38	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
39	MARCELO FERNANDES DE QUEIROZ	CNC
40	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH

41	MARTA SUNDFELD	ANS
42	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
43	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
44	PATRÍCIA VIEIRA DE LUCA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR
45	PRISCILA TORRES DA SILVA	BIORED BRASIL
46	RONI DE CARVALHO FERNANDES	SOCIEDADE BRASILEIRA BRASILEIRA
47	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/BH
48	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO COMERCIO
49	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
50	TALITA BARBOSA GOMES	CFF
51	THIAGO MARTINO MARTINS	ASTELLAS FARMA BRASIL