

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e
Eventos em Saúde

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

Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

Em 2024, na vigência do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

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

São Paulo - SP

Janeiro/ 2026

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	7
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	17
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	18
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	18
5.3. Tratamento recomendado	20
6. TECNOLOGIA	21
6.1. Fluxograma da linha de cuidado	21
6.2. Descrição	21
6.3. Ficha técnica	22
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	26
7.1. Pergunta estruturada	27
7.2. Critérios de elegibilidade	28
7.3. Busca por evidências	31
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	47
7.5. Resultados	52
7.5.1 Características dos estudos incluídos	52
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos	57
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos	62
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências	69
7.6 Discussão e conclusões	74
7.7 Elementos pós-texto	79
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	79
8.1 Métodos	80
8.2 Resultados	88
8.3 Discussão e conclusões	90
8.4 Elementos pós-texto	93
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	94
9.1 Métodos	94
9.2 Resultados	101
9.3 Discussão e conclusões	107
9.4 Elementos pós-texto	109
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	110
10.1 Avaliação por outras agências de ATS	110
10.2 Considerações sobre a implementação	111
10.3. Conclusões	112
11. REFERÊNCIAS	114

ANEXOS EXTERNOS

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído na análise do PARECERISTAS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Quadro 2. Resumo executivo

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 15. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Quadro 17. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS, para tratamento de câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E

Quadro 21. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 22. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 23. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 24. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 25. Resultado da avaliação de custo-utilidade e da avaliação de custo-efetividade elaboradas pelo PROPONENTE (caso base).

Quadro 26. Componentes da discussão e conclusões.

Quadro 27. Elementos pós-texto.

Quadro 28. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 29. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 31. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 37. Elementos pós-texto.

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS.

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do medicamento ENCORAFENIBE EM COMBINAÇÃO COM CETUXIMABE E MFOLFOX6 PARA TRATAMENTO, EM PRIMEIRA LINHA, DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO E COM A MUTAÇÃO BRAF V600E, visando avaliar a INCORPORAÇÃO DE NOVA TECNOLOGIA EM SAÚDE NO ROL.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	Proponente
2025.2.000299	UAT 186	Pfizer Brasil Ltda

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Atualmente, a terapia disponível na saúde suplementar para tratamento do câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E é a quimioterapia, como mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX, associada ou não com inibidores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), como o bevacizumabe.

Encorafenibe, em combinação com cetuximabe e mFOLFOX6, está sendo avaliado para tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E.

Atualmente, o Rol dispõe de teste molecular para detecção de mutações no gene BRAF quando indicado para o diagnóstico de elegibilidade de pacientes com indicação de uso de medicação em que a bula determine a análise de presença/mutação do gene para o início do tratamento, conforme DUT nº 9 do Anexo II da Resolução Normativa nº 465/2021.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo.

TECNOLOGIA	
Encorafenibe em combinação com cetuximabe e mFOLFOX6	
INDICAÇÃO	
Tratamento em primeira linha de pacientes adultos com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E	
INTRODUÇÃO	
<p>O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais incidente no Brasil e estima-se que, dentre todos os casos de CCR, pelo menos 50% evoluam com metástases. O objetivo do tratamento da doença avançada é, além de prolongar a vida do paciente, prevenir e postergar os sintomas relacionados à progressão da doença, visando melhorar a qualidade de vida (QV) dos pacientes e reduzir a morbimortalidade. O tratamento combinado (quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, ressecção de metástases) reduz significativamente a recorrência local e aumenta a sobrevida em casos selecionados. No âmbito da saúde suplementar, o tratamento é realizado com quimioterapia dupla/tripla associada ou não ao bevacizumabe como terapia inicial, independentemente do status molecular. O Encorafenibe é uma nova alternativa ao tratamento do mCCR nos pacientes que apresentam a mutação BRAF V600E.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 10-15]</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>

<p>População: Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática.</p> <p>Intervenção: Encorafenibe associado com o cetuximabe e mFOLFOX6.</p> <p>Comparador: Quimioterapia com ou sem a adição de bevacizumabe</p> <p>Desfechos:</p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Sobrevida global ◦ Sobrevida livre de progressão <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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 <p>Estudos: Ensaio clínico randomizado</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 18 e 19]</p>	<p>População: Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática.</p> <p>Intervenção: Encorafenibe associado com o cetuximabe e mFOLFOX6.</p> <p>Comparador: Quimioterapia (mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX) associada ou não a bevacizumabe.</p> <p>Desfechos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Desenho de Estudos: Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>
---	---

EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA
PROPONENTE
<p>“O ensaio clínico BREAKWATER (37) comparou a eficácia e segurança do uso associado de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento de pacientes com CCRm e com mutação BRAF 600E. No total, foram randomizados 637 pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E para receberem encorafenibe + cetuximabe (n = 158; idade média 59 anos) ou encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 (n = 236, idade média de 60 anos) ou quimioterapia padrão (n = 243; idade média de 62 anos). Dentre os pacientes incluídos, 80,7% dos tumores estavam localizados no cólon, sendo 59,7% no lado direito. A combinação experimental (encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6) proporcionou ganhos clínicos expressivos, ou seja, acréscimo de 15,2 meses na SG (mediana de 30,3 meses; IC95%: 21,7-não estimável vs. 15,1 meses; IC95%: 13,7-17,7) com uma redução de 51% (variando de 37% a 62%) de redução do risco de óbito (HR: 0,49; IC95%: 0,38-0,63; p<0,001). Da mesma forma, a combinação experimental proporcionou acréscimo de 5,7 meses na SLP (mediana de 12,8 meses; IC95% 11,2-15,9 vs. 7,1 meses; IC95% 6,8-8,5) com uma redução de 47% (variando de 32% a 59%) no risco de progressão ou morte (HR: 0,53; IC95% 0,41-0,68; p<0,001). Esses resultados de SG e SLP cruzaram as fronteiras de eficácia pré-estabelecidas no estudo, demonstrando significância estatística e clínica. Além disso, o uso de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 proporcionou aumento absoluto de 28,3 pontos percentuais na TRO vs. a quimioterapia padrão. O perfil de toxicidade se mostrou previsível e manejável, em linha com outras terapias antineoplásicas para o presente cenário clínico e em proporção equivalente aos medicamentos isolados, ou seja, os EAs da combinação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 foram semelhantes ao perfil de EA de cada um dos medicamentos isolados.</p> <p>[...] A análise detalhada dos métodos e publicações mostra que o estudo BREAKWATER tem boa qualidade metodológica, com baixo risco de viés e alto grau de certeza para os resultados principais, fornecendo evidências sólidas de benefício clínico do uso de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 em pacientes com CCRm com mutação BRAF V600E em primeira linha de tratamento.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 46 e 47]</p>
PARECERISTAS
<p>As evidências clínicas são oriundas de um ECR (BREAKWATER) que avaliou a eficácia e a segurança da associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6) versus tratamento padrão em pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E (mCCR BRAF V600E).</p>

Pelos resultados do ECR BREAKWATER observou-se que EC+mFOLFOX6 nos pacientes com mCCR BRAF V600E:

- **Sobrevida global:** a estimativa pontual indicou que o tratamento com EC+mFOLFOX6 reduziu em 51% o risco de morte comparado ao tratamento padrão com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 62% a 37% no risco de morte (HR 0,49; IC95% 0,38 a 0,63). A SG mediana foi de 30,3 meses (IC 95%, 21,7 até não estimável) no grupo que recebeu EC+mFOLFOX e de 15,1 meses (IC 95%, 13,7 a 17,7) 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 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 com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 59% a 32% no risco de progressão (HR 0,53; IC95% 0,41 a 0,68). A SLP mediana foi de 12,8 meses (IC 95%, 11,2 a 15,9) no grupo que recebeu EC+mFOLFOX e de 7,1 meses (IC 95%, 6,8 a 8,5) 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.
- **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 com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 42% a aumento de 247% (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.
- **Quaisquer eventos adversos:** 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 com intervalo de confiança de 95% compatível com efeito nulo a um aumento em 2% (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.
- **Eventos adversos graves:** 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 com intervalo de confiança de 95% compatível com

aumento de 9% a 36% (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 qualidade de vida não foi relatada nas publicações do estudo localizadas.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade do encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 para indivíduos adultos diagnosticados com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E, sob a perspectiva da saúde suplementar. O modelo adotado foi o modelo de sobrevida particionada, considerando um horizonte temporal de 30 anos. A comparação foi feita com quimioterapia padrão com ou sem adição de bevacizumabe. A efetividade foi medida em anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), com base em dados de um ensaio clínico randomizado (BREAKWATER) usando como proxy para resposta clínica a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão.

Os resultados estimam que a intervenção proporcionou um ganho incremental de 1,60 anos de vida e 1,31 AVAQ, ao custo adicional de R\$ 494.444,33. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 308.119,69 por AVG e R\$ 377.759,51 por AVAQ. A análise apresenta fragilidades que reduzem a robustez. Foram usados dados internos de qualidade de vida para estimar a utilidade, impossibilitando a avaliação das referências. 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. Além disso, foi aplicada a intensidade relativa da dose, o que tende a subestimar os custos do tratamento, especialmente no braço da intervenção. O custo é um parâmetro relevante na análise econômica pois compõe o numerador do ICER, de forma que qualquer subestimação irá reduzir o ICER. Além disso, os dados são provenientes da análise interina de Kopetz et. al., 2025⁸, e podem não refletir os dados do seguimento mais longo, que não relatou dados de intensidade relativa da dose. Por fim, a redução de neutrófilos não foi incluída entre os eventos adversos mais frequentes.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
A análise efetuada pelo PROPONENTE estimou, para cinco anos, impacto orçamentário incremental de R\$ 37.178.044,98 (média anual R\$ 7.435.608,99), com média de 227 pacientes elegíveis/ano; sob difusão de 30 a 70% do	A reanálise efetuada neste relatório estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 389.716.561,99 (média anual de

<p>tratamento com EC+mFOFOX6 em comparação ao cenário atual.</p> <p>[Dado transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário - AIO, página 25]</p>	<p>R\$ 77.943.312,40) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 de 40% a 80% e média anual de população elegível de 215 participantes no período de cinco anos.</p> <p>As principais divergências são devido ao custo subestimado que foi considerado pelo PROPONENTE, e às diferenças no market share.</p>
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>O CAD-AMC está em processo de avaliação da incorporação do encorafenibe para tratamento, em primeira linha, do CCRm com mutação BRAF V600E. As agências NICE, SMC e PBS publicaram avaliações de encorafenibe apenas para a população de segunda linha (que já recebeu tratamento sistêmico prévio) (64–66).</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 49]</p>	<p>O esquema de tratamento está em análise pela agência Canada's Drug Agency (CDA) no Canadá. Não foi localizada avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no SUS no Brasil, do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) na Inglaterra, da Scottish Medicines (SMC) na Escócia, da Haute Autorité de Santé (HAS) na França ou da Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) na Nova Zelândia.</p> <p>No momento desta avaliação, o site da Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) na Austrália não estava disponível para consulta.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>“O encorafenibe é um inibidor de RAF quinase, seletivo e reversível que suprime a via RAF-MEK-ERK em células tumorais que expressam as formas mutantes de BRAF quinase e que quando usado em combinação com um inibidor EGFR (cetuximabe) e quimioterapia (FOLFOX) promove ganhos significantes do ponto de vista estatístico e clínico para os desfechos de SLP,</p>	<p>Há evidências oriundas de um ECR (BREAKWATER) que comparou a associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6) com tratamento padrão em pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E (mCCR BRAF V600E). A certeza da evidência variou de moderada a muito baixa:</p>

<p>SG, TRO, DR, aliado a um perfil de EA manejável. [...] Por fim, cabe ressaltar que os testes genéticos para a identificação da mutação BRAF V600E, além do cetuximabe e quimioterapia (mFOLFOX6) para uso em combinação com o encorafenibe como aqui proposto, já são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 5 e 6]</p>	<p>O tratamento com EC+mFOLFOX6 provavelmente reduz o risco de morte comparado ao tratamento padrão (HR 0,49; IC95% 0,38 a 0,63). A certeza da evidência foi classificada como moderada.</p> <p>O tratamento com EC+mFOLFOX6 provavelmente reduz o risco de progressão da doença comparado ao tratamento padrão (HR 0,53; IC95% 0,41 a 0,68). A certeza da evidência foi classificada como moderada.</p> <p>É incerto o efeito do tratamento com EC+mFOLFOX6 na taxa de resposta completa, comparado ao tratamento padrão (RR 1,42; IC95% 0,58 a 3,47). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa.</p> <p>O tratamento com EC+mFOLFOX6 pode não ter efeito na 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.</p> <p>O tratamento com EC+mFOLFOX6 pode aumentar 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.</p> <p>A qualidade de vida não foi relatada nas referências localizadas.</p> <p>A análise de custo-utilidade apresentada pelo PROPONENTE comparou a associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6) com quimioterapia padrão com ou sem adição de bevacizumabe em</p>
--	---

	<p>pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E (mCCR BRAF V600E). No modelo de sobrevida particionada, com horizonte de 30 anos e perspectiva da saúde suplementar, o tratamento com EC+mFOLFOX6 mostrou ganho incremental de 1,60 AVG e 1,31 AVAQ, com custo adicional de R\$ 494.444,33, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 308.119,69 por AVG e R\$ 377.759,51 por AVAQ.</p> <p>Em relação ao impacto orçamentário, a reanálise efetuada neste relatório estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 389.716.561,99 (média anual de R\$ 77.943.312,40) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 de 40% a 80% e média anual de população elegível de 215 participantes no período de cinco anos.</p>
--	---

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR	
<p>47ª Reunião Técnica, realizada em 27 e 28/01/2026. Gravação disponível no YouTube:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1 – Gravação; • Dia 2 - Gravação. 	
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS	
<p>2ª Reunião Extraordinária de Diretoria Colegiada, realizada em 06/02/2026. Recomendação preliminar desfavorável. Gravação disponível no YouTube: Gravação.</p>	

CONSULTA PÚBLICA
Consulta Pública nº 167, no período de 10/02 a 01/03/2026.
AUDIÊNCIA PÚBLICA

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL

RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

<p>Por que este relatório foi feito?</p> <p>Este relatório foi feito para avaliar um novo medicamento, usado para tratar pacientes adultos com câncer colorretal com metástases e mutação BRAF V600E.</p>
<p>O que é o câncer colorretal com metástase e como são tratados?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Câncer colorretal com metástase, ou metastático, é o câncer que começou no intestino grosso (que incluiu o cólon - parte final do intestino e o reto) e que se espalha para outras partes do corpo, como fígado ou pulmões. • A mutação BRAF V600E é uma alteração em um gene que faz as células do tumor crescerem mais rápido. Quando há mutação, a doença costuma ser mais agressiva, e existem tratamentos específicos, feitos para agir diretamente nesse tipo de alteração. • O objetivo do tratamento é controlar a doença, aliviar sintomas e aumentar o tempo e a qualidade de vida da pessoa. Em algumas situações específicas, ainda é possível buscar a cura (por exemplo: poucas metástases e que podem ser removidas por cirurgia). • O tratamento é feito com combinações de remédios que atacam o câncer (quimioterapia, terapias que agem em alvos específicos e imunoterapia quando indicada) e, em alguns casos, cirurgia ou outros procedimentos para remover ou destruir as áreas com metástase. Radioterapia pode ser usada para aliviar sintomas.
<p>Como este relatório foi feito?</p>

O relatório analisou as melhores evidências científicas disponíveis e avaliou os custos dos medicamentos usados no tratamento, além do impacto financeiro para os planos de saúde, caso ele seja disponibilizado.

Quais foram os principais resultados encontrados?

Os dados sobre a eficácia vêm de um estudo clínico que comparou um grupo de pacientes que usou o medicamento que está sendo avaliado com um grupo que usou o tratamento geralmente usado nesses casos. Devido ao jeito que o ensaio clínico foi feito, os resultados são menos confiáveis. Os pesquisadores sabiam o que cada pessoa recebia e eles poderiam, sem querer, tratar um grupo de forma diferente. Também houve muitos pacientes que não puderam ser acompanhados até o final do estudo (desistiram ou não retornaram o contato dos pesquisadores). Além disso, outras questões deixam os resultados menos confiáveis, como a imprecisão de alguns dos resultados. Para a avaliação do tempo até a progressão da doença e o tempo até a morte, foi identificado benefício com o uso do medicamento e é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo do encontrado no estudo. Para os efeitos colaterais, as questões identificadas na forma como o ensaio clínico foi feito prejudicam a interpretação e os resultados são incertos.

Na análise do investimento dos planos de saúde para fornecer o medicamento aos pacientes, foi estimado que seria necessário anualmente uma média de cerca de R\$78 milhões de gasto a mais, para tratar 215 pessoas por ano.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais incidente no mundo e a segunda causa de óbitos por câncer, respondendo por cerca de 10% de todos os novos diagnósticos, aproximando-se de um milhão de óbitos anuais (1). No Brasil, o CCR é o terceiro câncer mais frequente (9% de todos os casos) com estimativa de, aproximadamente, 45.600 novos casos por ano no triênio 2023-2025 e mais de 20.000 mortes anuais, segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) (2). Embora a sobrevivência tenha melhorado com programas de rastreamento, metade dos pacientes ainda apresentará metástases ao longo da evolução clínica da doença. Diversos fatores de risco (hereditários e ambientais) contribuem para o desenvolvimento do CCR, como histórico familiar, mutações hereditárias, envelhecimento, consumo habitual de alimentos industrializados e processados, alta ingestão de carne vermelha e baixa ingestão de frutas e vegetais, além da obesidade (3,4).

A fisiopatologia do CCR segue, na maioria das vezes, a sequência adenoma-carcinoma, iniciando com um pólipó, que evolui para uma lesão precursora neoplásica que, eventualmente, pode progredir para o câncer. Cerca de 10% de todos os adenomas evoluem para um câncer invasivo (adenocarcinoma), correspondendo a 96% de todos os CCR. Entretanto, esse risco aumenta à medida em que o pólipó cresce. Em relação aos sinais e sintomas mais relatados pelos pacientes com CCR, destacam-se: sangue nas fezes, mudanças no hábito intestinal – incluindo diarreia e constipação – perda de peso, dor e inchaço abdominal, fadiga, náusea, febre e perda de apetite (3–8).

A extensão do acometimento do organismo pelo câncer é o principal fator para a determinação do estadiamento do CCR e o prognóstico do paciente. O CCR pode ser local (estágio I); regional (estágios II e III), que se caracteriza por invadir tecidos próximos ou linfonodos; e o estágio mais avançado (CCR distante ou estágio IV), onde há a presença de metástase distante por meio do sistema sanguíneo ou linfático (3,9,10). Do total de pacientes com CCR, segundo dados internacionais, estima-se que 15% a 25% terão apresentação inicial de CCR em estágio metastático e que, daqueles que tiveram apresentação inicial de CCR em estágios não-metastáticos, 50% poderão desenvolver algum tipo de metástase durante o curso da doença (11,12).

O diagnóstico do CCR pode ser realizado por exame histopatológico de espécime tumoral obtido por meio de colonoscopia ou exame da peça cirúrgica, sendo a colonoscopia o método preferencial de diagnóstico. Quando não for possível a realização desse exame por falta de acesso ou contraindicação, o diagnóstico pode ser realizado por exame radiológico contrastado de cólon (enema opaco) (40).

Para o câncer retal, a suspeita clínica demanda exame proctológico e retossigmoidoscopia (rígida ou flexível) para localização da lesão. Após confirmação, avaliam-se infiltração e extensão tumorais pela ultrassonografia endorretal (acurácia comparável à TC pélvica) ou pela ressonância magnética. Como há risco de tumores sincrônicos no cólon, recomenda-se colonoscopia antes do tratamento sempre que possível. Para pesquisa de metástases a distância, utiliza-se tomografia por emissão de pósitrons ou PET-CT (40).

