

[DADOS GERAIS DA PROPOSTA]

Data de envio do FormRol: 14/10/2025
Protocolo: 2025.2.000299
Nome da tecnologia em saúde: Encorafenibe
Tipo de formulário: Medicamentos
Tipo de proposta de atualização: Incorporação de nova tecnologia em saúde ou nova indicação de uso no Rol

[PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - PAR]**O MEDICAMENTO POSSUI REGISTRO VÁLIDO NA ANVISA?**

Sim

A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA ESTÁ PREVISTA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Sim

SERÁ APRESENTADA UMA DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO?

Sim

Nº DE REGISTRO NA ANVISA:

121100483

PRINCÍPIO ATIVO DO MEDICAMENTO:

Encorafenibe

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO:

Braftovi

NOME DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO:

Pfizer Brasil Ltda

VENCIMENTO DO REGISTRO:

01/2032

APRESENTAR A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NO ÂMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR, ESTABELECENDO, OBRIGATORIAMENTE, A LINHA DE TRATAMENTO, A FASE OU ESTÁGIO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE EM QUE A TECNOLOGIA SERÁ UTILIZADA. ATENÇÃO: APENAS UMA LINHA DE TRATAMENTO, FASE OU ESTÁGIO POR FORMULÁRIO ELETRÔNICO.

Propõe-se que o encorafenibe seja incorporado na ANS para uso associado com o cetuximabe e mFOLFOX6 (já incorporados na saúde suplementar) para a seguinte indicação terapêutica: 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.

MOTIVAÇÃO PARA APRESENTAÇÃO PARA A PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO:

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tumor mais incidente no mundo e a segunda causa de morte por câncer. No Brasil, estima-se a ocorrência anual de 45 mil novos casos e 20 mil óbitos no triênio 2023-2025, apesar dos avanços no rastreamento da doença (1). Cerca de metade dos pacientes desenvolverá doença metastática (2,3); nessa população, as alterações genômicas são frequentes, sendo que 10% apresentam a mutação BRAF e, desses, cerca de 90% terão a mudança da valina por ácido glutâmico no códon 600 do proto-oncogene BRAF, apresentando a mutação BRAF V600E. Além disso, esses pacientes têm um risco de óbito 2,5 vezes maior e redução expressiva da mediana do tempo até a progressão da doença e da sobrevivência pós-progressão, quando expostos apenas à quimioterapia citotóxica em primeira linha (5-6). No contexto da saúde suplementar, o tratamento inicial se baseia em FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI ± bevacizumabe/panitumumabe; porém 35%–40% dos pacientes com a mutação BRAF V600E progridem antes de completar três ciclos de tratamento, perdendo a oportunidade de controle precoce da doença (7,8). Tanto as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (9) quanto da European Society for Medical Oncology (ESMO) (10) de 2025 já recomendam a utilização do encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 como escolha preferencial no tratamento de primeira linha na presença da mutação BRAF V600E em pacientes com CCRm. As evidências científicas apresentadas e discutidas no PTC mostram que o tratamento combinado para os pacientes com essa mutação (BRAF V600E) proporciona aumento expressivo e significativo na eficácia em termos de sobrevivência global (SG), sobrevivência livre de progressão (SLP), taxa de resposta objetiva e melhora da qualidade de vida (QV) na comparação com quimioterapia padrão. Nesse sentido, esses dados mostram que há uma necessidade médica não atendida no âmbito da saúde suplementar para tratamento desses pacientes, o que motivou a submissão deste pedido de alteração do rol de procedimentos e eventos da ANS.

Referências;

1. Santos MDO et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rev Bras Cancerol; 2023;69(1). Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>
2. van der Geest LG et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. Clin Exp Metastasis. 2015;32(5):457-65.
3. Brouwer NPM et al. An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients. Int J Cancer. 2018;143(11):2758-66.
4. Martianov AS et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. Int J Mol Sci. 2 de março de 2023;24(5):4868
5. Li ZN et al. BRAF and KRAS mutations in metastatic colorectal cancer: future perspectives for personalized therapy. Gastroenterol Rep. 1o de junho de 2020;8(3):192–205.
6. Molina-Cerrillo J et al. BRAF Mutated Colorectal Cancer: New Treatment Approaches. Cancers. 14 de junho de 2020;12(6):1571.
7. Fanelli GN et al. The heterogeneous clinical and pathological landscapes of metastatic Braf-mutated colorectal cancer. Cancer Cell Int. dezembro de 2020;20(1):30.
8. Martinelli E et al. Real-world first-line treatment of patients with BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer: the CAPSTAN CRC study. ESMO Open. dezembro de 2022;7(6):100603.
9. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. 2025;v3.2025.
10. Cervantes A et al. ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline v1.3 [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-colorectal-cancer>

APRESENTAR A PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT:

Sugere-se que a DUT do câncer colorretal seja ajustada para a inclusão do encorafenibe conforme descrito abaixo:

Substância: Encorafenibe

Localização: Colorretal

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

O PREÇO DO MEDICAMENTO ESTÁ LISTADO NA TABELA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS - CMED?

