

AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

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

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6 submetido pela Pfizer Brasil Ltda para apreciação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Elaborado e revisado por: Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

São Paulo

Outubro de 2025

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE ABREVIATURAS	6
LISTA DE QUADROS.....	7
LISTA DE FIGURAS	8
1. Avaliação econômica.....	9
1.1. Apresentação e objetivo	9
1.2. Métodos	10
1.2.1 População-alvo	10
1.2.2 Perspectiva da análise	10
1.2.3 Intervenção.....	11
1.2.4 Comparador	11
1.2.5 Horizonte temporal	12
1.2.6 Desfechos considerados - medidas de efetividade	12
1.2.7 Taxa de desconto	12
1.2.8 Estrutura do modelo.....	12
1.3. Fonte de dados e parâmetros de efetividade	14
1.3.1 Parâmetros de efetividade	14
1.3.2 SLP.....	15
1.3.3 SG.....	14
1.3.4 Desfechos baseados em preferências (utilidades)	16
1.3.5 Duração dos tratamentos	17
1.3.6 Risco de eventos adversos.....	18
1.3.7 Frequência de uso dos medicamentos na primeira linha (grupo quimioterapia)	18
1.3.8 Frequência de uso dos medicamentos pós progressão da doença.....	19
1.4. Estimativa de custos e utilização de recursos	19
1.4.1 Custos da primeira linha de tratamento	19
1.4.2 Custos da segunda linha de tratamento.....	20
1.4.3 Custos de administração dos medicamentos	21
1.4.4 Custos de acompanhamento	21
1.5. Pressupostos do modelo	24
1.6. Análises de sensibilidade.....	24
1.6.1 DSA	25
1.6.2 PSA.....	25
2 Resultados e discussão da avaliação econômica	26

2.1	Caso base.....	26
2.2	DSA..	26
2.3	PSA.....	27
2.4	Discussão	28
3	REFERÊNCIAS.....	30
	Anexo 1 – Curvas paramétricas	33
	ANEXO 2. Macrocusteio.....	37
	ANEXO 3. Preços unitários dos medicamentos	42
	ANEXO 4. Doses por esquema quimioterápico.....	43

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: Por meio de Parecer Técnico-Científico (PTC), foram sistematizadas e discutidas as evidências clínicas do uso associado do encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, do câncer colorretal metastático (CCRm) com a mutação BRAF V600E. Em resumo, a associação proporcionou ganhos significantes em termos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), além de trazer benefícios na taxa de resposta objetiva (TRO). As evidências são provenientes do ensaio clínico randomizado, multicêntrico e de fase III (denominado BREAKWATER), com baixo risco de viés para os desfechos de eficácia e com grau de certeza alto para os desfechos mais relevantes. O objetivo do presente documento é apresentar os métodos e resultados da avaliação econômica referente à incorporação, pelos planos de saúde regulado pela ANS, do encorafenibe para uso associado com cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, do CCRm com mutação BRAF V600E. Cabe destacar que o cetuximabe e o esquema mFOLFOX6 já estão incluídos no rol de procedimentos da ANS, assim como o teste genético para a identificação da mutação BRAF V600E.

Intervenção: Encorafenibe (na dose de 300 mg ao dia) associado ao cetuximabe (dose inicial de 400 mg/m² de superfície corporal, e de 250 mg/m² semanalmente nas doses subsequentes) e à quimioterapia (mFOLFOX6).

Comparador: Quimioterapia padrão, com ou sem a adição de bevacizumabe.

Pergunta: Quais os custos e as consequências do uso do encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E em comparação com a quimioterapia padrão e na perspectiva do sistema suplementar de saúde?

Avaliação econômica: Foi construída uma avaliação do tipo custo-utilidade, com modelagem de sobrevida particionada, no horizonte temporal de 30 anos, na perspectiva da ANS, em ciclos de 28 dias, sendo que os pacientes com CCRm e com mutação BRAF V600E da coorte hipotética podem transitar entre três estados de saúde: sobrevida livre de progressão, progressão e morte. A transição entre estes três estados ocorre a partir das curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). As curvas de sobrevida foram derivadas de extrapolações paramétricas com dados individuais do ensaio clínico randomizado BREAKWATER, sendo que pressupostos específicos foram adotados para ajustes de tempo de tratamento, progressão de doença e morte. As medidas de efetividade incluíram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), com aplicação de taxa de desconto de 5% ao ano para custos e desfechos em saúde. Os custos diretos médicos relacionados aos tratamentos e monitoramento dos pacientes foram estimados com base na tabela CBHPM, painel D-TISS e literatura e expressos em reais (R\$) de 2025. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar a robustez dos resultados em relação ao caso

base. Assim, o tratamento em primeira linha dos pacientes adultos com CCRm e mutação BRAF V600E com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 proporcionou ganhos em efetividade em relação à quimioterapia padrão, sendo 1,31 QALY e 1,60 AVG. Considerando-se os custos incrementais estimados (R\$ 494.444,33) tem-se uma RCUI/QALY de R\$ 377.759,51 e RCEI/AVG de R\$ 308.119,69. Na DSA, as variáveis mais relevantes foram o custo de tratamento do câncer, com uma variação da RCUI/QALY de, aproximadamente, R\$ 267 mil a R\$ 488 mil e taxa de desconto com uma variação da RCUI/QALY de, aproximadamente, R\$ 302 mil a R\$ 450 mil. Os demais parâmetros com mais impacto na RCEI/QALY estão relacionadas aos custos de tratamentos com quimioterapia e utilidades (com e sem progressão da doença), mas com variações ainda menores na RCUI, em relação ao caso base. Na PSA, 100% dos resultados ficaram no quadrante I (maior custo e maior efetividade incremental), sendo que a RCEI por QALY média das simulações foi de R\$ 383,8 mil, ou seja, nenhuma variável incerta do modelo influenciou os resultados do caso base.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIC	Critério de informação de akaike (<i>akaike information criteria</i>)
AVG	Anos de vida ganhos
BIC	Critério de informação bayesiano (<i>bayesian information criteria</i>)
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DSA	Análise de sensibilidade determinística
ECR	Ensaio clínico randomizado
PSA	Análise de sensibilidade probabilística
PTC	Parecer Técnico Científico
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TRO	Taxa de resposta objetiva

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Características da avaliação de custo-utilidade do encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 para o tratamento, em primeira linha, do câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E	10
Quadro 2.	Esquemas de quimioterapia adotadas no grupo controle da avaliação econômica.	11
Quadro 3.	Comparação das curvas paramétricas pelos critérios de AIC e BIC para SLP adotadas na avaliação econômica.	15
Quadro 4.	Comparação das curvas paramétricas pelos critérios de AIC e BIC para SG adotadas na avaliação econômica.	14
Quadro 5.	Utilidades aplicadas no modelo de custo-utilidade do encorafenibe em combinação ao cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento do CCRm e mutação BRAF V600E.	16
Quadro 6.	Comparação das curvas paramétricas pelos critérios de AIC e BIC para o tempo até descontinuação do tratamento.....	17
Quadro 7.	Incidência de eventos adversos de grau 3 ou superior a 5% incluídos no modelo de custo-utilidade.....	18
Quadro 8.	Distribuição do uso de esquemas terapêuticos em primeira linha, para o grupo quimioterapia padrão, adotados na avaliação econômica.	18
Quadro 9.	Distribuição do uso de esquemas terapêuticos após progressão da doença adotada na avaliação econômica.	19
Quadro 10.	Custo dos esquemas terapêuticos utilizados na avaliação econômica.....	20
Quadro 11.	Custo dos esquemas terapêuticos utilizados no modelo de custo-utilidade.....	21
Quadro 12.	Custos de acompanhamento pré-progressão, por ciclo do modelo de custo-utilidade...	22
Quadro 13.	Custos de acompanhamento pós-progressão, por ciclo do modelo de custo-utilidade. .	22
Quadro 14.	Custos de manejo dos eventos adversos considerados no modelo de custo-utilidade. ..	23
Quadro 15.	Custo de fim de vida considerados no modelo de custo-utilidade.	24
Quadro 16.	Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade da avaliação econômica.	25
Quadro 17.	Resultados da razão de custo-efetividade e custo-utilidade incremental do uso de encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento de pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E.	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do modelo de sobrevida particionada empregada na avaliação econômica do tratamento, em primeira linha do CCRm e com mutação BRAF V600E com encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão.	13
Figura 2. Curva de sobrevida livre de progressão com as curvas paramétricas log-logística e log-normal, e curva <i>Kaplan-Meier</i> obtida de dados do ECR BREAKWATER (3).	16
Figura 3. Curva de sobrevida global com as curva paramétricas log-normal e Weibull, e curva <i>Kaplan-Meier</i> obtida de dados do ECR BREAKWATER (3).	15
Figura 4. Curva de tempo até descontinuação do tratamento (TTD - <i>time-to-treatment discontinuation</i>) com as curvas paramétricas log-logísticas	17
Figura 5. Gráfico de tornado da DSA (em R\$ por QALY) para a comparação do encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento, em primeira linha, do CCRm e mutação BRAF V600E.	27
Figura 6. Gráfico de dispersão da PSA no plano de custo-efetividade incremental para a comparação entre encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento, em primeira linha, do CCRm e mutação BRAF V600E.	27

1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1. Apresentação e objetivo

Conforme discutido no Parecer Técnico-Científico (PTC), a presença da mutação BRAF V600E piora, de forma expressiva, o prognóstico dos pacientes com CCR metastático (CCRm), aumentando a chance de óbito precoce, cursando com alta probabilidade de falha dos tratamentos atualmente de cobertura obrigatória pelos planos de saúde no contexto da saúde suplementar (1,2). A revisão sistemática (RS) que acompanha o PTC mostrou que, no cenário de tratamento de primeira linha do CCRm e mutação BRAF V600E, os resultados favorecem, estatística e clinicamente, os pacientes tratados com encorafenibe em associação ao cetuximabe e mFOLFOX6 para os desfechos de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG), dois desfechos primários definidos *a priori* no PTC.

O ensaio clínico randomizado (ECR) BREAKWATER, descrito em detalhes no PTC (3), comparou a eficácia e segurança do uso associado do encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com CCRm e mutação BRAF V600E. Em termos de eficácia, a mediana da SG foi de 30,3 meses (IC95%: 21,7-não estimável) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 15,1 meses (IC95%: 13,7-17,7) no grupo quimioterapia padrão, com um HR de 0,49 (IC95%: 0,38-0,63; $p < 0,001$) com diferença estatisticamente significativa em favor da intervenção; portanto, redução de 51% (variando de 37% a 62%) no risco de óbito com um ganho de 15,2 meses de SG. A mediana da SLP foi de 12,8 meses (IC95% 11,2-15,9) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 7,1 meses (IC95% 6,8-8,5) no grupo quimioterapia padrão, com um HR 0,53 (IC95% 0,41-0,68; $p < 0,001$) com diferença estatisticamente significativa em favor da intervenção; portanto, redução de 47% (variando de 32% a 59%) do risco de progressão da doença, sendo que os pacientes tratados com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 têm 5,7 meses a mais no tempo até a progressão da doença vs. quimioterapia padrão.