Avaliações biomoleculares, incluindo a avaliação da presença da mutação BRAF, são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde e podem ser realizadas por PCR, sequenciamento de Sanger, HRM, pirosequenciamento ou imunohistoquímica (22,42).

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 10 a 14]

5.2 Impacto da doença

No estágio inicial, o CCR costuma apresentar sinais e sintomas subjetivos e pouco específicos, dificultando a sua detecção precoce (30). Assim, dor abdominal isolada, sangramento retal associado

a sintomas anais e alteração do hábito intestinal (eventos de diarreia e constipação alternados), que são característicos da doença em estágio inicial, têm baixo valor preditivo no CCR (39). Geralmente, distensão abdominal, perda de peso e vômito são manifestações clínicas da doença avançada, sendo que a dor retal pode indicar um tumor volumoso com invasão local na pelve (30).

Estima-se que, dentre todos os casos de CCR, pelo menos 50% evoluam com metástases. Nessa população, alterações genômicas são frequentes, sendo que, aproximadamente, 10% dos casos de CCRm apresentam mutação ativadora no gene BRAF — majoritariamente a variante V600E, responsável por > 90% desses casos (19).

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 12 e 13]

5.3. Tratamento recomendado

O tratamento do CCRm deve ser determinado de acordo com o estadiamento da doença, bem como a histopatologia do tumor, prognóstico e características do paciente. O objetivo do tratamento da doença avançada é, além de prolongar a vida do paciente, prevenir e postergar os sintomas relacionados à progressão da doença, visando melhorar a qualidade de vida (QV) dos pacientes e reduzindo a morbimortalidade. O tratamento combinado (quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, ressecção de metástases) reduz significativamente a recorrência local e aumenta a sobrevida em casos selecionados.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 14]

As seguintes diretrizes das sociedades médicas fornecem recomendações sobre o uso do encorafenibe:

National Comprehensive Cancer Network - NCCN (30)

Recomenda o tratamento, em primeira linha, do CCR em estadio metastático (IV) com a mutação BRAF V600E com esquemas contendo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6.

European Society for Medical Oncology - ESMO (43)

Recomenda o tratamento, em primeira linha, do CCR em estadio metastático (IV) com a mutação BRAF V600E com esquemas contendo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC (31)

Recomenda, para o tratamento de primeira linha do CCR com a mutação BRAF V600E, esquemas com mFOLFOX6, FOLFIRI ou FOLFIRINOX ± bevacizumabe. Esquemas contendo encorafenibe não são

mencionados em primeira linha de tratamento, pois o documento foi publicado antes da disponibilidade dos dados finais do ECR BREAKWATER (37).

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 14 e 15]

ROL de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS

No âmbito da saúde suplementar, há a cobertura obrigatória da quimioterapia dupla/tripla associada ao bevacizumabe como terapia inicial, independentemente do status molecular. Encorafenibe já está incorporado no rol da ANS com cobertura obrigatória para o tratamento, em segunda linha, do CCRm e com a mutação BRAF V600E.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 14 e 15]

6. TECNOLOGIA

6.1. Fluxograma da linha de cuidado

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

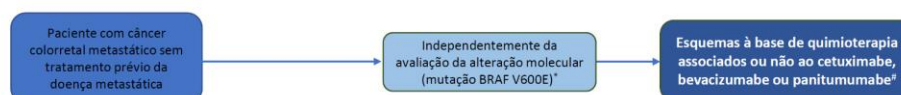


Figura 1. Fluxograma de tratamento medicamentoso, em primeira linha, do câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E – cenário atual na ANS
NOTA: *O teste para a avaliação das alterações moleculares é de cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da saúde suplementar; *De acordo com as recomendações clínicas nacionais e internacionais, na ausência do encorafenibe, recomenda-se o uso de quimioterapia associada ou não aos inibidores de EGFR (como cetuximabe e panitumumabe) e/ou inibidores de VEGF (bevacizumabe) (1,2,3). Não se aplica nenhum julgamento sobre a eficácia e segurança dos medicamentos citados neste fluxograma.

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

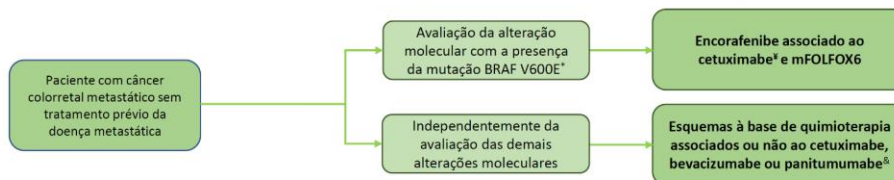


Figura 2. Fluxograma de tratamento medicamentoso, em primeira linha, do câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E – cenário futuro na ANS
NOTA: *O teste para a avaliação das alterações moleculares é de cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da saúde suplementar; * De acordo com a última recomendação clínica do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* e *European Society for Medical Oncology (ESMO)* (1,2); * Não se aplica nenhum julgamento sobre a eficácia e segurança dos medicamentos citados neste fluxograma.

[Imagem transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 252000299_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde]

6.2. Descrição

O encorafenibe é uma pequena molécula, potente inibidora e altamente seletiva da cinase RAF por competição com o ATP. A metade da concentração inibitória máxima (CI50) do encorafenibe contra as enzimas BRAF V600E, BRAF e CRAF foi determinada como sendo 0,35, 0,47 e 0,30 nM, respectivamente. A meia-vida da dissociação do encorafenibe foi >30 horas e resultou em inibição

prolongada de pERK. O encorafenibe suprime a via RAF/MEK/ERK em células tumorais que expressam várias formas mutadas de cinase BRAF (V600E, D e K). Especificamente, o encorafenibe inibe in vitro e in vivo o crescimento de células de melanoma com mutação BRAF V600E, D e K. O encorafenibe não inibe a sinalização RAF/MEK/ERK em células que expressam BRAF do tipo selvagem. Um dos principais mecanismos de resistência de pacientes com CCRm e com mutação BRAF, em relação aos inibidores RAF, tem sido a identificação da reativação do EGFR com desvio da transdução de sinal via BRAF. As associações de um inibidor BRAF, como o encorafenibe, e agentes dirigidos ao EGFR, por exemplo, cetuximabe, têm demonstrado melhora da eficácia antitumoral em modelos não clínicos (46).

A farmacocinética do encorafenibe foi estudada em indivíduos saudáveis e em pacientes com tumores sólidos, incluindo melanoma avançado e irresssecável ou metastático, portador de mutação BRAF V600E ou K e em pacientes adultos com CCRm com mutação BRAF V600E. A farmacocinética do encorafenibe demonstrou ter dose aproximada linear após doses únicas e múltiplas. Após a repetição de dose uma vez ao dia, as condições de estabilidade foram atingidas em 15 dias. A taxa de acumulação de, aproximadamente, 0,5 é, provavelmente, devida à indução automática do CYP3A4. A variabilidade inter-indivíduos (CV%) da área sobre a curva (AUC, do inglês *area under curve*) varia entre 12,3% e 68,9% (46).

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 17]

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	Encorafenibe
3	Nome comercial	Braftovi®
4	Fabricante	Catalent Pharma Solutions LLC (EUA)
5	Detentor do registro	Pfizer Brasil Ltda
6	Apresentação	Braftovi® 75 mg cápsulas duras é fornecido em embalagem contendo 42 cápsulas (7 blisters de 6 cápsulas cada). Cada cápsula contém 75 mg de encorafenibe. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)

7	Indicação aprovada na Anvisa	O encorafenibe é indicado, em associação com cetuximabe e mFOLFOX6, para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm) com uma mutação BRAF V600E. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
8	Indicação proposta pelo PROPONENTE	Indicação apresentada pelo proponente no doc FORMROL - Protocolo 2025.2.000299, página 1: Tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E, ou seja, para os pacientes que não fizeram tratamento sistêmico prévio da doença metastática.
9	Posologia e forma de administração	A dose recomendada de encorafenibe é de 300 mg (quatro cápsulas de 75 mg) uma vez por dia, quando usado em associação com cetuximabe e mFOLFOX6 (fluorouracila, leucovorina e oxaliplatina) ou em associação com cetuximabe. Para a dosagem de cetuximabe: <ul style="list-style-type: none"> - Em associação com encorafenibe e mFOLFOX6: administrar cetuximabe a cada duas semanas. - Doses inicial e subseqüentes: 500 mg/m² administradas como uma infusão intravenosa durante 120 minutos a cada duas semanas. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
10	Patente / registro na ANVISA	121100483
11	Requisitos obrigatórios	-
12	Contraindicações	É contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
13	Precauções	As seguintes precauções devem ser observadas:

		<p>Teste de mutação BRAF: antes de tomar encorafenibe, os pacientes devem ter confirmação de câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E utilizando um teste validado. O encorafenibe não deve ser utilizado em pacientes com câncer colorretal BRAF tipo selvagem.</p> <p>Hemorragia: hemorragias e eventos hemorrágicos, podem ocorrer com o encorafenibe e o risco pode aumentar com o uso concomitante de anticoagulante e terapia antiplaquetária. A ocorrência de eventos hemorrágicos grau 3 deve ser controlada com interrupção da dose ou descontinuação do tratamento.</p> <p>Toxicidades oculares: as toxicidades oculares, incluindo uveíte, irite e iridociclite, podem ocorrer quando o encorafenibe é administrado. Os pacientes devem ser avaliados em cada visita para sintomas novos ou agravamento de comprometimento visual. Se forem identificados novos sintomas ou agravamento, recomenda-se um exame oftalmológico imediato.</p> <p>Prolongamento do intervalo QT: o prolongamento do intervalo QT foi observado em pacientes tratados com inibidores de BRAF. Recomenda-se que as anomalias dos eletrólitos séricos sejam corrigidas e os fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT controlados antes do início do tratamento e durante o mesmo. Recomenda-se que o eletrocardiograma (ECG) seja avaliado antes, um mês após e trimestralmente para diminuição da dose, interrupção ou descontinuação, se necessário.</p> <p>Novos tumores primários: novos tumores primários, cutâneos e não cutâneos, foram observados em pacientes tratados com inibidores de BRAF e podem ocorrer quando o encorafenibe é administrado.</p> <p>Tumores não cutâneos: o encorafenibe pode promover tumores associados à ativação de RAS por meio de mutações ou outros mecanismos. Os pacientes em tratamento com encorafenibe devem ser submetidos a um exame de cabeça e pescoço, tomografia computadorizada (TC) de tórax/abdome, exames anais e pélvicos (para mulheres) e contagem completa de células sanguíneas</p>
--	--	---

		<p>previamente ao início, durante e ao final do tratamento, conforme clinicamente apropriado.</p> <p>Anormalidades laboratoriais hepáticas: elevações de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), foram observadas com o encorafenibe.</p> <p>Insuficiência hepática: pacientes com insuficiência hepática leve a grave podem ter aumento da exposição ao encorafenibe ao longo do intervalo de exposição à variabilidade individual. O encorafenibe não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave e a administração deve ser realizada com cautela na dose de 300 mg uma vez ao dia em pacientes com insuficiência hepática leve.</p> <p>Insuficiência renal: o encorafenibe deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave. A creatinina sanguínea deve ser monitorada conforme clinicamente indicado e a elevação da creatinina controlada com alteração de dose ou descontinuação. Os pacientes devem ser orientados quanto a ingestão adequada de líquidos durante o tratamento.</p> <p>Efeitos de outros medicamentos sobre o encorafenibe: o uso concomitante de inibidores fortes de CYP3A durante o tratamento com encorafenibe deve ser evitado. Deve-se ter cuidado caso um inibidor moderado de CYP3A for coadministrado com o encorafenibe.</p> <p>Sensibilidade à luz solar: apesar do risco de fototoxicidade ser mínimo com encorafenibe, é recomendado o uso de roupas adequadas para se proteger do sol e a aplicação de filtro solar antes de sair ao ar livre.</p> <p>Mulheres em idade fértil / Contracepção em mulheres: as mulheres em idade fértil devem utilizar método de contracepção eficaz durante o tratamento com encorafenibe e durante, pelo menos, um mês após a última dose. Pacientes do sexo feminino que utilizam métodos contraceptivos hormonais são aconselhadas a utilizar um método adicional ou alternativo durante o tratamento com encorafenibe e durante, pelo menos, um mês após a última dose.</p>
--	--	--

		<p>Fertilidade: com base nos resultados em animais, a utilização do encorafenibe pode impactar na fertilidade de machos com potencial reprodutivo.</p> <p>Gravidez: o encorafenibe não é recomendado durante a gestação e em mulheres em idade fértil que não utilizam método contraceptivo.</p> <p>Lactação: deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou da terapia com encorafenibe, ponderando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.</p> <p>Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se apresentarem distúrbios visuais ou qualquer reação adversa que possa afetar a sua habilidade para fazê-los.</p> <p>(Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)</p>
14	Eventos adversos	<p>As reações adversas medicamentosas mais frequentes incluem fadiga, náuseas, diarreia, dermatite acneiforme, dor abdominal, artralgia/ dor musculoesquelética, diminuição do apetite, erupção cutânea e vômitos.</p> <p>(Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)</p>

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas¹ ou de parecer técnico-científico (PTC)².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

() Revisão sistemática.

(X) Parecer técnico-científico (PTC).

() Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Não há.

7.1. Pergunta estruturada

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 ou CAPOX) associada ou não a bevacizumabe?

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas).

Componente	Proponente	Pareceristas
População	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática.	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática
Intervenção (tecnologia)	Associação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	Encorafenibe associado com o cetuximabe e mFOLFOX6
Comparador	Quimioterapia com ou sem a adição de bevacizumabe.	Quimioterapia (mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX) associada ou não a bevacizumabe
Desfechos (outcomes)	Primários: <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Secundários: <ul style="list-style-type: none"> Taxa de resposta objetiva Duração da resposta Tratamento subsequente para manejo da progressão da doença 	Primários: <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global (SG) Sobrevida livre de progressão (SLP) Eventos adversos graves. Secundários: <ul style="list-style-type: none"> Quaisquer eventos adversos Taxa de resposta completa (TRC)

	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Qualidade de vida (QV)
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado	Ensaaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais)

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

- Para os desfechos primários, os PARECERISTAS incluíram o desfecho de segurança de eventos adversos graves, dada sua relevância clínica. Para os desfechos secundários de eficácia, foi considerada a taxa de resposta completa em detrimento da taxa de resposta objetiva, devido à relevância clínica e foi incluída a qualidade de vida. Para o desfecho secundário de segurança, foi incluído apenas o desfecho de quaisquer eventos adversos, dada sua relevância clínica.
- Em relação ao tipo de estudo, os PARECERISTAS consideraram ensaios clínicos randomizados, e, apenas na ausência destes, serão considerados ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas).

Critérios	Proponente	Pareceristas
Inclusão (PICOS)	<p>População: Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática</p> <p>Intervenção: Encorafenibe associado com o cetuximabe e mFOLFOX6</p> <p>Comparador: Quimioterapia com ou sem a adição de bevacizumabe</p> <p>Desfechos:</p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Sobrevida global ◦ Sobrevida livre de progressão <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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 	<p>População: Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática.</p> <p>Intervenção: Encorafenibe associado com o cetuximabe e mFOLFOX6</p> <p>Comparador: Quimioterapia (mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX) associada ou não a bevacizumabe</p> <p>Desfechos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Desenho de Estudos: Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 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 <p>Estudos: Ensaio clínico randomizado</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 19 a 21]</p>	
Exclusão (PICOS)	<p>Foram excluídos estudos reportados apenas como resumo de congresso; porém, se recuperados na busca, foram usados para localização dos estudos completos. Além disso, se possível, poderiam ser utilizados nas análises de sensibilidade. De forma adicional, também foram excluídos estudos do tipo análise de impacto orçamentário e modelos econômicos, revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário, revisões narrativas e integrativas, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, diretrizes clínicas, estudos incompletos ou parciais - <i>brief report</i>, análise post-hoc ou secundárias de ECR, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos em animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.</p>	<p>Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).</p>

	[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 21]	
Outros critérios	-	Não foram aplicados outros critérios.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
<ul style="list-style-type: none"> Para os desfechos primários, os PARECERISTAS incluíram o desfecho de segurança de eventos adversos graves, dada sua relevância clínica. Para os desfechos secundários de eficácia, foi considerada a taxa de resposta completa em detrimento da taxa de resposta objetiva, devido à relevância clínica, e foi incluída a qualidade de vida. Para o desfecho secundário de segurança, foi incluído apenas o desfecho de quaisquer eventos adversos, dada sua relevância clínica. Em relação ao tipo de estudo, os PARECERISTAS consideraram ensaios clínicos randomizados, e, apenas na ausência destes, serão considerados ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único. Os PARECERISTAS optaram por não excluir estudos conforme a forma de publicação (artigo completo ou resumo), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹ e a de revisões sistemáticas², assim como as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵.

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas).

