

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

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, Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida e Fabrício Imanishi Ruzon

São Paulo

Outubro de 2025

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE QUADROS.....	8
LISTA DE FIGURAS	9
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	10
1.1 Introdução	10
1.2 Epidemiologia.....	12
1.3 Manifestações clínicas.....	13
1.4 Diagnóstico	13
1.5 Formas atuais de tratamento, em primeira linha, do CCRm BRAF V600E	14
1.6 Necessidades médicas não atendidas.....	15
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	16
2.1 Identificação do medicamento.....	16
2.2 Indicação terapêutica	16
2.3 Posologia	16
2.4 Características farmacológicas	17
2.4.1 Propriedades farmacodinâmicas.....	17
2.4.2 Propriedades farmacodinâmicas.....	17
3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	18
3.1 Diretrizes e <i>checklist</i>	18
3.2 Objetivo	18
3.3 Métodos	18
3.3.1 Pergunta de Pesquisa.....	18
3.3.2 Critérios de elegibilidade	19
3.3.3 Busca por evidências.....	22
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	28
4.1 Estudos selecionados	28
4.2 Caracterização dos estudos e participantes incluídos.....	29
4.2.1 ECR denominado BREAKWATER	29
4.3 Risco de viés	34
4.4 Síntese dos resultados por desfecho.....	35
4.4.1 SG	35
4.4.2 SLP	37
4.4.3 TRO.....	38

4.4.4	DR	38
4.4.5	Tratamento subsequente para manejo da progressão da doença	39
4.4.6	SLP após a progressão da doença	39
4.4.7	EAs	39
4.5	Avaliação da qualidade da evidência	42
4.6	Síntese dos principais resultados	43
4.7	Discussão	46
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
6	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	49
7	REFERÊNCIAS.....	50
	ANEXO 1. LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	56
	ANEXO 2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	59
	ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE	20

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: 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 mais de 45.000 novos casos e 20.000 óbitos no triênio 2023-2025, apesar dos avanços no rastreamento da doença. 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. O objetivo deste documento é subsidiar a proposta de ampliação de uso do encorafenibe, também, para o tratamento em primeira linha do CCRm, visto que o medicamento já está incorporado no rol de procedimentos e eventos em saúde para o tratamento em segunda linha deste câncer.

Tecnologia: 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). Para o tratamento de primeira linha do CCRm e mutação BRAF V600E, o medicamento deve ser usado na dose diária de 300mg em associação com cetuximabe (dose inicial de 400 mg/m² de superfície corporal e de 250 mg/m² semanalmente nas doses subsequentes) e quimioterapia (mFOLFOX6).

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

Evidências clínicas: Dois revisores realizaram buscas sistemáticas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e ClinicalTrials.gov por ensaios clínicos randomizados (ECR) (publicados até 16 de junho de 2025) para localizar evidências diretas entre o uso associado de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento de pessoas adultas com CCRm e mutação BRAF V600E. Foram priorizados os desfechos primários de eficácia característicos em estudos clínicos na área do câncer, ou seja, sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). Já para os desfechos secundários foram incluídos: taxa de resposta objetiva (TRO), duração da resposta (DR), tratamento subsequente para manejo da progressão da doença, SLP após a progressão da doença e segurança [eventos adversos (EA) totais (EAT); EA emergentes do tratamento (EAET), EA sérios de graus

3 e 4 e EA que levaram à redução e interrupção de dose ou à interrupção permanente do tratamento]. Foram priorizados os maiores *cutoff* possíveis para cada desfecho avaliado. O risco de viés dos ECRs foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias da Cochrane*, versão 2.0 (RoB 2) e a qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), sempre por dois revisores independentes, com posterior consenso. Ao final, foram incluídas duas publicações do ECR pivotal denominado BREAKWATER para compor a evidência clínica principal do PTC. Esse ECR comparou a eficácia e segurança do uso associado do encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (n = 236) vs. quimioterapia padrão (n = 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 de 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 perfil de toxicidade se mostrou previsível e manejável, em linha com outras terapias antineoplásicas para o presente cenário clínico e em proporção equivalente aos medicamentos isolados, ou seja, os EAs da combinação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 foram semelhantes ao perfil de EA de cada um dos medicamentos isolados. 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.

Considerações finais: O encorafenibe é um inibidor de RAF quinase, seletivo e reversível que suprime a via RAF-MEK-ERK em células tumorais que expressam as formas mutantes de BRAF quinase e que quando usado em combinação com um inibidor EGFR (cetuximabe) e quimioterapia (FOLFOX) promove ganhos significantes do ponto de vista estatístico e clínico para os desfechos de SLP, SG, TRO, DR, aliado a um perfil de EA manejável. No cenário brasileiro, onde muitos pacientes progridem rapidamente sob quimioterapia isolada, a adoção precoce de terapia-alvo dirigida tem importante potencial de reduzir

mortalidade e melhorar qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, a empresa entende que a disponibilidade do encorafenibe já para o tratamento em primeira linha dos pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E no rol de procedimentos e eventos da ANS é clinicamente justificada e alinhada às necessidades dos pacientes. Por fim, cabe ressaltar que os testes genéticos para a identificação da mutação BRAF V600E, além do cetuximabe e quimioterapia (mFOLFOX6) para uso em combinação com o encorafenibe como aqui proposto, já são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIO	Análise de impacto orçamentário
CCR	Câncer colorretal
CCRM	Câncer colorretal metastático
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EGFR	Receptor de fator de crescimento endotelial
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-C	Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer
HR	Hazard ratio
mFOLFOX6	Oxaliplatina, leucovorina e fluorouracil
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons
PTC	Parecer técnico científico
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	Risco relativo
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TNM	Classificação pelo tumor-nódulo-metástase
TK	Tirosina quinase
TRO	Taxa de resposta objetiva
VEGF	Receptor de crescimento endotelial vascular
VO	Via oral

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Informações técnicas do encorafenibe (Braftovi®) de acordo com a bula oficial aprovada pela ANVISA.	16
Quadro 2.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]).	18
Quadro 3.	Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS.....	23
Quadro 4.	Características gerais do estudo BREAKWATER e dos pacientes incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do encorafenibe no tratamento, em primeira linha, do CCRm e mutação BRAF V600E.	32
Quadro 5.	Eventos adversos totais mais frequentes no estudo BREAKWATER, independentemente, do grau (37).....	40
Quadro 6.	Eventos adversos sérios (graus 3 e 4) mais frequentes no estudo BREAKWATER (37).....	41
Quadro 7.	Síntese da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE do ECR BREAKWATER (37).....	42
Quadro 8.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança no estudo BREAKWATER (37).....	44
Quadro 9.	Estudos excluídos e motivos da exclusão.....	56
Quadro 10.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados do estudo BREAKWATER, para os desfechos DR, EA, SG, SLP, TRO. ..	59
Quadro 11.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados do estudo BREAKWATER, <i>para os desfechos DR, EA, SG, SLP, TRO</i>	62
Quadro 11.	Avaliação da qualidade da evidência utilizando a metodologia GRADE.	20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do uso de encorafenibe associado com cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E.	29
Figura 2. Resultados da avaliação do risco de viés do ECR BREAKWATER (37).	34
Figura 3. Sobrevida global dos pacientes nos grupos encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão em pacientes adultos com CCRm e mutação BRAF V600E de acordo com o estudo BREAKWATER (37).	36
Figura 4. Sobrevida livre de progressão dos pacientes nos grupos encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão em pacientes adultos com CCRm e mutação BRAF V600E de acordo com o estudo BREAKWATER (37).	37
Figura 5. Análise de subgrupos da sobrevida livre de progressão no estudo BREAKWATER (37)	38

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

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

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

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

Os processos de oncogênese, angiogênese e interações com o estroma são regulados por proteínas do tipo tirosina quinases (TK), dentre as quais se destacam as da família RAS (p.e., 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 desenvolvimento do CCR (13–15).

As mutações RAS do tipo selvagem ocorrem em 40% a 50% dos casos de CCR, enquanto as mutações no gene KRAS ocorrem em 35% a 50%; mutações no gene NRAS ocorrem em 4% dos pacientes e aquelas no gene BRAF em até 10%. Além disso, a superexpressão/amplificação do gene HER2 é relatada em 1,3% até 6% dos casos de CCR, enquanto a fusão do gene NTRK está presente em 0,2% a 1% dos pacientes. Adicionalmente, pacientes com tumor em estágio avançado e elevada frequência de instabilidade ou erros de replicação (*high microsatellite instability*) e sistema de reparo deficiente (*deficient mismatch repair system*) representam 3,5% a 5% dos casos (14–18). Portanto, o conhecimento da existência dessas mutações apresenta importantes implicações prognósticas e terapêuticas nos pacientes com CCR.

A mutação mais comum (em torno de 90%) no proto-oncogene BRAF é a mudança da valina por ácido glutâmico no códon 600, denominada BRAF V600E (19). Essa mutação é um forte fator prognóstico negativo no CCRm, aumentando a probabilidade de resposta insatisfatória à quimioterapia padrão (20–24), com risco de óbito cerca de 2,5 vezes maior em comparação aos pacientes com gene tipo selvagem (25,26). Devido à rápida progressão da doença para diferentes locais, os pacientes com BRAF V600E também apresentam chances reduzidas de estarem em condições clínicas para receber segunda (ou posterior) linha de tratamento. Considerando-se, ainda, a comparação com pacientes que possuem tumores tipo selvagem, aqueles com mutação BRAF chegam a apresentar menos de seis meses de sobrevida livre de progressão após a primeira linha de tratamento, e sobrevida pós-progressão significativamente menor (22,27–29).

Do ponto de vista do tratamento, pacientes com CCRm devem ser tratados com quimioterapia em conjunto com procedimentos cirúrgicos, radioterápicos e terapias-alvo (30–32). Mutações dos genes KRAS, NRAS e BRAF, assim como lateralidade, direcionam a escolha do tratamento na primeira linha. No caso de progressão da doença metastática após o tratamento inicial, linhas posteriores são indicadas por diretrizes clínicas nacional e internacionais (30–32).

As terapias-alvo anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) ou anti-VEGF (bevacizumabe) combinadas à quimioterapia FOLFOX/FOLFIRI foram, por muito tempo, o padrão de primeira linha para CCRm RAS selvagem. Contudo, na presença da mutação BRAF V600E, a sinalização de escape faz com que a inibição isolada do EGFR resulte em benefício clínico limitado. Enquanto os inibidores de BRAF induzem respostas antitumorais em, aproximadamente, 60% dos pacientes com melanomas BRAF V600E mutantes avançados, apenas cerca de 5% dos pacientes com CCR e mutação BRAF V600E mutantes respondem a essa terapia isoladamente (33). Os anti-EGFR também têm limitado efeito nesse subgrupo; uma revisão sistemática com meta-análise mostrou que, enquanto pacientes com BRAF selvagem obtiveram resposta na primeira linha de 36%, aqueles com BRAF V600E mutante tiveram

resposta de 0% ao tratamento de primeira linha (34).

O estudo clínico randomizado (ECR) denominado BEACON CRC iniciou a mudança de paradigma no tratamento de pacientes com CCRm com a mutação BRAF V600E previamente tratados, ou seja, em segunda linha. Nesse ECR, a combinação de encorafenibe mais cetuximabe melhorou, significativamente, os desfechos clínicos em termos de sobrevida global (SG) (HR: 0,61; IC95%: 0,48-0,77) em pacientes previamente tratados com quimioterapia padrão (35), sendo que os resultados desse ECR deram base para a sua inclusão do rol de procedimentos e eventos da ANS em novembro de 2023 (Resolução Normativa ANS nº 589, de novembro de 2023) (36), a partir do dossiê de incorporação submetido pela empresa. Mais recentemente, o ECR de fase 3 denominado BREAKWATER (37) comparou o tratamento, em primeira linha, com a associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 (oxaliplatina, leucovorina e fluorouracil) com quimioterapia padrão em pacientes com CCRm e com a mutação BRAF V600E, mostrando melhora significativa em termos de SG, sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO), conforme apresentado e discutido neste documento.

Assim, o objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é sistematizar e discutir as evidências clínicas sobre a eficácia e a segurança da terapia tripla à base de encorafenibe, cetuximabe e quimioterapia (mFOLFOX6) no tratamento, **em primeira linha**, de pacientes com CCRm com a mutação BRAF V600E, ou seja, no tratamento dos pacientes que não realizaram tratamento sistêmico prévio da doença metastática. Espera que o conjunto das evidências clínicas aqui apresentadas possa contribuir para a ampliação de uso do encorafenibe (associado ao cetuximabe e mFOLFOX6, ambos já incorporados na ANS) na lista de cobertura obrigatória dos planos de saúde no âmbito da saúde suplementar brasileira.