Assim, a partir dos dados do BREAKWATER (3), foi desenvolvida uma avaliação econômica do tipo análise de custo-utilidade (ACU) empregando-se um modelo de sobrevida particionada, para avaliar os custos e as consequências do uso associado de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com CCRm e mutação BRAF V600E. O modelo foi desenvolvido seguindo as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (4) e da *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Task Force Report* da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (5). Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, o Quadro 1 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo econômico, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste capítulo.

Quadro 1. Características da avaliação de custo-utilidade do encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 para o tratamento, em primeira linha, do câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E

População-alvo	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática
Perspectiva da análise	Sistema de Saúde Suplementar (ANS)
Intervenção	Encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6
Comparadores	Quimioterapia padrão com ou sem adição de bevacizumabe
Horizonte temporal	Toda a vida (30 anos)
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos (AVG) Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos em saúde
Estimativa dos custos	Macrocusteio (<i>top-down</i>) Médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão e morte)
Moeda	Reais (R\$/BRL)
Tipo de modelo	Análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade
Tipo de modelagem	Modelo de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
Premissas do modelo	Todos os pressupostos do modelo estão descritos de forma detalhada na subseção 1.5

1.2. Métodos

1.2.1 População-alvo

A população avaliada é composta de pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E 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.

1.2.2 Perspectiva da análise

A perspectiva do modelo foi a do sistema de saúde suplementar, visto que a ANS é a agência responsável por regular a cobertura obrigatória dos procedimentos e eventos em saúde pelos planos de saúde.

1.2.3 Intervenção

Em conformidade com a abordagem utilizada no PTC, 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), conforme detalhado adiante. Assim, as doses consideradas foram as seguintes, em ciclos de 28 dias:

- a) Encorafenibe 300mg (4 x 75mg) por via oral, diariamente.
- b) Cetuximabe 500mg/m² em infusão intravenosa de 120 minutos, a cada 2 semanas.
- c) mFOLFOX6 a cada 2 semanas.
- d) Irinotecano 180mg/m² em infusão intravenosa de 90 minutos.
- e) Oxaliplatina 85mg/m² em infusão intravenosa de 120 minutos.
- f) Leucovorina 400mg/m² em infusão intravenosa de 120 minutos.
- g) 5-fluoruracila 400mg/m² em bolus, seguido de 2400mg/m² de infusão intravenosa contínua em 46-48 horas.

1.2.4 Comparador

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 as quimioterapias mostradas no Quadro 2, sendo que essas premissas foram baseadas no ECR BREAKWATER (3) e validada para a realidade brasileira com base na opinião de especialistas.

Quadro 2. Esquemas de quimioterapia adotadas no grupo controle da avaliação econômica.

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

1.2.5 Horizonte temporal

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.

1.2.6 Desfechos considerados - medidas de efetividade

Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (Real, R\$). 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). Foram estimadas a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para o uso de encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão, considerando-se tais desfechos clínicos, respectivamente.

1.2.7 Taxa de desconto

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.

1.2.8 Estrutura do modelo

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. A estrutura de sobrevida particionada foi construída com base nas curvas de SLP e SG do maior seguimento do ECR BREAKWATER (3), para a determinação da fração de pacientes em cada estado de saúde ao longo do tempo. A Figura 1 apresenta uma representação esquemática do modelo.

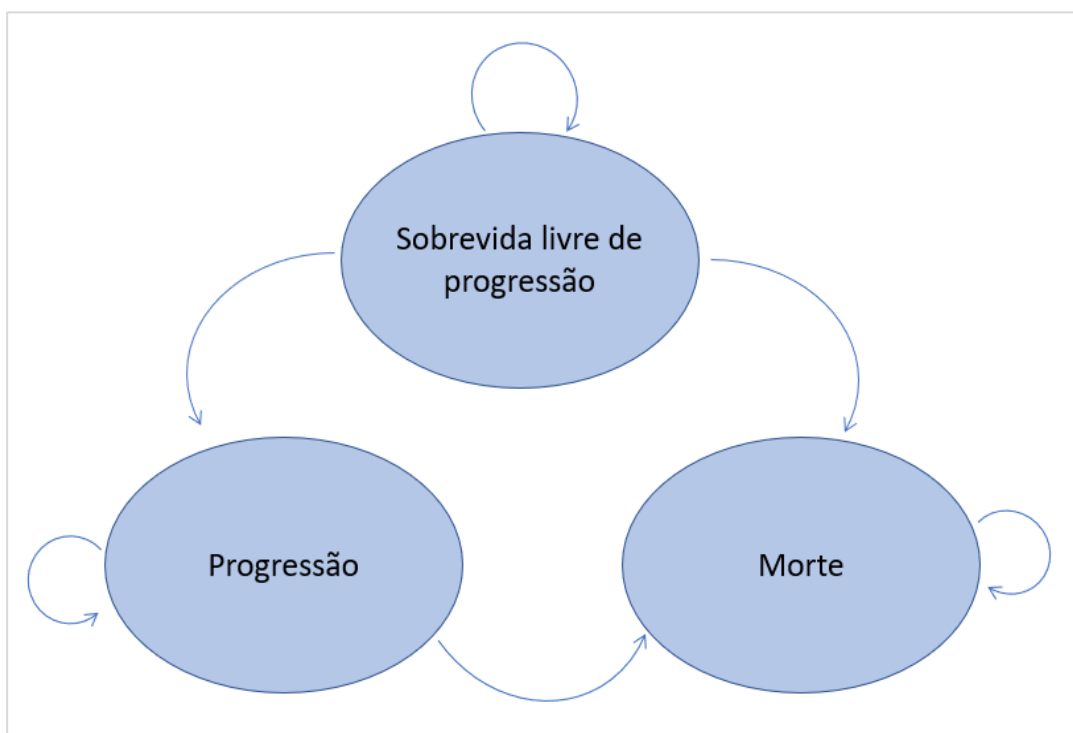


Figura 1. Representação do modelo de sobrevida particionada empregada na avaliação econômica do tratamento, em primeira linha, do CCRm com mutação BRAF V600E com encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão.

No início do modelo, os pacientes recebem um dos tratamentos em avaliação, ou seja, encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 ou quimioterapia padrão. Como é característico dessa modalidade de modelagem, a partir daí, o modelo não calcula diretamente a transição entre os estados de saúde, mas divide (particiona) a população modelada nos estados de saúde do modelo. O método postula que, em cada ponto do tempo, a proporção de pacientes na curva SLP está no estado livre de progressão, a proporção de pacientes que não está na curva de SG está em óbito e a diferença entre esses dois grupos está no estado de progressão. A transição entre os três estados de saúde, portanto, se dá a partir das curvas de SG e SLP (Equação 1).

$$SLP = PSLP(t)$$

$$Morte = 1 - PSG(t)$$

$$DPr = PSG(t) - PSLP(t)$$

Equação 1. Definição geral de um modelo de sobrevida particionado.

Sendo que $PSLP(t)$ representa a proporção de pacientes em SLP no tempo t e $PSG(t)$ a proporção de pacientes vivos no tempo t . A proporção de pacientes em DPr é extrapolada através da diferença da proporção de pacientes vivos e em SLP.

1.3. Fonte de dados e parâmetros de efetividade

1.3.1 Parâmetros de efetividade

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.

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 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.

1.3.2 SG

O Quadro 3 apresenta os valores de AIC e BIC para as curvas de SG. As curvas log-normal no caso de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e Weibull no caso da quimioterapia padrão apresentaram os valores mais baixos de AIC e BIC, e tiveram bom ajuste visual às curvas do estudo, e, portanto, foram utilizadas no caso base para SG.

Quadro 3. Comparação das curvas paramétricas pelos critérios de AIC e BIC para SG adotadas na avaliação econômica.

Distribuição	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6		Quimioterapia padrão	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	904,15	907,62	1218,58	1222,08
Weibull	889,88	896,80	1191,39	1198,37
Log-normal	885,41	892,33	1204,60	1211,58
Log-logística	886,43	893,35	1193,90	1200,89
Gompertz	898,82	905,74	1200,49	1207,47
Gamma	887,92	894,85	1191,72	1198,70
Gamma Generalizada	887,37	897,76	1193,26	1203,74

AIC: *Akaike Information Criteria*; BIC: *Bayesian information Criteria*

Em negrito mostra a curva paramétrica selecionada

A Figura 2 apresenta as curvas paramétricas selecionadas de SLP para a comparação

de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão, sobrepostas aos dados do KM do ECR BREAKWATER (3).

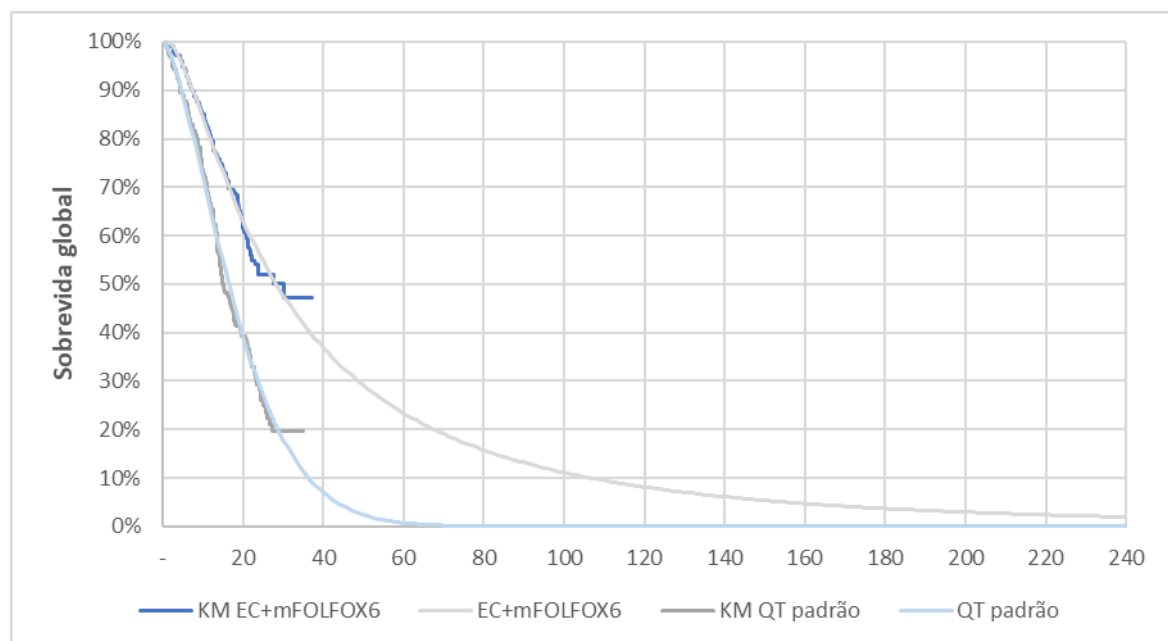


Figura 2. Curva de sobrevida global com as curva paramétricas log-normal e Weibull, e curva *Kaplan-Meier* obtida de dados do ECR BREAKWATER (3).