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	94 resultados [16/06/2025]
	#1: ("Colorectal Neoplasms"[MeSH] OR "Colonic Neoplasms"[MeSH] OR "Rectal Neoplasms"[MeSH] OR "Colonic Neoplasm"[All Fields] OR "Colon Neoplasms"[All Fields] OR "Colon Neoplasm"[All Fields] OR "Cancer of Colon"[All Fields] OR "Colon	

	<p>Cancers"[All Fields] OR "Colon Cancer"[All Fields] OR "Cancer of the Colon"[All Fields] OR "Colonic Cancer"[All Fields] OR "Colonic Cancers"[All Fields] OR "Colon Adenocarcinoma"[All Fields] OR "Colon Adenocarcinomas"[All Fields] OR "Colorectal Neoplasm"[All Fields] OR "Colorectal Tumors"[All Fields] OR "Colorectal Tumor"[All Fields] OR "Colorectal Cancer"[All Fields] OR "Colorectal Cancers"[All Fields] OR "Colorectal Carcinoma"[All Fields] OR "Colorectal Carcinomas"[All Fields] OR "Rectal Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Rectal Neoplasm"[All Fields] OR "Rectum Neoplasms"[All Fields] OR "Rectum Neoplasm"[All Fields] OR "Rectal Tumors"[All Fields] OR "Rectal Tumor"[All Fields] OR "Cancer of Rectum"[All Fields] OR "Rectum Cancers"[All Fields] OR "Rectal Cancer"[All Fields] OR "Rectal Cancers"[All Fields] OR "Rectum Cancer"[All Fields] OR "Cancer of the Rectum"[All Fields])</p> <p>#2: ("encorafenib"[Supplementary Concept] OR "LGX818" OR "Braftovi" OR "encorafenib"[Title/Abstract] OR "LGX818"[Title/Abstract] OR "Braftovi"[Title/Abstract]) AND ("Cetuximab"[Title/Abstract] OR "Erbix" OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "Mab C225" OR "C225" OR "Cetuximab"[MeSH] OR "Erbix" OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "Mab C225" OR "C225")</p> <p>#3: ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH</p>	
--	---	--

	<p>Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>	
	<p>Pareceristas</p> <p>#1 ("encorafenib" [Supplementary Concept] OR "braftovi" OR "lgx 818" OR "lgx-818" OR "lgx818" OR "w0090" OR "encorafenib") 506</p> <p>#2 "Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR (Colorectal Neoplasm) OR (Neoplasm, Colorectal) OR (Colorectal Tumors) OR (Colorectal Tumor) OR (Tumor, Colorectal) OR (Tumors, Colorectal) OR (Neoplasms, Colorectal)OR (Colorectal Cancer)OR (Cancer, Colorectal) OR (Cancers, Colorectal)OR (Colorectal Cancers) OR (Colorectal Carcinoma) OR (Carcinoma, Colorectal) OR (Carcinomas, Colorectal) OR (Colorectal Carcinomas) OR</p> <p>"Colonic Neoplasms"[Mesh] OR (Colonic Neoplasm) OR (Neoplasm, Colonic) OR (Colon Neoplasms) OR (Colon Neoplasm) OR (Neoplasm, Colon) OR (Neoplasms, Colon) OR (Neoplasms, Colonic) OR (Cancer of Colon) OR (Colon Cancers) OR (Cancer of the Colon) OR (Colonic Cancer) OR (Cancer, Colonic) OR (Cancers, Colonic) OR (Colonic Cancers) OR (Colon Cancer) OR (Cancer, Colon) OR (Cancers, Colon) OR (Colon Adenocarcinoma) OR (Adenocarcinoma, Colon) OR (Adenocarcinomas, Colon) OR (Colon Adenocarcinomas) OR</p> <p>"Rectal Neoplasms"[Mesh] OR (Neoplasm, Rectal) OR (Rectal Neoplasm) OR (Neoplasms, Rectal) OR (Rectum Neoplasms) OR (Neoplasm, Rectum) OR (Rectum Neoplasm) OR (Rectal Tumors) OR (Rectal</p>	<p>168 resultados [28/10/2025]</p>

	<p>Tumor) OR (Tumor, Rectal) OR (Cancer of Rectum) OR (Rectum Cancers) OR (Cancer of the Rectum) OR (Rectal Cancer) OR (Cancer, Rectal) OR (Rectal Cancers) OR (Rectum Cancer) OR (Cancer, Rectum)</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	
EMBASE	Proponente	173 resultados [16/06/2025]
	<p>#1: 'colon tumor'/exp OR 'rectum tumor'/exp OR 'colorectal cancer'/exp)</p> <p>#2: (encorafenib/exp AND (cetuximab/exp OR 'c 225' OR 'c225' OR 'cetuximab' OR 'erbitux' OR 'imc 225' OR 'imc c225' OR 'imc-c225' OR 'imc225' OR 'imcc 225' OR 'imcc225' OR 'ly 2939777' OR 'ly2939777' OR 'monoclonal antibody C 225' OR 'monoclonal antibody C225'))</p> <p>#3: ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR</p>	

	<p>volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>	
	<p>Pareceristas</p>	<p>383 resultados</p>

	<p>#1 'encorafenib'/exp OR 'braftovi' OR 'lgx 818' OR 'lgx818' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl]</p>	<p>[28/10/2025]</p>
--	--	---------------------

	<p> carbamate' OR 'methyl n [1 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [[4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [(methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'nvp </p>	
--	--	--

	<p>lgx 818' OR 'nvp lgx 818 nxa' OR 'nvp lgx818' OR 'nvp lgx818 nxa' OR 'ono 7702' OR 'ono7702' OR 'pf 07263896' OR 'pf 7263896' OR 'pf07263896' OR 'pf7263896' OR 'w 0090' OR 'w0090' OR 'encorafenib' #2 'colorectal tumor'/exp OR 'colorectal neoplasia' OR 'colorectal neoplasm' OR 'colorectal neoplasms' OR 'colorectal tumorigenesis' OR 'colorectal tumour' OR 'neoplastic colorectal' OR 'tumor, colorectal' OR 'tumour, colorectal' OR 'colorectal tumor' OR 'colon tumor'/exp OR 'colon mass (tumor)' OR 'colon neoplasia' OR 'colon neoplasm' OR 'colon tumorigenesis' OR 'colon tumour' OR 'colon villous tumor' OR 'colon villous tumour' OR 'colonic mass (tumor)' OR 'colonic masses (tumor)' OR 'colonic neoplasia' OR 'colonic neoplasm' OR 'colonic neoplasms' OR 'colonic tumor' OR 'colonic tumorigenesis' OR 'colonic tumour' OR 'mesocolon tumor' OR 'mesocolon tumour' OR 'neoplasia in the colon' OR 'neoplasia of the colon' OR 'neoplastic colon' OR 'neoplastic colonic' OR 'tumor in the colon' OR 'tumor of the colon' OR 'tumorigenesis in colon' OR 'colon tumor' OR 'rectum tumor'/exp OR 'mass, rectum (tumor)' OR 'neoplasm of the rectum' OR 'neoplasma recti' OR 'pararectal tumor' OR 'pararectal tumour' OR 'rectal mass (tumor)' OR 'rectal neoplasia' OR 'rectal neoplasm' OR 'rectal neoplasms' OR 'rectal tumor' OR 'rectal tumour' OR 'rectum mass (tumor)' OR 'rectum neoplasia' OR 'rectum neoplasm' OR 'rectum tumour' OR 'retrorectal tumor' OR 'retrorectal tumour' OR 'tumor of the rectum' OR 'tumor recti' OR 'tumour of the rectum' OR 'tumour recti' OR 'rectum tumor'</p> <p>#3 #1 and #2 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
--	--	--

	Proponente	
Cochrane Library	<p>#1: Colorectal Neoplasms OR "Colorectal Neoplasm" OR "Neoplasm, Colorectal" OR "Neoplasms, Colorectal" OR "Colorectal Tumors" OR "Colorectal Tumor" OR "Tumor, Colorectal" OR "Tumors, Colorectal" OR "Colorectal Cancer" OR "Cancer, Colorectal" OR "Cancers, Colorectal" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Carcinoma, Colorectal" OR "Carcinomas, Colorectal" OR "Colorectal Carcinomas" OR Colonic Neoplasms OR "Colonic Neoplasm" OR "Neoplasm, Colonic" OR "Neoplasms, Colonic" OR "Colon Neoplasms" OR "Colon Neoplasm" OR "Neoplasm, Colon" OR "Neoplasms, Colon" OR "Cancer of Colon" OR "Colon Cancers" OR "Colon Cancer" OR "Cancer, Colon" OR "Cancers, Colon" OR "Cancer of the Colon" OR "Colonic Cancer" OR "Cancer, Colonic" OR "Cancers, Colonic" OR "Colonic Cancers" OR "Colon Adenocarcinoma" OR "Adenocarcinoma, Colon" OR "Adenocarcinomas, Colon" OR "Colon Adenocarcinomas" OR Rectal Neoplasms OR "Neoplasm, Rectal" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms" OR "Neoplasm, Rectum" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectal Tumors" OR "Rectal Tumor" OR "Tumor, Rectal" OR "Neoplasms, Rectal" OR "Cancer of Rectum" OR "Rectum Cancers" OR "Rectal Cancer" OR "Cancer, Rectal" OR "Rectal Cancers" OR "Rectum Cancer" OR "Cancer, Rectum" OR "Cancer of the Rectum"</p> <p>#2: (encorafenib OR "LGX818" OR "Braftovi") AND (Cetuximab OR "Erbix" OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "MAb C225" OR "C225")</p> <p>#1 AND #2</p>	<p>68 resultados [16/06/2025]</p>

	Pareceristas	
	<p>#1MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees OR MeSH descriptor: [Colonic Neoplasms] explode all trees OR MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees OR (Colorectal Neoplasm) OR (Neoplasm, Colorectal) OR (Colorectal Tumors) OR (Colorectal Tumor) OR (Tumor, Colorectal) OR (Tumors, Colorectal) OR (Neoplasms, Colorectal)OR (Colorectal Cancer)OR (Cancer, Colorectal) OR (Cancers, Colorectal)OR (Colorectal Cancers) OR (Colorectal Carcinoma) OR (Carcinoma, Colorectal) OR (Carcinomas, Colorectal) OR (Colorectal Carcinomas) OR (Colonic Neoplasm) OR (Neoplasm, Colonic) OR (Colon Neoplasms) OR (Colon Neoplasm) OR (Neoplasm, Colon) OR (Neoplasms, Colon) OR (Neoplasms, Colonic) OR (Cancer of Colon) OR (Colon Cancers) OR (Cancer of the Colon) OR (Colonic Cancer) OR (Cancer, Colonic) OR (Cancers, Colonic) OR (Colonic Cancers) OR (Colon Cancer) OR (Cancer, Colon) OR (Cancers, Colon) OR (Colon Adenocarcinoma) OR (Adenocarcinoma, Colon) OR (Adenocarcinomas, Colon) OR (Colon Adenocarcinomas) OR (Neoplasm, Rectal) OR (Rectal Neoplasm) OR (Neoplasms, Rectal) OR (Rectum Neoplasms) OR (Neoplasm, Rectum) OR (Rectum Neoplasm) OR (Rectal Tumors) OR (Rectal Tumor) OR (Tumor, Rectal) OR (Cancer of Rectum) OR (Rectum Cancers) OR (Cancer of the Rectum) OR (Rectal Cancer) OR (Cancer, Rectal) OR (Rectal Cancers) OR (Rectum Cancer) OR (Cancer, Rectum)</p> <p>#2 "braftovi" OR "lgx 818" OR "lgx-818" OR "lgx818" OR "w0090" OR "encorafenib"</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	<p>74 resultados [28/10/2025]</p>
	Proponente	-

LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde)	Não realizada	
	Pareceristas	
	<p>#1 (braftovi) OR (lgx 818) OR (lgx-818) OR (lgx818) OR (w0090) OR (encorafenib) OR (encorafenibe)</p> <p>#2 (mh:("Colorectal Neoplasms") OR (Colorectal Neoplasm) OR (Neoplasm, Colorectal) OR (Colorectal Tumors) OR (Colorectal Tumor) OR (Tumor, Colorectal) OR (Tumors, Colorectal) OR (Neoplasms, Colorectal) OR (Colorectal Cancer) OR (Cancer, Colorectal) OR (Cancers, Colorectal) OR (Colorectal Cancers) OR (Colorectal Carcinoma) OR (Carcinoma, Colorectal) OR (Carcinomas, Colorectal) OR (Colorectal Carcinomas) OR (Neoplasias Colorretais) OR (Neoplasias Colorrectales) OR (cáncer colorrectal) OR (tumores colorrectales) OR (Tumeurs colorectales) OR mh:C04.588.274.476.411.307\$ OR mh:C06.301.371.411.307 OR mh:C06.405.249.411.307 OR mh:C06.405.469.158.356 OR mh:C06.405.469.491.307 OR mh:C06.405.469.860.180 OR (mh:("Colonic Neoplasms") OR (Colonic Neoplasm) OR (Neoplasm, Colonic) OR (Colon Neoplasms) OR (Colon Neoplasm) OR (Neoplasm, Colon) OR (Neoplasms, Colon) OR (Neoplasms, Colonic) OR (Cancer of Colon) OR (Colon Cancers) OR (Cancer of the Colon) OR (Colonic Cancer) OR (Cancer, Colonic) OR (Cancers, Colonic) OR (Colonic Cancers) OR (Colon Cancer) OR (Cancer, Colon) OR (Cancers, Colon) OR (Colon Adenocarcinoma) OR (Adenocarcinoma, Colon) OR (Adenocarcinomas, Colon) OR (Colon Adenocarcinomas) OR (Neoplasias do Colo) OR (Neoplasias del Colon) OR (adenocarcinoma de colon) OR (cáncer de colon) OR</p>	<p>3 resultados</p> <p>[28/10/2025]</p>

	(cáncer del colon) OR (tumores del colon) OR (Tumeurs du côlon) OR (Adenocarcinoma de Colo) OR (Adenocarcinoma de Cólon) OR (Câncer Colônico) OR (Câncer de Colo) OR (Câncer de Cólon) OR (Neoplasia do Cólon) OR (Neoplasias do Cólon) OR (Tumores de Colo) OR (Tumores de Cólon) OR mh:C04.588.274.476.411.307.180 OR mh:C06.301.371.411.307.180 OR mh:C06.405.249.411.307.180 OR mh:C06.405.469.158.356.180 OR mh:C06.405.469.491.307.180 OR (mh:("Rectal Neoplasms") OR (Neoplasm, Rectal) OR (Rectal Neoplasm) OR (Neoplasms, Rectal) OR (Rectum Neoplasms) OR (Neoplasm, Rectum) OR (Rectum Neoplasm) OR (Rectal Tumors) OR (Rectal Tumor) OR (Tumor, Rectal) OR (Cancer of Rectum) OR (Rectum Cancers) OR (Cancer of the Rectum) OR (Rectal Cancer) OR (Cancer, Rectal) OR (Rectal Cancers) OR (Rectum Cancer) OR (Cancer, Rectum) OR (Neoplasias Retais) OR (Rectal Neoplasms) OR (Neoplasias del Recto) OR (cáncer de recto) OR (cáncer rectal) OR (tumores rectales) OR (Tumeurs du rectum) OR (Câncer Retal) OR (Câncer do Reto) OR (Neoplasia do Reto) OR (Neoplasias do Reto) OR (Tumor Retal) OR (Tumores Retais) OR mh:C04.588.274.476.411.307.790 OR mh:C06.301.371.411.307.790 OR mh:C06.405.249.411.307.790 OR mh:C06.405.469.491.307.790 OR mh:C06.405.469.860.180.500 #3 #1 AND #2	
--	---	--

Legenda: EMBASE: Excerpta Medica dataBASE; LILCAS: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas).

Fonte	Proponente	Pareceristas
Busca manual	<p><i>“foi efetuada uma pesquisa manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase 2 da RS (leitura e seleção dos textos completos). Vale salientar que os resumos de congresso incluídos na fase 2 da busca, sempre que possível, foram usados para recuperar os estudos na íntegra.”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 22]</p>	<p>As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e em websites de agências de ATS</p> <p>0 resultados</p> <p>[31/10/2025]</p>
ClinicalTrials.gov	<p>“Adicionalmente, realizou-se uma busca para identificar estudos registrados no Clinicaltrials.gov.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 22]</p>	<p>220 resultados</p> <p>[04/09/2025]</p> <p>Intervention: "braftovi" OR "lgx 818" OR "lgx-818" OR "lgx818" OR "w0090" OR "encorafenib"</p> <p>Condition: "Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumors" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Neoplasias Colorretais" OR "Neoplasias Colorrectales" OR "cáncer colorrectal" OR "tumores colorrectales" OR "Tumeurs colorectales" OR "Colonic Neoplasms" OR "Colonic Neoplasm" OR "Colon Neoplasms" OR "Colon Neoplasm" OR "Cancer of Colon" OR "Colon Cancers" OR "Cancer of the Colon" OR "Colonic Cancer" OR "Colonic Cancers" OR "Colon Cancer" OR "Colon Adenocarcinoma" OR "Colon</p>

		<p>Adenocarcinomas" OR "Neoplasias do Colo" OR "Neoplasias del Colon" OR "adenocarcinoma de colon" OR "cáncer de colon" OR "cáncer del colon" OR "tumores del colon" OR "Tumeurs du côlon" OR "Adenocarcinoma de Colo" OR "Adenocarcinoma de Cólon" OR "Câncer Colônico" OR "Câncer de Colo" OR "Câncer de Cólon" OR "Neoplasia do Cólon" OR "Neoplasias do Cólon" OR "Tumores de Colo" OR "Tumores de Cólon" OR "Rectal Neoplasms" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectal Tumors" OR "Rectal Tumor" OR "Cancer of Rectum" OR "Rectum Cancers" OR "Cancer of the Rectum" OR "Rectal Cancer" OR "Rectal Cancers" OR "Rectum Cancer" OR "Neoplasias Retais" OR "Rectal Neoplasms" OR "Neoplasias del Recto" OR "cáncer de recto" OR "cáncer rectal" OR "tumores rectales" OR "Tumeurs du rectum" OR "Câncer Retal" OR "Câncer do Reto" OR "Neoplasia do Reto" OR "Neoplasias do Reto" OR "Tumor Retal" OR "Tumores Retais"</p>
WHO/ICTRP	Não realizada.	<p>45 resultados</p> <p>[28/10/2025]</p> <p>Intervention: "braftovi" OR "lgx 818" OR "lgx-818" OR "lgx818" OR "w0090" OR "encorafenib"</p>

		<p>Condition: (Colorectal Neoplasms) OR (Colorectal Neoplasm) OR (Colorectal Tumors) OR (Colorectal Tumor) OR (Colorectal Cancer) OR (Colorectal Cancers) OR (Colorectal Carcinoma) OR (Colorectal Carcinomas) OR (Neoplasias Colorretais) OR (Neoplasias Colorrectales) OR (cáncer colorrectal) OR (tumores colorrectales) OR (Tumeurs colorectales)</p> <p>10 resultados</p> <p>[28/10/2025]</p> <p>Intervention: "braftovi" OR "lgx 818" OR "lgx-818" OR "lgx818" OR "w0090" OR "encorafenib"</p> <p>Condition: (Colonic Neoplasms) OR (Colonic Neoplasm) OR (Colon Neoplasms) OR (Colon Neoplasm) OR (Cancer of Colon) OR (Colon Cancers) OR (Cancer of the Colon) OR (Colonic Cancer) OR (Colonic Cancers) OR (Colon Cancer) OR (Colon Adenocarcinoma) OR (Colon Adenocarcinomas) OR (Neoplasias do Colo) OR (Neoplasias del Colon) OR (adenocarcinoma de colon) OR (cáncer de colon) OR (cáncer del colon) OR (tumores del colon) OR (Tumeurs du côlon) OR (Adenocarcinoma de Colo) OR (Adenocarcinoma de Cólon) OR (Câncer Colônico) OR (Câncer de Colo) OR (Câncer de Cólon) OR (Neoplasia do Cólon) OR (Neoplasias do Cólon) OR</p>
--	--	--

		<p>(Tumores de Colo) OR (Tumores de Cólon)</p> <p>5 resultados</p> <p>[28/10/2025]</p> <p>Intervention: "braftovi" OR "lgx 818" OR "lgx-818" OR "lgx818" OR "w0090" OR "encorafenib"</p> <p>Condition: (Rectal Neoplasm) OR (Rectum Neoplasm) OR (Rectal Tumor) OR (Cancer of Rectum) OR (Cancer of the Rectum) OR (Rectal Cancer) OR (Rectum Cancer) OR (Neoplasias Retais) OR (Rectal Neoplasms) OR (Neoplasias del Recto) OR (cáncer de recto) OR (cáncer rectal) OR (tumores rectales) OR (Tumeurs du rectum) OR (Câncer Retal) OR (Câncer do Reto) OR (Neoplasia do Reto) OR (Neoplasias do Reto) OR (Tumor Retal) OR (Tumores Retais)</p>
--	--	---

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca

- O PROPONENTE relata que realizou buscas por estudos clínicos em andamento no ClinicalTrials.gov e a estratégia de busca não foi indicada no dossiê.
- Os PARECERISTAS realizaram buscas em duas bases de registros de ensaios clínicos, ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde^{1,2}. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais.
- Os PARECERISTAS realizaram buscas complementares na base LILACS e em websites de agências de ATS.
- A busca por registros de ensaios clínicos na base WHO/ICTRP precisou ser dividida em três devido ao limite de caracteres da base.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

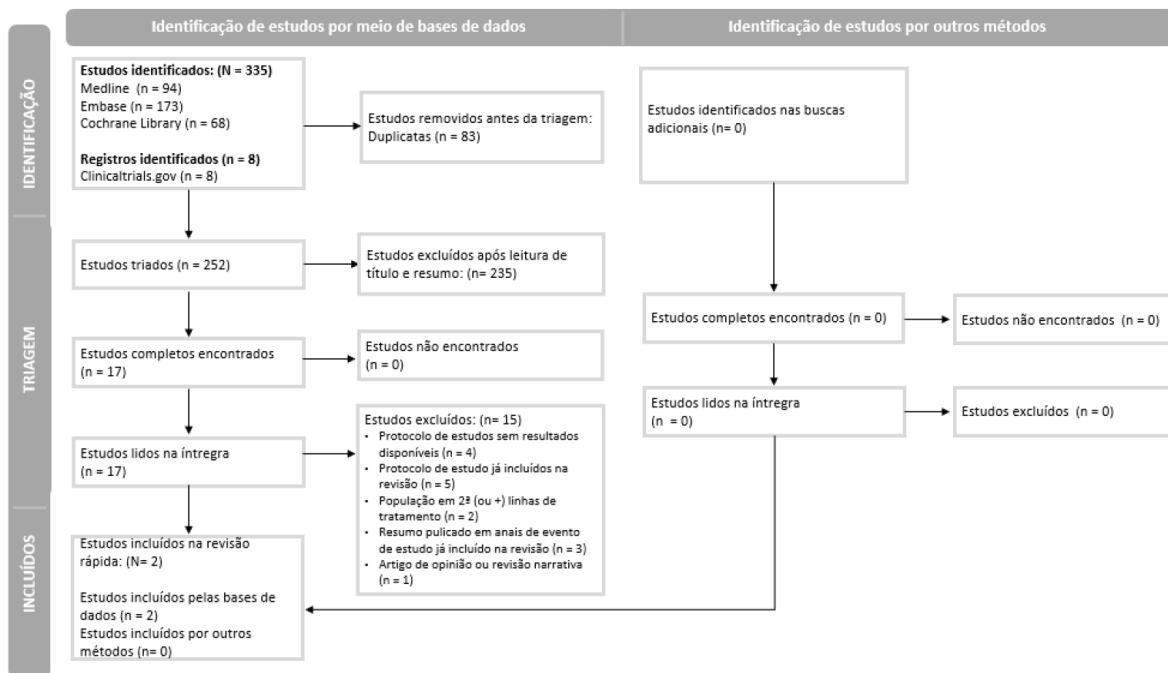
Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	Endnote Desktop e Covidence	Adequado	Plataforma Rayyan
Revisores envolvidos	<p><i>“Dois revisores avaliaram, independentemente, todas as etapas”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 25]</p>	Adequado	Dois revisores de modo independente
Resolução divergências	<p><i>“em caso de discordância, um terceiro revisor decidiu sobre a elegibilidade.”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 25]</p>	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	<p><i>“A extração dos dados foi realizada utilizando planilha padronizada no software Microsoft Excel.”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 25]</p>	Adequado	Pareceristas usaram a plataforma Google Planilhas.