1.2 Epidemiologia

O CCR possui elevada incidência e alta mortalidade em todo o mundo. Segundo o *Global Cancer Observatory*, em 2020, o CCR foi o terceiro tipo de câncer mais frequente, respondendo por, aproximadamente, 10% de todos os casos globais da doença, sobretudo, em países desenvolvidos ou em desenvolvimento (1). Nesse mesmo ano, estimaram-se 1,9 milhão de novos casos de CCR, com predominância em homens (56%) e em indivíduos acima de 50 anos de idade. Observou-se, ainda, aumento de 9,4% na mortalidade por CCR nos últimos 30 anos, sendo que, em 2020, foram registrados cerca de 935 mil óbitos em função da doença (1).

No Brasil, o CCR corresponde a 9% de todos os casos de câncer e é o terceiro em incidência, excluindo câncer de pele não-melanoma. O INCA estimou, para cada ano do triênio 2023–2025, cerca de 45,6 mil novos casos da doença. Em 2020, ocorreram 20.245 óbitos por CCR (taxa de 9,56 mortes por

100.000 habitantes) (38).

Estima-se que, dentre todos os casos de CCR, pelo menos 50% evoluam com metástases. Nessa população, alterações genômicas são frequentes, sendo que, aproximadamente, 10% dos casos de CCRm apresentam mutação ativadora no gene BRAF — majoritariamente a variante V600E, responsável por > 90% desses casos (19). Essa coorte específica é aquela indicada para o uso de encorafenibe associado ao cetuximabe e quimioterapia (mFOLFOX6), foco do presente PTC.

1.3 Manifestações clínicas

No estágio inicial, o CCR costuma apresentar sinais e sintomas subjetivos e pouco específicos, dificultando a sua detecção precoce (30). Assim, dor abdominal isolada, sangramento retal associado a sintomas anais e alteração do hábito intestinal (eventos de diarreia e constipação alternados), que são característicos da doença em estágio inicial, têm baixo valor preditivo no CCR (39). Geralmente, distensão abdominal, perda de peso e vômito são manifestações clínicas da doença avançada, sendo que a dor retal pode indicar um tumor volumoso com invasão local na pelve (30).

1.4 Diagnóstico

Conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) do Ministério da Saúde, o diagnóstico do CCR pode ser realizado por exame histopatológico de espécime tumoral obtido por meio de colonoscopia ou exame da peça cirúrgica. Segundo tal diretriz clínica, 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) (40).

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

Para a determinação do estadiamento do CCR e do prognóstico, deve-se considerar a extensão do acometimento do organismo pelo câncer. O CCR local compreende o câncer que cresce na parede e não se estende para além dela, englobando o estágio I (o tumor cresce através da mucosa do cólon, podendo ocorrer a invasão da camada submucosa ou muscular). Já o CCR regional se caracteriza

por invadir tecidos próximos ou linfonodos, envolvendo: estágio II, onde o câncer cresce através da parede do cólon e adentra para a camada subserosa ou outros tecidos, podendo invadir diretamente estruturas adjacentes (segmentos do cólon) ou se aderir macroscopicamente a outros órgãos/estruturas, e/ou perfura o peritônio visceral; e estágio III, caracterizado pelo acometimento de linfonodos regionais. Por fim, o CCR distante é aquele com quadro mais avançado (estágio IV), com ocorrência de metástase distante através do sistema sanguíneo ou linfático; ou seja, há a presença do tumor em outros órgãos (3,9,10). De acordo com as DDTs do Ministério da Saúde para o CCR (40), é indicada a realização do estadiamento clínico da doença por meio da classificação pelo tumor-nódulo-metástase (TNM) (41).

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 (22). Todos os exames diagnósticos, incluindo a testagem molecular, são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde (42), 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 (36).

1.5 Formas atuais de tratamento, em primeira linha, do CCRm BRAF V600E

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 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 (40). 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 (37), as diretrizes internacionais (*National Comprehensive Cancer Network* - NCCN e *European Society for Medical Oncology* - ESMO) (30,43) já

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

Nas suas diretrizes clínicas publicadas em 2025 (31), 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 (37).

1.6 Necessidades médicas não atendidas

Pacientes com CCRm e com mutação BRAF V600E apresentam prognóstico significativamente pior do que aqueles sem essa mutação, com resposta inferior aos tratamentos sistêmicos disponíveis. 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 sobrevida pós-progressão, quando expostos apenas à quimioterapia citotóxica em primeira linha (20–24,27–29). Segundo os dados do INCA, estima-se mais de 45,6 mil novos casos por ano de CCR no país com mais de 20 mil mortes por ano com este tipo de câncer (2). O tratamento adequado em primeira linha permite a prevenção dos sintomas relacionados à progressão da doença com a consequente melhora da QV dos pacientes.

No âmbito da saúde suplementar, há a cobertura obrigatória da quimioterapia dupla/tripla associada ao bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe como terapia inicial, independentemente, do *status* molecular. Entretanto, dados contemporâneos mostram que 35–40% dos pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E progridem antes de completar três ciclos de tratamento com quimioterapia, não chegando a receber terapias-alvo subsequentes (44,45). Assim, há uma lacuna no tratamento de primeira linha, justamente, quando a carga tumoral é maior e a chance de benefício clínico é mais expressiva.

Com base nas evidências clínicas discutidas neste PTC, a empresa propõe a criação de uma diretriz de utilização (DUT) específica para o tratamento, em primeira linha, do CCRm com a mutação BRAF V600E. Nesta DUT, propõe-se que o encorafenibe seja incorporado para uso combinado com cetuximabe e mFOLFOX6, ambos de cobertura obrigatória, pois são medicamentos oncológicos injetáveis como previsto na Lei nº 7.656/1998. Na prática, os pacientes com CCRm serão testados para identificação das mutações e, em caso da presença da mutação BRAF V600E, serão elegíveis ao tratamento combinado com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A associação do encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 está sendo proposta para a seguinte situação clínica:

Tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E, ou seja, sem tratamento sistêmico prévio da doença metastática.

2.1 Identificação do medicamento

As principais informações do encorafenibe, especificamente, para o tratamento em primeira linha do CCRm estão mostradas no Quadro 1, sistematizadas a partir da bula oficial aprovada na ANVISA (46).

Quadro 1. Informações técnicas do encorafenibe (Braftovi®) de acordo com a bula oficial aprovada pela ANVISA.

Nome comercial	Braftovi®
Nome genérico	Encorafenibe
Apresentação	Braftovi® 75 mg cápsulas duras é fornecido em embalagem contendo 42 cápsulas (7 blisters de 6 cápsulas cada). Cada cápsula contém 75 mg de encorafenibe
Via de administração	Uso oral
Uso	Adulto
Composição	Cada cápsula dura de 75 mg contém 75 mg de encorafenibe
Excipientes	Conteúdo da cápsula: copovidona, poloxâmer, celulose microcristalina, ácido succínico, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto. Tinta de impressão: goma-laca, óxido de ferro preto, propilenoglicol.

2.2 Indicação terapêutica

O encorafenibe, em associação com cetuximabe e mFOLFOX6, é indicado para o tratamento de pacientes com CCRm com uma mutação BRAF V600E (46).

2.3 Posologia

Para a indicação no tratamento do CCR, a dose padrão recomendada de encorafenibe é de 300mg uma vez por dia (quatro cápsulas de 75mg por dia), quando usado em associação com cetuximabe. São permitidas até duas reduções de dose (225mg/dia e 150mg/dia) em caso de

necessidade para manejo de potenciais eventos adversos (EA), sob orientação médica (46).

2.4 Características farmacológicas

2.4.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

2.4.2 Propriedades farmacodinâmicas

O encorafenibe é uma pequena molécula, potente inibidora e altamente seletiva da cinase RAF por competição com o ATP. A metade da concentração inibitória máxima (CI₅₀) do encorafenibe contra as enzimas BRAF V600E, BRAF e CRAF foi determinada como sendo 0,35, 0,47 e 0,30 nM, respectivamente. A meia-vida da dissociação do encorafenibe foi >30 horas e resultou em inibição prolongada de pERK. O encorafenibe suprime a via RAF/MEK/ERK em células tumorais que expressam várias formas mutadas de cinase BRAF (V600E, D e K). Especificamente, o encorafenibe inibe *in vitro* e *in vivo* o crescimento de células de melanoma com mutação BRAF V600E, D e K. O encorafenibe não inibe a sinalização RAF/MEK/ERK em células que expressam BRAF do tipo selvagem. Um dos principais mecanismos de resistência de pacientes com CCRm e com mutação BRAF, em relação aos inibidores RAF, tem sido a identificação da reativação do EGFR com desvio da transdução de sinal via BRAF. As associações de um inibidor BRAF, como o encorafenibe, e agentes dirigidos ao EGFR, por exemplo, cetuximabe, têm demonstrado melhora da eficácia antitumoral em modelos não clínicos (46).

3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

3.1 Diretrizes e *checklist*

O presente PTC segue as recomendações das “Diretrizes metodológicas: elaboração de Pareceres Técnico-Científicos” (47), das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados” (48), e as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (49), sendo relatado de acordo com o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) (50).

3.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentado na subseção 1.6, o objetivo deste PTC é avaliar, por meio de revisão sistemática da literatura, a eficácia e a segurança do uso de encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6 para o tratamento, em primeira linha, dos pacientes adultos diagnosticados com CCRm e com a mutação BRAF V600E.

3.3 Métodos

3.3.1 Pergunta de Pesquisa

Foi estabelecida pergunta estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparador, desfechos [outcomes] e delineamento de estudo [study]), com os componentes detalhados no Quadro 2: Qual a eficácia e segurança do uso combinado de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E em comparação ao uso de quimioterapia padrão, com ou sem a adição de cetuximabe?

Quadro 2. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]).

P - População	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática
I - Intervenção	Associação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6
C - Comparação	Quimioterapia com ou sem a adição de bevacizumabe
O – Desfechos (outcomes)	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global• Sobrevida livre de progressão <p>Secundários:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva • Duração da resposta • Tratamento subsequente para manejo da progressão da doença • SLP após a progressão da doença • Eventos adversos gerais ou totais • Eventos adversos emergentes do tratamento • Eventos adversos sérios de graus 3 e 4 • Eventos adversos que levaram à redução de dose • Eventos adversos que levaram à interrupção de dose • Eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento
Desenho de estudo (study)	Ensaio clínico randomizado

3.3.2 Critérios de elegibilidade

3.3.2.1 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 mortalidade em relação aos casos sem essa mutação. Portanto, a população incluída na revisão da literatura é composta de pacientes adultos com CCRm que testaram positivamente para a mutação no gene BRAF V600E e que não realizaram tratamento prévio da doença metastática. Para considerar que o estudo seria elegível, foram aceitos os critérios para o diagnóstico estabelecidos pelos próprios estudos que descreviam os pacientes com “câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E”. Não foram aplicadas restrições quanto a idade, sexo ou demais características dos participantes, exceto, o fato de que os pacientes não poderiam ter sido tratados previamente da doença metastática.

3.3.2.2 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). Ainda, para a elegibilidade da intervenção, não foram utilizadas restrições adicionais quanto ao tempo de tratamento. É importante salientar que, tanto o cetuximabe (um inibidor EGFR), quanto a combinação mFOLFOX6, que nesta proposta de incorporação, devem ser usados em combinação com o encorafenibe, são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da saúde suplementar, considerando-se a alínea A do inciso II do Art. 12 da Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998.

3.3.2.3 Comparadores

Considerando-se as diretrizes nacionais e internacionais citadas na Seção 1.5, 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) (30–32), 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 dos estudos clínicos desenvolvidos para a avaliação da eficácia e segurança do encorafenibe no âmbito do ECR BREAKWATER (37).

De acordo com as atuais diretrizes da Cochrane (51) e do Ministério da Saúde (52), para a elaboração de revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta, recomenda-se a inclusão de um conjunto suplementar caso seja viável realizar tal análise. Esta estratégia visa ampliar o número de pacientes avaliados na rede, reduzindo assim as incertezas dos resultados. 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, esses medicamentos não foram inseridos na pergunta PICOS; porém, foram considerados para sensibilizar a busca por evidências. Assim, os medicamentos panitumumabe e bevacizumabe foram excluídos da possível meta-análise de comparação indireta. Dito isso, os comparadores selecionados para a construção deste PTC 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.