1.3.3 SLP

O Quadro 4 apresenta os valores de AIC e BIC para as curvas de SLP. As curvas log-logística no caso de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e log-normal no caso da QT padrão apresentaram os valores mais baixos de AIC e BIC, e tiveram bom ajuste visual às curvas do estudo, e, portanto, foram utilizadas no caso base para SLP.

Quadro 4. Comparação das curvas paramétricas pelos critérios de AIC e BIC para SLP adotadas na avaliação econômica.

Distribuição	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6		Quimioterapia padrão	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	988,31	991,78	948,62	952,11
Weibull	975,25	982,17	936,43	943,42
Log-normal	970,82	977,75	917,43	924,41
Log-logística	967,62	974,55	920,24	927,23
Gompertz	985,86	992,79	949,42	956,41
Gamma	972,23	979,16	930,53	937,51
Gamma Generalizada	971,32	981,71	918,67	929,15

AIC: Akaike Information Criteria; BIC: Bayesian information Criteria

Em negrito mostra a curva paramétrica selecionada

A Figura 3 apresenta as curvas paramétricas selecionadas de SLP para a comparação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão, sobrepostas aos dados do KM do ECR BREAKWATER (3).

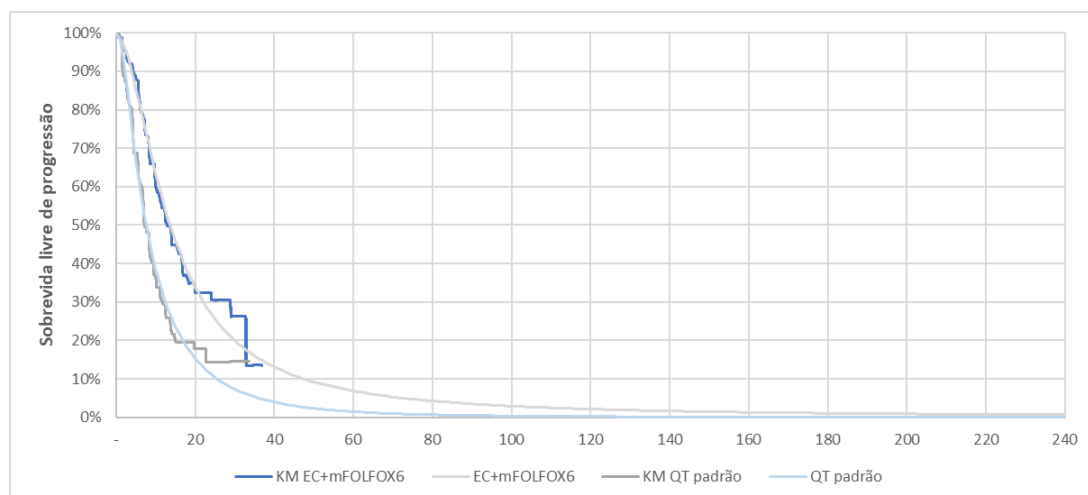


Figura 3. Curva de sobrevida livre de progressão com as curvas paramétricas log-logística e log-normal, e curva *Kaplan-Meier* obtida de dados do ECR BREAKWATER (3).

1.3.4 Desfechos baseados em preferências (utilidades)

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 e estão mostrados no Quadro 5.

Quadro 5. Utilidades aplicadas no modelo de custo-utilidade do encorafenibe em combinação ao cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento do CCRm e mutação BRAF V600E.

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

1.3.5 Duração dos tratamentos

1.3.5.1 Tratamento de primeira linha

A duração do tratamento sistêmico durante a SLP foi derivada a partir das taxas de descontinuação por todas as causas observadas no ECR BREAKWATER (3). Os dados foram extrapolados para cada braço do estudo e avaliadas as distribuições paramétricas Weibull, log-normal, log-logística, exponencial, gompertz, gama e gama generalizada, cujas distribuições foram comparadas pelos critérios AIC e BIC, conforme mostrado no Quadro 6. As curvas da distribuição log-logística apresentaram os valores mais baixos de AIC e BIC e tiveram bom ajuste visual às curvas do estudo, e, portanto, foram utilizadas no caso base para o tempo até descontinuação do tratamento. Todas as curvas parametrizadas estão mostradas no Anexo 1.

Quadro 6. Comparação das curvas paramétricas pelos critérios de AIC e BIC para o tempo até descontinuação do tratamento.

Distribuição	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6		Quimioterapia padrão	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	1284,56	1288,01	1293,94	1297,372
Weibull	1280,17	1287,06	1284,78	1291,644
Log-normal	1272,47	1279,36	1278,79	1285,655
Log-logística	1268,56	1275,45	1274,91	1281,776
Gompertz	1286,36	1293,26	1295,44	1302,311
Gamma	1273,06	1283,40	1276,08	1286,385
Gamma Generalizada	1277,31	1284,20	1279,89	1286,759

AIC: Akaike Information Criteria; BIC: Bayesian information Criteria

Em negrito mostra a curva paramétrica selecionada

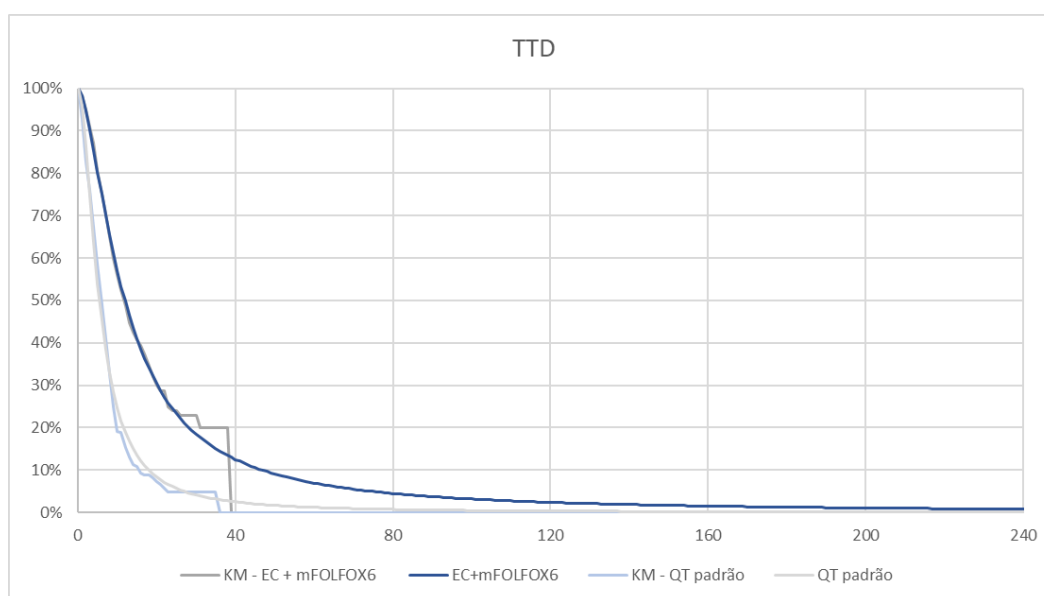


Figura 4. Curva de tempo até descontinuação do tratamento (TTD - *time-to-treatment discontinuation*) com as curvas paramétricas log-logísticas

1.3.5.2 Tratamento pós progressão

A duração do tratamento sistêmico após a progressão foi extrapolada a partir da mediana do tempo até a segunda progressão observada no ECR BREAKWATER (3), considerando-se 20,7 meses no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, e 12,7 meses no grupo quimioterapia padrão.

1.3.6 Risco de eventos adversos

Foram computados os eventos adversos (EAs) graus 3 ou maior e com frequência superior a 5% em pelo menos um dos tratamentos; dessa forma, selecionou-se os EAs de maior relevância clínica e econômica, conforme validação por especialistas consultados. As taxas de incidência dos EAs foi obtida do ECR BREAKWATER (3) e estão mostradas no Quadro 7.

Quadro 7. Incidência de eventos adversos de grau 3 ou superior a 5% incluídos no modelo de custo-utilidade.

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

1.3.7 Frequência de uso dos medicamentos na primeira linha (grupo quimioterapia)

Na primeira linha de tratamento, todos os pacientes do grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 recebem apenas este esquema terapêutico. Por outro lado, os pacientes do grupo quimioterapia padrão foram tratados com esquemas quimioterápicos descritos no ECR BREAKWATER (3), com validação por especialistas, conforme mostrado no Quadro 8.

Quadro 8. Distribuição do uso de esquemas terapêuticos em primeira linha, para o grupo quimioterapia padrão, adotados na avaliação econômica.

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

1.3.8 Frequência de uso dos medicamentos pós progressão da doença

Após progressão, os pacientes dos dois grupos podem receber tratamentos de segunda linha em diante, novamente, foi considerada a proporção observada no ECR BREAKWATER (3), com validação por especialistas locais (Quadro 9).

Quadro 9. Distribuição do uso de esquemas terapêuticos após progressão da doença adotada na avaliação econômica.

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

1.4. Estimativa de custos e utilização de recursos

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*) e estão mostrados em detalhes no Anexo 2.

1.4.1 Custos da primeira linha de tratamento

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. Os preços individuais dos fármacos individuais são descritos no Anexo 3.

A 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) e se encontra detalhada no Anexo 4. Os custos resultantes para cada esquema terapêutico, incluindo custos relacionados à administração, são descritos no Quadro 10.

Quadro 10. Custo dos esquemas terapêuticos utilizados na avaliação econômica.

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

1.4.2 Custos da segunda linha de tratamento

Os custos de tratamento em segunda linha do CCRm e mutação BRAF V600E, ou seja, os custos do estado de saúde “progressão da doença”, foram calculados considerando-se a frequência de uso de cada um dos medicamentos que compõem esta linha de tratamento (ver seção 1.3.8). 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. Os preços individuais dos fármacos individuais são descritos no Anexo 3.