Sim

PREÇO MÁXIMO CMED - PF 18%:

9.202,16

CÓDIGO GGREM DA APRESENTAÇÃO CORRESPONDENTE AO PREÇO INFORMADO:

522723010091301

[PROBLEMA DE SAÚDE]**DESCRIÇÃO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

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 (1). 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 (2). O CCR pode ser local (estágio I); regional (estágios II e III – invasão de tecidos próximos ou linfonodos); e o estágio avançado (estágio IV - metástase distante por meio do sistema sanguíneo ou linfático) (3). Aproximadamente, 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% desenvolverão algum tipo de metástase (4). Os processos de oncogênese, angiogênese e interações com o estroma são regulados por proteínas do tipo tirosina quinases, destacando-se as da família RAS (p. ex. KRAS, NRAS, BRAF). Essas proteínas são ativadas por receptores de superfície como o receptor de fator de crescimento endotelial (EGFR) e de crescimento endotelial vascular (VEGF). Alterações funcionais ou estruturais nesses receptores podem desencadear os processos de oncogênese e angiogênese ligados ao CCR (5). As mutações no gene BRAF ocorrem em até 10% dos casos e, dessas, aproximadamente, 90% são do tipo BRAF V600E (6). Essa mutação específica é um fator prognóstico extremamente negativo no CCR metastático, sendo que, geralmente, os pacientes apresentam resposta insatisfatória à quimioterapia prévia (8), possuem risco de óbito significativamente aumentado (cerca de 2,5 vezes) (7). Além disso, 35 a 40% dos pacientes com a mutação BRAF V600E progridem antes de completar três ciclos de tratamento, perdendo a oportunidade de controle precoce da doença (8).

Referências;

1. Rawla P et al. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterol.* 2019;14(2):89–103.
2. Dekker E et al. Colorectal cancer. *Lancet Lond Engl.* 19 de outubro de 2019;394(10207):1467–80.
3. Chakrabarti S et al. Early stage colon cancer: Current treatment standards, evolving paradigms, and future directions. *World J Gastrointest Oncol.* 15 de agosto de 2020;12(8):808–32.
4. van der Geest LGM et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis.* junho de 2015;32(5):457–65.
5. Wojas-Krawczyk K et al. Analysis of KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA mutations could predict metastases in colorectal cancer: A preliminary study. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* janeiro de 2019;28(1):67–73.
6. Martianov AS et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2 de março de 2023;24(5):4868.
7. Morris V et al. Progression-Free Survival Remains Poor Over Sequential Lines of Systemic Therapy in Patients With BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* setembro de 2014;13(3):164–71.
8. Martinelli E et al. Real-world first-line treatment of patients with BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer: the CAPSTAN CRC study. *ESMO Open.* dezembro de 2022;7(6):100603.

DIAGNÓSTICO - PADRÃO OURO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

De acordo com as DDTs para o câncer cólon e reto do Ministério da Saúde (1), o diagnóstico do CCR pode ser realizado por exame histopatológico de espécime tumoral obtido por meio de colonoscopia ou exame da peça cirúrgica. Segundo a DDT, o método preferencial de diagnóstico é a colonoscopia. 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) (1). Para o CCR, 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 (1). Para a determinação do estadiamento do CCR e do prognóstico, deve-se considerar a extensão do acometimento do organismo pelo câncer (2,3). De acordo com as DDTs do Ministério da Saúde para o CCR, é indicada a realização do estadiamento clínico da doença por meio da classificação pelo tumor-nódulo-metástase (TNM) (1). Avaliações biomoleculares são cruciais para a definição do tratamento mais adequado, especialmente, porque a presença da mutação BRAF V600E piora significativamente o prognóstico dos pacientes. A detecção pode ser realizada por PCR, sequenciamento de Sanger, HRM, pirosequenciamento ou imunohistoquímica (4). Todos os exames diagnósticos, incluindo a testagem molecular, são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde (5), cabendo o destaque de que o 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, ou seja, a detecção dessa mutação já tem cobertura na ANS para identificar os pacientes elegíveis ao tratamento de segunda linha (6).

Referências:

1. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 958, de 26 de setembro de 2014. – PCDT do câncer do cólon e reto. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_colorretal__26092014.pdf.
2. Rawla P et al. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*. 2019/01/06. 2019;14(2):89–103.
3. Chakrabarti S et al. Early stage colon cancer: Current treatment standards, evolving paradigms, and future directions. *World J Gastrointest Oncol*. 15 de agosto de 2020;12(8):808–32.
4. Bernabe-Ramirez C et al. Treatment options in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. julho de 2020;31(6):545–57.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Agência de Saúde Suplementar. Consulte se o procedimento faz parte da cobertura assistencial obrigatória. Disponível em: <https://www.ans.gov.br/ROL-web/pages/procedimento.xhtml>.
6. ANS. Resolução Normativa ANS no 589, de 07 DE novembro de 2023. Disponível em <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=textoLei&format=raw&id=NDQ0NA>.