3.3.2.4 Desfechos

Foram selecionados os seguintes desfechos primários, obrigatórios para inclusão do estudo na revisão sistemática da literatura: SG e SLP. Foram também avaliados os seguintes desfechos secundários: TRO, duração da resposta, tratamento subsequente para manejo da progressão da doença; SLP após a progressão da doença; eventos adversos (EA) totais relacionados ou não ao tratamento (EAT), EA relacionado ao tratamento (EAET), EA sério (graus 3 ou superior), EA que provocou redução de dose, EA que provocou interrupção de dose e EA que causou descontinuação permanente do tratamento. Os desfechos primários e secundários foram selecionados pela importância e alta frequência do seu uso, tanto na literatura científica quanto na prática clínica, para mensurar e/ou demonstrar os efeitos das intervenções, especialmente, na área da oncologia. Considerou-se a definição dos desfechos nos estudos da seguinte maneira:

- a) **SG**: Tempo da randomização até o óbito por qualquer causa.
- b) **SLP**: Tempo desde a data da randomização até a data da primeira documentação de progressão da doença ou óbito por qualquer causa.
- c) **Pontos de corte clínicos de SG e SLP**: Foi adotada a escala de avaliação da magnitude do benefício clínico de desfechos relevantes para oncologia da ESMO, que considera três passos: 1) força da evidência de estudos clínicos randomizados; 2) benefício relativo observado, como HR; e 3) benefício absoluto observado em desfechos como SG e SLP. A avaliação do benefício relativo leva em consideração o limite inferior do intervalo de confiança do HR (SG: limite inferior do IC $\leq 0,65$ para controle ≤ 12 meses e limite inferior do IC $\leq 0,70$ para controle > 12 meses; SLP: limite inferior do IC $\leq 0,65$ para qualquer tempo de seguimento) (53).
- d) **TRO**: Proporção de pacientes com resposta completa ou parcial confirmadas, conforme critérios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (54).
- e) **Duração da resposta (DR)**: Tempo entre o início da resposta tumoral e a progressão da doença ou morte.
- f) **Tratamento subsequente para manejo da progressão da doença**: Proporção de pacientes com tratamento de segunda linha para a doença metastática.
- g) **SLP após a progressão da doença**: Tempo desde a data do início do tratamento subsequente até a data da progressão da doença ou óbito por qualquer causa.
- h) **EAT**: Número de indivíduos que tiveram qualquer sintoma, sinal ou condição médica indesejável durante o período de seguimento, relacionados ou não, ao tratamento.
- i) **EAET**: Número de indivíduos que tiveram qualquer sintoma, sinal ou condição médica indesejável durante o período de seguimento relacionados ao tratamento.
- j) **EAS**: EA classificados como grau ≥ 3 de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0* (55).
- k) **EA que provocou redução de dose, interrupção ou descontinuação do tratamento**: EAs classificados pelo estudo, por comitês independentes ou não, como relacionados à redução de dose ou interrupção ou descontinuação permanente do tratamento.

3.3.2.5 Desenhos de estudo

Os delineamentos dos estudos elegíveis foram ensaios clínicos randomizados (ECR). Foram considerados estudos publicados em formato de texto completo, sem restrições quanto ao idioma ou à data de publicação. Não foram aplicados critérios de exclusão relacionados à qualidade das evidências, risco de viés ou outras características além do delineamento. Foram excluídos estudos reportados apenas como resumo de congresso; porém, se recuperados na busca, foram usados para localização dos estudos completos. Além disso, se possível, poderiam ser utilizados nas análises de sensibilidade. De forma adicional, também foram excluídos estudos do tipo análise de impacto orçamentário e modelos econômicos, revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário, revisões narrativas e integrativas, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, diretrizes clínicas, estudos incompletos ou parciais - *brief report*, análise *post-hoc* ou secundárias de ECR, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos em animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

3.3.3 Busca por evidências

3.3.3.1 Fontes de informação

Com base na pergunta de pesquisa mostrado no Quadro 2, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane. Adicionalmente, realizou-se uma busca para identificar estudos registrados no Clinicaltrials.gov. Também foi efetuada uma pesquisa manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase 2 da RS (leitura e seleção dos textos completos). Vale salientar que os resumos de congresso incluídos na fase 2 da busca, sempre que possível, foram usados para recuperar os estudos na íntegra.

3.3.3.2 Bases de dados e estratégia de busca

As estratégias de busca foram realizadas de forma sensível utilizando todos os termos MeSH (MEDLINE) e Emtree (Embase) e respectivos sinônimos relacionados ao CCRm. Foi aplicado um filtro validado para cada base para ECRs. As buscas foram realizadas em 16 de junho de 2025. Os estudos foram avaliados de acordo com a pergunta PICOS e os critérios de elegibilidade descritos acima. As estratégias de busca estão apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3. Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS.

Bases eletrônicas	Buscas (16 de junho de 2025)	Número de referências
MEDLINE (via Pubmed)	#1: Pacientes ("Colorectal Neoplasms"[MeSH] OR "Colonic Neoplasms"[MeSH] OR "Rectal Neoplasms"[MeSH] OR "Colonic Neoplasm"[All Fields] OR "Colon Neoplasms"[All Fields] OR "Colon Neoplasm"[All Fields] OR "Cancer of Colon"[All Fields] OR "Colon Cancers"[All Fields] OR "Colon Cancer"[All Fields] OR "Cancer of the Colon"[All Fields] OR "Colonic Cancer"[All Fields] OR "Colonic Cancers"[All Fields] OR "Colon Adenocarcinoma"[All Fields] OR "Colon Adenocarcinomas"[All Fields] OR "Colorectal Neoplasm"[All Fields] OR "Colorectal Tumors"[All Fields] OR "Colorectal Tumor"[All Fields] OR "Colorectal Cancer"[All Fields] OR "Colorectal Cancers"[All Fields] OR "Colorectal Carcinoma"[All Fields] OR "Colorectal Carcinomas"[All Fields] OR "Rectal Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Rectal Neoplasm"[All Fields] OR "Rectum Neoplasms"[All Fields] OR "Rectum Neoplasm"[All Fields] OR "Rectal Tumors"[All Fields] OR "Rectal Tumor"[All Fields] OR "Cancer of Rectum"[All Fields] OR "Rectum Cancers"[All Fields] OR "Rectal Cancer"[All Fields] OR "Rectal Cancers"[All Fields] OR "Rectum Cancer"[All Fields] OR "Cancer of the Rectum"[All Fields])	338.420
	#2: Intervenção ("encorafenib"[Supplementary Concept] OR "LGX818" OR "Braftovi" OR "encorafenib"[Title/Abstract] OR "LGX818"[Title/Abstract] OR "Braftovi"[Title/Abstract]) AND ("Cetuximab"[Title/Abstract] OR "Erbix" OR "Erbix" OR "IMC C225"[Title/Abstract] OR "IMC-C225"[Title/Abstract] OR "Mab C225"[Title/Abstract] OR "C225"[Title/Abstract] OR "Cetuximab"[MeSH] OR "Erbix" OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "Mab C225" OR "C225")	123
	#3: ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	5.628.329
	#1 AND #2 AND #3	94
EMBASE	#1: Pacientes ('colon tumor'/exp OR 'rectum tumor'/exp OR 'colorectal cancer'/exp)	542.784
	#2: Intervenção (encorafenib/exp AND (cetuximab/exp OR 'c 225' OR 'c225' OR 'cetuximab' OR 'erbitux' OR 'imc 225' OR 'imc c225' OR 'imc-c225' OR 'imc225' OR 'imcc 225' OR 'imcc225' OR 'ly 2939777' OR 'ly2939777' OR 'monoclonal antibody C 225' OR 'monoclonal antibody C225'))	737
	#3: Desenho de estudo ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR	6.569.669

	intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))	
	#1 AND #2 AND #3	173
The Cochrane Library	#1: Pacientes Colorectal Neoplasms OR "Colorectal Neoplasm" OR "Neoplasm, Colorectal" OR "Neoplasms, Colorectal" OR "Colorectal Tumors" OR "Colorectal Tumor" OR "Tumor, Colorectal" OR "Tumors, Colorectal" OR "Colorectal Cancer" OR "Cancer, Colorectal" OR "Cancers, Colorectal" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Carcinoma, Colorectal" OR "Carcinomas, Colorectal" OR "Colorectal Carcinomas" OR Colonic Neoplasms OR "Colonic Neoplasm" OR "Neoplasm, Colonic" OR "Neoplasms, Colonic" OR "Colon Neoplasms" OR "Colon Neoplasm" OR "Neoplasm, Colon" OR "Neoplasms, Colon" OR "Cancer of Colon" OR "Colon Cancers" OR "Colon Cancer" OR "Cancer, Colon" OR "Cancers, Colon" OR "Cancer of the Colon" OR "Colonic Cancer" OR "Cancer, Colonic" OR "Cancers, Colonic" OR "Colonic Cancers" OR "Colon Adenocarcinoma" OR "Adenocarcinoma, Colon" OR "Adenocarcinomas, Colon" OR "Colon Adenocarcinomas" OR Rectal Neoplasms OR "Neoplasm, Rectal" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms" OR "Neoplasm, Rectum" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectal Tumors" OR "Rectal Tumor" OR "Tumor, Rectal" OR "Neoplasms, Rectal" OR "Cancer of Rectum" OR "Rectum Cancers" OR "Rectal Cancer" OR "Cancer, Rectal" OR "Rectal Cancers" OR "Rectum Cancer" OR "Cancer, Rectum" OR "Cancer of the Rectum"	29.206
	#2: Intervenção (encorafenib OR "LGX818" OR "Braftovi") AND (Cetuximab OR "Erbix" OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "MAb C225" OR "C225")	68
	#1 AND #2	68
Total		335

3.3.3.3 Seleção dos estudos

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros obtidos nas bases foram importados para o *software* Endnote Desktop versão 20 (Clarivate, Boston, EUA) para a identificação, remoção das duplicatas e unificação das bases. Após a remoção das duplicatas, foi realizada uma primeira etapa de triagem (*screening*) através da leitura de títulos e resumos dos estudos recuperados para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa utilizando o *website* Covidence (56). Todas as referências potencialmente elegíveis seguiram para a etapa de leitura na íntegra (fase 2), tendo os estudos com seus textos completos acessados e avaliados quanto aos cumprimentos dos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. As razões de exclusão dos estudos foram registradas seguindo o modelo PRISMA (57). Dois revisores avaliaram, independentemente, todas as etapas; em caso de discordância, um terceiro revisor decidiu sobre a elegibilidade. Foram incluídos na RS os estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos pela pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICOS. As publicações excluídas após a leitura na íntegra encontram-se no Anexo 1, acompanhados dos respectivos motivos para a exclusão.

3.3.3.4 Extração de dados

A extração dos dados foi realizada utilizando planilha padronizada no *software* Microsoft Excel. Os seguintes dados foram extraídos dos ECRs: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (local, número de centros, tamanho da amostra, número de indivíduos em cada braço de tratamento, critérios de inclusão e exclusão do estudo, delineamento do estudo e tempo de seguimento); características do *baseline* dos participantes (isto é, idade, gênero, etnia, método diagnóstico, tempo de diagnóstico, nível de gravidade da doença, qualidade de vida, escala de avaliação e estadiamento, mutações presentes, dentre outras), características da intervenção (método de administração, posologia, frequência de administração e duração do tratamento e uso de terapias adjuvantes), método de mensuração dos desfechos (isto é, SG, SLP, TRO, duração da resposta, tempo para progressão, EAT, EAET, EAS e EAs que provocaram redução de dose, interrupção ou descontinuação do tratamento), dados dos desfechos em todos os tempos de seguimento avaliados (número de indivíduos avaliados e número de eventos).

Foram coletados, preferencialmente, os dados relacionados à população avaliada por intenção de tratar (ITT). Foram extraídos os dados no tempo de seguimento, sendo considerado o de maior tempo possível. Os estudos com mais de uma publicação foram identificados na tabela de resultados dos estudos incluídos apenas como o estudo principal (pivotal); porém, as demais publicações foram utilizadas como fonte de informação para a extração de dados dos desfechos e tempos de

seguimento de interesse. Dados ausentes nos estudos foram marcados como NR (não relatado) nas tabelas apresentadas e descritas neste PTC.

Para realizar a síntese dos resultados de segurança, foi aplicado o teste exato de Fisher para todas as comparações entre pares, a fim de avaliar a significância estatística entre os grupos de interesse. Para tal, foi utilizado o comando *fisher.test* do *software* Rstudio, versão 2022.12.0 Build 353, R 4.2.2.

3.3.3.5 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada com a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (*The Cochrane Collaboration's tools for assessing risk of bias in randomised trials*), versão 2.0 (RoB 2.0) (58).