A 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) e se encontra detalhada no Anexo 4. Os custos resultantes para cada esquema terapêutico, incluindo custos relacionados à administração, são descritos no Quadro 11.

Quadro 11. Custo dos esquemas terapêuticos utilizados no modelo de custo-utilidade.

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

1.4.3 Custos de administração dos medicamentos

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.

Quadro 1. Custos de administração de medicamentos injetáveis.

Procedimento	Valor médio	D-TISS
Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 horas - planejamento e 1º dia de tratamento	R\$ 229,76	20104278
Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 horas - por dia subsequente de tratamento (até o início do próximo ciclo)	R\$ 63,10	20104286

1.4.4 Custos de acompanhamento

1.4.4.1 Pré-progressão

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. Assim, o Quadro 12 sintetiza esses custos, sendo que os detalhes dos cálculos, contendo a frequência de uso, estão mostrados no Anexo 3.

Quadro 12. Custos de acompanhamento pré-progressão, por ciclo do modelo de custo-utilidade.

Item	Quantidade	Custo unitário	Custo total	D-TISS
Consulta médica (em consultório)	1	R\$ 291,44	R\$ 109,26	10101012
TC de tórax	0,33	R\$ 1.436,37	R\$ 107,01	41001079
TC de abdome total	0,33	R\$ 2.035,53	R\$ 168,76	41001095
Provas de função hepática	1	R\$ 145,79	R\$ 29,18	40312151
Ureia, dosagem	1	R\$ 11,29	R\$ 5,18	40302580
Hemograma + plaquetas	1	R\$ 24,98	R\$ 9,18	40304361
Creatinina	1	R\$ 11,29	R\$ 4,81	40301630
Custo total			R\$ 433,38	

Legenda: TC: tomografia computadorizada

1.4.4.2 Pós-progressão

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). O Quadro 13 sintetiza os custos por ciclo no estado de pós-progressão, sendo que os detalhes dos cálculos estão mostrados no Anexo 3.

Quadro 13. Custos de acompanhamento pós-progressão, por ciclo do modelo de custo-utilidade.

Item	Custo total
Custo diária enfermaria	R\$ 367,20
Tratamento clínico de suboclusão intestinal	R\$ 3,22
Enfermaria 4 dias - transfusão de hemácias	R\$ 70,68
Enfermaria - Controle dor	R\$ 244,80
UTI - Nefrostomia por insuficiência renal por recidivas locais	R\$ 16,73
UTI - Ileostomia	R\$ 40,87
Tratamento clínico com necessidade de lavagem intestinal	R\$ 0,81
Visitas	R\$ 125,66
Exames	R\$ 129,51
Custo total	R\$ 981,25

1.4.4.3 Custos para manejo dos EA

Os custos para o manejo dos EAs foram estimados por macrocusteio, conforme

detalhado no Anexo 3 e resumido no Quadro 14. O custo total do manejo de cada evento de graus 3 ou superior foi multiplicado pelo percentual estimado para cada um dos eventos, para cada uma das tecnologias em avaliação (EC + mFOLFOX6 e QT padrão). O custo global dos EAs é aplicado no primeiro ciclo do modelo. Foram considerados somente os EAs com pelo menos 5% de incidência em um dos grupos.

Os custos do manejo de cada evento adverso inserido no modelo foram calculados a partir dos recursos utilizados (procedimentos clínicos, exames, hospitalização, medicações e materiais), definidos por um especialista na área. Os valores de exames e procedimentos clínicos foram calculados levando-se em consideração os dados disponíveis no 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) ou a Tabela CBHPM, do ano de 2018, com valor do porte reajustado em 2024 (12,13). Os custos relacionados aos medicamentos foram calculados a partir dos Preços Fábricas 18% publicados pela CMED em setembro de 2025 (9).

Quadro 14. Custos de manejo dos eventos adversos considerados no modelo de custo-utilidade.

Item	Custo total	Frequência	
		Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	Quimioterapia padrão
Anemia	R\$ 729,67	15,1%	3,9%
Neutropenia	R\$ 5.785,01	15,1%	10,0%
Neuropatia periférica	R\$ 1.353,24	7,8%	3,5%
Astenia	R\$ 109,26	5,2%	1,3%
Aumento de lipase	R\$ 274,47	17,2%	6,1%
Custo total		R\$ 1.142,16	R\$ 672,48

1.4.4.4 Custos de fim de vida

O custo de fim de vida foi calculado no valor total de R\$ 11.994,72, conforme descrito no Quadro 15 e detalhado no Anexo 3. Os custos foram estimados 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). Para tais custos, foram considerados os dados disponíveis no 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) ou a Tabela CBHPM, do ano de 2018, com valor do porte reajustado em 2024 (12,13).

Quadro 15. Custo de fim de vida considerados no modelo de custo-utilidade.

Item	Custo total
UTI - suporte clínico no final da vida	R\$ 5.939,26
Internação em enfermaria - suporte clínico final da vida	R\$ 1.714,35
Custo total	R\$ 11.994,72

1.5. Pressupostos do modelo

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis de custo e efetividade, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos:

- 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.
- 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-TISS¹ e considerando-se a média dos custos no período de janeiro a dezembro de 2024.

1.6. Análises de sensibilidade

Considerando a amplitude de valores, seus limites inferiores e superiores e suas respectivas distribuições de probabilidade mostradas no Quadro 16 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. Todas as análises foram conduzidas com uso do *software* Microsoft Excel® e a linguagem VBA (macro) em uma planilha padronizada.

¹ Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoizGVjMDI2NjItNTUzMS00OWJkLTgwNmMtOTJmNTVlYzYwMTg0liwidCI6IjlkYmE0ODBiLTNmYTctNDJmNC1iYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiU9>. Acesso em: 16 de setembro de 2025.

1.6.1 DSA

As mesmas variáveis incluídas na PSA (descrita abaixo) foram, também, consideradas na DSA utilizando-se os intervalos de confiança mínimos e máximos, quando disponíveis, ou variação arbitrária de $\pm 20\%$ para valores de entrada. Para a escolha do percentual de 20% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas para os parâmetros incluídos na análise Quadro 16. Esses resultados foram apresentados na forma de gráfico de tornado acompanhados de análise descritiva das comparações realizadas.

1.6.2 PSA

O modelo também estimou a incerteza quanto aos resultados da custo-utilidade através de análise de sensibilidade probabilística (PSA) pelo Método de Monte Carlo. Na PSA, todos os parâmetros do modelo variam randomicamente dentro de suas distribuições estatísticas. Para tanto, foi assumida uma variação padrão de 20% para avaliar a incerteza no modelo e a robustez dos resultados. Distribuição gama e beta foram assumidas para custos dos eventos e utilidades, respectivamente. Foram calculadas 1.000 iterações com variação aleatória dos parâmetros obedecendo às probabilidades e distribuições definidas. Os parâmetros de variação utilizados para a PSA estão apresentados no Quadro 16. Na PSA, não foi incluída a taxa de desconto como parâmetro a ser variado. Os resultados da PSA foram apresentados em gráfico de dispersão representando o plano de custo-efetividade incremental.

Quadro 16. Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade (DSA e PSA) da avaliação econômica.

Parâmetro	Cenário base	Mínimo	Máximo	Distribuição
Custos de tratamento - encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	R\$ 70.477	R\$ 56.381	R\$ 84.572	Gama
Taxa de desconto	5,0%	0,0%	10,0%	Gama
Utilidade - Progressão	0,79	0,632	0,948	Gama
Custos de Tratamento - quimioterapia	R\$ 45.159	R\$ 36.127	R\$ 54.191	Gama
Utilidade - SLP	0,84715	0,67772	1,01658	Gama
Custos pós-progressão	R\$ 986	R\$ 789	R\$ 1.184	Gama
Custo de acompanhamento - encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	R\$ 433	R\$ 347	R\$ 520	Gama
Custo de acompanhamento - quimioterapia padrão	R\$ 433	R\$ 347	R\$ 520	Gama
Custo de eventos adversos - encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	R\$ 1.147	R\$ 918	R\$ 1.376	Gama
Custo do fim da vida	R\$ 13.596	R\$ 10.877	R\$ 16.315	Beta
Custo de eventos adversos - quimioterapia padrão	R\$ 675	R\$ 540	R\$ 810	Beta

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

2.1 Caso base

A simulação produziu estimativas de custo e efetividade para as coortes de pacientes adultos diagnosticados com CCRm e mutação BRAF V600E, sendo que os resultados principais para a análise do caso base estão resumidos no Quadro 17. Em síntese, o tratamento com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 proporcionou ganhos em efetividade, ou seja, 1,60 AVG e 1,31 QALY com um custo incremental total de R\$ 494.444,33. Assim, a RCEI foi de R\$ 308.119,69 por AVG e a RCUI foi de R\$ 377.759,51 por QALY.

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

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

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

2.2 DSA

A Figura 5 mostra as variáveis que mais impactaram os resultados do caso base da ACU desenvolvida para comparar os custos e efetividade incremental do uso associado do encorafenibe com cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento do CCRm e mutação BRAF V600E. As variáveis mais relevantes foram o custo de tratamento do câncer, com uma variação da RCUI/QALY de, aproximadamente, R\$ 267 mil a R\$ 488 mil e taxa de desconto com uma variação da RCUI/QALY de, aproximadamente, R\$ 302 mil a R\$ 450 mil. Os demais parâmetros com mais impacto na RCEI/QALY estão relacionadas aos custos de tratamentos com quimioterapia e utilidades (com e sem progressão da doença), mas com variações ainda menores na RCUI, em relação ao caso base.

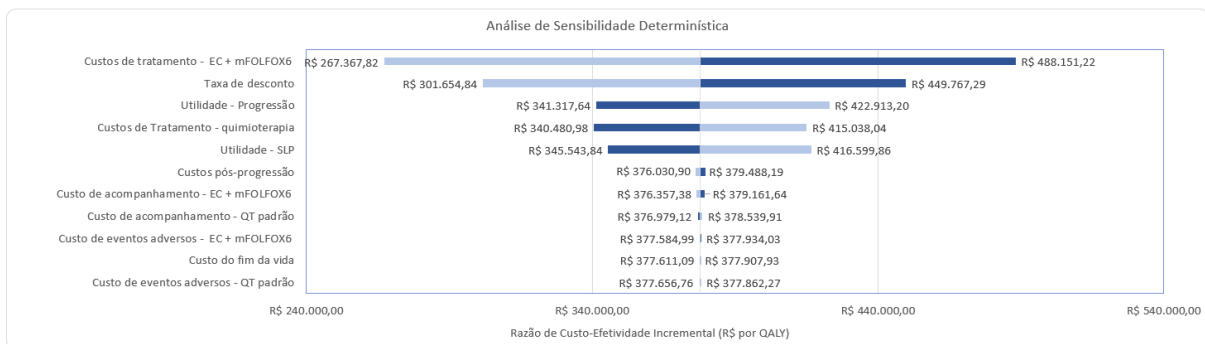


Figura 5. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística (em R\$ por QALY) para a comparação do encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento, em primeira linha, do CCRm e mutação BRAF V600E.

