

**Relatório Preliminar da COSAÚDE – Encorafenibe para tratamento, em segunda linha, de pacientes adultos com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E (UAT 101)**

No dia 22 de agosto de 2023, na 19ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Encorafenibe para tratamento, em segunda linha, de pacientes adultos com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em [www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans) e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente WYETH INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA seguida da apresentação de considerações por representantes da ABRAMGE e da Confederação Nacional da Indústria e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

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

**Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:**

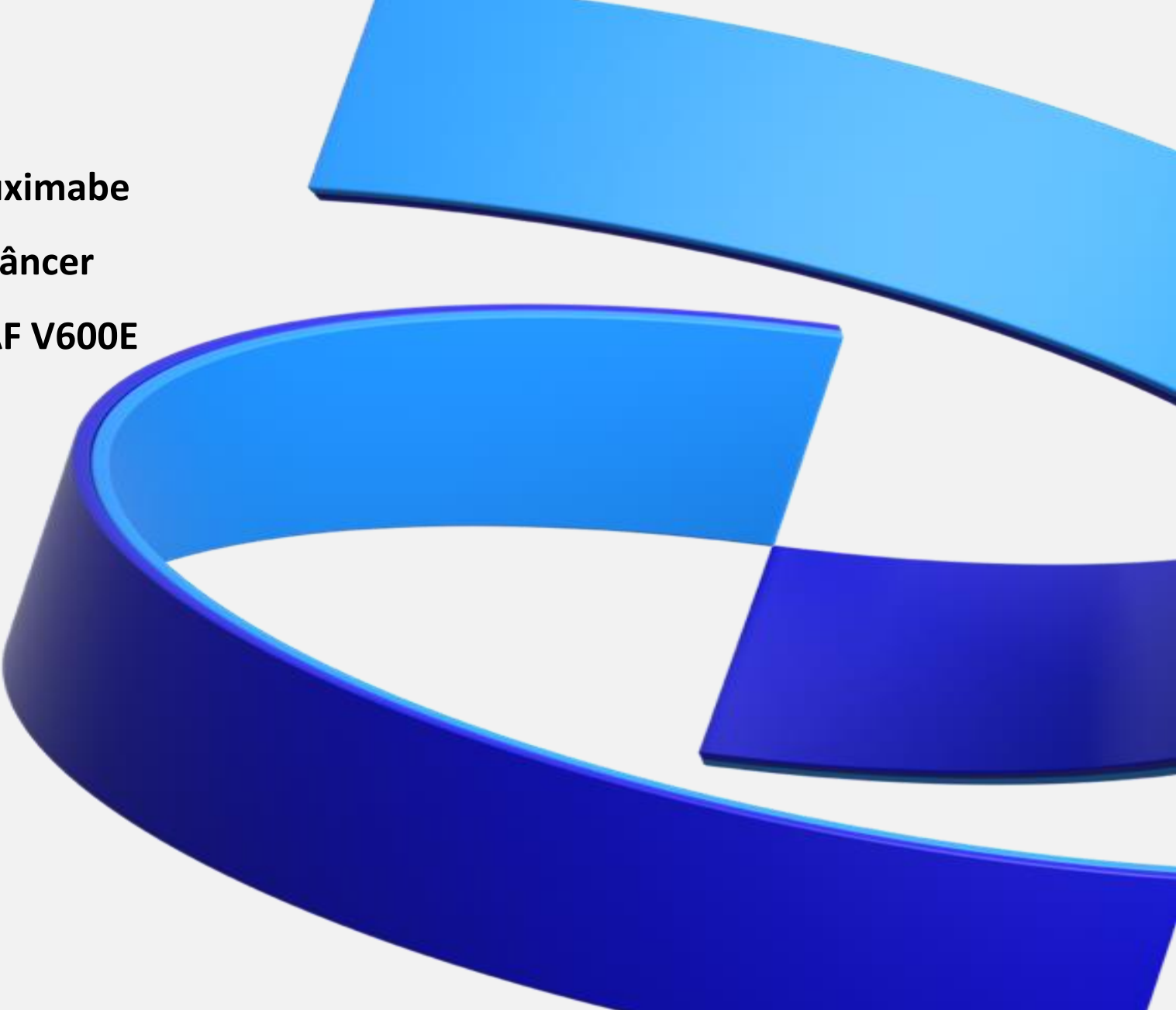
Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- CNS, CFO, NUDECON/RJ, COFEN, Fundação Procon SP, Federação Brasileira de Hemofilia e Federação Brasileira de Hospitais manifestaram parecer favorável à incorporação;
- A ABRAMGE manifestou posicionamento desfavorável à incorporação, tendo em vista que não se trata de necessidade não atendida, existem tecnologias já disponíveis e a associação proposta apresenta imprecisão nos parâmetros de eficácia, com possibilidade de ganho de SG e SLP de 3 (três) meses, com um RCUI de 400 mil reais por QALY (10 PIB PER CAPTA);
- UNIDAS, FenaSaúde, CMB acompanharam o posicionamento da ABRAMGE;
- Unimed do Brasil recomendou pela não incorporação da dupla proposta, tendo em vista a existência de alternativas terapêuticas no Rol para essa finalidade e a evidência (único estudo disponível) estar associada a benefícios marginais de SG e SLP e ao alto investimento de recursos por QALY acima de 10 PIB/QALY;
- A AMB endossou a posição da SBOC e é favorável à incorporação da tecnologia;
- A Confederação Nacional da Indústria se posicionou desfavoravelmente à inclusão da tecnologia, face às incertezas metodológicas de avaliação de resultado dos estudos utilizados e ao horizonte temporal da análise de custo utilidade.