A ferramenta RoB 2 possui cinco domínios a serem avaliados por desfecho nos estudos: (1) Viés decorrente do processo de randomização; (2) Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (3) Viés devido a dados faltantes dos desfechos; (4) Viés na mensuração do desfecho; e (5) Viés por descrição seletiva do desfecho. Cada domínio é avaliado de acordo com questões sinalizadoras, as quais podem ser respondidas com: “sim”, “provavelmente sim”, “não”, “provavelmente não” e “sem informação”. A partir das respostas às questões sinalizadoras, o domínio pode ser classificado como “baixo risco de viés”, “algumas preocupações” ou “alto risco de viés”. Por fim, têm-se uma classificação final do risco de viés do estudo como um todo, também em “baixo risco de viés”, “algumas preocupações” e “alto risco de viés” (58). A avaliação do risco de viés pelo RoB 2 foi realizada por um único pesquisador e, posteriormente, submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo as inconsistências resolvidas por consenso.

3.3.3.6 Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) em sua plataforma *on-line* GRADEpro (59). A qualidade da evidência foi avaliada para cada desfecho. Foram avaliados os seguintes itens: risco de viés dos estudos, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Cada item deve ser avaliado em “não grave”, “grave” ou “muito grave”. A qualidade da evidência é julgada como alta, moderada, baixa ou muito baixa, considerando-se os critérios de rebaixamento (*downgrade*) da qualidade da evidência (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação) (59,60).

O resultado da qualidade da evidência foi apresentado por meio da tabela sumária da evidência elaborada no *software* GRADEpro. A condução e relato da avaliação da qualidade da evidência seguiu o *handbook* do GRADE (60). A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por um pesquisador e, posteriormente, submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo que as inconsistências foram resolvidas por consenso. Destaca-se, ainda, que para avaliar o risco de viés dos estudos no sistema GRADE, foi utilizado o resultado da avaliação realizada pela ferramenta RoB 2 (58), cujo método foi descrito na seção anterior.

3.3.3.7 Análise dos dados

Nenhuma meta-análise em pares ou de comparação indireta foi planejada, visto que há um ECR de comparação direta entre a intervenção (encorafenibe) e comparadores (cetuximabe + mFOLFOX6). Além disso, como explicado na subseção 3.3.2.3, não há nenhum medicamento como terapia-alvo registrado no país, especificamente, para o tratamento do CCRm com a mutação BRAF V600E e, consequentemente, não incorporado na ANS para esta indicação, impedindo a realização de qualquer comparação quantitativa por meta-análise entre a intervenção e comparadores definidos para este PTC.

Nesse sentido, os dados foram sintetizados de forma descritiva com quadros e figuras dos estudos primários incluídos na revisão da literatura. Os resultados sumários foram apresentados como hazard ratio (HR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para os desfechos SG e SLP; odds ratio (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para TRO; e diferença média (DM) com os seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para os desfechos segurança (EA).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Estudos selecionados

As buscas nas bases de dados consultadas recuperaram 335 registros conforme mostrado no Quadro 3. Após a remoção de 83 itens duplicados, 252 registros tiveram seus títulos e resumos avaliados conforme os critérios de elegibilidade estabelecidos (fase 1). Durante a leitura dos títulos e resumos (fase 1), 235 registros foram excluídos devido a não conformidade com os critérios pré-definidos de inclusão no método. Na etapa seguinte de leitura na íntegra dos artigos (fase 2), 17 foram recuperados para leitura na íntegra. Após a leitura completa dos 17 artigos selecionados para a fase 2, 15 publicações foram excluídas, resultando em duas publicações selecionadas e incluídas no PTC.

As duas publicações incluídas descreveram os resultados do ECR BREAKWATER (37,61), sendo esse o ECR pivotal conduzido para avaliar a eficácia e segurança do uso associado do encorafenibe com cetuximabe e quimioterapia (mFOLFOX6) no tratamento, em primeira linha, do CCRm e com mutação BRAF V600E. A publicação de Kopetz *et al.* (2025) descreveu os resultados da TRO, além de apresentar os resultados interinos da SG, após mediana de seguimento de 10,3 meses, ou seja, *cutoff* de 22 de dezembro de 2023 (61). A publicação de Elez *et al.*, (2025) descreveu, além dos métodos completos do estudo BREAKWATER, os resultados finais para os desfechos primários (SLP e SG), além da análise atualizada da TRO, duração da resposta após seguimento mediano de 21,8 meses e os desfechos de segurança, com *cutoff* de 6 de janeiro de 2025 (37).

O fluxograma (PRISMA) do processo de seleção das publicações está apresentado na Figura 1. Os estudos excluídos na leitura dos textos completos (fase 2) estão disponíveis no Anexo 1.

participantes de 28 países. O objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do uso combinado de encorafenibe e cetuximabe, com ou sem quimioterapia (mFOLFOX6), como primeira linha de tratamento de pacientes diagnosticados com CCRm e com a mutação BRAF V600E (61).

Os critérios de elegibilidade incluíram participantes com 16 ou 18 anos de idade mínima (de acordo com regramentos do local de inclusão), diagnosticados com adenocarcinoma colorretal confirmado por histologia ou citologia, com a presença de doença metastática estágio IV, conforme a versão 1.1 dos critérios RECIST (54) e com a presença da mutação BRAF V600E. Foram excluídos pacientes que realizaram tratamento sistêmico prévio para a doença metastática; que fizeram uso prévio de medicamentos da classe dos inibidores BRAF ou EGFR ou que apresentavam metástases sintomáticas de sistema nervoso central, mutação RAS e tumores com MSI-H-dMMR (37).

Os participantes foram randomizados 1:1:1 em três grupos distintos: *a) Grupo encorafenibe + cetuximabe*: encorafenibe 300mg por via oral 1 vez ao dia e cetuximabe 500mg por m² de superfície corporal, por via intravenosa a cada 2 semanas; *b) grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6*: encorafenibe 300mg por via oral 1 vez ao dia, cetuximabe 500mg por m² de superfície corporal, por via intravenosa a cada 2 semanas, mais todos os componentes do esquema mFOLFOX6 a cada 2 semanas em um ciclo de 28 dias (oxaliplatina 85mg por m² intravenoso, leucovorin 400mg por m² intravenoso, e fluorouracil 400mg por m² em bolus intravenoso, seguido de 2400mg por m² em infusão contínua intravenosa ao longo de 46 a 48 horas) e *c) grupo quimioterapia padrão*: esquema quimioterápico escolhido pelos investigadores, ou seja, mFOLFOX6 com ou sem bevacizumabe; FOLFOXIRI com ou sem bevacizumabe ou CAPOX com ou sem bevacizumabe. Todos os esquemas terapêuticos foram administrados até que se atingisse um dos critérios de interrupção, especificamente, progressão da doença, EAs inaceitáveis, retirada do consentimento informado, óbito ou perda de seguimento (61).

O protocolo do estudo foi alterado por meio de uma emenda, onde o recrutamento dos participantes no grupo encorafenibe + cetuximabe foi interrompido. Assim, os participantes já inscritos foram randomizados na proporção 1:1 para receberem encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 ou quimioterapia padrão. A emenda ocorreu após a publicação dos resultados do estudo de fase 2 denominado ANCHOR que avaliou a combinação de encorafenibe, cetuximabe e binimetinibe, levando a concluir pela baixa probabilidade do braço encorafenibe ser superior à quimioterapia padrão (62).

Os desfechos primários avaliados foram TRO (avaliada após a inclusão de 110 pacientes em cada um dos grupos) e SLP. Os desfechos secundários incluíram SG, tempo até a resposta, duração da resposta, progressão da doença após a próxima linha de tratamento, SLP em segunda linha de tratamento e incidência de EA.

Nesse aspecto, o Quadro 4 sumariza as principais características dos participantes do estudo BREAKWATER, descritos por Kopetz *et al.*, (2025) (61) e Elez *et al.*, (2025) (36). Foram incluídos 158 pacientes no grupo encorafenibe + cetuximabe; 236 pacientes no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e 243 participantes no grupo quimioterapia padrão, sendo que nesse último grupo, 81% dos pacientes receberam bevacizumabe em associação com quimioterapia. Dentre os pacientes incluídos, 50,4% eram homens; 58,6% eram brancos, com idade mediana de 61 anos; 80,7% dos tumores estavam localizados no cólon, sendo 59,7% no lado direito (37).

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

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

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

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

4.3 Risco de viés

A avaliação do risco de viés foi realizada com base na publicação principal do ECR BREAKWATER (37) para os desfechos SG, SLP, TRO, DR, EA e tratamento subsequente para manejo da progressão da doença. No caso dos EAs, o risco foi avaliado para EAs de qualquer grau, de graus 3-4, EA que provocou redução de dose, interrupção de dose e descontinuação permanente do tratamento. O resultado do julgamento está mostrado na Figura 2. Em linhas gerais, a avaliação indicou baixo risco de viés nos domínios 1 e 5. Os domínios 2 (desvio das intervenções programadas), 3 (dados faltantes) e 4 (mensuração dos resultados) foram penalizados como “algumas preocupações”, sendo que os motivos de tais julgamentos e decisões estão descritos abaixo. A avaliação completa do risco de viés por desfecho está mostrada no Anexo 2.

Intenção de tratar	Desfecho	Peso	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
	SG	1	+	+	+	+	+	+	+
	SLP	1	+	+	+	+	+	+	!
	TRO	1	+	+	+	+	+	+	+
	DR	1	+	!	+	+	+	!	!
	EA grau 3-4	1	+	+	!	+	+	!	D1
	EA qualquer grau	1	+	+	+	!	+	!	D2
	Tto subseq	1	+	!	+	+	+	!	D3
	EA red. dose	1	+	+	+	!	+	!	D4
	EA interrup. dose	1	+	+	+	!	+	!	D5
	EA descont. perman.	1	+	+	+	!	+	!	

Baixo risco
 Algumas preocupações
 Alto risco

D1 Processo de randomização
 D2 Desvios das intervenções programadas
 D3 Dados de desfecho ausentes
 D4 Mensuração do desfecho
 D5 Seleção do resultado relatado

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

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

Sobre o resultado do julgamento da avaliação do risco de viés do ECR BREAKWATER (37), cabem os seguintes comentários:

1. O processo de randomização (Domínio 1) foi apropriado, com geração de sequência por lista central e estratificada, implementada via *Interactive Response Technology*, com ocultação até o momento do registro do participante. As características basais foram equilibradas entre os braços, sem diferenças clinicamente relevantes.

2. Sobre desvios das intervenções pretendidas (Domínio 2), apesar de se tratar de um estudo clínico aberto para investigadores e participantes, o risco de viés foi considerado baixo por desvio das intervenções na maioria dos desfechos, já que a análise primária foi por intenção-de-tratar e não há evidência de intervenções não-protocoladas desequilibradas antes da progressão. Adicionalmente, a presença de tratamento subsequente foi semelhante entre os grupos e as perdas de seguimento ficaram abaixo de 5 %. No caso da DR e do tratamento subsequente, o risco de viés foi considerado como “algumas preocupações”, já que o conhecimento do braço pode influenciar a decisão terapêutica (embora não haja indícios de que isso tenha ocorrido no estudo).
3. No domínio de dados ausentes para desfechos (Domínio 3), o risco de viés foi considerado moderado ou “algumas preocupações” para o desfecho duração da resposta; isso porque como a duração da resposta só pode ser mensurada apenas em respondedores, uma proporção maior de pacientes no grupo controle não entra na análise, devido à diferença na TRO entre os grupos. Para os demais desfechos, o risco de viés foi considerado baixo nesse domínio, pois há acompanhamento quase completo da maioria dos participantes, distribuição equilibrada entre os grupos, com seguimento padronizado.
4. No domínio de mensuração de desfechos (Domínio 4), o risco de viés foi considerado moderado ou “algumas preocupações” para EAs, já que o desenho aberto do estudo pode influenciar a notificação de EAs, especialmente, aqueles de leve a moderada intensidade; o risco é mitigado pela definição objetiva dos eventos e pela avaliação por comitê independente; portanto, não é considerado alto. No caso dos demais desfechos, o desenho aberto do estudo não deve influenciar os resultados pela própria natureza dos desfechos, sendo considerado baixo o risco de viés.
5. No caso do Domínio 5 (seleção de resultados), o plano de análise estatística foi pré-especificado e concluído antes do desbloqueio dos dados, afastando risco de relato seletivo e mantendo o risco de viés baixo.

4.4 Síntese dos resultados por desfecho

4.4.1 SG

Os resultados finais do estudo BREKWATER para o desfecho SG foram publicados por Elez

et al., (2025) (37), ou seja, *cutoff* de 6 de janeiro de 2025. Até este *cutoff*, foram observados 242 óbitos, sendo 94 pacientes no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 (39,8% - 94/236) e 148 no grupo quimioterapia padrão (60,9% - 148/243). A mediana de acompanhamento para SG foi de 21,8 meses (IC95%: 20,4-23,4) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 22,2 meses (IC95%: 18,9-23,5) no grupo quimioterapia padrão. A SG mediana foi de 30,3 meses (IC95%: 21,7-não estimável) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 15,1 meses (IC95%: 13,7-17,7) no grupo quimioterapia padrão, com um **HR de 0,49 (IC95%: 0,38-0,63; p<0,001)**, conforme demonstrado na Figura 3. Portanto, um aumento de 15,2 meses na SG em favor do grupo intervenção.