Revisores envolvidos	<i>Não informado</i>	Inadequado	Dois revisores
Resolução divergências	<i>Não informado</i>	Inadequado	Consenso

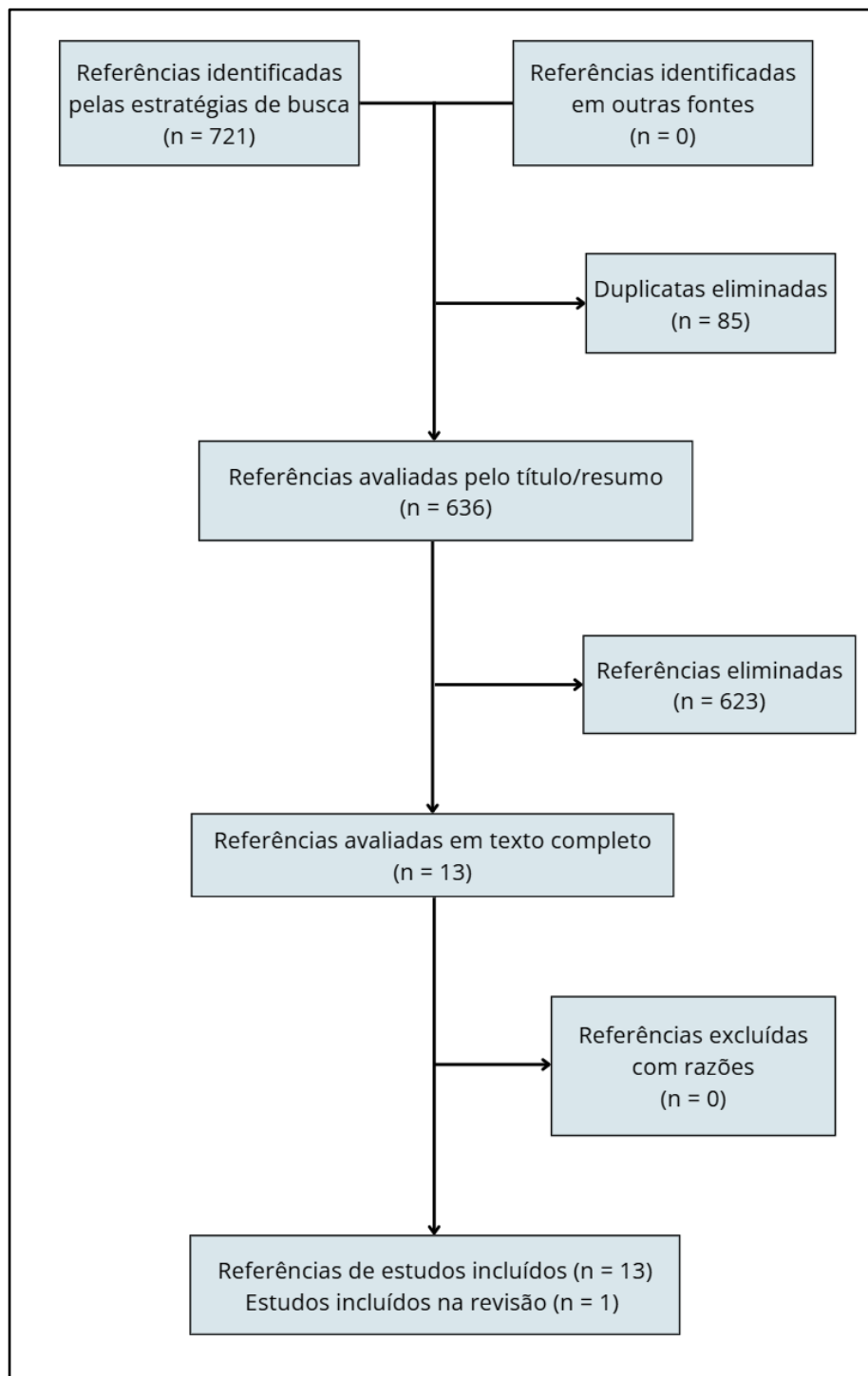
Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE utilizou o software Endnote Desktop versão 20 para remoção de duplicatas e o website Covidence para triagem de títulos e resumos. Dois revisores realizaram a triagem de forma independente, assim como a seleção por leitura de textos completos. Se necessário, um terceiro revisor foi responsável por definir a elegibilidade. • O PROPONENTE organizou os dados para extração em uma planilha padronizada em Microsoft Excel® e informou quais dados seriam extraídos. O PROPONENTE não informou quantos revisores foram envolvidos no processo de extração de dados e como conflitos foram solucionados. • Os PARECERISTAS utilizaram a plataforma Rayyan⁶ para seleção dos estudos e para extração dos dados foi usada a plataforma Google planilhas. As duas etapas foram conduzidas em duplicata e de forma mascarada, seguindo a recomendação do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção, um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados, os dois revisores envolvidos entraram em consenso.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.



[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 29]

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
O PROPONENTE, segundo fluxograma, excluiu 15 estudos após a segunda etapa da seleção. As causas de exclusão foram relatadas no Anexo 1 do documento submetido – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática.	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Não foram excluídos estudos na segunda etapa de leitura de textos completos.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
O PROPONENTE relatou as razões para exclusão de 15 referências avaliadas por leitura do texto completo no Anexo 1 do documento submetido – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e pareceres técnico científicos do Ministério da Saúde ^{1,2} .

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE	
Estudo	PICO
Não apresentado.	
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
Não foram localizados estudos em andamento.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento

- O PROPONENTE não realizou busca nas bases de registros de ensaios clínicos, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e pareceres técnico científicos do Ministério da Saúde^{1,2}.
- Dada a identificação de apenas um estudo, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do PTC.
- Os PARECERISTAS realizaram a busca no ClinicalTrials.gov e na base International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Não foram localizados estudos em andamento.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE incluiu duas referências do ensaio clínico randomizado BREAKWATER. As características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa e por meio do Quadro 4 do documento 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 29 a 33, representado pelo Quadro 13 deste relatório.

Os PARECERISTAS incluíram ao todo um ECR, relatado em 13 referências⁷⁻¹⁹.

As características do estudo incluído pelos PARECERISTAS estão apresentadas no Quadro 14.

Quadro 13. Características do estudo incluído apresentadas pelo PROPONENTE.

Quadro 4. Características gerais do estudo BREAKWATER e dos pacientes incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do encorafenibe no tratamento, em primeira linha, do CCRm e mutação BRAF V600E.

Autor, ano (Estudo)	Desfechos avaliados	Delineamento do estudo	Local	População em estudo	Característica dos participantes	Encorafenibe + cetuximabe (N = 158)	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 (N = 236)	quimioterapia padrão (N = 243)
Kopetz et al. 2025 (61) (BREAKWATER) Elez et al., (2025) (37) (BREAKWATER)	SLP, SG, TRO, duração da resposta, tratamento subsequente para manejo da progressão da doença, SLP após a progressão da doença e incidência de EA	ECR fase III, aberto, multicêntrico com comparador ativo	28 países, incluindo América do Norte, América do Sul, Europa, Ásia e África do Sul	Pacientes adultos com confirmação histológica ou citológica de CCRm com mutação BRAF-V600E, sem uso prévio de tratamentos sistêmicos para a doença metastática (n=637).	Idade mediana (faixa) – anos	59 (26–84)	60 (24–81)	62 (28–84)
					Sexo feminino – N (%)	79 (50,0)	113 (47,9)	124 (51,0)
					Etnia – N (%), relatado pelos pacientes			
					Branco	88 (55,7)	141 (59,7)	144 (59,3)
					Asiático	64 (40,5)	88 (37,3)	91 (37,4)
					Múltipla	0	0	2 (0,8)
					Negro	1 (0,6)	0	1 (0,4)
					Nativo americano ou do Alasca	1 (0,6)	0	0
					Não relatado	4 (2,5)	7 (3,0)	5 (2,1)
					Localização do tumor – N (%)			
					Cólon esquerdo	69 (43,7)	90 (38,1)	98 (40,3)
					Cólon direito	89 (56,3)	146 (61,9)	145 (59,7)
					Estágio clínico no diagnóstico – N (%)			
					I	4 (2,5)	3 (1,3)	2 (0,8)
					II	7 (4,4)	13 (5,5)	10 (4,1)
					III	24 (15,2)	38 (16,1)	45 (18,5)
					IV	123 (77,8)	182 (77,1)	186 (76,5)
					Ressecção do tumor primário – N (%)			
					Completa	81 (51,3)	116 (49,2)	110 (45,3)
					Parcial	9 (5,7)	14 (5,9)	11 (4,5)
					Nenhuma	68 (43,0)	106 (44,9)	122 (50,2)

	Número de órgãos envolvidos – N (%)			
	≤2	86 (54,4)	119 (50,4)	127 (52,3)
	≥3	72 (45,6)	117 (49,6)	116 (47,7)
	Metástases hepáticas – N (%)			
	Sim	94 (59,5)	147 (62,3)	160 (65,8)
	Não	64 (40,5)	89 (37,7)	83 (34,2)
	Escore de performance clínica ECOG – N (%)			
	0	79 (50,0)	128 (54,2)	131 (53,9)
	1	74 (46,8)	104 (44,1)	98 (40,3)
	Dados indisponíveis	5 (3,2)	4 (1,7)	14 (5,8)

Legenda: SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TRO: taxa de resposta objetiva; ECR: ensaio clínico randomizado; EA: evento adverso; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Quadro 14. Características do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Nº registro)	BREAKWATER⁷⁻¹⁹ (NCT04607421)
Publicação (Autor, ano)	Elez, 2025 ⁷
País, cenário	28 países, multicêntrico
Desenho	Ensaio clínico randomizado aberto
População (n)	n = 479
Intervenção	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>População total randomizada n = 236</p> <p>Idade média = 60 anos</p> <p>Características clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estágio I: 1,3% - Estágio II: 5,5% - Estágio III: 16,1% - Estágio IV: 77,1% - Três ou mais órgãos envolvidos: 49,6% - Com metástase hepática: 62,3% - ECOG 0: 54,2% - ECOG 1: 44,1% - Mutação BRAF V600E detectada: 95,8% - Microssatélite estável, com reparo de incompatibilidade eficiente: 97,0%

<p>Comparador</p>	<p>Tratamento padrão a critério do investigador, incluindo mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX associados ou não a bevacizumabe</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>População total randomizada n = 243</p> <p>197 (81,1%) pacientes receberam bevacizumabe</p> <p>Idade média = 62 anos</p> <p>Características clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estágio I: 0,8% - Estágio II: 4,1% - Estágio III: 18,5% - Estágio IV: 76,5% - Três ou mais órgãos envolvidos: 47,7% - Com metástase hepática: 65,8% - ECOG 0: 53,9% - ECOG 1: 40,03% - Mutação BRAF V600E detectada: 92,2% - Microssatélite estável, com reparo de incompatibilidade eficiente: 93,4%
<p>Desfechos e time point de avaliação</p>	<p><i>Desfechos primários:</i></p> <p>(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)</p> <p>(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.</p> <p>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.</p> <p><i>Desfechos secundário:</i></p>

	<p>(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.</p> <p>(2) Tempo até a resposta</p> <p>(3) Duração da resposta</p> <p>(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.</p> <p>(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.</p> <p>(6) Farmacocinética</p> <p>(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.</p> <p>(8) Biomarcadores</p>
Principais critérios de inclusão e exclusão	<p><i>Inclusão:</i></p> <p>Idade de pelo menos 16 anos (onde permitido localmente; caso contrário, ≥ 18 anos de idade);</p> <p>Adenocarcinoma colorretal confirmado histologicamente ou citologicamente com evidência de doença metastática em estágio IV, doença mensurável de acordo com o RECIST, versão 1.1;</p> <p>Mutação BRAF V600E, conforme avaliado por teste local (utilizando tecido ou sangue) ou teste em laboratório central no momento da inclusão.</p> <p><i>Exclusão:</i></p> <p>Recebimento prévio de tratamento sistêmico para doença metastática;</p> <p>Recebimento prévio de um inibidor de BRAF ou EGFR;</p> <p>Metástases cerebrais sintomáticas;</p> <p>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);</p> <p>Mutação RAS.</p>
Financiamento	Pfizer

Legenda: EC: encorafenibe+cetuximabe; ECOG: Escala de Status de Desempenho do *Eastern Cooperative Group*; EGFR: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico, do inglês *Epidermal Growth Factor*; MSI-H–dMMR: alta instabilidade de microssatélites e deficiência de reparo de incompatibilidade de bases; n: número de participantes; RAS: sarcoma de rato, do inglês *rat sarcoma*; RECIST: Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos do inglês *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- As características do estudo incluído pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa e por meio de tabela no documento 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 29 a 33.
- O ECR incluído pelos PARECERISTAS avaliou a eficácia e a segurança da combinação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 comparada ao tratamento padrão, composto por quimioterapia (mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX) combinada ou não com bevacizumabe. As características do estudo BREAKWATER foram extraídas de 2 publicações^{7,8}:
 - O estudo BREAKWATER é um ensaio clínico, multicêntrico, randomizado, aberto e controlado, que tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da combinação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 comparada ao tratamento padrão, composto de quimioterapia (mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX), combinada ou não com bevacizumabe. Dos 479 pacientes randomizados, 236 receberam combinação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 e 243 receberam tratamento padrão.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados do ECR nas páginas 35 a 42 do documento 20252000299_PTC - Revisão Sistemática.

Os PARECERISTAS incluíram o ECR BREAKWATER do qual foram extraídos os resultados do artigo na íntegra⁷ que apresentou os dados do seguimento mais longo.

Os resultados dos ECR incluídos para cada desfecho foram apresentados pelos PARECERISTAS nos Quadros 15 e 16.

Quadro 15. Resultados do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

ESTUDO (Autor, ano)	SOBREVIDA GLOBAL	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	QUALIDADE DE VIDA	TAXA DE RESPOSTA COMPLETA
BREAKWATER (Elez, 2025)⁷	<p><i>n=479</i></p> <p>HR 0,49 [IC 95% 0,38 a 0,63]</p> <p>IC compatível com redução de 62% a 37% do risco de morte com o uso de EC+mFOLFOX comparado ao tratamento padrão</p> <p>Com aproximadamente 21,8 meses de tempo mediano de acompanhamento, a mediana da sobrevida global foi de 30,3 meses (IC 95% 21,7 a não estimável) no grupo EC+mFOLFOX. Com aproximadamente 22,2 meses de tempo mediano de acompanhamento, a mediana da sobrevida global foi de 15,1 meses (IC 95% 13,7 a 17,7) no grupo tratamento padrão.</p>	<p><i>n=479</i></p> <p>HR 0,53 [IC 95% 0,41 a 0,68]</p> <p>IC compatível com redução de 59% a 38% do risco de progressão com o uso de EC+mFOLFOX comparado ao tratamento padrão</p> <p>Com aproximadamente 16,8 meses de tempo mediano de acompanhamento, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 12,8 meses (IC 95% 11,2 a 15,9) no grupo EC+mFOLFOX. Com aproximadamente 9,8 meses de tempo mediano de acompanhamento, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 7,1 meses (IC 95% 6,8 a 8,5) no grupo tratamento padrão.</p>	<p><i>Desfecho avaliado mas não relatado⁷⁻¹⁹</i></p>	<p><i>n=479</i></p> <p>RR 1,42 (IC 95% 0,58 a 3,47)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 42% a aumento de 247% na proporção de pacientes com taxa de resposta completa com o uso de EC+mFOLFOX comparado ao tratamento padrão.</p> <p>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</p> <p>A porcentagem de pacientes que apresentaram taxa de resposta objetiva com o tratamento foi de 65,7% (155/236) no grupo EC+mFOLFOX e 37,4% (91/243) no grupo tratamento padrão.</p>

Legenda: EC: encorafenibe+cetuximabe; HR: *Hazard Ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; n: número de participantes; RR: risco relativo.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
BREAKWATER (Elez, 2025) ⁷	<p><i>n=461</i></p> <p>RR 1,01 (IC 95% 1,00 a 1,02)</p> <p>IC 95% compatível com não efeito a um aumento de 2% na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos com o uso de EC+mFOLFOX comparado ao tratamento padrão.</p> <p>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</p> <p>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%).</p> <p>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%).</p>	<p><i>n=461</i></p> <p>RR 1,22 (IC 95% 1,09 a 1,36)</p> <p>IC 95% compatível com aumento na proporção de pacientes com eventos adversos graves com o uso de EC+mFOLFOX comparado ao tratamento padrão que varia de 9,0% a 36%.</p> <p>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</p> <p>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%).</p> <p>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%).</p> <p>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. Um paciente no grupo de tratamento padrão apresentou um evento adverso de grau 5 que foi considerado pelos investigadores como relacionado ao tratamento.</p>

Legenda: EC: encorafenibe+cetuximabe; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; n: número de participantes; RR: risco relativo

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa e com figuras e tabelas. Os PARECERISTAS descreveram os resultados em tabelas, e, quando possível e apropriado, calcularam as estimativas de efeito e medidas de dispersão para os desfechos apresentados.
- O PROPONENTE apresentou os dados para todos os desfechos relatados pelo estudo incluído. Os PARECERISTAS priorizaram os resultados dos desfechos considerados clinicamente relevantes conforme o escopo da pergunta de pesquisa estabelecida neste RAC.
- No estudo BREAKWATER, a SG mediana foi de 30,3 meses (IC 95%, 21,7 até não estimável) no grupo que recebeu EC+mFOLFOX e de 15,1 meses (IC 95%, 13,7 a 17,7) no grupo que recebeu tratamento padrão (HR 0,49; IC 95% 0,38 a 0,63)⁷. A SLP mediana foi de 12,8 meses (IC 95%, 11,2 a 15,9) no grupo que recebeu EC+mFOLFOX e de 7,1 meses (IC 95%, 6,8 a 8,5) no grupo que recebeu tratamento padrão (HR 0,53; IC 95% 0,41 a 0,62)⁷. A taxa de resposta completa foi de 4,7% no grupo que recebeu EC+mFOLFOX e de 3,3% no grupo que recebeu tratamento padrão (RR 1,42; IC 95% 0,58 a 3,47)⁷. A qualidade de vida foi descrita no protocolo mas não foi relatada nas referências localizadas⁷⁻¹⁹. Em relação aos desfechos de segurança, a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou pior foram relatados em 81,5% dos pacientes no grupo EC+mFOLFOX e em 66,8% no grupo que recebeu tratamento padrão (RR 1,22; IC 95% 1,09 a 1,36)⁷. A incidência de quaisquer eventos adversos foi considerada semelhante entre os grupos (RR 1,01; IC95% 1,00 a 1,02)⁷.
- Apesar de não ser desfecho desta revisão, o estudo relatou a taxa de 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). A porcentagem de pacientes que apresentaram taxa de resposta objetiva com o tratamento foi de 65,7% (155/236) no grupo EC+mFOLFOX e 37,4% (91/243) no grupo tratamento padrão.