TRATAMENTO - CONJUNTO DE INTERVENÇÕES EM SAÚDE ATUALMENTE UTILIZADO NO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

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. A versão vigente das Diretrizes Diagnósticas e Terapêutica (DDT) do câncer do Colo e Reto publicada pelo Ministério da Saúde em 2014 recomenda que a seleção do tratamento deve ser realizada de acordo com o estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do paciente (1). Por ter sido publicada em 2014, a DDT não faz discussões sobre a abordagem terapêutica no contexto de diferentes alterações moleculares no CCRm. Com base nos resultados do ECR BREAKWATER (2) descrito e discutido no PTC, as diretrizes internacionais (National Comprehensive Cancer Network - NCCN e European Society for Medical Oncology - ESMO) (3,4) já recomendam o tratamento, em primeira linha, do CCR em estadiamento metastático (IV) com a mutação BRAF V600E com esquemas contendo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6. Nas diretrizes clínicas publicadas em 2025 (5) a SBOC 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 (2).

Referências:

1. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 958, de 26 de setembro de 2014. – PCDT do câncer do cólon e reto. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_colorretal__26092014.pdf.
2. 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.
3. Cervantes A, Candia Montero L, Pentheroudakis G, Martins-Branco D, Ducreux M, Cremolini C. ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline v1.3 [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-colorectal-cancer>
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. 2025;v3.2025.
5. 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>.

PROGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

Como explicado no PTC que acompanha este formulário, a identificação das diferentes mutações no CCR é fundamental para a estimativa do prognóstico e escolha do tratamento mais adequado dos pacientes. A mutação mais comum no CCR (em torno de 90%) que ocorre no proto-oncogene BRAF se deve à mudança da valina por ácido glutâmico no códon 600, sendo denominada BRAF V600E (1). Essa mutação específica é um fator prognóstico extremamente negativo no CCR metastático, sendo que, geralmente, os pacientes apresentam resposta insatisfatória à quimioterapia prévia (2), possuem risco de óbito significativamente aumentado (cerca de 2,5 vezes) (3), sendo que 35% a 40% dos pacientes com a mutação BRAF V600E progridem antes de completar três ciclos de tratamento, perdendo a oportunidade de controle precoce da doença (2).

Referências:

1. Martianov, AS et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. Int J Mol Sci. 2023;24(5):4868.
2. Morris V et al. Progression-Free Survival Remains Poor Over Sequential Lines of Systemic Therapy in Patients With BRAF-Mutated Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer. setembro de 2014;13(3):164–71.
3. Martinelli E et al. Real-world first-line treatment of patients with BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer: the CAPSTAN CRC study. ESMO Open. dezembro de 2022;7(6):100603.

QUAL A INCIDÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tumor mais incidente no mundo e a segunda causa de morte por câncer (1). No Brasil, estima-se a ocorrência anual de 45 mil novos casos e 20 mil óbitos no triênio 2023-2025, apesar dos avanços no rastreamento da doença (2). A incidência estimada pelo INCA em 2023 para este tipo de câncer é de 20,78 casos novos a cada 100 mil homens e 21,41 casos novos a cada 100 mil mulheres (2). Estima-se que dos casos de CCR metastático, aproximadamente 7% serão positivos para a mutação BRAF e, desses, 91% apresentam a mutação V600E. Essas duas incidências foram estimadas por meta-análises de proporção dos estudos selecionados através de revisão rápida da literatura que estão descritos na análise de impacto orçamentário que acompanha este formulário.

Referências:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. maio de 2021;71(3):209–49.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>.

QUAL A PREVALÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

De acordo com os dados disponibilizados pelo website da Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) da Organização Mundial da Saúde, em 2020, a prevalência do CCR foi de 62,25 casos a cada 100.000 pessoas (1).

Referências:

1. WHO. World Health Organization. The global cancer observatory, 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>.

QUAL A TAXA DE MORTALIDADE DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

Segundo o INCA, em termos de mortalidade, ocorreram no Brasil, em 2020, 20.245 óbitos em decorrência do CCR, o equivalente a uma taxa de 9,56 mortes por 100 mil habitantes (1). Apesar de não termos taxas de mortalidade estratificada pela mutação BRAF V600E, sabe-se que a sua presença aumenta a taxa de mortalidade em até 2,5 vezes em relação aos pacientes sem essa mutação com a mutação selvagem (2,3).

Referências:

1. Santos MDO et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rev Bras Cancerol; 2023;69(1). Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>
2. Safaee AG, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7:e47054.
3. Morris V, Overman MJ, Jiang ZQ, Garrett C, Agarwal S, Eng C, et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2014;13:164–71.

A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE) PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO É CONSTITUÍDA POR UM GRUPO ESPECÍFICO DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE?

Sim

DEFINIR A POPULAÇÃO-ALVO PARA A UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.