Esses resultados de SG cruzaram as fronteiras de eficácia pré-estabelecidas no estudo e a melhora na SG foi estatisticamente significativa. Portanto, a análise final de SG demonstrou uma melhora clinicamente significativa para a coorte de pacientes com CCRm, ou seja, pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E têm 51% (variando de 37% a 62%) de redução do risco de óbito quando tratados com a combinação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. aqueles tratados com quimioterapia padrão.

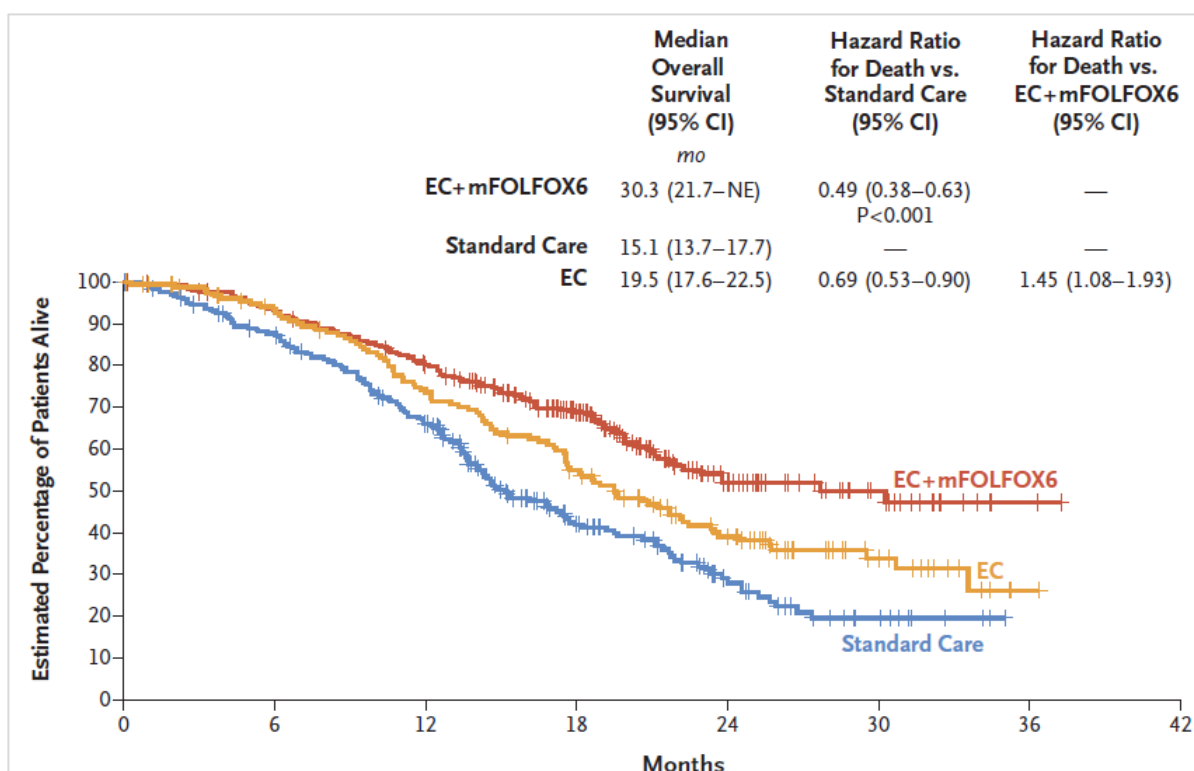


Figura 3. Sobrevida global dos pacientes nos grupos encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão em pacientes adultos com CCRm e mutação BRAF V600E de acordo com o estudo BREAKWATER (37).

4.4.2 SLP

Os resultados finais do estudo BREAKWATER para o desfecho SLP foram publicados por Elez *et al.*, (2025) (37) ou seja, *cutoff* de 06 de janeiro de 2025. A mediana de acompanhamento dos pacientes para SLP foi de 16,8 meses (IC95% 15,1-18,4) no grupo encorafenibe + cetuximabe +mFOLFOX6 e de 9,8 meses (IC95% 8,5-13,0) no grupo quimioterapia padrão. A SLP mediana foi de 12,8 meses (IC95% 11,2-15,9) no grupo encorafenibe + cetuximabe +mFOLFOX6 e de 7,1 meses (IC95% 6,8-8,5) no grupo quimioterapia padrão, com um **HR de 0,53 (IC95% 0,41-0,68; p<0,001)**, conforme demonstrado na Figura 4. Portanto, pacientes com CCRm e com a mutação BRAF V600E têm 47% (variando de 32% a 59%) de redução do risco de progressão ou morte quando tratados com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. a quimioterapia padrão. Ou seja, pacientes tratados com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 têm 5,7 meses a mais no tempo até a progressão da doença na comparação com aqueles tratados com quimioterapia padrão.

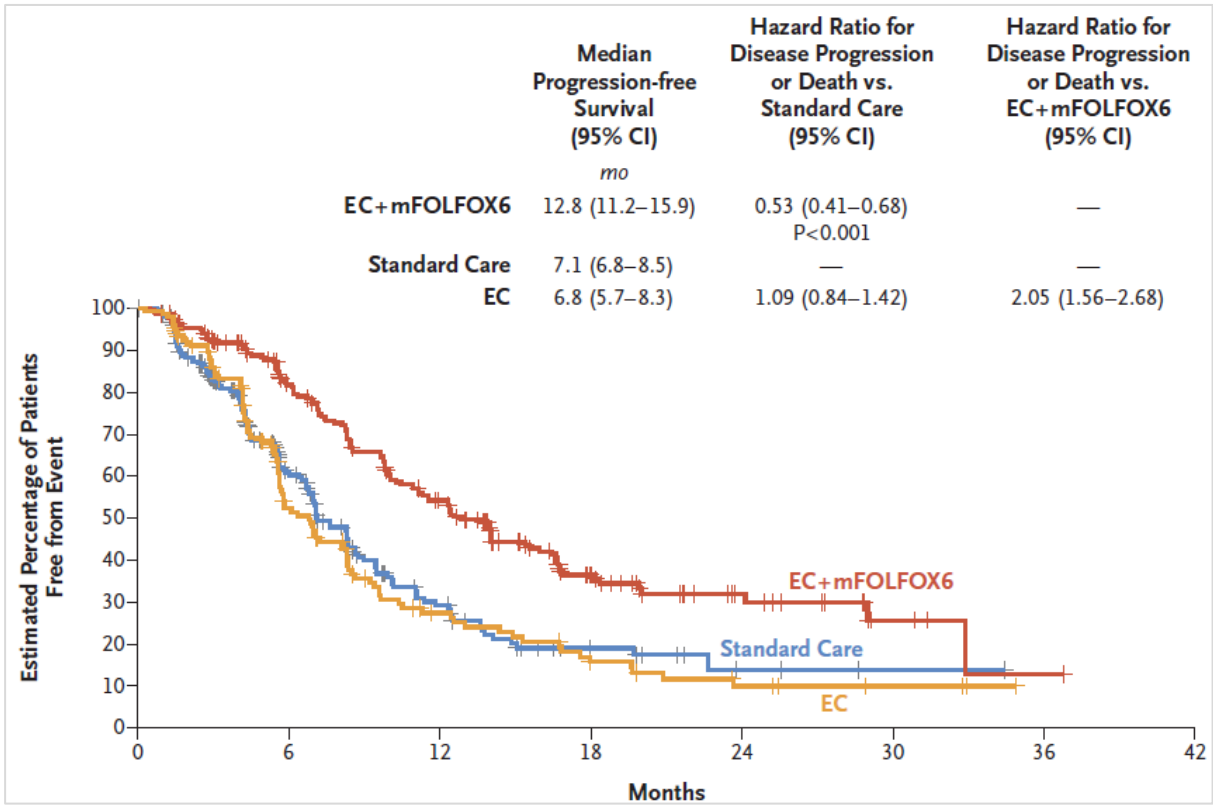


Figura 4. Sobrevida livre de progressão dos pacientes nos grupos encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão em pacientes adultos com CCRm e mutação BRAF V600E de acordo com o estudo BREAKWATER (37).

As análises de subgrupo mostraram resultados semelhantes aos da população global do estudo, com resultados favoráveis e estatisticamente significantes à combinação de encorafenibe +

cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão em termos de idade, gênero, *performance status*, órgãos acometidos, localização do tumor e presença ou não de metástase hepática, conforme mostrado na Figura 5.

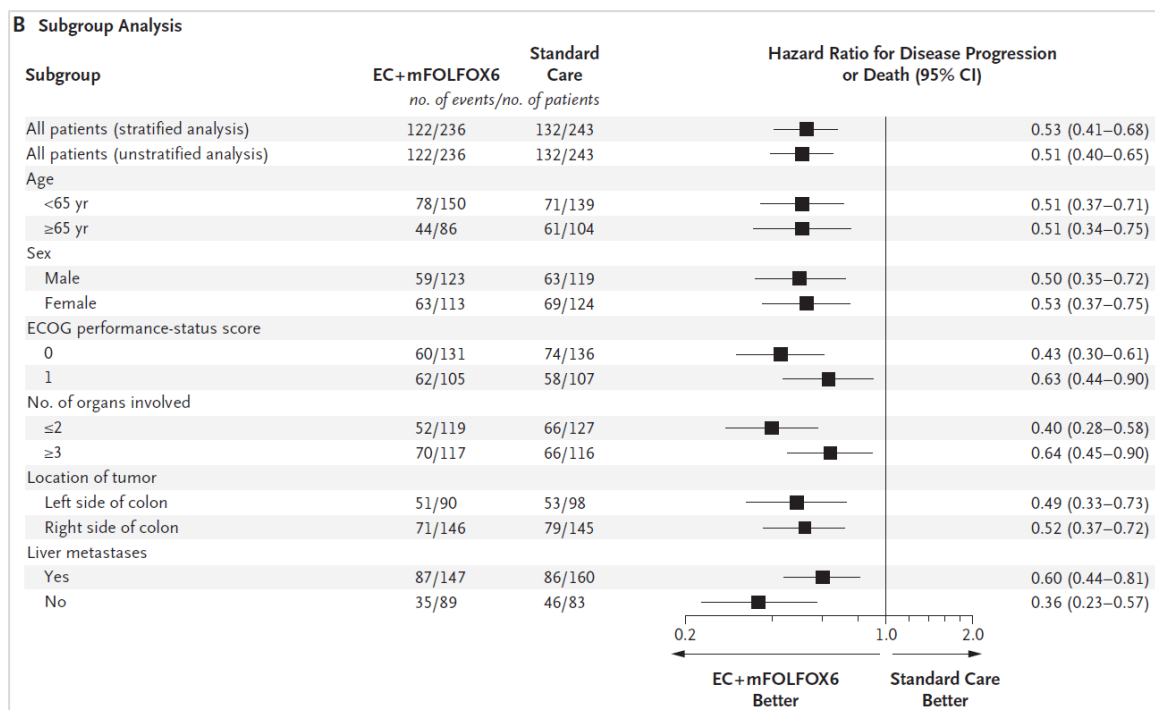


Figura 5. Análise de subgrupos da sobrevida livre de progressão no estudo BREAKWATER (37)

4.4.3 TRO

Os resultados finais do estudo BREAKWATER para o desfecho TRO foram publicados por Elez *et al.*, (2025) (37) ou seja, *cutoff* de 06 de janeiro de 2025. A TRO no grupo de pacientes tratados com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 foi de 65,7% (155/236) (IC95% 59,4-71,4) vs. 37,4% (91/243) (IC95% 31,6-43,7) no grupo tratado com quimioterapia padrão. Isso representa um *odds ratio* (OR) de **3,19 (IC94%: 2,19 – 4,64; p < 0,0001)**, favorecendo a intervenção.

4.4.4 DR

O tempo mediano para a resposta foi praticamente idêntico entre os grupos, ou seja, 7,0 semanas no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e 7,3 semanas no grupo quimioterapia padrão. Todavia, a DR favoreceu a intervenção (encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6), ou seja, 13,9 meses (IC95% 10,9-18,5) vs. 10,8 meses (IC95% 7,6-13,4) (37). Além disso, 71% (110/236) e 34,8% (54/236) dos pacientes tratados com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 mantiveram as respostas

por tempo acima de seis meses e 12 meses, respectivamente, vs. 41,8% (38/243) e 16,6% (16/243) no grupo tratado com a quimioterapia padrão.