- O estudo BREAKWATER está em andamento, no entanto, foi relatado que na análise interina atualizada da sobrevida global (desfecho secundário), foi atingido o limiar de significância especificado para superioridade.
- 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 41,2% (100/243) receberam um inibidor de BRAF± associação.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 17. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	<p><i>“A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada com a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (The Cochrane Collaboration’s tools for assessing risk of bias in randomised trials), versão 2.0 (RoB 2.0) (58).”</i></p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 26]</p>	Inadequado	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) para ensaios clínicos randomizados
Revisores envolvidos	<p><i>“A avaliação do risco de viés pelo RoB 2 foi realizada por um único pesquisador e, posteriormente, submetida a um processo de verificação por um investigador independente”</i></p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 26]</p>	Inadequado	Dois revisores de forma independente
Resolução divergências	<p><i>“inconsistências resolvidas por consenso”</i></p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 26]</p>	Adequado	Consenso ou terceiro revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- O PROPONENTE utilizou a ferramenta Cochrane de risco de viés (Risk of Bias, RoB2) para a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés do ensaio clínico randomizado.
- O PROPONENTE relatou a avaliação da qualidade metodológica e o risco de viés do ensaio clínico randomizado por um único pesquisador com posterior verificação por um investigador independente, sendo necessário consenso em caso de inconsistências.
- Os PARECERISTAS optaram por avaliar o risco de viés dos ensaios clínicos com a ferramenta RoB 1 e os estudos foram penalizados principalmente por falta de mascaramento, visto que era um estudo aberto, e dados incompletos devido à grande quantidade de perdas de seguimento e à falta de acompanhamento de toda a população para realização das análises.
- A escolha dos PARECERISTAS pelo uso da versão Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (*Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis*), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta ainda é pouco utilizada na prática e o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode resultar em uma avaliação incompleta.
- A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi realizada pelos PARECERISTAS em duplicata e de forma mascarada, seguindo a recomendação do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵. Para a resolução dos conflitos, foi adotado o consenso ou um terceiro revisor foi adicionado.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foi relatada de forma narrativa (indicado abaixo), na Figura 2 e no Anexo 2 do documento 20252000299_PTC - Revisão Sistemática – páginas 34, 35 e 59 a 64, e os resultados resumidos seguem abaixo na Figura 3.

“Em linhas gerais, a avaliação indicou baixo risco de viés nos domínios 1 e 5. Os domínios 2 (desvio das intervenções programadas), 3 (dados faltantes) e 4 (mensuração dos resultados) foram penalizados como “algumas preocupações”, sendo que os motivos de tais julgamentos e decisões estão descritos abaixo. A avaliação completa do risco de viés por desfecho está mostrada no Anexo 2.”

“Sobre desvios das intervenções pretendidas (Domínio 2), apesar de se tratar de um estudo clínico aberto para investigadores e participantes, o risco de viés foi considerado baixo por desvio das

intervenções na maioria dos desfechos, já que a análise primária foi por intenção-de-tratar e não há evidência de intervenções não-protocoladas desequilibradas antes da progressão. Adicionalmente, a presença de tratamento subsequente foi semelhante entre os grupos e as perdas de seguimento ficaram abaixo de 5 %. No caso da DR e do tratamento subsequente, o risco de viés foi considerado como “algumas preocupações”, já que o conhecimento do braço pode influenciar a decisão terapêutica (embora não haja indícios de que isso tenha ocorrido no estudo).”

“No domínio de dados ausentes para desfechos (Domínio 3), o risco de viés foi considerado moderado ou “algumas preocupações” para o desfecho duração da resposta; isso porque como a duração da resposta só pode ser mensurada apenas em respondedores, uma proporção maior de pacientes no grupo controle não entra na análise, devido à diferença na TRO entre os grupos. Para os demais desfechos, o risco de viés foi considerado baixo nesse domínio, pois há acompanhamento quase completo da maioria dos participantes, distribuição equilibrada entre os grupos, com seguimento padronizado.”

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 34 e 35]

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

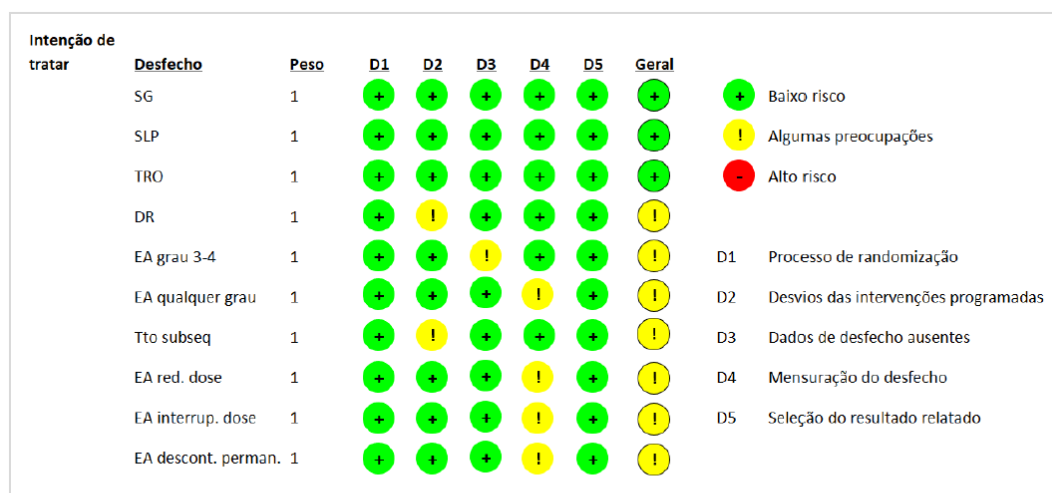


Figura 2. Resultados da avaliação do risco de viés do estudo clínico randomizado BREAKWATER (37).

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva; DR: duração da resposta; EA: evento adverso; Tto subseq: tratamento subsequente para manejo da progressão da doença; EA red. dose: eventos adversos com redução de dose de qualquer medicamento; EA interrup. dose: eventos adversos com interrupção de dose de qualquer medicamento; EA descont. perman: eventos adversos com descontinuação permanente de qualquer medicamento.

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 34].

Os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (RoB versão 1). Para avaliação do risco de viés, foram considerados aspectos metodológicos e de relato indicados nos artigos completos do seguimento mais longo (análise 06/01/2025, publicado em Elez, 2025⁷) e mais curto (análise 22/12/2023, publicada em Kopetz, 2025⁸).

Os resultados estão apresentados no Quadro 18 e na Figura 4.

Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

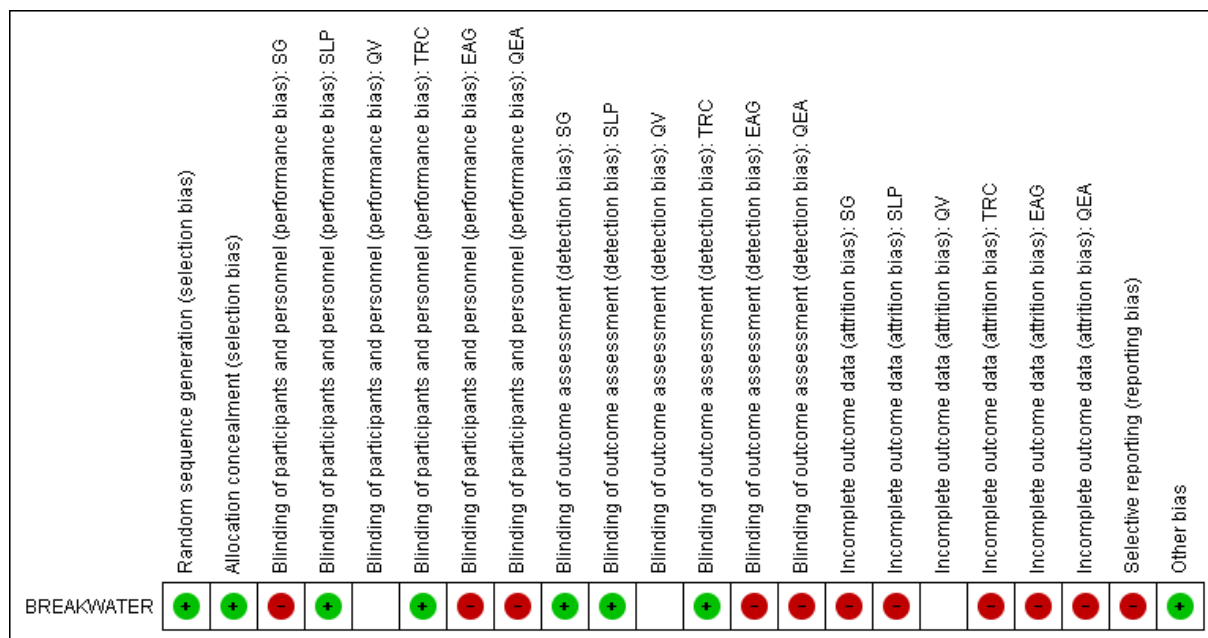
Estudo / domínio		BREAKWATER ⁷⁻¹⁹
Geração da sequência de alocação		<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“Randomization stratification factors were Eastern Cooperative Oncology Group performance status (0 versus 1) and region (US/Canada versus Europe versus Rest of World). Randomization was completed by Interactive Response Technology”</i></p> <p>Justificativa: a randomização foi realizada por um método considerado adequado.</p>
Sigilo de alocação		<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“sites contacted the Interactive Response Technology prior to the start of study intervention administration for each patient, and sites recorded the study intervention assignment on the applicable case report form required.”</i></p> <p>Justificativa: a manutenção do sigilo de alocação foi realizada por um método considerado adequado.</p>
Mascaramento (participantes e equipe)	Sobrevida Global	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: <i>“this ongoing open-label, randomized, phase 3 trial.”</i></p> <p>Justificativa: o estudo é open-label (não cego) para participantes e equipe dos centros de pesquisa. O conhecimento da alocação do tratamento pode ter influenciado decisões clínicas subsequentes, como a escolha e momento de iniciar terapias de segunda linha (Tabela S5, suplemento, página 15)⁷. Observam-se diferenças no uso de tratamentos subsequentes entre os grupos, o que pode ter impactado a sobrevida global, desfecho sensível a intervenções posteriores.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“this ongoing open-label, randomized, phase 3 trial.”</i></p> <p>Justificativa: o estudo é open-label (não cego) para participantes e equipe dos centros de pesquisa. Uma vez que o protocolo do estudo não permitiu o uso de co-intervenções antes da progressão da doença. Dessa forma, é pouco provável que o conhecimento da intervenção tenha influenciado decisões clínicas capazes de modificar a ocorrência ou progressão da doença.</p>
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado

	Taxa de resposta completa	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>"this ongoing open-label, randomized, phase 3 trial."</i></p> <p>Justificativa: participantes e equipe não foram mascarados para o desfecho, e é pouco provável que o conhecimento da intervenção afete o desfecho. O protocolo do estudo não permite o uso de co-intervenções antes da progressão.</p>
	Eventos adversos graves	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: <i>"this ongoing open-label, randomized, phase 3 trial."</i></p> <p>Justificativa: participantes e equipe não foram mascarados para o desfecho, e é provável que o conhecimento da intervenção afete o desfecho.</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Sobrevida Global	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>"this ongoing open-label, randomized, phase 3 trial."</i></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho não foram mascarados para o desfecho, mas é pouco provável que o conhecimento da intervenção afete a detecção do desfecho.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>"assessed by means of blinded independent central review and compared between the EC+mFOLFOX6 group and the standard-care group."</i></p> <p>Justificativa: apesar do estudo ser aberto, os avaliadores do desfecho foram mascarados para o desfecho.</p>
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado
	Taxa de resposta completa	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>"assessed by means of blinded independent central review and compared between the EC+mFOLFOX6 group and the standard-care group."</i></p> <p>Justificativa: apesar do estudo ser aberto, os avaliadores do desfecho foram mascarados para o desfecho.</p>
	Eventos adversos graves	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: <i>"this ongoing open-label, randomized, phase 3 trial."</i></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho não foram mascarados para o desfecho, e é provável que o conhecimento da intervenção afete o desfecho</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida Global	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: <i>"an interim analysis of the key secondary end point (overall survival) in all the patients who had undergone randomization could be conducted"</i></p> <p>Justificativa: Apesar de incluir todos os pacientes na análise, houve descontinuações significativas e desbalanceadas entre os grupos [68% (160/236) no grupo EC+mFOLFOX6 e 89% (217/243) no grupo de tratamento padrão]. As razões das perdas também foram desbalanceadas</p>

		entre os grupos, uma vez que houve mais perdas por progressão (63% vs 54%), eventos adversos (12% vs 10%) e deterioração do estado de saúde global (6% vs 4%) no grupo EC+mFOLFOX6, e mais perdas por retirada de consentimento do paciente (17% vs 11%) e outros motivos (12% vs 9%) no grupo de tratamento padrão (Figura S1, suplemento, página 22) ⁷
	Sobrevida livre de progressão	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “The primary end point of progression-free survival [...] was analyzed [...] in all the patients who had undergone randomization.”</p> <p>Justificativa: Apesar de incluir todos os pacientes na análise, houve descontinuações significativas e desbalanceadas entre os grupos [29% (68/236) no grupo EC+mFOLFOX6 e 45% (109/243) no grupo de tratamento padrão]. As razões das perdas também foram desbalanceadas, uma vez que houve mais perdas por morte (13% vs 9%), deterioração do estado de saúde global (15% vs 8%) e eventos adversos (25% vs 24%) no grupo EC+mFOLFOX6, e mais perdas por retirada de consentimento do paciente (34% vs 25%) e outros motivos (25% vs 22%) no grupo de tratamento padrão (Figura S1, suplemento, página 22)⁷.</p>
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado
	Taxa de resposta completa	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “Analyses of objective response, time to response, and duration of response were updated and included data from all the patients who had undergone randomization.”</p> <p>Justificativa: Apesar de incluir todos os pacientes na análise, houve descontinuações significativas e desbalanceadas entre os grupos [72% (169/236) no grupo EC+mFOLFOX6 e 93% (227/243) no grupo de tratamento padrão]. As razões das perdas também foram desbalanceadas, uma vez que houve mais perdas por morte (5% vs 4%), progressão (60% vs 52%) deterioração do estado de saúde global (6% vs 4%) e eventos adversos (11% vs 10%) no grupo EC+mFOLFOX6, e mais perdas por retirada de consentimento do paciente (16% vs 10%) e outros motivos (12% vs 9%) no grupo de tratamento padrão (Figura S1, suplemento, página 22)⁷.</p>
	Eventos adversos graves	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “The safety analysis set included all the patients who received at least one dose of trial drug.”</p> <p>Justificativa: Apesar de incluir todos os pacientes na análise, houve descontinuações significativas e desbalanceadas entre os grupos [66% (152/232) no grupo EC+mFOLFOX6 e 88% (201/229) no grupo de tratamento padrão]. As razões das perdas também foram desbalanceadas, uma vez que houve mais perdas por morte (6% vs 5%), progressão (66% vs 59%) deterioração do estado de saúde global (7% vs 4%) e eventos adversos (13% vs 11%) no grupo EC+mFOLFOX6, e mais perdas por retirada de consentimento do paciente (18% vs 11%) e outros motivos (13% vs 9%) no grupo de tratamento padrão (Figura S1, suplemento, página 22)⁷.</p> <p>Além disso, o desfecho não foi monitorado em toda a população, mas apenas na população que recebeu pelo menos uma dose das intervenções.</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>

Relato seletivo dos desfechos	ALTO RISCO Justificativa: O protocolo foi registrado prospectivamente (NCT04607421) em 29/10/2020 antes do início do recrutamento, e foi planejada a avaliação da qualidade de vida. Não foi localizado relato do desfecho.
Outros vieses	BAIXO RISCO Justificativa: Não foram identificadas outras fontes de viés.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído na análise do PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
<ul style="list-style-type: none"> Segundo o PROPONENTE, a qualidade metodológica do ECR incluído foi classificada como tendo algumas preocupações devido ao risco de desvio das intervenções pretendidas, aos dados ausentes e ao risco de viés na medição do desfecho, pois o estudo é aberto (pacientes, investigadores e avaliadores dos desfechos não foram mascarados). Na análise do PROPONENTE, foram observadas inconsistências entre as informações da descrição narrativa das páginas 34 e 35, da figura e da avaliação detalhada do Anexo 2 (páginas 59 a 64). Para o desfecho duração da resposta, a Figura indica “algumas preocupações” para o domínio 2, enquanto o anexo indica “algumas preocupações” para o domínio 3 e a descrição narrativa indica “algumas preocupações” para os domínios 2 e 3. Para o desfecho eventos adversos graus 3-4, a figura indica “algumas preocupações” para o domínio 3, enquanto a descrição narrativa e o anexo indicam “algumas preocupações” para

o domínio 4. Além disso, é indicado que “as perdas de seguimento ficaram abaixo de 5 %”, o que não condiz com os dados indicados no suplemento do artigo Elez. 2025⁷, publicação do seguimento mais recente.

- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), consideraram que o estudo BREAKWATER⁷⁻¹⁹ possui alto risco de viés de performance e viés de detecção para os desfechos de segurança, uma vez que o estudo é aberto, e viés de atrito devido aos dados incompletos dos desfechos, haja vista a ausência de avaliação dos desfechos de segurança em toda a população e o número significativo (mais de 30% para todos os desfechos) e desbalanceado de descontinuações entre os grupos (houve mais perdas por morte (5% vs 4%), progressão (60% vs 52%) deterioração do estado de saúde global (6% vs 4%) e eventos adversos (11% vs 10%) no grupo EC+mFOLFOX6, e mais perdas por retirada de consentimento do paciente (16% vs 10%) e outros motivos (12% vs 9%) no grupo de tratamento padrão (Figura S1, suplemento, página 22)⁷. Apesar do estudo ser aberto, não se considerou haver alto risco de viés de detecção para os desfechos de eficácia devido à avaliação por um centro revisor independente e mascarado. Além disso, o risco de viés de relato seletivo de desfechos foi considerado alto devido à ausência de relato da qualidade de vida, um desfecho planejado no protocolo previamente publicado.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

O PROPONENTE avaliou a certeza das evidências dos desfechos utilizando a ferramenta GRADE. Foram apresentados, no documento 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, dois quadros resumo (páginas 42 e 45) e um quadro completo da avaliação da qualidade da evidência utilizando a metodologia GRADE (Anexo 3 – páginas 65 e 66), e os resultados seguem abaixo no Quadro 19.