2.3 PSA

O resultado da PSA da comparação entre o uso associado de encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 está mostrado na Figura 6, sendo que os mesmos podem ser considerados razoavelmente consistentes com aqueles da análise determinística, especialmente, mantendo-se os ganhos em termos de AVG e QALY proporcionados pela intervenção. A análise mostra que 100% dos resultados se encontram no quadrante I (maior custo e maior efetividade incremental), sendo que a RCEI por QALY média das simulações foi de R\$ 383.851,83; portanto, nenhuma variável incerta do modelo influencia os resultados do caso base.

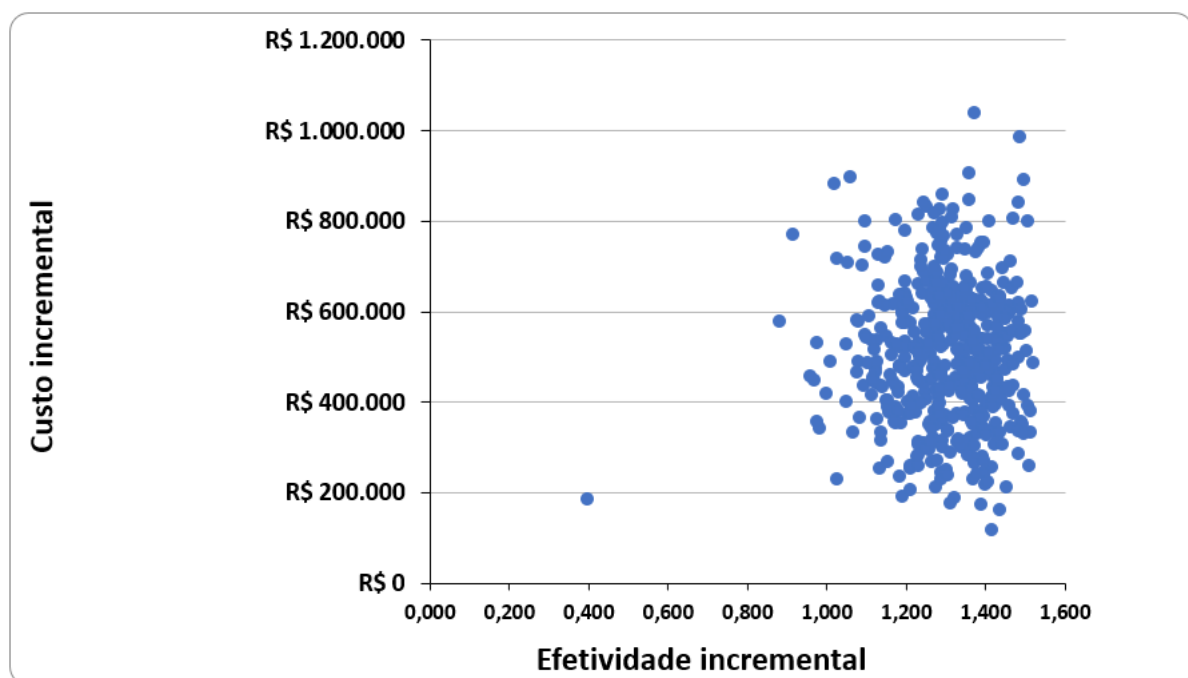


Figura 6. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística no plano de custo-efetividade incremental para a comparação entre encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento, em primeira linha, do CCRm e mutação BRAF V600E.

2.4 Discussão

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). Em termos de tomada de decisão, trata-se de um cenário típico em oncologia para este subgrupo de altíssimo risco, no qual o ganho de sobrevida (mediana de SG 30,3 vs. 15,1 meses) e de tempo livre de progressão (12,8 vs. 7,1 meses) sustentam a disposição a pagar por benefícios clínicos significativos.

Metodologicamente, o estudo foi conduzido conforme as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde e recomendações internacionais (4,5). O uso de modelo de sobrevida particionada com ciclos de 28 dias se adequa ao contexto oncológico e ao regime posológico da intervenção e dos comparadores, permitindo derivar diretamente, a partir das curvas de SLP e SG, as proporções de pacientes nos estados “livre de progressão”, “pós-progressão” e “morte”. O alinhamento entre estrutura do modelo, fonte de eficácia e parâmetros operacionais reforça a consistência interna da análise.

A extrapolação de sobrevida, etapa crítica em modelos horizonte temporal de vida inteira, foi realizada por meio de ajustes paramétricos às curvas de Kaplan-Meier do ECR BREAKWATER (3), com escolha de distribuições baseada em AIC/BIC e inspeção visual. Esse procedimento é consistente com boas práticas e fornece trajetórias plausíveis de risco ao longo do tempo. Reconhece-se, todavia, que extrapolações sempre carregam incerteza estrutural, especialmente, quando a mediana superior da SG no braço intervenção não é estimável dentro do seguimento observado, um indicativo de caudas longas de benefício que o modelo capta, mas que merecem monitoramento pós-incorporação.

Quanto à qualidade de vida, as utilidades derivadas do próprio ECR BREAKWATER (3) foram aplicadas de maneira diferenciada por estado (pré- e pós-progressão) e iguais entre braços, o que evita superestimar benefícios em QALY por diferenças de mensuração entre tratamentos. Essa opção é conservadora, já que, dado o atraso de progressão e o perfil de EAs, benefícios de QV poderiam, em cenários alternativos, favorecer ainda mais a intervenção. Os EAs grau ≥ 3 e $\geq 5\%$ foram explicitamente custeados e incorporados no primeiro ciclo, com incidências diferenciadas por braço, para capturar impactos clínico-econômicos relevantes sem diluição excessiva por eventos raros.

Os custos foram estimados por macrocusteio, utilizando preços CMED e valores de administração/monitoramento a partir do painel D-TISS, considerando-se a média dos preços

praticados pelas operadoras no período de janeiro a dezembro de 2024. A decisão de não considerar fracionamento de frascos é conservadora, e tende a superestimar custos de medicamentos; o aproveitamento de frascos poderia resultar em RCEI mais favorável. O uso de parâmetros de acompanhamento pré- e pós-progressão e de fim de vida previamente estruturados em avaliação já incorporada, no caso, o próprio encorafenibe + cetuximabe em segunda linha (11), confere coerência interna entre linhas terapêuticas e estabilidade na mensuração de custos assistenciais.

A análise de sensibilidade determinística apontou os custos de tratamento oncológico e a taxa de desconto como os principais direcionadores de incerteza, mantendo-se o sentido do resultado, de maior custo e maior efetividade. Na PSA, com 1.000 simulações pelo MMC, 100% das iterações ficaram no quadrante I, e a RCEI/QALY média foi muito próxima do caso base. A variação simultânea do conjunto de incertezas paramétricas não resultou em inversão da decisão esperada, e indica robustez do modelo e estabilidade da conclusão. Para contextualizar a decisão no contexto da presente análise, é importante contextualizar a razão incremental em QALY com os modificadores de valor claramente presentes: gravidade elevada (subgrupo de pior prognóstico), benefício clínico substancial em sobrevida e progressão e ausência de alternativas de igual magnitude de efeito nesta população específica. Em ambientes regulatórios comparáveis, tais atributos frequentemente justificam disposição a pagar superior à média.

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 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.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a ampliação de uso do encorafenibe para uso em associação ao cetuximabe e mFOLFOX6 no sistema de saúde suplementar regulado pela ANS apresenta implicações do ponto de vista clínico e econômico. Clinicamente, os dados do estudo BREAKWATER mostram benefícios expressivos em termos de SG e SLP, o que aponta a relevância da terapia de precisão para pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E que ainda não fizeram tratamento sistêmico para a doença metastática. Esses resultados sugerem que a cobertura obrigatória do encorafenibe pelos planos de saúde terá impacto positivo no prognóstico dos pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E, com redução do risco de óbito e aumento do tempo até a progressão da doença, ou seja, os pacientes manter-se-ão com maior controle da doença em primeira linha quando comparado com os atuais tratamentos ofertado pela ANS (cetuximabe com ou sem quimioterapia).

Sob o ponto de vista econômico, a ACU indica que os resultados da RCUI e da RCEI do tratamento são proporcionais aos ganhos expressivos em QALY e AVG, evidenciando resultados comparáveis a outras recentes incorporações de medicamentos oncológicos de terapias-alvo orais que apresentam benefícios significativos em SG e SLPr. Dessa forma, a combinação encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 demonstra valor clínico importante e consistente com resultados econômicos robustos em face das incertezas testadas. Considerando-se a gravidade da condição, o ganho substancial de sobrevida e os mecanismos disponíveis de gestão de preço e risco na saúde suplementar, os achados favorecem a incorporação, garantindo equilíbrio entre acesso, qualidade assistencial e sustentabilidade do sistema.

5 REFERÊNCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. 2025;v3.2025.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* janeiro de 2023;34(1):10–32.
3. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in *BRAF* -Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 26 de junho de 2025;392(24):2425–37.
4. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica – 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 134 p. ISBN 978-85-334-2182-0.
5. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, De Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMC Med.* dezembro de 2022;20(1):23.
6. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, et al. Material Suplementar - Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in *BRAF*-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 26 de junho de 2025;392(24):2425–37.
7. Posit Software, PBC. RStudio Desktop [software]. Version 2025.09.0 (“Cucumberleaf Sunflower”); released Sep 2025. Available from: <https://posit.co/download/rstudio-desktop/>.
8. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [software]. Version 4.5.1 (Great Square Root). Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2025. Available from: <https://www.R-project.org/>.
9. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. [Internet]. 2025 Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
10. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo “Cólon: doença avançada”. 2025. Disponível em <https://www.sbo.org.br/images/Diretrizes-2025/pdf/Diretrizes-SBOC-2025---Colon-avancado-v6-FINAL.pdf>.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Consulta Pública nº 117 [Internet]. 2023 Available from: <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a->

informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-no-117.

12. Associação Médica Brasileira. CBHPM 2018: Classificação hierarquizada de procedimentos médicos. Barueri, SP: Manole. 2018. Available from: <https://www.sbp.org.br/comunicado-cbhpm-2021-2022/>.
13. Associação Brasileira das Clínicas de Diagnóstico por Imagem. Comunicado CBHPM 2024 Available from: <https://abcdi.org.br/index.php/cbhpm/>.