4.4.5 Tratamento subsequente para manejo da progressão da doença

Os resultados finais do estudo BREAKWATER para o desfecho tratamento subsequente para o manejo da progressão da doença foram publicados por Elez *et al.*, (2025) (37), ou seja, *cutoff* de 06 de janeiro de 2025. Nesta data de corte, 28,4% (67/236) dos pacientes no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e 6,6% (16/243) dos pacientes no grupo quimioterapia padrão permaneciam recebendo o tratamento do estudo. Entre os pacientes que haviam descontinuado o tratamento, 63,9% (108/169) do grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e 61,2% (139/227) do grupo quimioterapia padrão receberam tratamento antineoplásico sistêmico subsequente.

4.4.6 SLP após a progressão da doença

Na análise da segunda medida de SLP (tempo até a segunda progressão ou óbito), a mediana foi de 20,7 meses (IC95%: 19,0-23,9) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 12,7 meses (IC95%: 11,2-13,7) no grupo tratado com quimioterapia padrão, considerando-se o *cutoff* de 06 de janeiro de 2025 (37).

4.4.7 EAs

A população para a análise de segurança foi composta por 232 pacientes do grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e 229 pacientes no grupo da quimioterapia padrão, com uma mediana de tempo de seguimento de 49,8 semanas (variação de 1,3 a 161,9 semanas) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 25,9 semanas (variação de 2,0 a 150,0 semanas) no grupo de quimioterapia padrão. Os resultados para os desfechos relacionados aos EAs foram obtidos da população de segurança com *cutoff* até 6 de janeiro de 2025 (37) e estão mostrados na sequência.

4.4.7.1 EAs totais

EAs totais, independentemente do grau, ocorreram em 100% (232/232) dos pacientes no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e 99,1% (227/229) no grupo quimioterapia padrão no *cutoff* até 6 de janeiro de 2025 (37). Os EA de qualquer grau com frequência $\geq 20\%$ verificados nos dois grupos de comparação estão mostrados no Quadro 5.

Quadro 5. Eventos adversos totais mais frequentes no estudo BREAKWATER, independentemente, do grau (37).

Evento adverso	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	Quimioterapia padrão
Evento adverso de qualquer grau – n (%)		
Náusea	125 (53,9)	114 (49,8)
Anemia	107 (46,1)	58 (25,3)
Diarreia	97 (41,8)	115 (50,2)
Diminuição do apetite	87 (37,5)	62 (27,1)
Vômito	84 (36,2)	51 (22,3)
Diminuição da contagem de neutrófilos	79 (34,1)	67 (29,3)
Artralgia	73 (31,5)	12 (5,2)
Exantema	70 (30,2)	9 (3,9)
Astenia	68 (29,3)	34 (14,8)
Febre	67 (28,9)	36 (15,7)
Neuropatia periférica	64 (27,6)	54 (23,6)
Constipação intestinal	63 (27,2)	52 (22,7)
Neuropatia sensorial periférica	62 (26,7)	54 (23,6)
Fadiga	61 (26,3)	64 (27,9)
Neutropenia	56 (24,1)	57 (24,9)
Alopecia	53 (22,8)	26 (11,4)
Trombocitopenia	53 (22,8)	32 (14,0)
Aumento de lipase	52 (22,4)	27 (11,8)

4.4.7.2 EAET

Eventos adversos emergentes (relacionados) do tratamento (EAET) ocorreram em 100% (232/232) dos pacientes do grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e 94,8% (217/229) no grupo quimioterapia padrão. Dos EAET do grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, 90,9% (211/232) foram relacionados tanto ao encorafenibe quanto ao cetuximabe.

4.4.7.3 EAS de graus 3 e 4

Os EA de grau 3 e 4 ocorreram em 81,5% (189/232) e 66,8% (153/229) dos pacientes nos grupos encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e quimioterapia padrão, respectivamente. Diminuição da contagem de neutrófilos, aumento da lipase, anemia e neutropenia predominaram no 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) (37).

Quadro 6. Eventos adversos sérios (graus 3 e 4) mais frequentes no estudo BREAKWATER (37).

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

4.4.7.4 EAs que provocaram redução de dose

EAs que provocaram redução de dose de qualquer medicamento usado na combinação de tratamento foi de 65,5% (152/232) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 54,1% (124/229) no grupo quimioterapia padrão. No grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, a redução de dose do encorafenibe ocorreu em 25,4% (59/232), do cetuximabe ocorreu em 9,1% (21/232) e da quimioterapia padrão em 59,9% (139/232).

4.4.7.5 EAs que provocaram interrupção de dose

EAs que provocaram interrupção de dose de qualquer medicamento usado na combinação de tratamento foi de 91,4% (212/232) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 73,4% (168/229) no grupo quimioterapia padrão. No grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, a interrupção de dose do encorafenibe ocorreu em 67,7% (157/232), do cetuximabe ocorreu em 72,4% (168/232) e da quimioterapia padrão em 84,5% (196/232).

4.4.7.6 EAs que provocaram descontinuação do tratamento

EAs que provocaram descontinuação permanente do tratamento usado na combinação de tratamento foi de 26,7% (62/232) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 17,5% (40/229) no grupo quimioterapia padrão. No grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, a descontinuação permanente do encorafenibe ocorreu em 13,8% (32/232), do cetuximabe ocorreu em 14,7% (34/232) e da quimioterapia padrão em 20,7% (48/232).

4.5 Avaliação da qualidade da evidência

O resumo da avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários e secundários do ECR BREAKWATER está apresentado no Quadro 7. A avaliação detalhada encontra-se no Anexo 3. 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) como explicado na subseção 4.3. 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), resultando em baixa qualidade da evidência para esse desfecho.

Quadro 7. Síntese da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE do ECR BREAKWATER (37).

Desfecho (Importância)	EC+mFOLFOX6 versus QT padrão
Sobrevida global (CRÍTICO)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Sobrevida livre de progressão (CRÍTICO)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Taxa de resposta objetiva (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Duração da resposta (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Tratamento subsequente para manejo da progressão da doença (IMPORTANTE)	⊕⊕○○ BAIXA
Eventos adversos (todos os graus) (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Eventos adversos emergentes do tratamento de qualquer grau (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Eventos adversos (grau ≥ 3) (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕○ MODERADA

EA com redução de dose qualquer medicamento (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕○ MODERADA
EA com interrupção de dose de qualquer medicamento (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕○ MODERADA
EA com descontinuação permanente qualquer medicamento (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕○ MODERADA

4.6 Síntese dos principais resultados

O estudo BREAKWATER recrutou 637 pacientes de 28 países. Após a emenda protocolar, o braço de encorafenibe + cetuximabe isolado deixou de integrar as comparações principais, concentrando-se a evidência na combinação encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão. O desenho hierarquizou os desfechos, considerando inicialmente a TRO, depois a SLP e, por fim, a SG (37). O Quadro 8 sumariza os achados principais do ECR incluído no PTC.

Quadro 8. Síntese dos resultados de eficácia e segurança no estudo BREAKWATER (37).

Fonte	Tecnologia avaliada vs. Comparador	Desfechos	Resultado por braço (IC95%)	Tamanho do efeito vs. quimioterapia padrão (IC95%)	Qualidade da evidência	Direção do efeito
BREAKWATER (37,61)	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	SG (mediana, meses)	30,3 (21,7 a NA)	HR: 0,49 (0,38 a 0,63)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6
	Quimioterapia padrão		15,1 (13,7 a 17,7)			
	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	SLP (mediana, meses)	16,8 (15,1 a 18,4)	HR: 0,53 (0,41 a 0,68)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6
	Quimioterapia padrão		9,8 (8,5 a 13,0)			
	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	TRO (%)	65,7 (59,4 a 71,4)	OR: 3,19 (2,19 a 4,64)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6
	Quimioterapia padrão		37,4 (31,6 a 43,7)			
	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	Duração da resposta (mediana, meses)	13,9 (10,9 a 18,5)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA	NR
	Quimioterapia padrão		10,8 (7,6 a 13,4)			
	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	Tratamento subsequente para manejo da progressão da doença (%)*	63,9% (108/169)	RR: 1,04 (0,90 a 1,22)	⊕⊕○○ BAIXA	Favorece Quimioterapia padrão
	Quimioterapia padrão		61,2% (139/227)			
	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	SLP após a progressão da doença (mediana, meses)	20,7 (19,0 a 23,9)	NR	NR	NR
	Quimioterapia padrão		12,7 (11,2 a 13,7)			
	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EA geral ou total (N,%)	100 (232/232)	RR: 1,0 (0,99 a 1,2)	⊕⊕⊕○ MODERADA	NS
	Quimioterapia padrão		99,1 (227/229)			
	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EAET de qualquer grau (N, %)	100 (232/232)	RR: 1,05 (1,02 a 1,09)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Favorece Quimioterapia padrão
	Quimioterapia padrão		94,8 (217/229)			
	Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EAs graus 3 e 4 (N, %)	81,5 (189/232)	RR: 1,22 (1,09 a 1,36)	⊕⊕⊕⊕	Favorece

Quimioterapia padrão		66,8 (153/229)		ALTA	Quimioterapia padrão
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EA com redução de dose qualquer medicamento (N, %)	65,5 (152/232)	RR: 1,21 (1,04 a 1,40)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Favorece
Quimioterapia padrão		54,1 (124/229)			Quimioterapia padrão
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EA com interrupção de dose de qualquer medicamento (N, %)	91,4 (212/232)	RR: 1,25 (1,14 a 1,36)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Favorece
Quimioterapia padrão		73,4 (168/229)			Quimioterapia padrão
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	EA com descontinuação permanente qualquer medicamento (N, %)	26,7 (62/232)	RR: 1,53 (1,07 a 2,18)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Favorece
Quimioterapia padrão		17,5 (40/229)			Quimioterapia padrão

NR: Não reportado; NS: não significante

4.7 Discussão

Os critérios de elegibilidade adotados neste PTC com síntese qualitativa foram bastante sensíveis; portanto, considerando-se a pergunta PICOS definida previamente no método, a evidência principal da RS é composta por um ECR (denominado BREAKWATER) descrito em duas publicações (37,61). A pergunta PICOS foi estruturada para responder a uma questão clínica objetiva e relevante, visto que há uma lacuna assistencial no tratamento de pacientes com CCRm e com mutação BRAF V600E no âmbito da saúde suplementar. Ou seja, para pacientes nessas condições, há a necessidade da oferta de uma terapia-alvo direcionada contra tal mutação já na primeira linha de tratamento, como ocorre para pacientes que necessitam de tratamento em segunda linha. Como se sabe, a mutação BRAF V600E torna o CCRm mais agressivo, com pior prognóstico e menor sobrevida dos pacientes. O tratamento com terapia-alvo já na primeira linha aumenta, de forma expressiva, a SG e SLP dos pacientes como discutido neste PTC, reduzindo o risco de óbito e aumentando o tempo de progressão da doença e, consequentemente, o tempo até a necessidade de tratamento em linhas posteriores.

O ensaio clínico BREAKWATER (37) comparou a eficácia e segurança do uso associado de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento de pacientes com CCRm e com mutação BRAF 600E. No total, foram randomizados 637 pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E para receberem encorafenibe + cetuximabe (n = 158; idade média 59 anos) ou encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 (n = 236, idade média de 60 anos) ou quimioterapia padrão (n = 243; idade média de 62 anos). Dentre os pacientes incluídos, 80,7% dos tumores estavam localizados no cólon, sendo 59,7% no lado direito. A combinação experimental (encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6) proporcionou ganhos clínicos expressivos, ou seja, acréscimo de 15,2 meses na SG (mediana de 30,3 meses; IC95%: 21,7-não estimável vs. 15,1 meses; IC95%: 13,7-17,7) com uma redução de 51% (variando de 37% a 62%) de redução do risco de óbito (HR: 0,49; IC95%: 0,38-0,63; p<0,001). Da mesma forma, a combinação experimental proporcionou acréscimo de 5,7 meses na SLP (mediana de 12,8 meses; IC95% 11,2-15,9 vs. 7,1 meses; IC95% 6,8-8,5) com uma redução de 47% (variando de 32% a 59%) no risco de progressão ou morte (HR: 0,53; IC95% 0,41-0,68; p<0,001). Esses resultados de SG e SLP cruzaram as fronteiras de eficácia pré-estabelecidas no estudo, demonstrando significância estatística e clínica. Além disso, o uso de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 proporcionou aumento absoluto de 28,3 pontos percentuais na TRO vs. a quimioterapia padrão. O perfil de toxicidade se mostrou previsível e manejável, em linha com outras terapias antineoplásicas para o presente cenário clínico e em proporção equivalente aos medicamentos isolados, ou seja, os EAs da combinação de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 foram semelhantes ao perfil de EA de cada um dos medicamentos isolados.