A população-alvo a ser tratada, em primeira linha, com encorafenibe (inibidor BRAF) em combinação com cetuximabe (inibidor EGFR) e mFOLFOX6 (quimioterapia) é a seguinte: pacientes adultos com câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E, ou seja, nos pacientes sem tratamento sistêmico prévio da doença metastática.

CONSIDERANDO O TOTAL DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE, INFORMAR O PERCENTUAL DE PACIENTES QUE PERTENCE A POPULAÇÃO-ALVO.

Do total de pacientes com câncer colorretal, estima-se que 33% estarão em estágio metastático; 7,0% terão a mutação BRAF e 91,0% terão a mutação BRAF V600E. Essas frequências foram estimadas por meta-análises de proporção dos estudos selecionados através de revisão rápida da literatura que estão descritos na análise de impacto orçamentário que acompanha este formulário.

EM COMPARAÇÃO AO CENÁRIO ATUAL, CASO IMPLEMENTADA, COMO A PAR IMPACTARÁ A ATUAL LINHA DE CUIDADO/MANEJO CLÍNICO DO PACIENTE? QUAIS SERÃO OS BENEFÍCIOS DESSA IMPLEMENTAÇÃO PARA OS PACIENTES? *

O CCR é o terceiro tumor mais incidente no mundo e a segunda causa de morte por câncer (1). No Brasil, estima-se a ocorrência anual de mais de 45.000 novos casos e 20.000 óbitos no triênio 2023-2025, apesar dos avanços no rastreamento da doença (2). Cerca de metade dos pacientes desenvolverá doença metastática; nessa população, as alterações genômicas são frequentes, sendo que 10% apresentam a mutação BRAF V600E, responsável por 90% das mutações BRAF. A presença dessa mutação confere pior prognóstico, menor resposta aos regimes citotóxicos e risco de morte 2,5 vezes maior, constituindo um subgrupo de prognóstico ruim e significativa necessidade médica e terapêutica não-atendida. No contexto da saúde suplementar, o tratamento inicial se baseia em FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI ± bevacizumabe/panitumumabe; porém 35%–40% dos pacientes com a mutação BRAF V600E progridem antes de completar três ciclos de tratamento, perdendo a oportunidade de controle precoce da doença. Tanto as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) quanto da European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2025 já recomendam a utilização do encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 como escolha preferencial no tratamento de primeira linha na presença da mutação BRAF V600E em pacientes com CCRm. Portanto, caso tenha a sua indicação ampliada, também, para tratamento em primeira linha do CCRm, os pacientes terão aumento expressivo na SG e SLP conforme discutido no PTC. Ou seja, a associação do encorafenibe ao cetuximabe e mFOLFOX6 proporciona redução de 51% no risco de óbito e 47% no risco de progressão da doença na comparação com quimioterapia padrão (1).

Referências:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. maio de 2021;71(3):209–49.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 28 de março de 2023.
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.

QUAL O IMPACTO ESPERADO DA PAR QUANTO À DEMANDA ANUAL DA TECNOLOGIA (QUANTIDADES ANUAIS DE SOLICITAÇÕES/EFETIVA UTILIZAÇÃO) PELOS BENEFICIÁRIOS DA SAÚDE SUPLEMENTAR? JUSTIFIQUE. *

Conforme demonstrado no modelo de impacto orçamentário que acompanha este formulário, estima-se que 33% dos pacientes terão CCR metastático, 7,0% terão a mutação BRAF e, desses, 91% terão a mutação BRAF V600E. Considerando-se as incidências esperadas para o câncer de próstata para homens e mulheres e o número de beneficiários de planos de saúde no país, estima-se que 216 pessoas serão elegíveis ao tratamento com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 no primeiro ano da incorporação, chegando a 239 no quinto ano. Todos os cálculos dessa estimativa estão mostrados e justificados no modelo de impacto orçamentário.

[TECNOLOGIA EM SAÚDE]**CLASSE TERAPÊUTICA DO MEDICAMENTO:**

Encorafenibe é um inibidor de RAF quinase, seletivo e reversível que suprime a via RAF-MEK-ERK em células tumorais que expressam várias formas mutantes de BRAF quinase (V600E e K).

FORMA FARMACÊUTICA DO MEDICAMENTO:

Cápsulas duras 75mg, em embalagens contendo 42 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Oral

TRATA-SE DE ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA DESCRITA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Não

USO RESTRITO A HOSPITAIS (ADMINISTRAÇÃO PERMITIDA APENAS EM AMBIENTE HOSPITALAR), CONFORME DETERMINAÇÃO DA ANVISA?