Os PARECERISTAS realizaram avaliação da certeza no conjunto final conforme a metodologia GRADE para o ECR incluído e o resultado está apresentado no Quadro 20.

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência utilizando a metodologia GRADE.

Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	EC + mFOLFOX6	QT padrão	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Sobrevida global												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	236	243	HR 0.49 (0.38–0.63)	30,3 meses vs 15,1 meses	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	236	243	HR 0.53 (0.41–0.68)	12,8 vs 7,1 meses	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Taxa de resposta objetiva												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	236	243	OR 2,44 p < 0,001	65,7% vs 37,4%	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Duração da resposta												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	-	155 ^b	91 ^b	não estimável	13,9 meses vs 10,8 meses	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Eventos Adversos (todos os graus)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	-	236	239	não estimável	100% vs 99,1%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Eventos adversos (Grau ≥ 3)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	forte associação	236	243	RR 0.49 (0.38–0.63)	30,3 meses vs 15,1 meses	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Tratamento subsequente para manejo da progressão da doença												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,c}	não grave	grave	não grave	-	236	243	RR 0.80 (0.67–0.95)	45,8% vs 57,2%	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

Eventos adversos emergentes do tratamento de qualquer grau												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	-	232	229	RR 1.01 (0.99–1.02)	100% vs 94,8%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Eventos adversos com redução de dose de qualquer medicamento												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	-	232	229	RR 1.21 (1.04–1.41)	65,5% vs 54,1%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Eventos adversos com interrupção de dose de qualquer medicamento												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	-	232	229	RR 1.25 (1.14–1.36)	91,4% vs 73,4%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Eventos adversos com descontinuação permanente de qualquer medicamento												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	-	232	229	RR 1.53 (1.07–2.18)	26,7% vs. 17,5%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

IC = intervalo de confiança; HR = hazard ratio; EC: encorafenibe + cetuximabe

- Submetido a *downgrade* pelo risco de viés avaliado pela ferramenta RoB 2.0
- Número de respondedores por braço (usado para análise de duração de resposta)
- Estudo aberto; decisões pós-progressão influenciadas pelo braço de tratamento
- Desfecho de processo; denominadores diferentes entre conjuntos

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS, para tratamento de câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E

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
-------------------------	------------------	---------------	-------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	----------------------------	--

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

EC+mFOLFOX6: encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6; IC: intervalo de confiança; HR: Hazard ratio; RR: Risco relativo; mCCR BRAF V600E+: câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E

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

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

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

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

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

Explicações

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito e de performance (redução em um nível).

b. A certeza da evidência não foi rebaixada por imprecisão, pois todo o intervalo de confiança (HR 0,49; IC95% 0,38–0,63) está abaixo do limiar de diferença minimamente importante para sobrevida global (HR ≤ 0,65)²⁰.

c. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito (redução em um nível).

d. Imprecisão: intervalo de confiança contempla efeito nulo, redução significativa e aumento muito importante da taxa de resposta (redução em dois níveis).

e. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito, de performance e de detecção (redução em dois níveis).

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

- Há inconsistências na aplicação do GRADE pelo PROPONENTE que julgou a certeza da evidência sem o devido cálculo de medidas de associação relativas e de efeitos absolutos para os desfechos avaliados.
- Os PARECERISTAS avaliaram a certeza da evidência proveniente do ECR incluído⁷⁻¹⁹. Os PARECERISTAS consideraram a certeza da evidência moderada para sobrevida global e sobrevida livre de progressão, devido às limitações metodológicas. Os PARECERISTAS consideraram a certeza da evidência baixa para o desfecho quaisquer eventos adversos, devido às limitações metodológicas graves. Finalmente, os PARECERISTAS consideraram a certeza da evidência muito baixa para os desfechos eventos adversos graves e taxa de resposta completa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas.
- Devido à ausência de dados de qualidade de vida, não há avaliação da certeza no conjunto final da evidência para este desfecho.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 21. Componentes da discussão e das conclusões.

Sumário da evidência
Análise da proposta (PROponente)
<p>“O ensaio clínico BREAKWATER (37) comparou a eficácia e segurança do uso associado de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento de pacientes com CCRm e com mutação BRAF 600E. No total, foram randomizados 637 pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E para receberem encorafenibe + cetuximabe (n = 158; idade média 59 anos) ou encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 (n = 236, idade média de 60 anos) ou quimioterapia padrão (n = 243; idade média de 62 anos). Dentre os pacientes incluídos, 80,7% dos tumores estavam localizados no cólon, sendo 59,7% no lado direito. A combinação experimental (encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6) proporcionou ganhos clínicos expressivos, ou seja, acréscimo de 15,2 meses na SG (mediana de 30,3 meses; IC95%: 21,7-não estimável vs. 15,1 meses; IC95%: 13,7-17,7) com uma redução de 51% (variando de 37% a 62%) de redução do risco de óbito (HR: 0,49; IC95%: 0,38-0,63; p<0,001). Da mesma forma, a combinação experimental proporcionou acréscimo de 5,7 meses na SLP (mediana de 12,8 meses; IC95% 11,2-15,9 vs. 7,1</p>

meses; IC95% 6,8-8,5) com uma redução de 47% (variando de 32% a 59%) no risco de progressão ou morte (HR: 0,53; IC95% 0,41-0,68; $p < 0,001$). Esses resultados de SG e SLP cruzaram as fronteiras de eficácia pré-estabelecidas no estudo, demonstrando significância estatística e clínica. Além disso, o uso de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 proporcionou aumento absoluto de 28,3 pontos percentuais na TRO vs. a quimioterapia padrão. O perfil de toxicidade se mostrou previsível e manejável, em linha com outras terapias antineoplásicas para o presente cenário clínico e em proporção equivalente aos medicamentos isolados, ou seja, os EAs da combinação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 foram semelhantes ao perfil de EA de cada um dos medicamentos isolados.

[...] A análise detalhada dos métodos e publicações mostra que o estudo BREAKWATER tem boa qualidade metodológica, com baixo risco de viés e alto grau de certeza para os resultados principais, fornecendo evidências sólidas de benefício clínico do uso de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 em pacientes com CCRm com mutação BRAF V600E em primeira linha de tratamento.”

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, páginas 46 e 47]

Análise da proposta (PARECERISTAS)

A proposta avaliada consiste na incorporação da associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6) para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E. Foi localizado um único ECR fase 3 (BREAKWATER)⁷⁻¹⁹. Pelos seus resultados observou-se que EC+mFOLFOX6 nos pacientes com mCCR BRAF V600E:

- Sobrevida global: A estimativa pontual indicou que o tratamento com EC+mFOLFOX6 reduziu em 51% o risco de morte comparado ao tratamento padrão com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 62% a 37% no risco de morte (HR 0,49; IC95% 0,38 a 0,63). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de performance e de atrito. A SG mediana foi de 30,3 meses (IC 95%, 21,7 até não estimável) no grupo que recebeu EC+mFOLFOX e de 15,1 meses (IC 95%, 13,7 a 17,7) no grupo que recebeu tratamento padrão.
- 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 com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 59% a 32% (HR 0,53; IC95% 0,41 a 0,68). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito. A SLP mediana foi de 12,8 meses (IC 95%, 11,2 a 15,9) no grupo que recebeu EC+mFOLFOX e de 7,1 meses (IC 95%, 6,8 a 8,5) no grupo que recebeu tratamento padrão.

- 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 com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 42% a aumento de 247% (RR 1,42; IC 95% 0,58 a 3,47). 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. 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. Apesar de não ser desfecho desta revisão, o estudo relatou a taxa de 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). A porcentagem de pacientes que apresentaram taxa de resposta objetiva com o tratamento foi de 65,7% (155/236) no grupo EC+mFOLFOX e 37,4% (91/243) no grupo tratamento padrão.
- Quaisquer eventos adversos: 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 com intervalo de confiança de 95% compatível com efeito nulo a um aumento em 2% (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.
- Eventos adversos graves: A estimativa pontual indicou que o tratamento com EC+mFOLFOX6 aumentou em 22% a proporção de pacientes com eventos

<p>adversos graves comparado ao tratamento padrão com intervalo de confiança de 95% compatível com aumento de 9% a 36% (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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A qualidade de vida não foi relatada nas publicações do estudo localizadas. 	
Limitações	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
<p>“Como limitações, além do desenho aberto supracitado, pode-se destacar o crossover terapêutico indireto, já que 71,9% dos pacientes do braço controle receberam, após progressão, terapias baseadas em inibidores de BRAF, estreitando na segunda linha, a diferença entre os grupos; no entanto, aqui se trata de um viés conservador, visto que esta característica tende a diminuir o tamanho da vantagem do encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, reforçando que o impacto verdadeiro do tratamento de primeira linha pode ser ainda maior.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 47]</p>	<p>As evidências da comparação da associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6) <i>versus</i> tratamento padrão em pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E (mCCR BRAF V600E) oriundas de um ECR, têm incertezas relacionadas às limitações metodológicas, devido à ausência de mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores dos desfechos, aos dados incompletos de desfechos, e às estimativas imprecisas. Os resultados de novos estudos podem modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.</p> <p>A qualidade de vida não foi relatada nas referências localizadas.</p>
Conclusões	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
<p>“O encorafenibe é um inibidor de RAF quinase, seletivo e reversível que suprime a via RAF-MEK-ERK em células tumorais que expressam as formas mutantes de BRAF quinase e que quando usado em combinação com um inibidor EGFR (cetuximabe) e quimioterapia</p>	<p>Há evidências oriundas de um ECR (BREAKWATER)⁷⁻¹⁹ que comparou a associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6) com tratamento padrão em pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E (mCCR BRAF V600E).</p>

<p>(FOLFOX) promove ganhos significantes do ponto de vista estatístico e clínico para os desfechos de SLP, SG, TRO, DR, aliado a um perfil de EA manejável. No cenário brasileiro, onde muitos pacientes progridem rapidamente sob quimioterapia isolada, a adoção precoce de terapia-alvo dirigida tem importante potencial de reduzir mortalidade e melhorar qualidade de vida dos pacientes.</p> <p>Dessa forma, a empresa entende que a disponibilidade do encorafenibe já para o tratamento em primeira linha dos pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E no rol de procedimentos e eventos da ANS é clinicamente justificada e alinhada às necessidades dos pacientes. Por fim, cabe ressaltar que os testes genéticos para a identificação da mutação BRAF V600E, além do cetuximabe e quimioterapia (mFOLFOX6) para uso em combinação com o encorafenibe como aqui proposto, já são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 48]</p>	<p>A certeza da evidência variou de moderada a muito baixa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com EC+mFOLFOX6 provavelmente reduz o risco de morte comparado ao tratamento padrão (HR 0,49; IC95% 0,38 a 0,63). A certeza da evidência foi classificada como moderada. • O tratamento com EC+mFOLFOX6 provavelmente reduz o risco de progressão da doença comparado ao tratamento padrão (HR 0,53; IC95% 0,41 a 0,68). A certeza da evidência foi classificada como moderada. • É incerto o efeito do tratamento com EC+mFOLFOX6 na taxa de resposta completa, comparado ao tratamento padrão (RR 1,42; IC95% 0,58 a 3,47). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa. • O tratamento com EC+mFOLFOX6 pode não ter efeito na 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. • O tratamento com EC+mFOLFOX6 pode aumentar 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.
---	--

	A qualidade de vida não foi relatada nas referências localizadas.
--	---

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Não há.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 22. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequadas.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Não há.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (X) Custo-utilidade
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente	
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade do encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 para indivíduos adultos diagnosticados com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E, sob a perspectiva da saúde suplementar. O modelo adotado foi o modelo de sobrevida particionada, considerando um horizonte temporal de 30 anos. A comparação foi feita com quimioterapia padrão com ou sem adição de bevacizumabe. • A efetividade foi medida em anos de vida (AV) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), com base em dados de um ensaio clínico randomizado (ECR - BREAKWATER)⁷⁻¹⁹ usando como proxy para resposta clínica a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão. 	

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 23**.

Quadro 23. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	<p>“A perspectiva do modelo foi a do sistema de saúde suplementar”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 10]</p>	Adequado.
Horizonte temporal	<p>“Foi adotado um horizonte temporal de toda a vida (lifetime), ou seja, 30 anos. Considerando-se que a idade média da coorte de pacientes é de 59 anos, esse horizonte temporal é suficientemente adequado para acompanhar os pacientes em toda a sua jornada de tratamento.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 12]</p>	Adequado.
População-alvo	<p>“A população avaliada é composta de pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E</p>	Adequado

	<p>que não receberam tratamento prévio para a doença metastática, ou seja, exatamente a população elegível do ECR BREAKWATER (3), descrito e discutido no PTC que acompanha esta avaliação econômica. Isto é, a população da coorte hipotética do modelo é composta de pacientes com idade média de 59 anos, 50% homens com CCRm e mutação BRAF V600E com peso médio 70kg e altura média 160cm.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 10]</p>	
Tecnologia	<p>“a intervenção analisada foi o uso de encorafenibe com cetuximabe e mFOLFOX6 na dose padrão definida em bula, incluindo as reduções de diárias previstas no ECR BREAKWATER (3),[...] em ciclos de 28 dias”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 11]</p>	Adequado.
Comparador	<p>“No ECR BREAKWATER (3), a quimioterapia oferecida ao grupo controle foi escolha dos investigadores, entre mFOLFOX6 com ou sem bevacizumabe, FOLFOXIRI com ou sem bevacizumabe, ou CAPOX com ou sem bevacizumabe. No apêndice suplementar do ECR BREAKWATER (6), foi relatado o número de pacientes que recebeu cada estratégia de quimioterapia. Para a presente análise, o grupo controle utilizou [...] premissas [...] baseadas no ECR BREAKWATER (3) e validada para a realidade brasileira com base na opinião de especialistas”</p>	Adequado.

	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 11]	
Taxa de desconto anual	<p>“De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (4), foi aplicada taxa de desconto de 5% para custos e desfechos de efetividade.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 12]</p>	Adequado.
Desfechos de saúde	<p>“Os desfechos clínicos foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (quality-adjusted life years – QALY) e anos de vida ganhos (AVG)”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 12]</p>	Adequado.
Mensuração da efetividade	<p>“Para modelar o tempo até os eventos de progressão da doença e morte, foram utilizadas as curvas de SLP e SG obtidas do estudo BREAKWATER (3). Como os dados do estudo clínico cobrem um período limitado, as curvas de Kaplan Meier (KM) foram extrapoladas para além do tempo de acompanhamento disponível, empregando-se modelos paramétricos de sobrevivência.</p> <p>Para realizar esta extrapolação, utilizou-se o pacote flexurv do software R, com a interface R Studio (7,8). A partir das curvas Kaplan-Meier de SLP do ECR BREAKWATER (3), foram obtidas curvas paramétricas para extrapolação até o final do horizonte temporal do modelo. Foram testadas as distribuições Weibull, log-normal, log-logística, exponencial, gompertz, gama e gama</p>	Adequado

	<p>generalizada. As distribuições foram comparadas pelo critério de informação de Akaike (Akaike Information Criteria – AIC) e Bayesian information Criteria – BIC). Valores mais baixos de AIC e BIC indicam um melhor ajuste aos dados observados, mas não quantificam a precisão das projeções fora dos dados observados. Por isso, o ajuste das curvas também foi avaliado por meio de inspeção visual das curvas paramétricas em relação aos dados do KM. Todas as curvas parametrizadas estão mostradas no Anexo 1.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 14]</p>	
<p>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)</p>	<p>“Os dados de utilidade (utility) são usados no modelo para o cálculo dos desfechos de QALY, que representam um fator de qualidade de vida em uma escala que parte do 0 (zero), equivalente a morte, indo até o 1 (um), que representa um indivíduo em pleno estado de saúde. Os dados de utilidade utilizados no modelo foram obtidos dos dados internos do ECR BREAKWATER”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 16]</p>	<p>Parcialmente adequado.</p>
<p>Estimativa de recursos e custos</p>	<p>"Foram considerados os custos diretos relacionados ao tratamento, incluindo medicamentos, infusão, acompanhamento e manejo de EAs; também foram considerados os custos relacionados aos eventos de progressão e morte. Esses custos foram definidos por meio de macrocusteio (top-down)"</p>	<p>Parcialmente adequado</p>

	<p>“O modelo prevê o uso dos diversos esquemas de tratamento sistêmico disponíveis no sistema de saúde suplementar. Os custos dos medicamentos que compõem esses esquemas foram obtidos da Tabela de Preços Fábrica com ICMS 18% divulgados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em setembro de 2025 (9). Para os medicamentos com múltiplos fabricantes, optou-se pela utilização do medicamento de referência. Não foi considerado fracionamento de dose no custeio dos medicamentos, ou seja, caso um frasco não fosse totalmente utilizado, ele foi considerado como desperdício no modelo.</p> <p>composição dos esquemas terapêuticos, incluindo a posologia de cada um dos fármacos, foi obtida das bulas dos medicamentos e das diretrizes de tratamento oncológico atuais (1,2,10)”</p> <p>“No caso de medicamentos administrados por via intravenosa, foram considerados os custos de administração, sendo que tais custos foram obtidos do painel D-TISS em consulta realizada em 13 de setembro de 2025, considerando-se a média dos custos no período de janeiro a dezembro de 2024. Em cada ciclo, considerou-se para a primeira aplicação, o valor da infusão de planejamento e 1º dia. Para as infusões subsequentes do mesmo ciclo, considerou-se o valor da infusão por dia subsequente de tratamento. Para medicamentos administrados por via oral, não foram considerados custos de administração.”</p>	
--	--	--

	<p>“Foram computados os custos de exames de imagem e de laboratório. Esses custos incidiram sobre o monitoramento dos tratamentos no estado livre de progressão e foram calculados por macrocusteio (top down), a partir dos obtidos do painel D-TISS em consulta realizada em 13 de setembro de 2025, considerando-se a média dos custos no período de janeiro a dezembro de 2024”</p> <p>“Os custos do tratamento na pós-progressão foram estimados a partir das necessidades dos pacientes, ou seja, os pacientes que não responderam aos tratamentos de primeira linha foram acompanhados por meio de tratamento de suporte, entendido como custos de internação, exames complementares e visitas médicas especializadas. Tais custos foram estimados por macrocusteio, empregando-se a mesma estrutura utilizada no modelo de encorafenibe + cetuximabe em segunda linha, previamente avaliado e incorporado no rol de procedimentos da ANS para o tratamento do câncer colorretal metastático (11).”</p> <p>“Os custos para o manejo dos EAs foram estimados por macrocusteio”</p> <p>“O custo de fim de vida foi calculado no valor total de R\$ 11.994,72, [...] estimado por macrocusteio, com base no modelo de encorafenibe + cetuximabe em segunda linha, previamente avaliado e incorporado no rol de procedimentos da ANS para o tratamento do câncer colorretal metastático (11).”</p>	
--	---	--

	[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 19 a 23]	
Unidade monetária	<p>Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (Real, R\$).</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 12]</p>	Adequado.
Método de modelagem	<p>"Para a análise de custo-utilidade, foi construído um modelo de sobrevida particionada, com ciclos de 28 dias, coincidindo com o regime posológico da intervenção e dos comparadores. O modelo é composto por três estados de saúde, entre os quais os membros da coorte hipotética podem transitar da seguinte maneira: livre de progressão, progressão e morte."</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 12]</p>	Adequado.
Pressupostos do modelo	<p>Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis de custo e efetividade, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado do paciente (livre de progressão, progressão e morte) em cada estratégia em comparação, é definido pelas curvas de SLP e SG do estudo BREAKWATER (3), com ajuste paramétrico para extrapolação das curvas de SG e SLP. • Foram empregados ciclos de 28 dias, seguindo a posologia das intervenções. 	Adequado

	<ul style="list-style-type: none"> • O consumo de tratamento ao longo do tempo é derivado do tempo de tratamento observado no estudo BREAKWATER (3). • Foi considerada fração de pacientes com redução de dose no cálculo dos custos de tratamento. • Para os custos dos eventos (EA, acompanhamentos pré e pós progressão da doença) considerou-se, sempre que disponíveis, os custos unitários disseminados pela ANS no painel D-TISS e considerando-se a média dos custos no período de janeiro a dezembro de 2024. <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 24]</p>	
Métodos analíticos	<p>"foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACU."</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 24]</p>	Adequado.
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Anexo.	Planilha reprodutível.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

- O PROPONENTE utilizou dados internos de qualidade de vida para estimar a utilidade, não sendo possível avaliar as referências. Esse dado pode introduzir incertezas no modelo, cuja direção é imprevisível.
- O PROPONENTE considerou 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.
- O PROPONENTE indicou o custo do medicamento regorafenibe como R\$18.103,97, sendo o custo indicado na tabela CMED R\$20.276,45 (PF18% ICMS).
- Foi informado pelo proponente que foram considerados todos os eventos adversos graves que ocorreram em mais de 5% da população avaliada, conforme reportado em Elez et al., 2025⁷, 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. 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.
- Foi aplicada intensidade relativa da dose para estimar os custos de tratamento, o que tende a subestimá-los. O custo é um parâmetro relevante pois compõe o numerador do ICER, de forma que qualquer redução do custo irá reduzir o ICER. Observa-se que as intensidades relativas de dose são, de forma geral, maiores no grupo de terapia padrão (comparador). Dessa forma, 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., 2025⁸ e podem não refletir os dados do seguimento mais longo. O estudo com seguimento mais longo não reportou dados de intensidade relativa da dose.