O estudo foi randomizado com alocação 1:1:1, adequadamente estratificado pelos

principais prognósticos, como *status* ECOG e região geográfica, reduzindo os riscos de viés de seleção. Apesar do desenho aberto, a revisão independente e cegada para os desfechos de eficácia (TRO e SLP) minimiza o risco de viés de aferição; a SG, por sua própria natureza objetiva, não é significativamente influenciada por não-cegamento. Maior atenção é necessária com relação a EAs, já que a expectativa de tratamento pode influenciar o relato de alguns sintomas; esse fenômeno é menos relevante no presente contexto de quimioterapias intensivas, com alta densidade de EAs em ambos os grupos.

Embora o protocolo do estudo BREAKWATER tenha sido emendado para interromper o recrutamento no braço de encorafenibe + cetuximabe após a publicação do estudo de fase II ANCHOR (62), tal ajuste não compromete a validade e nem o poder do ensaio clínico. O objetivo principal do estudo sempre foi comparar o uso associado do encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 com a quimioterapia padrão; por isso, a amostra prevista de 235 pacientes por grupo foi alcançada, garantindo mais de 85% de poder para detectar o desfecho primário. Os participantes continuaram a ser randomizados de forma centralizada e estratificada, mantendo equilíbrio dos principais fatores prognósticos entre os dois braços ativos; além disso, o ensaio permaneceu dirigido por número de eventos: o corte de dados ocorreu após atingir 242 óbitos, com seguimento mediano quase idêntico entre encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e controle. Como nenhum paciente foi excluído e o plano estatístico original se manteve (na prática, a única alteração foi tornar as análises envolvendo encorafenibe + cetuximabe meramente descritivas), não há sinal de viés de seleção nem de perda de poder estatístico. Dessa forma, a emenda de protocolo não fragiliza a comparabilidade dos grupos nem a robustez das estimativas de eficácia e segurança, e, portanto, não diminui a qualidade da evidência que sustenta esta revisão sistemática.

Como limitações, além do desenho aberto supracitado, pode-se destacar o *crossover* terapêutico indireto, já que 71,9% dos pacientes do braço controle receberam, após progressão, terapias baseadas em inibidores de BRAF, estreitando na segunda linha, a diferença entre os grupos; no entanto, aqui se trata de um viés conservador, visto que esta característica tende a diminuir o tamanho da vantagem do encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, reforçando que o impacto verdadeiro do tratamento de primeira linha pode ser ainda maior.

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

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O encorafenibe é um inibidor de RAF quinase, seletivo e reversível que suprime a via RAF-MEK-ERK em células tumorais que expressam as formas mutantes de BRAF quinase e que quando usado em combinação com um inibidor EGFR (cetuximabe) e quimioterapia (FOLFOX) promove ganhos significantes do ponto de vista estatístico e clínico para os desfechos de SLP, SG, TRO, DR, aliado a um perfil de EA manejável. No cenário brasileiro, onde muitos pacientes progridem rapidamente sob quimioterapia isolada, a adoção precoce de terapia-alvo dirigida tem importante potencial de reduzir mortalidade e melhorar qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, a empresa entende que a disponibilidade do encorafenibe já para o tratamento em primeira linha dos pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E no rol de procedimentos e eventos da ANS é clinicamente justificada e alinhada às necessidades dos pacientes. Por fim, cabe ressaltar que os testes genéticos para a identificação da mutação BRAF V600E, além do cetuximabe e quimioterapia (mFOLFOX6) para uso em combinação com o encorafenibe como aqui proposto, já são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde.

6 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Foram realizadas buscas por avaliações de tecnologia nas seguintes organizações internacionais: *Canadian Drug Agency* (CAD-AMC - Canadá), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Inglaterra), *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC - Austrália) e PHARMAC (Nova Zelândia).

O CAD-AMC está em processo de avaliação da incorporação do encorafenibe para tratamento, em primeira linha, do CCRm com mutação BRAF V600E, mas sem previsão e conclusão do processo. Em 29 de agosto de 2025, a Agência abriu uma audiência pública para a participação dos pacientes (63).

As agências NICE, SMC e PBS publicaram avaliações de encorafenibe apenas para a população de segunda linha (que já recebeu tratamento sistêmico prévio) (64–66). Não foram localizadas avaliações de encorafenibe na página da PHARMAC. Em seus textos, as agências consistentemente reconhecem a necessidade médica não-atendida em pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E, uma população com prognóstico particularmente ruim (63–66).

7 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. Santos MDO, Lima FCDSD, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LMD, Cancela MDC. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev Bras Cancerol* [Internet]. 6 de fevereiro de 2023 [citado 21 de maio de 2025];69(1). Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>
3. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przeglad Gastroenterol.* 2019;14(2):89–103.
4. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet Lond Engl.* 19 de outubro de 2019;394(10207):1467–80.
5. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer.* 22 de agosto de 2005;93(4):399–405.
6. Jensen LF, Hvidberg L, Pedersen AF, Vedsted P. Symptom attributions in patients with colorectal cancer. *BMC Fam Pract.* 3 de setembro de 2015;16:115.
7. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 19 de janeiro de 2017;18(1):197.
8. Rasmussen S, Larsen PV, Søndergaard J, Elnegaard S, Svendsen RP, Jarbøl DE. Specific and non-specific symptoms of colorectal cancer and contact to general practice. *Fam Pract.* agosto de 2015;32(4):387–94.
9. Chakrabarti S, Peterson CY, Sriram D, Mahipal A. 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.
10. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. Colon and Rectum. Em: *AJCC CANCER STAGING MANUAL* [Internet]. 6º ed New York: American Joint Committee on Cancer; 2002. p. 113–23. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4757-3656-4>
11. Brouwer NPM, Bos ACRK, Lemmens VEPP, Tanis PJ, Hugten N, Nagtegaal ID, et al. An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients. *Int J Cancer.* 1º de dezembro de 2018;143(11):2758–66.
12. van der Geest LGM, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MAG, de Wilt JHW. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis.* junho de 2015;32(5):457–65.

13. Wojas-Krawczyk K, Kalinka-Warzocha E, Reszka K, Nicoś M, Szumiło J, Mańdziuk S, 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.
14. Palomba G, Doneddu V, Cossu A, Paliogiannis P, Manca A, Casula M, et al. Prognostic impact of KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal carcinomas: a population-based study. *J Transl Med.* 13 de outubro de 2016;14(1):292.
15. De Cuyper A, Van Den Eynde M, Machiels JP. HER2 as a Predictive Biomarker and Treatment Target in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* junho de 2020;19(2):65–72.
16. Wojas-Krawczyk K, Kalinka-Warzocha E, Reszka K, Nicoś M, Szumiło J, Mańdziuk S, et al. Analysis of KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA mutations could predict metastases in colorectal cancer: A preliminary study. *Adv Clin Exp Med.* 7 de agosto de 2018;28(1):67–73.
17. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, Gambi V, Sarnataro CS, Gambacorta M, et al. Mutations of *KRAS* and *BRAF* in Primary and Matched Metastatic Sites of Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 1º de setembro de 2008;26(25):4217–9.
18. Koopman M, Kortman G a. M, Mekenkamp L, Ligtenberg MJL, Hoogerbrugge N, Antonini NF, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 27 de janeiro de 2009;100(2):266–73.
19. Martianov AS, Mitiushkina NV, Ershova AN, Martynenko DE, Bubnov MG, Amankwah P, 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.
20. Li ZN, Zhao L, Yu LF, Wei MJ. BRAF and KRAS mutations in metastatic colorectal cancer: future perspectives for personalized therapy. *Gastroenterol Rep.* 1º de junho de 2020;8(3):192–205.
21. Molina-Cerrillo J, San Román M, Pozas J, Alonso-Gordoa T, Pozas M, Conde E, et al. BRAF Mutated Colorectal Cancer: New Treatment Approaches. *Cancers.* 14 de junho de 2020;12(6):1571.
22. Bernabe-Ramirez C, Patel R, Chahal J, Saif MW. Treatment options in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer. *Anticancer Drugs.* julho de 2020;31(6):545–57.
23. Ros J, Baraibar I, Sardo E, Mulet N, Salvà F, Argilés G, et al. *BRAF*, *MEK* and *EGFR* inhibition as treatment strategies in *BRAF* V600E metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol.* janeiro de 2021;13:1758835921992974.
24. Bahrami A, Hesari A, Khazaei M, Hassanian SM, Ferns GA, Avan A. The therapeutic potential of targeting the BRAF mutation in patients with colorectal cancer. *J Cell Physiol.* março de 2018;233(3):2162–9.
25. Safae Ardekani G, 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(10):e47054.
26. 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*. setembro de 2014;13(3):164–71.
 27. Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, Richman SD, Elliott F, Brown S, et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol*. março de 2017;28(3):562–8.
 28. Rumpold H, Niedersüß-Beke D, Heiler C, Falch D, Wundsam HV, Metz-Gercek S, et al. Prediction of mortality in metastatic colorectal cancer in a real-life population: a multicenter explorative analysis. *BMC Cancer*. dezembro de 2020;20(1):1149.
 29. Djanani A, Eller S, Öfner D, Troppmair J, Maglione M. The Role of BRAF in Metastatic Colorectal Carcinoma—Past, Present, and Future. *Int J Mol Sci*. 26 de novembro de 2020;21(23):9001.
 30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. 2025;v3.2025.
 31. 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.s boc.org.br/images/Diretrizes-2025/pdf/Diretrizes-SBOC-2025---Colon-avancado-v6-FINAL.pdf>.
 32. 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.
 33. Lo RS. Receptor tyrosine kinases in cancer escape from BRAF inhibitors. *Cell Res*. junho de 2012;22(6):945–7.
 34. Mao C, Liao RY, Qiu LX, Wang XW, Ding H, Chen Q. BRAF V600E mutation and resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. abril de 2011;38(4):2219–23.
 35. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated *BRAF* V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 1º de fevereiro de 2021;39(4):273–84.
 36. 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>.
 37. 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.
38. Ministério da Saúde (Brasil), Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. 2023;1–162.
39. Rex DK, Boland RC, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol. julho de 2017;112(7):1016–30.
40. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria SAS/MS no 958, de 26 de setembro de 2014. - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_colorretal_26092014.pdf.
41. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estadiamento. Rio de Janeiro: INCA; 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estadiamento>.
42. 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>.
43. 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>
44. Fanelli GN, Dal Pozzo CA, Depetris I, Schirripa M, Brignola S, Biason P, et al. The heterogeneous clinical and pathological landscapes of metastatic Braf-mutated colorectal cancer. Cancer Cell Int. dezembro de 2020;20(1):30.
45. Martinelli E, Cremolini C, Mazard T, Vidal J, Virchow I, Tougeron D, 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.
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Braftovi (encorafenibe) [Bula]. 2024.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [Internet]. 2021. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico.pdf.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de

- ensaios clínicos randomizados. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf.
49. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Available from www.cochrane.org/handbook. Cochrane, organizador. 2024;
 50. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 21 de julho de 2009;339(jul21 1):b2535–b2535.
 51. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Cochrane Editorial Unit, organizador. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 3 de outubro de 2019 [citado 10 de outubro de 2025]; Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.ED000142>
 52. Brasil Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas de Revisão Sistemática com Meta-análise em Rede. 2023.
 53. Dafni U, Karlis D, Pedeli X, Bogaerts J, Pentheroudakis G, Tabernero J, et al. Detailed statistical assessment of the characteristics of the ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) threshold rules. *ESMO Open*. 2017;2(4):e000216.
 54. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janeiro de 2009;45(2):228–47.
 55. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Disponível em https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
 56. Covidence systematic review software. Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. Disponível em www.covidence.org.
 57. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de março de 2021;n160.
 58. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;l4898.
 59. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3.

- Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401–6.
60. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group. Disponível em guidelinedevelopment.org/handbook;
 61. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. março de 2025;31(3):901–8.
 62. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, Yoshino T, Grothey A, Maiello E, et al. ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase II Study of Encorafenib Plus Binimetinib and Cetuximab in Previously Untreated BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de maio de 2023;41(14):2628–37.
 63. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Encorafenib. Disponível em <https://www.cda-amc.ca/encorafenib-0>.
 64. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Evidence-based recommendations on encorafenib (Braftovi) plus cetuximab (Erbix) for treating BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer in adults who have had previous systemic treatment (TA 668).
 65. Scottish Medicines Consortium. Encorafenib. Disponível em <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/encorafenib-braftovi-full-smc2312/>.
 66. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Encorafenib. Disponível em <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-05/files/encorafenib-psd-may-2021.docx>.

ANEXO 1. LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS

Quadro 9. Estudos excluídos e motivos da exclusão.