Não

DESCREVER OS IMPACTOS/BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO MEDICAMENTO PARA MORBIMORTALIDADE E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADAS À DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

A eficácia e segurança do uso do encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 para o tratamento do CCRm e mutação BRAF V600E em primeira linha foram avaliadas por meio do ensaio clínico BREAKWATER (1). Esse ECR comparou a eficácia e segurança do uso associado do encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 ($n_i=236$) vs. quimioterapia padrão ($n_i=243$) na população elegível definida a priori. 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. A TRO foi de 65,7% (155/236) (IC95%: 59,4-71,4) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 37,4% (91/243) (IC95% 31,6-43,7) no grupo quimioterapia padrão, com odds ratio (OR) de 3,19 (IC94%: 2,19 – 4,64; $p < 0,0001$); portanto, favorecendo a intervenção. A DR também favoreceu o grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, ou seja, 13,9 meses (IC95% 10,9-18,5) vs. 10,8 meses (IC95% 7,6-13,4), respectivamente. O ECR BREAKWATER tem boa qualidade metodológica, com baixo risco de viés e alto grau de certeza para os desfechos primários de eficácia e moderada para os desfechos secundários, 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. Portanto, se for incorporado, os pacientes elegíveis terão ganhos significantes no seu tratamento, com aumento de SG, SLP e QV na comparação com o tratamento ofertado na saúde suplementar atualmente.

Referências:

1. 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.

DESCREVER OS EVENTOS ADVERSOS/EFEITOS INDESEJÁVEIS/RISCOS RELACIONADOS À UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO, DETERMINANDO FREQUÊNCIA E GRAVIDADE:

Em relação ao desfecho de segurança, o ECR fase 3 conduzido com o encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 (estudo BREAKWATER) avaliou os eventos adversos (EAs) graves e não graves, na comparação com o uso de quimioterapia padrão (1). Os EA totais e aqueles relacionados ao tratamento foram semelhantes nos dois grupos. Os EA de grau 3 e 4 ocorreram em 81,5% (189/232) e 66,8% (153/229) dos pacientes nos grupos encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e quimioterapia padrão, respectivamente. Diminuição da contagem de neutrófilos, aumento da lipase, anemia e neutropenia predominaram nos grupos tratados com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e quimioterapia padrão (19,0%, 17,2%, 15,1% e 15,1% vs. 17,0%, 6,1%, 3,9% e 10,0%, respectivamente). As evidências mostram que os EA observados com o uso associado de encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 apresentam o perfil esperado quando esses agentes são usados de maneira isolada. Assim, de acordo com as evidências clínicas, não há nenhuma preocupação maior com o perfil de segurança com o encorafenibe.

Referências:

1. 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.

EXISTE A NECESSIDADE DE OUTRAS TECNOLOGIAS DE APOIO (DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICO) PARA VIABILIZAR A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO (POR EXEMPLO, TESTE DIAGNÓSTICO PARA DETECÇÃO DE MARCADOR TUMORAL).

Sim

ESPECIFICAR AS TECNOLOGIAS DE APOIO NECESSÁRIAS. O PROPONENTE DEVERÁ, OBRIGATORIAMENTE, INFORMAR SE AS TECNOLOGIAS LISTADAS ESTÃO DISPONÍVEIS NO ROL. CASO NÃO ESTEJAM DISPONÍVEIS NO ROL, INFORMAR O CÓDIGO E O NOME DAS TECNOLOGIAS DE APOIO EM TABELA PROFISSIONAL E/OU NA TUS.

A proposição da empresa é a ampliação de uso do medicamento encorafenibe para uso em combinação com cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, de pacientes com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E. Nesse sentido, considerando a alínea A do inciso II do Art. 12 da Lei nº 9.656, 3 de junho de 1998, o cetuximabe e a quimioterapia (mFOLFOX6) são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde. Além disso, vale salientar que os procedimentos necessários para o correto diagnóstico do CCR, incluindo as técnicas recomendadas para a identificação da mutação BRAF V600E, são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da saúde suplementar (1).

Referências:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência de Saúde Suplementar. Consulte se o procedimento faz parte da cobertura assistencial obrigatória. Disponível em: <https://www.ans.gov.br/ROL-web/pages/procedimento.xhtml>.]

DE FORMA SINTÉTICA, COMO A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO SERÁ INSERIDA NA LINHA DE CUIDADO DO PACIENTE?

Em linhas gerais, todos os pacientes devidamente diagnosticados com câncer colorretal metastático devem fazer o teste genético para a identificação da mutação BRAF V600E. Na confirmação de tal mutação e, considerando-se a decisão médica, o paciente será candidato ao tratamento com a combinação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, desde que não tenha feito tratamento sistêmico prévio da doença metastática. Todos os exames e medicamentos inseridos no fluxograma de tratamento apresentado em anexo a esta proposição de alteração do rol de procedimentos da ANS estão incluídas como cobertura obrigatória pelos planos de saúde.

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA FOI AVALIADA PELA CONITEC?

Não

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA ESTÁ INCLUÍDA EM UM PCDT (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE?