Anexo 1 – Curvas paramétricas

As Figuras abaixo mostram todas as curvas parametrizadas e testadas para a utilização no modelo de custo-efetividade.

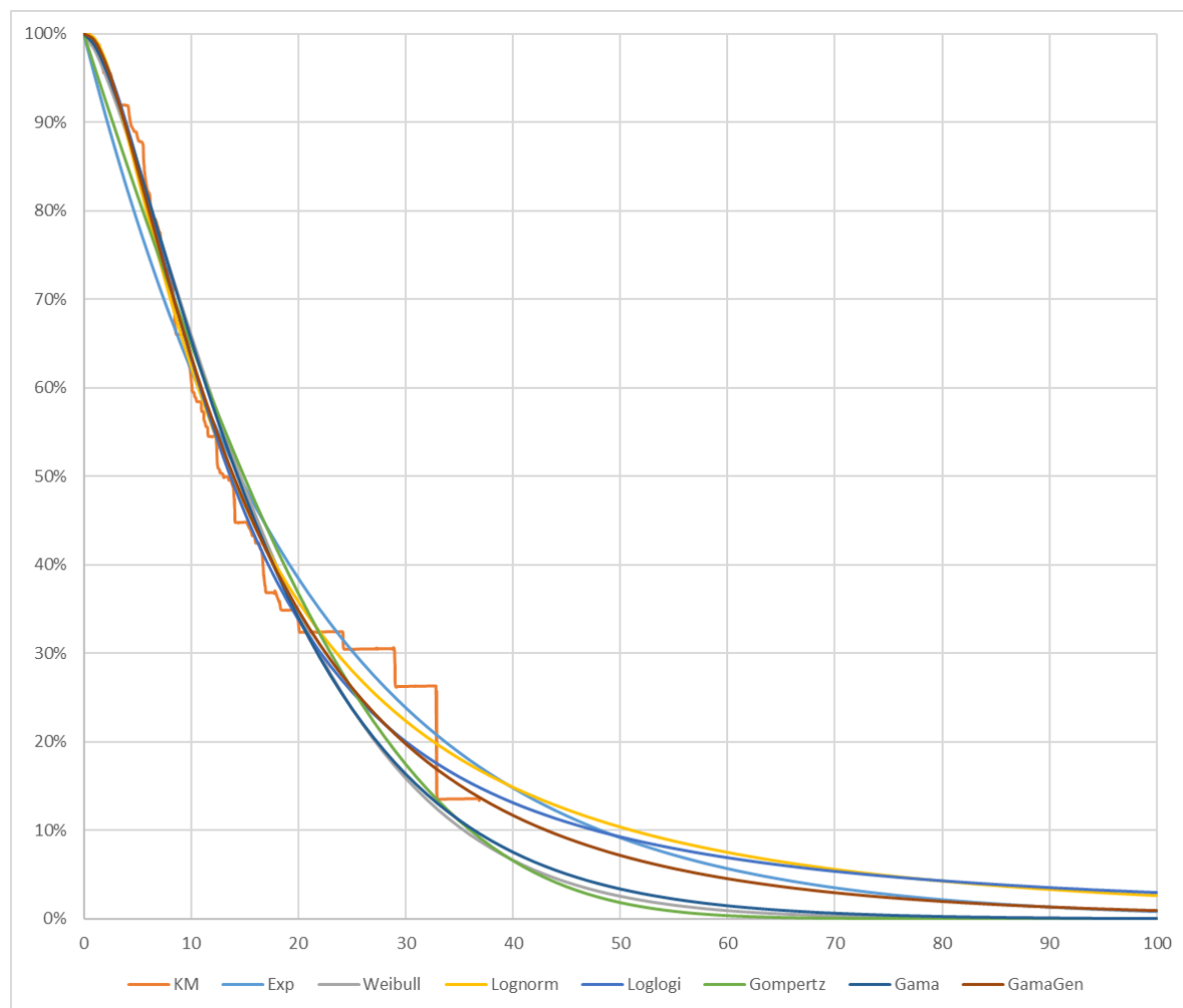


Figura suplementar 1. Sobrevida livre de progressão – encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6.

KM = Kaplan-Meier; Exp = exponencial; Lognorm = log-normal; Loglogi = log-logística; GamaGen = gama generalizada.

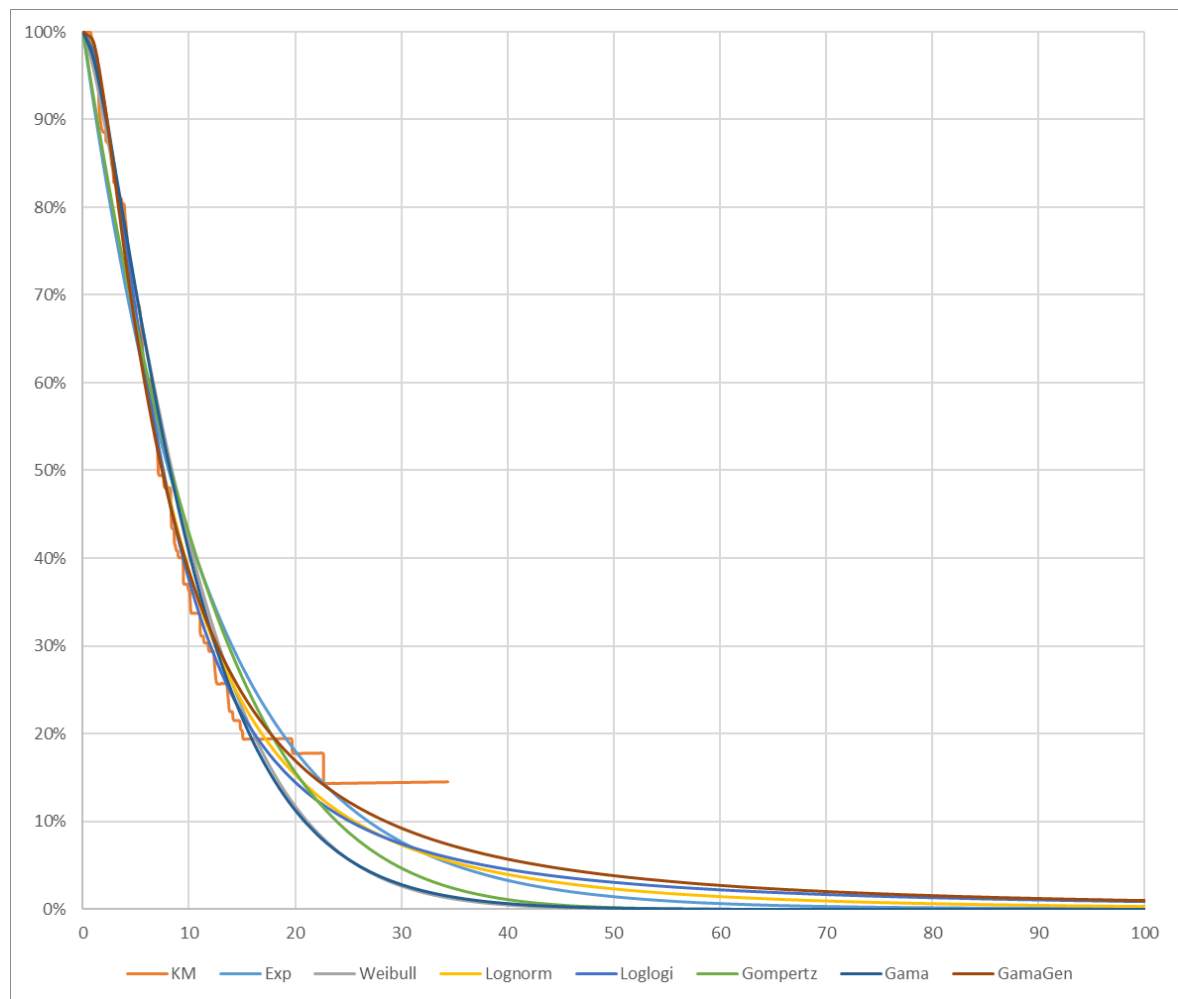


Figura suplementar 2. Sobrevida livre de progressão – quimioterapia padrão

KM = Kaplan-Meier; Exp = exponencial; Lognorm = log-normal; Loglogi = log-logística; GamaGen = gama generalizada.

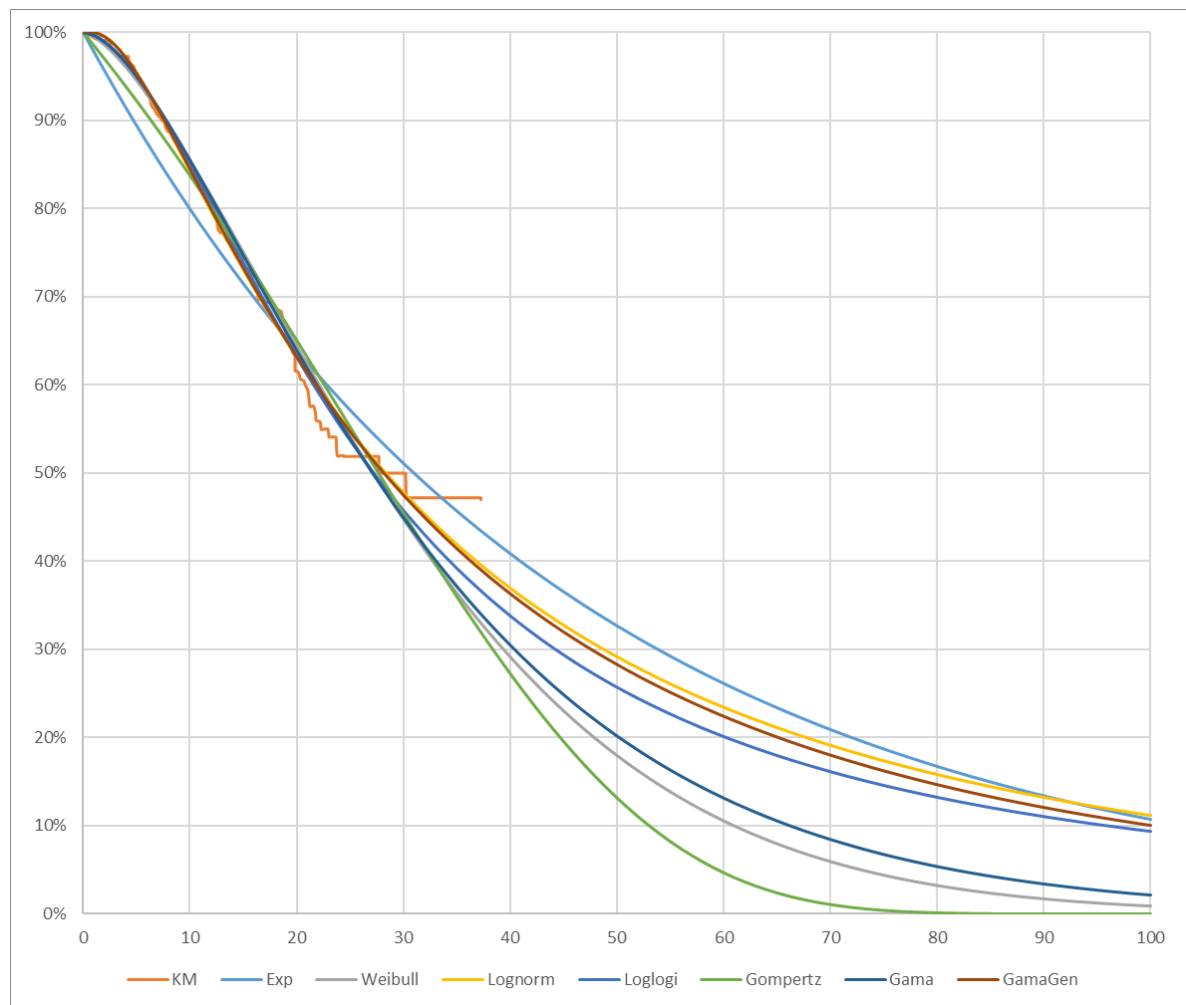


Figura suplementar 3. Sobrevida global – encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6