Autor	Estudo	Motivo de exclusão
SEAMARK Study Group (1)	A Study of Encorafenib Plus Cetuximab Taken Together With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer	Protocolo de estudo já incluído na revisão
BREAKWATER Study Group 2020-a (2)	A Study of Encorafenib Plus Cetuximab With or Without Chemotherapy in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer	Protocolo de estudo já incluído na revisão
BREAKWATER Study Group 2020-b (3)	A study of patients with colorectal cancer that have a genetic abnormality in the BRAF gene taking encorafenib plus cetuximab with or without chemotherapy versus standard of care therapy	Protocolo de estudo já incluído na revisão
BEACON CRC Study Group 2016 (4)	Binimetinib, Encorafenib, And Cetuximab Combined to Treat BRAF-mutant ColoRectal Cancer	População em 2ª (ou +) linha de tratamento
Kopetz et al. 2023-a (5)	BREAKWATER: An open-label, multicenter, randomized, phase 3 study, with a safety lead-in (SLI), of first-line (1L) encorafenib (E) + cetuximab (C) ± chemotherapy (CT) vs standard-of-care (SOC) CT for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC)	Protocolo de estudo já incluído na revisão
The Medical Letter 2021 (6)	Encorafenib (Braftovi) for metastatic colorectal cancer	Artigo de opinião ou revisão narrativa
Kopetz et al. 2022-a (7)	BREAKWATER: Randomized phase 3 study of encorafenib (enco) + cetuximab (cet) ± chemotherapy for first-line treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAFFV600) metastatic colorectal cancer (mCRC)	Protocolo de estudo já incluído na revisão
Elez et al. 2024 (8)	SEAMARK: phase II study of first-line encorafenib and cetuximab plus pembrolizumab for MSI-H/dMMR BRAFFV600E-mutant mCRC	Protocolo de estudo, sem resultados disponíveis
Kopetz et al. 2022-b (9)	SEAMARK: Randomized phase 2 study of pembrolizumab + encorafenib + cetuximab versus pembrolizumab alone for first-line treatment of BRAF V600E-mutant and microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC)	Protocolo de estudo, sem resultados disponíveis
Kopetz et al. 2023-b (10)	SEAMARK: Randomized phase 2 study of pembrolizumab + encorafenib + cetuximab vs pembrolizumab alone for first-line treatment of BRAF V600E-mutant microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC)	Protocolo de estudo, sem resultados disponíveis
Guo et al. 2025 (11)	The efficacy of targeted therapy and/or immunotherapy with or without chemotherapy in patients with colorectal cancer: A network meta-analysis	População em 2ª (ou +) linha de tratamento
SEAMARK Study Group 2024 (12)	The SEAMARK Study: phase 2 Study of First-line Encorafenib and Cetuximab Plus Pembrolizumab in Participants With BRAF V600E-mutant, MSI-H/dMMR Metastatic Colorectal Cancer	Protocolo de estudo, sem resultados disponíveis
Tabernero et al. 2024 (13)	515MO Encorafenib + cetuximab (EC) + FOLFIRI for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated results from the BREAKWATER safety lead-in (SLI)	Resumo publicado em anais de evento, de estudo já incluído na

		revisão
Kopetz et al. 2022-c (14)	BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib + cetuximab (EC) ± chemotherapy for first-line (1L) treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAF V600E) metastatic colorectal cancer (mCRC).	Resumo publicado em anais de evento, de estudo já incluído na revisão
Kopetz et al. 2025 (15)	BREAKWATER: Analysis of first-line encorafenib + cetuximab + chemotherapy in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer.	Resumo publicado em anais de evento, de estudo já incluído na revisão

Referências dos estudos excluídos

1. A Study of Encorafenib Plus Cetuximab Taken Together With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. 2022; Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05217446>
2. A Study of Encorafenib Plus Cetuximab With or Without Chemotherapy in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. 2020; Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04607421>
3. Eucr NL. A study of patients with colorectal cancer that have a genetic abnormality in the BRAF gene taking encorafenib plus cetuximab with or without chemotherapy versus standard of care therapy. 2020; Disponível em: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001288-99-NL>
4. Eucr ES. Binimetinib, Encorafenib, And Cetuximab Combined to Treat BRAF-mutant ColoRectal Cancer. 2016; Disponível em: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005805-35-ES>
5. Kopetz S, Yoshino T, Kim TW, Wasan HS, Van Cutsem E, Ciardiello F, et al. BREAKWATER: An open-label, multicenter, randomized, phase 3 study, with a safety lead-in (SLI), of first-line (1L) encorafenib (E) + cetuximab (C) ± chemotherapy (CT) vs standard-of-care (SOC) CT for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol. 2023;41(16):PS3627.
6. Encorafenib (Braftovi) for metastatic colorectal cancer. Med Lett Drugs Ther. 25 de janeiro de 2021;63(1616):15–6.
7. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Ciardiello F, Desai J, Won Kim T, et al. REAKWATER: Randomized phase 3 study of encorafenib (enco) + cetuximab (cet) ± chemotherapy for first-line treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAFFV600) metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol. 2022;40(4 SUPPL).
8. Elez E, Kopetz S, Tabernero J, Bekaii-Saab T, Taieb J, Yoshino T, et al. SEAMARK: phase II study of first-line encorafenib and cetuximab plus pembrolizumab for MSI-H/dMMR BRAFFV600E-mutant mCRC. Future Oncol. abril de 2024;20(11):653–63.
9. Kopetz S, Bekaii-Saab TS, Yoshino T, Chung CH, Zhang X, Tabernero J. SEAMARK: Randomized phase 2 study of pembrolizumab + encorafenib + cetuximab versus pembrolizumab alone for first-line treatment of BRAF V600E-mutant and microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC). J Clin Oncol. 2022;40(16).
10. Kopetz S, Bekaii-Saab TS, Yoshino T, Chung CH, Zhang X, Tabernero J. SEAMARK: Randomized phase 2 study of pembrolizumab + encorafenib + cetuximab vs pembrolizumab alone for first-line treatment of BRAF

- V600E-mutant microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol*. 2023;41(4):TPS268.
11. Guo H, Miao L, Yu C. The efficacy of targeted therapy and/or immunotherapy with or without chemotherapy in patients with colorectal cancer: A network meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 5 de fevereiro de 2025;988:177219.
 12. The SEAMARK Study: phase 2 Study of First-line Encorafenib and Cetuximab Plus Pembrolizumab in Participants With BRAF V600E-mutant, MSI-H/dMMR Metastatic Colorectal Cancer. 2024; Disponível em: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512119-34-00>
 13. Tabernero J, Yoshino T, Kim TW, Yaeger R, Desai J, Wasan HS, et al. 515MO Encorafenib + cetuximab (EC) + FOLFIRI for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated results from the BREAKWATER safety lead-in (SLI). *Ann Oncol*. setembro de 2024;35:S435–6.
 14. Kopetz S, Yoshino T, Kim TW, Desai J, Yaeger R, Van Cutsem E, et al. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib + cetuximab (EC) ± chemotherapy for first-line (1L) treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAFV600E) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 1o de fevereiro de 2022;40(4_suppl):134–134.
 15. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, et al. BREAKWATER: Analysis of first-line encorafenib + cetuximab + chemotherapy in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. fevereiro de 2025;43(4_suppl):16–16.

ANEXO 2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Quadro 10. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados do estudo BREAKWATER, para os desfechos DR, EA3-4, SG, SLP, TRO.

Domínios	Questões de sinalização	Avaliação desfecho DR (Estudo BREAKWATER)	Avaliação desfecho EA3-4 (Estudo BREAKWATER)	Avaliação desfechos SG, SLP, TRO (Estudo BREAKWATER)	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	Sim	Sim	Sim	A alocação foi gerada por lista central e estratificada, implementada via <i>Interactive Response Technology</i> (IRT), com ocultação até o momento do registro do participante. As características basais foram equilibradas entre os braços, sem diferenças clinicamente relevantes.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Sim	Sim	Sim	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	Provavelmente não	Provavelmente não	Provavelmente não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	Sim	Sim	Sim	Apesar do desenho aberto, a análise primária foi intenção-de-tratar e não há evidência de intervenções não-protocoladas desequilibradas antes da progressão. A presença de tratamento subsequente foi semelhante entre os grupos (64% vs 61%). Avaliação tumoral feita por BICR mascarado, com cronograma de imagem protocolar; desvios não interferem na confirmação de resposta.
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Sim	Sim	Sim	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	Provavelmente não	Provavelmente não	Provavelmente não	
	2.4. Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	Não	Não	Não	
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	Sim	Sim	Sim	

	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	Sim	Sim	Sim	
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	-	-	-	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Provavelmente não	Sim	Sim	Figuras de SG e SLP mostram acompanhamento quase completo; perdas semelhantes entre braços. As perdas precoces foram raras e semelhantes, não impactando materialmente o hazard ratio. Proporção “não avaliável” de TRO < 10% por braço; distribuição equilibrada. Mais de 97% dos tratados relataram AEs; seguimento padronizado. DR só é calculada em quem respondeu; censuras precoces podem ser informativas, apesar de análise centralizada, independente e cegada.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	Provavelmente não	-	-	
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	Provavelmente sim	-	-	
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	Provavelmente não	-	-	
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	Não	Não	Não	SG com desfecho objetivo; SLP e TRO foram aferidas de forma centralizada, independente e cegada utilizando RECIST 1.1, com avaliadores mascarados ao
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não	Sim	Não	

	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	Sim	Sim	tratamento. Registro de AEs é não-mascarado e inclui eventos subjetivos; possível detecção diferencial apesar de CTCAE padronizado.
	4.4 Se S/PS/Ni para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente não	Provavelmente sim	Provavelmente não	
	4.5 Se S/PS/Ni para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	Provavelmente não	-	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	Sim	Sim	Sim	Protocolo e SAP previamente publicados ditando desfechos selecionados e descrevendo as análises publicadas no artigo. Não há indícios de análises alternativas não relatadas.
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	Sim	Sim	Sim	
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	Sim	Sim	Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	

SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; TRO = taxa de resposta objetiva; DR = duração da resposta; EA3-4 = eventos adversos de grau 3 ou 4; EAs = eventos adversos; IRT = Interactive Response Technology; SAP = statistical analysis plan; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Quadro 11. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados do estudo BREAKWATER, para os desfechos DR, EA, SG, SLP, TRO.

Domínios	Questões de sinalização	Avaliação desfecho TS	Avaliação desfechos EAemer, EAred, EAint, EAdesc	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	Sim	Sim	A alocação foi gerada por lista central e estratificada, implementada via <i>Interactive Response Technology</i> (IRT), com ocultação até o momento do registro do participante. As características basais foram equilibradas entre os braços, sem diferenças clinicamente relevantes.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Sim	Sim	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	Sim	Sim	Desenho aberto, com equipe assistencial não-cegada. A decisão de iniciar/selecionar 2ª linha pode ser influenciada pelo conhecimento do braço, e o manejo pós-progressão necessariamente varia em função do braço. Ainda assim, a análise primária foi intenção-de-tratar e não há evidência de intervenções não-protocoladas desequilibradas antes da progressão. A coleta de EAs segue janela/CRF padronizados de forma independente de cointervenções.
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Sim	Sim	
	2.3. Se S/PS/Ni para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	Provavelmente sim	Provavelmente não	
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	Provavelmente sim	-	
	2.5. Se S/PS/Ni para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NI	-	
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	Sim	Sim	
	2.7 Se N/PN/Ni para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram	-	-	

	randomizados?			
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Provavelmente sim	Sim	As perdas foram pequenas e sem indício de viés relevante. Houve monitoramento ativo até 28 dias após a última dose, com CRF obrigatório.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	-	-	
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	-	-	
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	-	-	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	Não	Não	Avaliadores cientes do braço; ainda assim, houve registro objetivo em CRF, e a mesma fonte de dados nos dois braços. A decisão pode variar, mas a mensuração em si é objetiva.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não	Sim	
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	Sim	
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente não	Provavelmente sim	
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	Provavelmente não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Algumas preocupações	

Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	Sim	Sim	Protocolo e SAP previamente publicados ditando desfechos selecionados e descrevendo as análises publicadas no artigo. Não há indícios de análises alternativas não relatadas.
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

TS = tratamento subsequente para manejo da progressão da doença; EAemer = eventos adversos emergentes do tratamento de qualquer grau; EAred = eventos adversos com redução de dose de qualquer medicamento; EAint = eventos adversos com interrupção de dose de qualquer medicamento; Eadesc = eventos adversos com descontinuação permanente de qualquer medicamento; EAs = eventos adversos; IRT = Interactive Response Technology; SAP = statistical analysis plan.

ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE

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

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

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

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

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