Não

[TECNOLOGIA ALTERNATIVA]

DEFINIR O COMPARADOR (TECNOLOGIA ALTERNATIVA) PRINCIPAL PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO. CONSIDERANDO A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA, SEMPRE QUE POSSÍVEL, O COMPARADOR PRINCIPAL DEVE SER UMA TECNOLOGIA CONTEMPLADA PELO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE:

Qualquer tipo de quimioterapia (incluindo FOLFIRI, mFOLFOX6 ou FOLFOXIRI) com ou sem a adição de bevacizumabe.

JUSTIFIQUE A ESCOLHA DO COMPARADOR PRINCIPAL:

O tratamento em primeira linha recomendado para o CCRm e mutação BRAF V600E, na indisponibilidade de encorafenibe, é baseado na quimioterapia isolada ou com inibidores de EGFR (como cetuximabe e panitumumabe) e/ou inibidores de VEGF (bevacizumabe) (1-3), todos de cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da saúde suplementar. Os esquemas resultantes (FOLFIRI, mFOLFOX6 ou FOLFOXIRI) com ou sem a adição de bevacizumabe, são os mesmos utilizados no grupo controle do estudo clínico desenvolvido para a avaliação da eficácia e segurança do encorafenibe no âmbito do ECR BREAKWATER (4). Assim, considerando-se o fato de que não há nenhuma terapia-alvo registrada no país (como o panitumumabe e bevacizumabe) para o tratamento específico de pacientes com a mutação BRAF V600E, os comparadores selecionados para a construção do PTC, ACU e AIO que acompanham este formulário foram: qualquer tipo de quimioterapia (incluindo FOLFIRI, mFOLFOX6 ou FOLFOXIRI) com ou sem a adição de bevacizumabe. Para a elegibilidade dos comparadores, não foram utilizadas restrições quanto ao tempo de tratamento.

Referências:

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. 2025;v3.2025.
2. 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>.
3. 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.
4. 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.

QUAIS SÃO OS GANHOS/BENEFÍCIOS (POR EXEMPLO, MAIOR EFICÁCIA/EFETIVIDADE, MENOR CUSTO, MAIOR ADESÃO ETC.) ESPERADOS DA UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO EM RELAÇÃO AO SEU COMPARADOR PRINCIPAL?

Como explicado no PTC que acompanha esse formulário, os resultados do ECR BREAKWATER (1) mostraram que os pacientes com CCRm e com mutação BRAF V600E quando tratados em primeira linha com a combinação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 têm ganhos estatísticos e clínicos em termos de SG (redução de 51% no risco de morte) e SLP (redução de 47% no risco de progressão da doença) com ganhos, também, em taxa de resposta objetiva e duração da resposta. Esses ganhos expressivos vão permitir maior controle da doença, aumento do tempo até a progressão da doença com redução da necessidade de tratamento em linhas posteriores. Esses benefícios são acompanhados de um perfil de segurança adequado do encorafenibe.

Referências:

1. 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.

[EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS]**ESTRATÉGIA PICOT UTILIZADA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS NA LITERATURA CIENTÍFICA:****POPULAÇÃO:**

A presença da mutação no gene BRAF V600E em pacientes com CCR é preditivo de pior prognóstico, pior controle da doença e aumento da taxa de mortalidade em relação aos casos sem essa mutação. Portanto, a população incluída na revisão da literatura é composta de pacientes adultos com câncer colorretal metastático, que testaram positivamente para a mutação no gene BRAF V600E, e que não fizeram tratamento sistêmico prévio da doença metastática.

INTERVENÇÃO:

Encorafenibe 300mg uma vez por dia associado ao cetuximabe (dose inicial de 400mg/m² administrados como infusão intravenosa de 120 minutos e doses subsequentes de 250mg/m² administrados como infusão semanal de 60 minutos) e à quimioterapia à base de mFOLFOX6 (oxaliplatina, leucovorina e fluorouracil). Cumpre informar que o cetuximabe e o mFOLFOX6 são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito do sistema de saúde suplementar.

COMPARADOR:

Os comparadores escolhidos foram os seguintes, cuja justificativa foi mostrada anteriormente e em detalhes no PTC, na avaliação econômica (ACU) e análise de impacto orçamentário (AIO): qualquer tipo de quimioterapia (incluindo FOLFIRI, mFOLFOX6 ou FOLFOXIRI) com ou sem a adição de bevacizumabe.

DESFECHOS (OUTCOMES):

Primários: Sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Secundários: Taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tratamento subsequente para manejo da progressão da doença, SLP após a progressão da doença, eventos adversos (EA) gerais ou totais, EA emergentes do tratamento, EA sérios de graus 3 e 4 e EA que levaram à redução de dose, à interrupção ou descontinuação permanente do tratamento.

TIPOS DE ESTUDOS:

Ensaio clínico randomizado

AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS INCLUEM ESPECIFICAMENTE A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE)? JUSTIFIQUE.

Sim, o ensaio clínico BREAKWATER (1) incluiu exatamente a população de interesse, ou seja, pacientes adultos com diagnóstico confirmado de CCRm e com mutação BRAF V600E que não fizeram tratamento prévio da doença metastática

Referências:

1. 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.