8.2 Resultados

Quadro 24. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Os parâmetros adotados no modelo foram apresentados em tabelas. A efetividade foi expressa em utilidade	Inadequado.

	em cada braço, obtida de dados internados do estudo BREAKWATER.	
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	<p>O modelo apresentado pelo PROPONENTE descreve os custos médios associados a cada estado de saúde, bem como os custos totais e a efetividade incremental da tecnologia proposta. Como custo para Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, obteve-se a estimativa de R\$ 857.844,75 e para a quimioterapia padrão foi estimado o custo de R\$ 363.400,42. A efetividade para Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6em AVG foi estimada em 3,04 AVG e 2,50 AVAQ. Para a quimioterapia padrão foi estimada a efetividade de 1,44 AVG e 1,19 AVAQ.</p>	Parcialmente adequado.
Análise de sensibilidade	A incerteza dos resultados incluiu uma análise de sensibilidade determinística, representada por gráfico de barras, e uma análise probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo.	Parcialmente adequado.
Caracterização da heterogeneidade	Não realizado	Adequado.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente

- O PROPONENTE menciona as estimativas pontuais (valores determinísticos), bem como valores mínimo e máximo, e não há justificativa relatada para a escolha das distribuições de 80 a 120%, o que reduz a transparência quanto ao tratamento da incerteza paramétrica.
- 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.
- O PROPONENTE considerou 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.

Quadro 25. Resultado da avaliação de custo-utilidade e da avaliação de custo-efetividade elaboradas pelo PROPONENTE (caso base).

Item	Efetividade (AVG)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI (AVG)
Quimioterapia padrão	1,44	1,60	R\$ 363.400,42	R\$ 494.444,33	R\$ 308.119,69
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	3,04	-	R\$ 857.844,75	-	-
Item	Efetividade (AVAQ)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI (AVAQ)
Quimioterapia padrão	1,19	1,31	R\$ 363.400,42	R\$ 494.444,33	R\$ 377.759,51
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	2,50	-	R\$ 857.844,75	-	-

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

Sem comentários adicionais.

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 26. Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	Segundo o PROPONENTE:	Parcialmente adequado

	<p>“Os resultados desta avaliação econômica mostram que a combinação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 para tratamento, em primeira linha, do CCRm com mutação BRAF V600E proporciona ganhos clínicos consideráveis em relação à quimioterapia padrão, de 1,60 AVG e 1,31 QALY na comparação com a quimioterapia padrão. A RCEI estimada de R\$ 377.759,51/QALY posiciona a tecnologia no quadrante de “maior custo e maior efetividade”, o que é coerente com o benefício clínico significativo mostrado no ECR BREAKWATER (3) (redução de 51% no risco de óbito e de 47% no risco de progressão da doença).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 28]</p>	
Limitações	<p>“Entre as limitações do modelo, destacam-se a dependência principal de um ECR (ainda que de alta qualidade) para parametrização de eficácia; a necessidade de extrapolação de SG e SLP, inerente ao método de análise; os pesos de esquemas no braço controle ancorados em distribuição do estudo e validados por especialistas, o que, embora razoável, pode diferir de</p>	Sem comentários adicionais.

	<p>padrões locais específicos; a não consideração de fracionamento de frascos, já discutida como conservadora; e as utilidades iguais por estado entre braços, que podem subcapturar ganhos de QV associados a benefício funcional da intervenção ao longo do tempo. Estas limitações foram mitigadas por testes de sensibilidade e escolhas conservadoras, sempre que possível</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 29]</p>	
<p>Generalização dos achados</p> <p>Implicações para a prática</p>	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> • Há limitações que reduzem a robustez dos resultados: • O uso de dados internos de qualidade de vida para estimar a utilidade, impossibilitou a avaliação das referências (fontes). • Na estimativa de custo foi utilizado apenas do preço do medicamento referência, quando o medicamento tinha mais de um fabricante na tabela da CMED, o que pode levar à subestimação dos custos do comparador. • Não foi incluída a baixa de neutrófilos nos eventos adversos mais frequentes, o que pode resultar na subestimação dos custos associados ao manejo de eventos adversos. • Foi aplicada intensidade relativa da dose para a estimativa dos custos, abordagem que pode subestimá-los. O custo constitui um parâmetro relevante pois compõe o numerador do ICER, e qualquer redução do custo irá reduzir o ICER. As intensidades relativas de dose são, de forma geral, maiores no grupo de terapia padrão (comparador), de forma que a

subestimação do custo tende a ser mais significativa no braço EC+mFOLFOX6, o que pode reduzir o ICER. Além disso, os dados são provenientes da análise interina de Kopetz et. al., 2025⁸ e podem não refletir os dados do seguimento mais longo. O estudo com seguimento mais longo não reportou dados de intensidade relativa da dose, o que adiciona incerteza à adequação das estimativas de custo utilizadas.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 27. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Foram apresentadas referências para os parâmetros de custo utilizados.	Adequadas.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário⁴ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 28. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Informações Gerais			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado.	Microsoft Excel®
Modelo	Dinâmico	Adequado.	Estático
Perspectiva	Saúde Suplementar do Brasil	Adequado.	Idem.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.	Idem.
Tecnologia e comparadores			
Tecnologia	Encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6	Adequado.	Idem.
Comparador	<p>Quimioterapia padrão com ou sem adição de bevacizumabe</p> <p>“No ECR BREAKWATER (3), a quimioterapia oferecida ao grupo controle foi escolha dos investigadores, entre mFOLFOX6 com ou sem bevacizumabe, FOLFOXIRI com ou sem bevacizumabe, ou CAPOX com ou sem bevacizumabe.”</p> <p>“o grupo controle utilizou as quimioterapias mostradas no Quadro 9 sendo que essas premissas foram baseadas no ECR BREAKWATER (3) e validadas para a realidade</p>	Parcialmente adequado.	Quimioterapia padrão com ou sem adição de bevacizumabe.

	<p>brasileira com base na opinião de especialistas.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000299_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO - página 20]</p>		
Cenários	<ul style="list-style-type: none"> ● Cenário referência: sem encorafenibe. ● Cenário projetado: com encorafenibe. 	Adequado.	<ul style="list-style-type: none"> ● Cenário referência: sem EC + mFOLFOX6. ● Cenário projetado: com EC + mFOLFOX6.
Participação no mercado	<p>No cenário de referência foi considerado que 100% dos pacientes são tratados com quimioterapia padrão. No cenário alternativo, foi considerada adoção inicial de 30% da combinação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6, com crescimento escalonado até 70%.</p> <p>[Dado transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000299_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO - página 18]</p>	Parcialmente adequado	Foi considerada adoção inicial de 40% com crescimento escalonado até 80%, dada a ausência de outras terapias alvo.
População			
População	<p>“a população elegível é composta de pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E que não receberam tratamento prévio da doença metastática.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000299_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO - página 10]</p>	Adequado.	Adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática.
Cálculo da população elegível	<ul style="list-style-type: none"> ● Projeção da população adulta brasileira do IBGE²¹ ● Beneficiários de planos de saúde²² 	Adequado	Os PARECERISTAS utilizaram os mesmos dados.

	<ul style="list-style-type: none"> • Número de homens e mulheres: 47,2% e 52,8%, respectivamente²². • Novos casos de CCR: 20,78 por 100 mil homens e 21,41 por 100 mil mulheres²³ • Pacientes com mCCR ao diagnóstico inicial: 17,0% (IC95%: 15,0 – 20,0)* • Pacientes em estádios I a III no diagnóstico inicial que vão se tornar metastático ao longo do tempo: 16% (IC95%: 13,0 – 20,0)* • pacientes com CCRm e com a mutação BRAF: 7,0% (IC95%: 4,0 a 11,0)* • Pacientes com a mutação BRAF V600E: 91,0% (IC95%: 50,0 – 99,0)* <p>*Dados de meta-análises realizadas pelo PROPONENTE [Dado transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000299_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO - páginas 10 a 17]</p>		
Subgrupos	Não foram utilizados subgrupos	Adequado	Não foram utilizados subgrupos
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	<p>“Foram considerados exatamente (sem descontos) os custos dos cinco primeiros anos (o que corresponde ao horizonte temporal da AIO) da ACU desenvolvida e submetida neste processo de avaliação da incorporação do encorafenibe no rol de procedimentos e eventos da ANS. [...] não apenas os custos diretos relativos à</p>	Inadequado.	Os pareceristas consideraram apenas o custo de aquisição dos medicamentos (CMED PF 18% ICMS).

	<p>aquisição dos medicamentos, mas também todos os custos relacionados ao tratamento e manejo da doença, tais como: custos relacionados à primeira linha de tratamento, custos de acompanhamento e manejo dos eventos adversos e custos relacionadas aos cuidados terminais (custo de fim de vida). Ainda, o modelo leva em consideração a descontinuação do tratamento.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000299_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO; página 21]</p>		
Componentes e fontes (comparadores)	Idem acima	Inadequado	Os pareceristas consideraram apenas o custo de aquisição dos medicamentos.
Custos associados	Idem acima	Sem comentários adicionais.	Não foram considerados custos associados.
Custos não incluídos	Não relatado	-	Não foram incluídos os custos de tratamento de segunda linha, custos de aplicação dos medicamentos, custos de acompanhamento ou custo de tratamento de eventos adversos.
Ajustes	-	-	-

EC+mFOLFOX6: associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente	
<ul style="list-style-type: none"> Os custos considerados pelo PROPONENTE para o cálculo da AIO foi aquele calculado na análise de custo-efetividade (ACU). Conforme apontado na sessão da ACU, 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 e não inclui todos os eventos adversos mais frequentes (não foi incluída a redução de neutrófilos nos eventos adversos mais frequentes). Além disso, foi aplicada intensidade relativa da dose proveniente da análise interina de Kopetz et. al., 2025⁸, a qual pode não refletir os dados do seguimento mais longo, uma vez que o estudo com seguimento mais longo não reportou dados de intensidade relativa da dose. 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.

- Na análise dos PARECERISTAS, foi estimada uma adoção inicial de 40%, superior à da análise do PROPONENTE, com crescimento escalonado até 80%. Essa escolha baseou-se na ausência de outras opções terapêuticas específicas na primeira linha de tratamento e nas contraindicações aos pacientes com doenças hepáticas.
- Para os comparadores, os PARECERISTAS consideraram a quimioterapia associada ou não à bevacizumabe e, para reduzir as incertezas do modelo, foram considerados os esquemas e proporções de quimioterapia utilizados no ECR BREAKWATER⁷⁻¹⁹.
- Além disso, o modelo apresentado pelo PROPONENTE tem uma inadequação estrutural em relação à forma como os custos do modelo de sobrevida particionada são atribuídos na análise de impacto orçamentário. Os custos dos anos dois a cinco do modelo de custo-efetividade foram atribuídos respectivamente aos casos incidentes nos anos dois a cinco do horizonte temporal da AIO. Tal abordagem subestima os custos do segundo ao quinto anos, uma vez que a custo-efetividade 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-efetividade. Esta inadequação está subestimando de maneira importante o impacto orçamentário apresentado pelo PROPONENTE.
- Os PARECERISTAS optaram por considerar apenas o custo de aquisição dos medicamentos de primeira linha e realizar o cálculo da AIO por um modelo estático.

Quadro 29. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente			
Ano	Sexo	Novos casos de CCR	Pacientes com mutação BRAF V600E
2026	Homens	5.284	102

	Mulheres	5.910	114		
2027	Homens	5.381	104		
	Mulheres	6.201	120		
2028	Homens	5.478	106		
	Mulheres	6.313	122		
2029	Homens	5.571	107		
	Mulheres	6.421	124		
2030	Homens	5.838	113		
	Mulheres	6.530	126		
Total	Ambos	58.927	1.138		
Média anual	Ambos	11.785	228		
PARECERISTAS					
Ano	Sexo	Novos casos de CCR (0,02078% em Homens em 0,02141% em mulheres)	Pacientes metastático (17% ao diagnóstico e 16% por progressão)	Pacientes com mutação BRAF (7%)	Pacientes com mutação BRAF V600E (91%)
2026	Homens	10.284	1.557	109	99
	Mulheres	11.879	1.798	126	115
2027	Homens	10.315	1.562	109	99
	Mulheres	11.925	1.805	126	115
2028	Homens	10.343	1.566	110	100
	Mulheres	11.968	1.812	127	115
2029	Homens	10.369	1.570	110	100
	Mulheres	12.008	1.818	127	116
2030	Homens	10.392	1.573	110	100
	Mulheres	12.046	1.824	128	116
Total	Ambos	111.528	16.885	1.182	1.076
Média anual	Ambos	22.306	3.377	236	215

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE

- Para o cálculo da população elegível o PROPONENTE considerou a população atendida pelos planos de saúde, conforme divulgado pela ANS em junho de 2025, para o ano de 2026 com projeção de crescimento utilizando o método de suavização exponencial com a função PREVISÃO.ETS do Microsoft Office Excel® baseado na série histórica de 2014 a 2025. Foram então aplicadas as seguintes estimativas epidemiológicas:
 - A população foi segregada em homens e mulheres, com os percentuais de 47,2% e 52,8%, respectivamente, para aplicar a incidência estimada de CCR de 20,78 casos novos a cada 100 mil homens e 21,41 casos novos a cada 100 mil mulheres.
 - Foi estimado o número de pacientes com mCCR, representada pela soma de pacientes com metástase ao diagnóstico primário do CCR (17%) e de pacientes em estádios iniciais (I a III) que evoluem para mCCR (16%) (ambos obtidos do resultado das meta-análises realizadas pelo próprio PROPONENTE).
 - Foi estimado o número de pacientes com mCCR e com mutação com mutação BRAF (7%) e, dentre estes, os pacientes com mutação BRAF V600E (91%) conforme o resultado das meta-análises realizadas pelo próprio PROPONENTE.
 - Há alguns arredondamentos que levam a diferenças entre a população descrita no relatório e no modelo em Excel.
- Os PARECERISTAS realizaram a análise pelo método epidemiológico partindo da população atendida pela saúde suplementar conforme divulgado pela ANS em junho de 2025, para os anos de 2026 a 2030. Foram então aplicadas as mesmas estimativas epidemiológicas do PROPONENTE.

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente					
Cenário A – atual (sem encorafenibe)	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	100%	100%	100%	100%	100%
EC+mFOLFOX6	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário B – projetado (com encorafenibe)	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	70%	60%	50%	40%	30%
EC+mFOLFOX6	30%	40%	50%	60%	70%
Pareceristas					
Cenário A – atual (sem encorafenibe)	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	100%	100%	100%	100%	100%

EC+mFOLFOX6	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário B – projetado (com encorafenibe)	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	60%	50%	40%	30%	20%
EC+mFOLFOX6	40%	50%	60%	70%	80%

Quadro 31. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente					
Cenário A – atual (sem encorafenibe)	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	216	223	227	231	239
EC+mFOLFOX6	0	0	0	0	0
Cenário B – projetado (com encorafenibe)	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	151	134	114	93	72
EC+mFOLFOX6	65	89	114	139	167
PARECERISTAS					
Cenário A – atual (sem encorafenibe)	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	214	214	215	216	216
EC+mFOLFOX6	0	0	0	0	0
Cenário B – projetado (com encorafenibe)	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	128	107	86	65	43
EC+mFOLFOX6	85	107	129	151	173

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

- Foi estimada uma adoção inicial de 40%, com crescimento escalonado até 80%. Foi considerada a falta de outras opções terapêuticas específicas na primeira linha de tratamento.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(x) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

- O modelo apresentado pelo PROPONENTE apresenta uma inadequação estrutural em relação a forma como os custos do modelo de sobrevida particionada são atribuídos na análise de impacto orçamentário. Os custos dos anos dois a cinco do modelo de custo-efetividade foram atribuídos respectivamente aos casos incidentes nos anos dois a cinco do horizonte temporal da AIO. Tal abordagem subestima os custos do segundo ao quinto anos, uma vez que a custo-efetividade 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 1 do modelo de custo-efetividade. Esta inadequação está subestimando de maneira importante o impacto orçamentário apresentado pelo PROPONENTE.
- Para o cálculo da população elegível o PROPONENTE considerou a população atendida pelos planos de saúde para o ano de 2026, conforme divulgado pela ANS em junho de 2025, com projeção de crescimento utilizando o método de suavização exponencial com a função PREVISÃO.ETS do Microsoft Office Excel® baseado na série histórica de 2014 a 2025.
- Há alguns arredondamentos que levam a diferenças entre a população descrita no relatório e no modelo em Excel.

Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Preço da tecnologia	Com o medicamento (1 caixa com 42 comprimidos de 75 mg): R\$ 9.202,16 [Dado transferido do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000299_Planilha Análise de Impacto Orçamentário – AIO]	Adequado	Com o medicamento (1 caixa com 42 comprimidos de 75 mg): R\$ 9.202,16
Impacto por cenário	Atual: sem encorafenibe Acumulado em 5 anos R\$ 57.831.658,97 (média anual R\$ 11.566.331,79)	Inadequado	Atual: sem encorafenibe Acumulado em 5 anos R\$ 272.942.666,07 (média anual R\$ 54.588.533,21)

	<p>Projetado: com encorafenibe Acumulado em 5 anos R\$ 95.009.703,95 (média anual R\$ 19.001.940,79) [Dado transferido do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000299_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO - página 25]</p>		<p>Projetado: com encorafenibe Acumulado em 5 anos R\$ 662.659.228,06 (média anual R\$ 132.531.845,61)</p>
<p>Impacto incremental</p>	<p>Acumulado de 5 anos: R\$ 37.178.044,98 (média anual R\$ 7.435.609,00) [Dado transferido do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000299_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO - página 25]</p>	<p>Inadequado.</p>	<p>Acumulado de 5 anos: Acumulado de 5 anos: R\$ 389.716.561,99 (média anual R\$ 77.943.312,40)</p>
<p>Caracterização da incerteza</p>	<p>“Considerando as múltiplas variáveis da AIO, foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA), através da função “Tabela de Dados” em uma planilha padronizada no Microsoft Excel®, com intuito de verificar a elasticidade das variáveis utilizadas no cálculo da população elegível total e entender o impacto de cada uma dessas variáveis no resultado da análise no caso base. O delineamento de cada uma das análises e as variáveis utilizadas estão descritos a seguir.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000299_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO - página 22]</p>	<p>Adequado.</p>	<p>Sem comentários adicionais</p>

Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE			
Custo	Valor	% em uso	Referência
Custo da quimioterapia padrão			
Tratamento - Ano 1	R\$ 236.127,81	100%	Análise de custo utilidade
Tratamento - Ano 2	R\$ 9.522,22	100%	Análise de custo utilidade
Tratamento - Ano 3	R\$ 1.406,07	100%	Análise de custo utilidade
Tratamento - Ano 4	R\$ 352,27	100%	Análise de custo utilidade
Tratamento - Ano 5	R\$ 117,14	100%	Análise de custo utilidade
SLP/Morte/EA - Ano 1	R\$ 9.606,20	100%	Análise de custo utilidade
SLP/Morte/EA - Ano 2	R\$ 5.866,16	100%	Análise de custo utilidade
SLP/Morte/EA - Ano 3	R\$ 2.698,64	100%	Análise de custo utilidade
SLP/Morte/EA - Ano 4	R\$ 960,61	100%	Análise de custo utilidade
SLP/Morte/EA - Ano 5	R\$ 297,98	100%	Análise de custo utilidade
TOTAL - Ano 1	R\$ 245.734,01	-	-
TOTAL - Ano 2	R\$ 15.388,38	-	-
TOTAL - Ano 3	R\$ 4.104,71	-	-
TOTAL - Ano 4	R\$ 1.312,88	-	-
TOTAL - Ano 5	R\$ 415,12	-	-
Custo do EC+mFOLFOX6			
Tratamento - Ano 1	R\$ 592.913,45	100%	Análise de custo utilidade
Tratamento - Ano 2	R\$ 104.922,70	100%	Análise de custo utilidade
Tratamento - Ano 3	R\$ 27.780,64	100%	Análise de custo utilidade
Tratamento - Ano 4	R\$ 10.277,01	100%	Análise de custo utilidade
Tratamento - Ano 5	R\$ 4.711,87	100%	Análise de custo utilidade
SLP/Morte/EA - Ano 1	R\$ 9.832,65	100%	Análise de custo utilidade
SLP/Morte/EA - Ano 2	R\$ 5.813,79	100%	Análise de custo utilidade
SLP/Morte/EA - Ano 3	R\$ 3.463,30	100%	Análise de custo utilidade
SLP/Morte/EA - Ano 4	R\$ 2.201,69	100%	Análise de custo utilidade
SLP/Morte/EA - Ano 5	R\$ 1.073,77	100%	Análise de custo utilidade
TOTAL - Ano 1	R\$ 602.746,10	-	-
TOTAL - Ano 2	R\$ 110.736,49	-	-
TOTAL - Ano 3	R\$ 31.243,94	-	-
TOTAL - Ano 4	R\$ 12.478,70	-	-
TOTAL - Ano 5	R\$ 5.785,64	-	-

PARECERISTAS			
Custo	Valor	% em uso	Referência
Quimioterapia padrão*	R\$ 253.758,38	100%	CMED ²⁴ e BREAKWATER ^{7,8}
EC+mFOLFOX6	R\$ 857.015,12	100%	CMED ²⁴

*Custo da quimioterapia padrão definido pela média ponderada dos custos dos esquemas de tratamento usados em primeira linha no estudo BREAKWATER (CAPOX, FOLFOXIRI e mFOLFOX6, com ou sem bevacizumabe).

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
<ul style="list-style-type: none"> O modelo apresentado pelo PROPONENTE apresenta uma inadequação estrutural em relação a forma como os custos do modelo de sobrevida particionada são atribuídos na análise de impacto orçamentário. Os custos dos anos dois a cinco do modelo de custo-efetividade foram atribuídos respectivamente aos casos incidentes nos anos dois a cinco do horizonte temporal da AIO. Tal abordagem subestima os custos do segundo ao quinto anos, uma vez que a custo-efetividade 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 1 do modelo de custo-efetividade. Esta inadequação está subestimando de maneira importante o impacto orçamentário apresentado pelo PROPONENTE. Os PARECERISTAS optaram por calcular os custos seguindo os esquemas de tratamento indicados nos braços EC+mFOLFOX6 e comparador do estudo BREAKWATER. A posologia adotada foi aquela indicada no estudo e foi realizada conferência com as bulas. Para o preço de aquisição dos medicamentos foi adotado o preço (PF 18%) indicado na tabela da CMED de novembro de 2025. O preço dos medicamentos com mais de um fabricante foi calculado pela média simples de todos os preços. Havendo mais de uma apresentação disponível, foi considerado o esquema com a apresentação que resulta no menor custo, conforme a posologia.

Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE			
Período	Cenário de Referência	Período	Cenário alternativo
2026	R\$ 53.057.715,05	2026	R\$ 76.183.019,71
2027	R\$ 3.437.736,90	2027	R\$ 11.957.975,19
2028	R\$ 933.490,63	2028	R\$ 4.019.481,96
2029	R\$ 303.683,66	2029	R\$ 1.853.350,92
2030	R\$ 99.032,73	2030	R\$ 995.876,17
Total	R\$ 57.831.658,97	Total	R\$ 95.009.703,95
Média anual	R\$ 11.566.331,79	Média anual	R\$ 19.001.940,79
PARECERISTAS			
Período	Cenário de Referência	Período	Cenário alternativo
2026	R\$ 54.240.302,45	2026	R\$ 105.818.229,83
2027	R\$ 54.427.473,13	2027	R\$ 119.122.361,67
2028	R\$ 54.601.595,78	2028	R\$ 132.483.825,83
2029	R\$ 54.761.927,76	2029	R\$ 145.891.338,18
2030	R\$ 54.911.366,95	2030	R\$ 159.343.472,56
Total	R\$ 272.942.666,07	Total	R\$ 662.659.228,06
Média anual	R\$ 54.588.533,21	Média anual	R\$ 132.531.845,61

Comentários sobre o impacto orçamentário total
<ul style="list-style-type: none"> Os custos considerados pelo PROPONENTE para o cálculo da AIO estão subestimados do segundo ao quinto anos. Os PARECERISTAS realizaram o cálculo do custo de tratamento com base nos preços da tabela da CMED considerando PF 18%. Foi estimada uma adoção inicial de 40%, com crescimento escalonado até 80%. Foi considerada a falta de outras opções terapêuticas específicas na primeira linha de tratamento.

Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE	
Período	Cenário com encorafenibe
2026	R\$ 23.125.304,66
2027	R\$ 8.520.238,29
2028	R\$ 3.085.991,33
2029	R\$ 1.549.667,26
2030	R\$ 896.843,44
Total	R\$ 37.178.044,98
Média anual	R\$ 7.435.609,00
PARECERISTAS	
Período	Cenário projetado 1
2026	R\$ 51.577.927,38
2027	R\$ 64.694.888,53
2028	R\$ 77.882.230,05
2029	R\$ 91.129.410,42
2030	R\$ 104.432.105,61
Total	R\$ 389.716.561,99
Média anual	R\$ 77.943.312,40

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
As principais divergências entre as análises do PROPONENTE e dos PARECERISTAS referem-se às estimativas do custo de tratamento e do market-share.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	A análise efetuada pelo PROPONENTE estimou, para cinco anos, impacto orçamentário incremental de R\$ 37.178.044,98 (média anual R\$ 7.435.609,00) em comparação ao cenário atual.	A reanálise efetuada neste relatório estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 389.716.561,99 (média anual de

	[Dado transferido do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000299_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO - página 25]	R\$ 77.943.312,40) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 de 40% a 80% e média de população elegível de 215 participantes no período de cinco anos.
Limitações	<p>“Há, contudo, limitações que devem ser consideradas, inerentes a exercícios de AIO em oncologia. Embora a incidência da doença seja ancorada em fontes oficiais, existe heterogeneidade regional e temporal na testagem molecular, e a elegibilidade para o tratamento depende da identificação da mutação BRAF V600E, o que pode subestimar elegíveis em sistemas com expansão rápida do acesso a painéis moleculares, ou superestimar elegíveis em cenários de restrição ao acesso desses painéis. Adicionalmente, há a ausência de dados nacionais de prevalência e incidência da mutação BRAF V600E nos pacientes com CCR e o percentual de pacientes do estágio metastático da doença. Apesar desses dados terem sido obtidos de forma estruturada da literatura, os estudos incluídos apresentam características metodológicas diferentes, com perspectivas de análise também variáveis; as análises de sensibilidade foram conduzidas justamente para dimensionar a influência dessas variáveis nos resultados apresentados para o caso base e contribuir para a tomada de decisão. Finalmente, o uso de market shares</p>	Sem comentários adicionais.

	<p>empíricos também é uma limitação da análise (ainda que esta seja uma limitação da grande maioria das AIO utilizadas no Brasil para a tomada de decisão em saúde), mas a utilização de um percentual de uso de 30% já no primeiro ano da incorporação chegando a 70% no quinto ano do modelo parece ser adequada.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000299_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO - página 28]</p>	
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 37. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas.	Adequado.

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
CDA-AMC, Canadá Canada's Drug Agency CDA-AMC	<p>O CAD-AMC está em processo de avaliação da incorporação do encorafenibe para tratamento, em primeira linha, do CCRm com mutação BRAF V600E, mas sem previsão e conclusão do processo. Em 29 de agosto de 2025, a Agência abriu uma audiência pública para a participação dos pacientes (63).</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 49]</p>	<p>Acesso em: 28/10/2025</p> <p>Status: em avaliação</p> <p>A avaliação está em andamento para o uso do encorafenibe, associado a cetuximabe e quimioterapia, para o tratamento de câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E em primeira linha.</p> <p>[Encorafenibe CDA]</p>
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	<p>Não apresentado</p>	<p>Acesso em: 28/10/2025</p> <p>Status: o medicamento foi mencionado no monitoramento do horizonte tecnológico realizado durante a avaliação dos medicamentos bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. Apesar disso, não foi localizada avaliação formal do encorafenibe para a população de interesse.</p> <p>[Conitec Bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe]</p>
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	<p>As agências NICE, SMC e PBS publicaram avaliações de encorafenibe apenas para a população de segunda linha (que já recebeu tratamento sistêmico prévio) (64–66).</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 49]</p>	<p>Acesso em: 28/10/2025</p> <p>Status: não avaliado</p>

PBAC, Austrália https://pbac.pbs.gov.au/	<p>As agências NICE, SMC e PBS publicaram avaliações de encorafenibe apenas para a população de segunda linha (que já recebeu tratamento sistêmico prévio) (64–66).</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 49]</p>	<p>Acesso em: 28/10/2025 Status: site não disponível</p>
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	<p>As agências NICE, SMC e PBS publicaram avaliações de encorafenibe apenas para a população de segunda linha (que já recebeu tratamento sistêmico prévio) (64–66).</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 49]</p>	<p>Acesso em: 28/10/2025 Status: não avaliado</p>
HAS, França Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)	<p>Não apresentado</p>	<p>Acesso em: 28/10/2025 Status: não avaliado</p>
PHARMAC, Nova Zelândia https://www.pharmac.govt.nz/	<p>Não foram localizadas avaliações de encorafenibe na página da PHARMAC.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000299_PTC - Revisão Sistemática, página 49]</p>	<p>Acesso em: 28/10/2025 Status: durante a avaliação dos medicamentos cetuximabe, bendamustine e pemetrexede, foi pontuado que há conhecimento dos estudos de encorafenibe para o tratamento de câncer colorretal metastático, sem mencionar a linha de tratamento, mas que o medicamento não tem registro no país.</p> <p>[PHARMAC Cetuximabe, bendamustine e pemetrexede]</p>

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; MSAC: Medical Services Advisory Committee; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé)

10.2 Considerações sobre a implementação

Não há.

10.3. Conclusões

Há evidências oriundas de um ECR (BREAKWATER)⁷⁻¹⁹ que comparou a associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6) com tratamento padrão em pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E (mCCR BRAF V600E). A certeza da evidência variou de moderada a muito baixa:

- O tratamento com EC+mFOLFOX6 provavelmente reduz o risco de morte comparado ao tratamento padrão (HR 0,49; IC95% 0,38 a 0,63). A certeza da evidência foi classificada como moderada.
- O tratamento com EC+mFOLFOX6 provavelmente reduz o risco de progressão da doença comparado ao tratamento padrão (HR 0,53; IC95% 0,41 a 0,68). A certeza da evidência foi classificada como moderada.
- É incerto o efeito do tratamento com EC+mFOLFOX6 na taxa de resposta completa, comparado ao tratamento padrão (RR 1,42; IC95% 0,58 a 3,47). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa.
- O tratamento com EC+mFOLFOX6 pode não ter efeito na 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.
- O tratamento com EC+mFOLFOX6 pode aumentar 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.

A qualidade de vida não foi relatada nas referências localizadas.

A análise de custo-utilidade apresentada pelo PROPONENTE comparou a associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (EC+mFOLFOX6) com tratamento padrão em pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E (mCCR BRAF V600E). No modelo de sobrevida particionada, com horizonte de 30 anos e perspectiva da saúde suplementar, o tratamento com EC+mFOLFOX6 mostrou ganho incremental de 1,60 AVG e 1,31 AVAQ, com custo adicional de R\$ 494.444,33, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 308.119,69 por AVG e R\$ 377.759,51 por AVAC.

Há limitações que reduzem a robustez 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. Foram considerados apenas os preços dos medicamentos referência, apesar das quimioterapias possuírem múltiplos fabricantes com preço registrado na CMED. Além disso, foi aplicada intensidade relativa da dose, o que pode subestimar os custos. O custo trata-se de um

parâmetro relevante pois compõe o numerador do ICER, de forma que qualquer redução do custo irá reduzir o ICER. Além disso, os dados são provenientes da análise interina de Kopetz et. al., 2025⁸ e podem não refletir os dados do seguimento mais longo, o qual não relatou dados de intensidade relativa da dose. Finalmente, não foi incluída a redução de neutrófilos nos eventos adversos mais frequentes.

Em relação ao impacto orçamentário, a reanálise efetuada neste relatório estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 389.716.561,99 (média anual de R\$ 77.943.312,40) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do encorafenibe associado a cetuximabe e mFOLFOX6 de 40% a 80% e média de população elegível de 215 participantes no período de cinco anos.

11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Disponível em: www.cochrane.org/handbook.
6. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
7. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, Desai J, Ciardiello F, Yaeger R, Maughan TS, Morris VK, Wu C, Usari T, Laliberte R, Dychter SS, Zhang X, Tabernero J, Kopetz S; BREAKWATER Trial Investigators. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in *BRAF*-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2025;392(24):2425-2437. doi: 10.1056/NEJMoa2501912. Epub 2025 May 30.

8. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, Desai J, Ciardiello F, Yaeger R, Maughan TS, Beyzarov E, Zhang X, Ferrier G, Zhang X, Tabernero J. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2025;31(3):901-908. doi: 10.1038/s41591-024-03443-3. Epub 2025 Jan 25.
9. NCT04607421. A Study of Encorafenib Plus Cetuximab With or Without Chemotherapy in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04607421>
10. EudraCT 2020-001288-99. A study of patients with colorectal cancer that have a genetic abnormality in the BRAF gene taking encorafenib plus cetuximab with or without chemotherapy versus standard of care therapy. 2020. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001288-99>
11. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Ciardiello F, Desai J, Kim TW, Maughan T, Van Cutsem E, Wasan HS, Yoshino T, Edwards ML, Golden A, Gollerkeri A, Tabernero J. BREAKWATER: Randomized phase 3 study of encorafenib (enco) + cetuximab (cet) ± chemotherapy for first-line treatment of BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(4 suppl):TPS211. doi:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.TPS211.
12. Kopetz S, Yoshino T, Kim TW, Yaeger R, Desai J, Wasan HS, Van Cutsem E, Ciardiello F, Maughan T, Eng C, Tie J, Elez E, Lonardi S, Zhang X, Chung CH, Usari T, Nicholz T, Murphy DA, Tabernero J. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + cetuximab (C) + chemotherapy for BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2023 Jan 1;41(4):119.
13. Kopetz S, Yoshino T, Kim TW, Desai J, Yaeger R, Van Cutsem E, Ciardiello F, Wasan HS, Maughan T, Zhang Y, Usari T, Chung CH, Zhang X, Tabernero J. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib + cetuximab (EC) ± chemotherapy for first-line treatment of BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(4 suppl):134. doi:10.1200/JCO.2022.40.4-suppl.134.
14. Kopetz S, Yoshino T, Kim TW, Wasan HS, Van Cutsem E, Ciardiello F, Maughan TS, Eng C, Yaeger R, Desai J, Zhang X, Usari T, Mori A, Tabernero J. BREAKWATER: an open-label, multicenter, randomized, phase 3 study, with a safety leadin (SLI), of first-line (1L) encorafenib (E) + cetuximab (C) 6 chemotherapy (CT) vs standard-of-care (SOC) CT for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2023;41(16):PS3627
15. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Cutsem EV, Eng C, Kim TW, Wasan HS, Desai J, Ciardiello F, Yaeger R, Maughan TS, Morris VK, Wu C, Usari T, Laliberte RJ, Dychter SS, Zhang X, Tabernero

- J, Kopetz S. First-line encorafenib + cetuximab + mFOLFOX6 in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (BREAKWATER): progression-free survival and updated overall survival analyses. *J Clin Oncol.* 2025;43(17):LBA3500
16. Tabernero J, Yoshino T, Kim TW, Yaeger R, Desai J, Wasan HS, Van Cutsem E, Ciardiello F, Maughan T, Eng C, Tie J, Fernandez MEE, Lonardi S, Zhang X, Chavira R, Usari T, Hahn E, Kopetz S. LBA26 BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + cetuximab (C) + chemotherapy for BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl 0):S1392–S1393.
17. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, Desai J, Ciardiello F, Yaeger R, Maughan TS, Beyzarov E, Zhang X, Ferrier G, Zhang X, Tabernero J. BREAKWATER: analysis of first-line encorafenib + cetuximab + chemotherapy in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2025;43(4). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.16
18. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, Desai J, Ciardiello F, Yaeger R, Maughan TS, Beyzarov E, Zhang X, Ferrier G, Zhang X, Tabernero J. The potential benefit of encorafenib plus cetuximab with chemotherapy compared with standard of care in people with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer in the BREAKWATER study: a plain language summary. *Future Oncol.* 2025;21(13):1541-1552. doi: 10.1080/14796694.2025.2491290. Epub 2025 May 20.
19. Junker, A. BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Use encorafenib as a first-line treatment. Encorafenib schon in der Erstlinientherapie einsetzen. 2025;43(5):210-211.
20. Fakih M, Prager GW, Tabernero J, Amellal N, Calleja E, Taieb J. Clinically meaningful outcomes in refractory metastatic colorectal cancer: a decade of defining and raising the bar. *ESMO Open.* 2024 Nov;9(11):103931. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103931. Epub 2024 Oct 11.

Estudos da análise econômica

21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação por sexo e idade: 2010–2060. Rio de Janeiro: IBGE; 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br>
22. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS Tabnet [Internet]. 2025 Disponível em: <http://www.ans.gov.br/anstabnet>.

23. Ministério da Saúde (Brasil), Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. 2023;1–162. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
24. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Tabela de Preço Máximo ao Consumidor (PMC). Brasília (DF): CMED; 2025 Nov 7. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/pdf_conformidade_site_20251107_144451873.pdf/@download/file