KM = Kaplan-Meier; Exp = exponencial; Lognorm = log-normal; Loglogi = log-logística; GamaGen = gama generalizada.

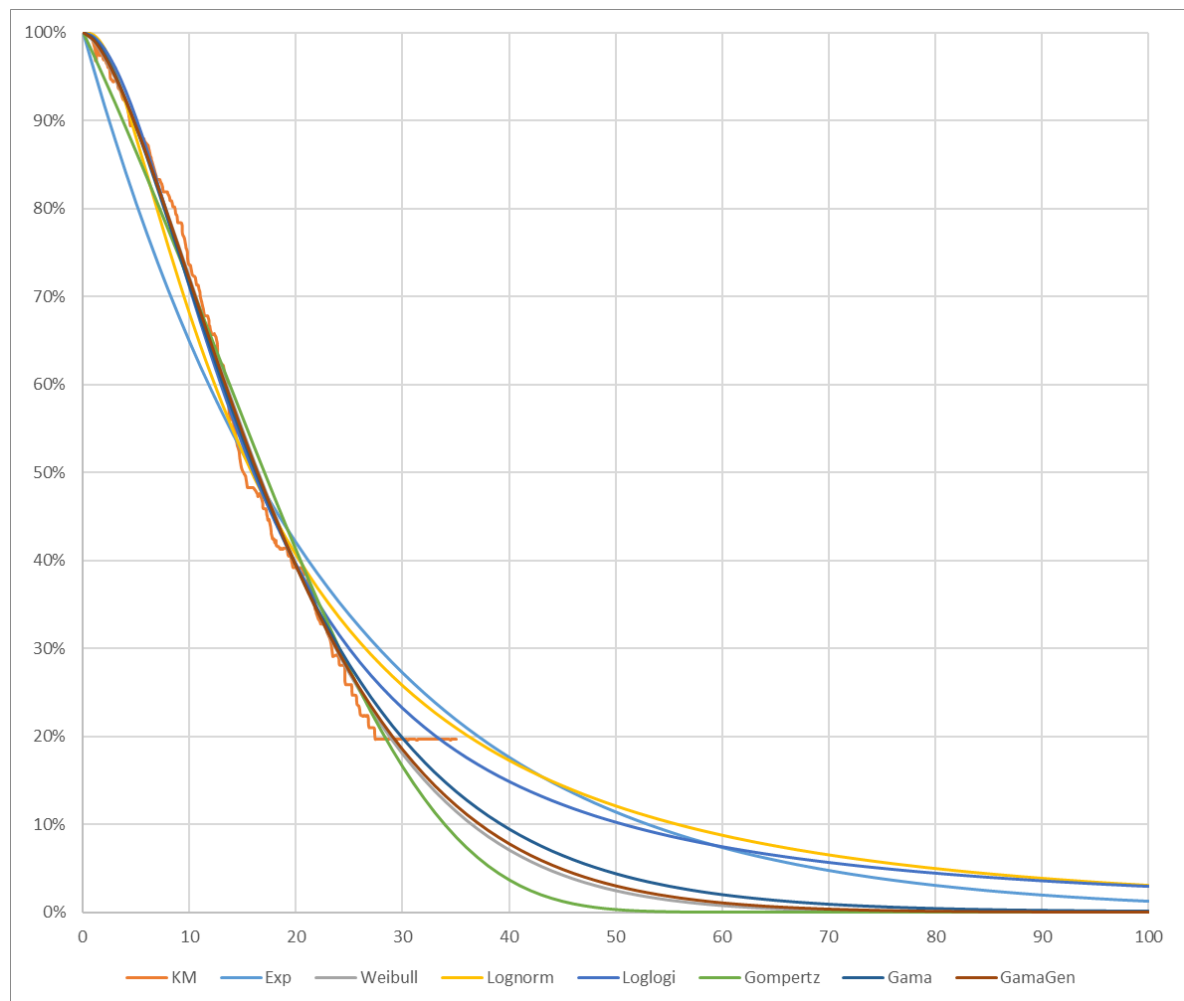


Figura suplementar 4. Sobrevida global – quimioterapia padrão

KM = Kaplan-Meier; Exp = exponencial; Lognorm = log-normal; Loglogi = log-logística; GamaGen = gama generalizada.

ANEXO 2. Macrocusteio

Quadro suplementar 1. Recursos e custos relacionados ao acompanhamento pré-progressão.

	% em uso	Quantidade (por ciclo)	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código D-TISS
Consulta médica (em consultório)	100%	1,00	R\$ 109,26	R\$ 109,26	CBHPM 2018 PORTE 2024	10101012
TC de tórax	100%	0,33	R\$ 321,04	R\$ 107,01	CBHPM 2018 PORTE 2024	41001079
TC de abdome total	100%	0,33	R\$ 506,27	R\$ 168,76	CBHPM 2018 PORTE 2024	41001095
Provas de função hepática	100%	1,00	R\$ 29,18	R\$ 29,18	CBHPM 2018 PORTE 2024	40312151
Ureia, dosagem	100%	1,00	R\$ 5,18	R\$ 5,18	CBHPM 2018 PORTE 2024	40302580
Hemograma + plaquetas	100%	1,00	R\$ 9,18	R\$ 9,18	CBHPM 2018 PORTE 2024	40304361
Creatinina	100%	1,00	R\$ 4,81	R\$ 4,81	CBHPM 2018 PORTE 2024	40301630
CUSTO TOTAL				R\$ 433,38		

Quadro suplementar 1. Recursos e custos relacionados ao acompanhamento pós-progressão.

	Custo unitário	% em uso	Quantidade	Duração	Custo total	Fonte	Código
<u>Custo diária enfermaria</u>	-	-	-	-	R\$ 367,20	-	-
Custo diária enfermaria	R\$ 306,00	20%	1,5	4	R\$ 367,20	Tabela SINDHOSPE	
<u>Tratamento clínico de suboclusão intestinal</u>	-	-	-	-	R\$ 3,22	-	-
Tratamento clínico de suboclusão intestinal (lavagem intestinal)	R\$ 101,02	0,5%	1,0	1	R\$ 0,51	Calculado	-
SNE enteral aberta	R\$ 543,44	0,5%	1,0	1	R\$ 2,72	Calculado	-
<u>Enfermaria 4 dias - transfusão de hemáceas</u>					R\$ 70,68		-
Hemotransfusão	R\$ 1.461,12	1%	1,0	4	R\$ 58,44	Calculado	
Diária em Unidade Aberta	R\$ 306,00	1%	1,0	4	R\$ 12,24	Tabela SINDHOSPE	

Enfermaria - Controle dor					R\$ 244,80		
Diária em Unidade Aberta	R\$ 306,00	20%	1,0	4	R\$ 244,80	Tabela SINDHOSPE	
<u>UTI - Nefrostomia por insuficiência renal por recidivas locais</u>	-	-	-	-	R\$ 16,73	-	-
Nefrostomia Percutânea	R\$ 652,67	0,25%	1,0	3	R\$ 52,55	D-TISS (9/2025)	31101313
Kit completo de nefrostomia percutânea	R\$ 4.500,00	0,25%	1,0	1	R\$ 11,25	Tabela SIMPRO (06/18)	
Sessão de hemodiálise - pacote	R\$ 235,90	0,25%	1,0	1	R\$ 3,19	D-TISS (9/2025)	30909031
<u>UTI - Ileostomia</u>	-	-	-	-	R\$ 40,87	-	-
Ileostomia definitiva	R\$ 32.695,98	0,13%	1,0	1	R\$ 40,87	Calculado	
<u>Tratamento clínico com necessidade de lavagem intestinal</u>	-	-	-	-	R\$ 0,81	-	-
SNE enteral aberta	R\$ 543,44	0,13%	1,0	1	R\$ 0,68	Calculado	
Lavagem intestinal	R\$ 101,02	0,13%	1,0	1	R\$ 0,13	Calculado	-
<u>Visitas</u>	-	-	-	-	R\$ 125,66	-	-
Visita Hospitalar Especialista	R\$ 96,66	100%	1,3	1	R\$ 125,66	D-TISS (9/2025)	10102019
<u>Exames</u>	-	-	-	-	R\$ 134,60	-	-
Hemograma com contagem de plaquetas ou frações	R\$ 9,85	100%	1,3	1	R\$ 12,81	D-TISS (9/2025)	40304361
Provas de função hepática	R\$ 29,18	100%	1,0	1	R\$ 29,18	D-TISS (9/2025)	40312151
Ureia, dosagem	R\$ 5,18	100%	1,3	1	R\$ 6,73	D-TISS (9/2025)	40302580
Dosagem de antígeno carcinoembrionário (CEA)	R\$ 74,54	100%	1,0	1	R\$ 74,54	CBHPM 2018 PORTE 2024	4.03.16.12-2
Creatinina	R\$ 4,81	100%	1,3	1	R\$ 6,25	D-TISS (9/2025)	40301630
CUSTO TOTAL					R\$ 981,25		

Quadro suplementar 3. Recursos e custos relacionados ao custo de fim de vida.