A TECNOLOGIA É SEGURA? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

Sim, o ECR fase 3 conduzido com o encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 (estudo BREAKWATER) avaliou os eventos adversos (EAs) graves e não graves, na comparação com o uso de quimioterapia padrão (1). Os EA totais e aqueles relacionados ao tratamento foram semelhantes nos dois grupos. Os EA de grau 3 e 4 ocorreram em 81,5% (189/232) e 66,8% (153/229) dos pacientes nos grupos encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e quimioterapia padrão, respectivamente. Diminuição da contagem de neutrófilos, aumento da lipase, anemia e neutropenia predominaram nos grupos tratados com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e quimioterapia padrão (19,0%, 17,2%, 15,1% e 15,1% vs. 17,0%, 6,1%, 3,9% e 10,0%, respectivamente). Portanto, as evidências mostram que os EA observados com o uso associado de encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 apresentam o perfil esperado quando esses agentes são usados de maneira isolada. Assim, de acordo com as evidências clínicas, não há nenhuma preocupação maior com o perfil de segurança com o encorafenibe.

Referências:

1. 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.

A TECNOLOGIA É EFICAZ? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

Sim, a eficácia e segurança do uso do encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 para o tratamento do CCRm e mutação BRAF V600E em primeira linha foram avaliadas por meio do ensaio clínico BREAKWATER (1). Esse ECR comparou a eficácia do uso associado do encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 ($n_{\text{encorafenibe}}=236$) vs. quimioterapia padrão ($n_{\text{quimioterapia}}=243$) na população elegível definida a priori. 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. A TRO foi de 65,7% (155/236) (IC95%: 59,4-71,4) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 37,4% (91/243) (IC95% 31,6-43,7) no grupo quimioterapia padrão, com odds ratio (OR) de 3,19 (IC94%: 2,19 – 4,64; $p < 0,0001$); portanto, favorecendo a intervenção. A DR também favoreceu o grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, ou seja, 13,9 meses (IC95% 10,9-18,5) vs. 10,8 meses (IC95% 7,6-13,4), respectivamente. O ECR BREAKWATER tem boa qualidade metodológica, com baixo risco de viés e alto grau de certeza para os desfechos primários de eficácia e moderada para os desfechos secundários, 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. Portanto, se for incorporado, os pacientes elegíveis terão ganhos significantes no seu tratamento, com aumento de SG, SLP e QV na comparação com o tratamento ofertado na saúde suplementar atualmente.

Referências:

1. 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.

OS DESFECHOS AVALIADOS SÃO CLINICAMENTE RELEVANTES? JUSTIFIQUE.

Sim, os desfechos de eficácia avaliados no ensaio clínico BREAKWATER (1) foram aqueles mais frequentemente avaliados na área do câncer, sendo os seguintes: desfecho primário: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP); desfechos secundários: Taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tratamento subsequente para manejo da progressão da doença, SLP após a progressão da doença, eventos adversos (EA) gerais ou totais, EA emergentes do tratamento, EA sérios de graus 3 e 4 e EA que levaram à redução de dose, à interrupção ou descontinuação permanente do tratamento

Referências:

1. 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.

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (DESFECHOS CRÍTICOS).

A avaliação do risco de viés foi realizada com a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane com base na publicação principal do ECR BREAKWATER (1) para os desfechos SG, SLP, TRO, duração da resposta (DR), tratamento subsequente para manejo da progressão da doença e EA (EAs de qualquer grau, de graus 3-4, EA que provocou redução de dose, interrupção de dose e descontinuação permanente do tratamento). Em linhas gerais, a avaliação indicou baixo risco de viés nos domínios 1, e 5 do instrumento. Os domínios 2 (desvio das intervenções programadas), 3 (dados faltantes) e 4 (mensuração dos resultados) foram penalizados como “algumas preocupações”. Os motivos de tais julgamentos e decisões foram descritos e justificados no PTC que acompanha este formulário.

A qualidade da evidência para os desfechos primários e secundários do ECR BREAKWATER foi avaliada pelo sistema GRADE. Em linhas gerais, a qualidade da evidência foi considerada alta para todos os desfechos de eficácia (SG, SLP e TRO), moderada para duração da resposta e todos os desfechos relacionados aos EA e baixa para o desfecho relacionado ao tratamento subsequente para manejo da progressão da doença. Com relação a DR e EAs, a qualidade da evidência foi considerada moderada, devido ao julgamento do risco de viés pelo RoB 2 (alguma preocupação). Com relação ao tratamento subsequente para manejo da progressão da doença, considerou-se downgrade pelo risco de viés no RoB 2 e pelo desenho do ensaio clínico BREAKWATER (aberto). A avaliação da qualidade das evidências do ECR BREAKWATER está apresentada e discutida em detalhes no PTC que acompanha este formulário.

Referências:

1. 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.