	Custo unitário	% em uso	Quantidade	Duração	Custo total	Fonte	Código
Cuidados Gerais	-	-	-	-	-	-	-
UTI - suporte clínico no final da vida	R\$ 7.006,76	50%	1,0	3	R\$ 10.510,14	Calculado	-
Internação em enfermaria - suporte clínico final da vida	R\$ 2.094,74	30%	1,0	6	R\$ 3.770,53	Calculado	-
CUSTO TOTAL					R\$ 14.280,67		

Quadro suplementar 4. Recursos e custos relacionados aos custos de fim de vida.

	% em uso	Quantidade (por ciclo)	Duração	Custo unitário	Custo total	Código D-TISS
Cuidados Gerais						
UTI - suporte clínico no final da vida	50%	1,00	3	R\$ 5.939,26	R\$ 8.908,89	10101012
Internação em enfermaria - suporte clínico final da vida	30%	1,00	6	R\$ 1.714,35	R\$ 3.085,83	41001079
CUSTO TOTAL					R\$ 11.994,72	

Quadro suplementar 5. Recursos e custos relacionados aos eventos adversos.

Anemia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica (em consultório)	100%	1	R\$ 109,26	R\$ 109,26	D-TISS (9/2025)	10101012
Hemograma com contagem de plaquetas	100%	1	R\$ 9,85	R\$ 9,85	D-TISS (9/2025)	40304361
Transfusão de concentrado de hemáceas						
Grupo sanguíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 15,00	R\$ 15,00	D-TISS (9/2025)	40403173
Teste de Coombs direto	100%	1	R\$ 13,20	R\$ 13,20	D-TISS (9/2025)	40403688
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100%	1	R\$ 53,81	R\$ 53,81	D-TISS (9/2025)	40403718
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100%	1	R\$ 15,73	R\$ 15,73	D-TISS (9/2025)	40403408
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100%	1	R\$ 27,58	R\$ 27,58	D-TISS (9/2025)	40401014
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100%	1	R\$ 263,39	R\$ 263,39	D-TISS (9/2025)	40401022

Unidade de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 221,85	R\$ 221,85	D-TISS (9/2025)	40402085
CUSTO TOTAL				R\$ 729,67		

Aumento de lipase

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica (em consultório)	100%	1	R\$ 109,26	R\$ 109,26	D-TISS (9/2025)	10101012
Dosagem de lipase	100%	3	R\$ 53,17	R\$ 159,51	CBHPM 2018 PORTE 2024	4.03.02.19-9
Dosagem de amilase	100%	1	R\$ 72,75	R\$ 72,75	D-TISS (9/2025)	40301281
CUSTO TOTAL				R\$ 274,47		

Fadiga

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica (em consultório)	100%	1	R\$ 109,26	R\$ 109,26	D-TISS (9/2025)	10101012
CUSTO TOTAL				R\$ 109,26		

Neutropenia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica (em consultório)	100%	3	R\$ 109,26	R\$ 327,78	D-TISS (9/2025)	10101012
Hemograma	100%	3	R\$ 9,85	R\$ 29,55	D-TISS (9/2025)	40304361
Creatinina	100%	1	R\$ 4,81	R\$ 4,81	D-TISS (9/2025)	40301630
Ureia	100%	1	R\$ 5,18	R\$ 5,18	D-TISS (9/2025)	40302580
TGO	100%	1	R\$ 4,72	R\$ 4,72	D-TISS (9/2025)	40302504
TGP	100%	1	R\$ 4,56	R\$ 4,56	D-TISS (9/2025)	40302512
Proteína C Reativa	100%	3	R\$ 46,83	R\$ 140,49	D-TISS (9/2025)	40304507
Hemocultura	100%	2	R\$ 35,88	R\$ 71,76	D-TISS (9/2025)	40310124
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 321,04	R\$ 321,04	D-TISS (9/2025)	41001079
Rotina de urina (caracteres físicos, elementos anormais e sedimentoscopia)	100%	1	R\$ 6,12	R\$ 6,12	D-TISS (9/2025)	40311210

Cultura, urina com contagem de colônias	100%	1	R\$ 14,48	R\$ 14,48	D-TISS (9/2025)	40310213
Antibiograma	100%	2	R\$ 8,76	R\$ 17,52	D-TISS (9/2025)	40310418
Filgrastima 300 mcg/ml, 1 ml 7 frascos	100%	1	R\$ 4.837,00	R\$ 4.837,00	CMED 07/2025, PF18%	1024400060011
CUSTO TOTAL				R\$ 5.785,01		

Neuropatia periférica

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica (em consultório)	100%	2	R\$ 109,26	R\$ 218,52	D-TISS (9/2025)	10101012
Glicemia de jejum	100%	1	R\$ 7,40	R\$ 7,40	D-TISS (9/2025)	40302032
Creatinina	100%	1	R\$ 4,81	R\$ 4,81	D-TISS (9/2025)	40301630
Ureia	100%	1	R\$ 5,18	R\$ 5,18	D-TISS (9/2025)	40302580
Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas, TGO, TGP e Gama-PGT)	100%	1	R\$ 29,18	R\$ 29,18	D-TISS (9/2025)	40312151
Eletroforese de proteínas séricas	100%	1	R\$ 7,74	R\$ 7,74	D-TISS (9/2025)	40403106
Eletroneuromiografia de MMII	70%	1	R\$ 1.495,89	R\$ 1.047,12	CBHPM 2018 PORTE 2024	4.01.03.31-5
TSH	100%	1	R\$ 23,89	R\$ 23,89	D-TISS (9/2025)	40305570
T4 livre	50%	1	R\$ 18,80	R\$ 9,40	D-TISS (9/2025)	40316548
CUSTO TOTAL				R\$ 1.353,24		

ANEXO 3. Preços unitários dos medicamentos

Quadro suplementar 5. Preços unitários de todos os medicamentos usados no modelo de custo-utilidade.

Medicamento	Dose (mg)	Apresentação	Preço (ICMS 18%)
Encorafenibe 75mg	75	42 comprimidos	R\$ 9.202,16
Cetuximabe 100 mg	100	1 frasco	R\$ 1.296,54
Cetuximabe 500 mg	500	1 frasco	R\$ 6.482,63
Irinotecano 40 mg	40	1 frasco	R\$ 1.145,06
Irinotecano 100 mg	100	1 frasco	R\$ 2.829,13
Fluoruracila 500 mg	500	5 frasco	R\$ 204,68
Fluoruracila 2500 mg	2500	1 frasco	R\$ 200,63
Oxaliplatina 50mg	50	1 frasco	R\$ 3.296,73
Oxaliplatina 100mg	100	1 frasco	R\$ 6.593,74
Leucovorina 50mg	50	1 frasco	R\$ 160,89
Leucovorina 300mg	300	1 frasco	R\$ 862,17
Bevacizumabe 100mg	100	1 frasco	R\$ 2.359,26
Bevacizumabe 400mg	400	1 frasco	R\$ 9.134,82
Capecitabina 150mg	150	60 comprimidos	R\$ 612,39
Capecitabina 500mg	500	120 comprimidos	R\$ 3.903,85
Aflibercepte 100mg	100	1 frasco	R\$ 1.803,91
Trifluridina/Tipiracila 20+8,19 mg	20	60 comprimidos	R\$ 18.256,79
Regorafenibe	40	84 comprimidos	R\$ 18.103,97

ANEXO 4. Doses por esquema quimioterápico

Quadro suplementar 6. Doses e intervalos de administração dos esquemas de tratamento usados no modelo de custo-utilidade.

Primeira linha de tratamento – encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Encorafenibe	300 mg/dia	contínuo
Cetuximabe	500 mg/m ²	2
Oxaliplatina	85 mg/m ²	2
Leucovorina	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (bolus)	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (infusão 46h)	2400 mg/m ²	2

Primeira linha de tratamento – mFOLFOX6

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Oxaliplatina	85 mg/m ²	2
Leucovorina	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (bolus)	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (infusão 46h)	2400 mg/m ²	2

Primeira linha de tratamento – mFOLFOX6 + bevacizumabe

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Oxaliplatina	85 mg/m ²	2
Leucovorina	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (bolus)	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (infusão 46h)	2400 mg/m ²	2
Bevacizumabe	5 mg/kg	2

Primeira linha de tratamento – CAPOX (XELOX)

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Oxaliplatina	130 mg/m ²	3
Capecitabina (dose diária)	2000 mg/m ² /dia	contínuo

Primeira linha de tratamento – CAPOX (XELOX) + bevacizumabe

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Oxaliplatina	130 mg/m ²	3
Capecitabina (dose diária)	2000 mg/m ² /dia	contínuo
Bevacizumabe	7,5 mg/kg	3

Primeira linha de tratamento – FOLFOXIRI

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Irinotecano	150 mg/m ²	2
Oxaliplatina	85 mg/m ²	2
Leucovorina	200 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (infusão 48h)	3200 mg/m ²	2

Primeira linha de tratamento – FOLFOXIRI + bevacizumabe

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Irinotecano	150 mg/m ²	2
Oxaliplatina	85 mg/m ²	2
Leucovorina	200 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (infusão 48h)	3200 mg/m ²	2
Bevacizumabe	5 mg/kg	2

Linha subsequentes de tratamento – Encorafenibe

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Encorafenibe	300 mg/dia	contínuo
Cetuximabe (D1)	400 mg/m ²	-
Cetuximabe (demais doses)	250 mg/m ²	1

Linha subsequentes de tratamento – FOLFIRI

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Irinotecano	180 mg/m ²	2
Leucovorina	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (bolus)	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (infusão 46h)	2400 mg/m ²	2

Linha subsequentes de tratamento – FOLFIRI + BEVACIZUMABE

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Irinotecano	180 mg/m ²	2
Leucovorina	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (bolus)	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (infusão 46h)	2400 mg/m ²	2
Bevacizumabe	5 mg/kg	2

Linha subsequentes de tratamento – FOLFIRI + AFLIBERCEPTE

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Irinotecano	180 mg/m ²	2
Leucovorina	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (bolus)	400 mg/m ²	2
5-Fluorouracil (infusão 46h)	2400 mg/m ²	2
Aflibercepte	4 mg/kg	2

Linha subsequentes de tratamento – TRIFLURIDINA/TIPIRACILA

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Trifluridina/Tipiracila	35 mg/m ² (2x/dia, 10 dias por ciclo)	4

Linha subsequentes de tratamento – TRIFLURIDINA /TIPIRACILA + BEVACIZUMABE

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Trifluridina/Tipiracila	35 mg/m ² (2x/dia, 10 dias por ciclo)	4
Bevacizumabe	5 mg/kg	2

Linha subsequentes de tratamento – REGORAFENIBE

Fármaco	Dose	Ciclo (semanas)
Regorafenibe	160 mg/dia por 21 dias	4