[INFORMAÇÕES ECONÔMICAS]**QUAL TIPO DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE (AES) FOI REALIZADO?**

Custo-efetividade;Custo-utilidade;

APRESENTAR UMA SÍNTESE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE - AES:

Foi construída uma avaliação de 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 por 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 dos pacientes adultos com CCRm e mutação BRAF V600E por teste genético com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 proporcionou ganhos em efetividade em relação à quimioterapia padrão em monoterapia, 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 RCUI por QALY média das simulações foi de R\$ 383.851,83, ou seja, nenhuma variável incerta do modelo influenciou os resultados do caso base.

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - AIO:

Foi realizada análise de impacto orçamentário da incorporação do encorafenibe para ser utilizado em combinação com o cetuximabe e mFOLFOX6 (ambos de cobertura obrigatória pelos planos de saúde) para o tratamento, em primeira linha, de pacientes com CCRm com a mutação BRAF V600E, na perspectiva do sistema de saúde suplementar e horizonte temporal de cinco anos. A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico, empregando-se: i) dados da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para calcular a cobertura por planos de saúde da população adulta no país, estratificado por gênero; ii) incidência de novos casos de CCR no país estimado pelo INCA em 2023; iii) revisão estruturada da literatura para obtenção dos demais parâmetros epidemiológicos, tais como, fração de pacientes com CCR metastático no diagnóstico inicial, fração dos pacientes não metastáticos que terão metástase no horizonte da AIO, fração de pacientes com CCR metastático e mutação BRAF e, desses, a fração com a mutação BRAF V600E. Todos os pacientes foram tratados até progressão da doença, sendo que o tempo em tratamento foi aquele calculado na ACU que, por sua vez, foi derivado da curva de descontinuação obtida do estudo BREAKWATER. Os componentes dos custos são oriundos da ACU, sendo considerados os custos totais dos anos 1 a 5 do modelo de custo-utilidade, ou seja, a coorte de pacientes em cada ano é multiplicada pelos custos correspondentes daquele ano. A robustez dos resultados do caso base foi avaliada por meio de análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA), empregando-se os intervalos de confiança 95% (IC95%) ou variação de +/- 20% na DSA e IC95% na PSA. Assim, adotando-se constantes os valores esperados para todas as variáveis inseridas no modelo, para o caso base, o impacto orçamentário incremental da incorporação do encorafenibe para uso associado com o cetuximabe e mFOLFOX6 foi de, aproximadamente, R\$ 37,2 milhões em 5 anos. Os números de pacientes por tecnologia, antes e após a introdução, refletem a participação de mercado e a transição para incidência anual. Na DSA do caso base, os parâmetros de maiores impactos foram a fração de pacientes com a mutação BRAF e custo da intervenção, sendo que o impacto orçamentário em 5 anos, com a aplicação do limite inferior e superior da estimativa a partir do IC95%, variou entre R\$ 21,2 milhões a R\$ 58,4 milhões. Na PSA, o impacto orçamentário médio a partir de 1.000 iterações de Monte Carlo (MMC) foi de R\$ 37,4 milhões em 5 anos, com 51,3% das iterações abaixo do resultado do caso base. Conclui-se que os resultados do impacto orçamentário são muito robustos e se justificam devido aos benefícios proporcionados, especialmente, por se tratar de uma terapia direcionada para uma mutação agressiva como o BRAF V600E, cuja presença implica em prognóstico muito pior, no cenário do CCRm.

[CAPACIDADE INSTALADA]

A ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO REQUER RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS?

Não

[DOCUMENTAÇÃO]**PTC/Revisão Sistemática**

PTC_ANS_CCR1L_Encorafenibe_v6.pdf

Estudo de Análise de Impacto Orçamentário - AIO

AIO_ANS_CCR1L_Encorafenibe_v4.pdf

Planilha Análise Impacto Orçamentário - AIO

AIO_ANS_CCR1L_Encorafenibe_v7.xlsm

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde - AES

ACE_ANS_CCR1L_Encorafenibe_v4.pdf

Planilha Modelo Econômico - AES

Modelo_ACU_ANS_CCR1L_Encorafenibe_v5.xlsm

Fluxogramas da linha de cuidado/manejo clínico da doença/condição de saúde

Fluxogramas de tratamento_CAcolorretal_1L_com e sem encorafenibe.pdf

Diretriz de Utilização - DUT

Pfizer_Proposta de DUT_CCR_1L_ANS.pdf

Bula profissional registrada na ANVISA (última versão)

Bula_Braftovi_Profissional_de_Saude.pdf

Declarações de potenciais conflitos de interesses

DECLARAAçO_CONFLITOS_AUTORES_Fabrizio Ruzzon_v2.pdf

DECLARAAçO_CONFLITOS_AUTORES_Paulo_Almeida_CCRm_1L.docx.pdf

DECLARAAçO_CONFLITOS_AUTORES_Rodrigo Alexandre_v2.pdf

Evidências científicas

Elez et al. 2025.pdf

Kopetz et al 2025.pdf