**ANEXOS:**

**Apresentações**

**Lista de presença**



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

**Fabício Ruzon**  
Gerente médico oncologia

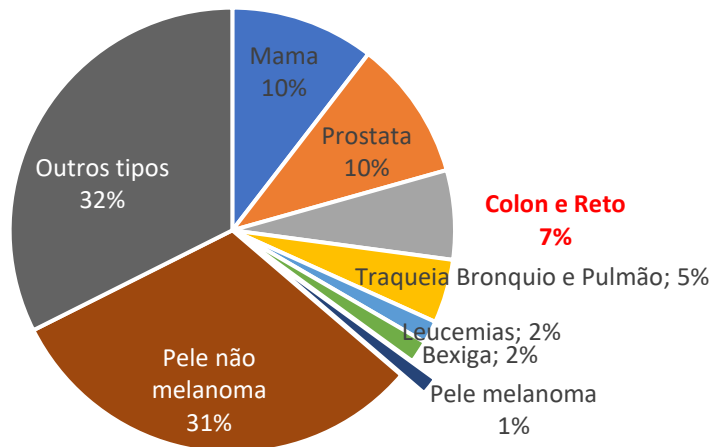
**Rodrigo Alexandre**  
Gerente de Farmacoeconomia

An abstract 3D graphic composed of several overlapping, curved, blue and purple planes that create a sense of depth and movement, resembling a stylized wave or a series of connected segments. The colors transition from a light blue on the left to a darker purple on the right.

# Aspectos Clínicos

# Epidemiologia

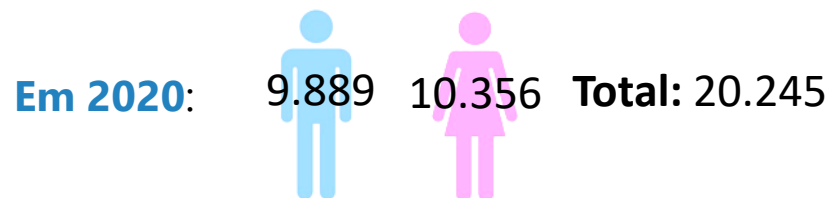
## CCR vs. outros tipos de tumor



## Estimativa de novos casos por ano – INCA

	Cólon e reto
2023	45.630

## Mortalidade – Atlas de Mortalidade por câncer



## Mutação BRAF em CCR

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

**V600E**  
(valina para ácido glutâmico)  
**90%**

## Prognóstico: sobrevida mediana Antes da introdução das terapias alvo

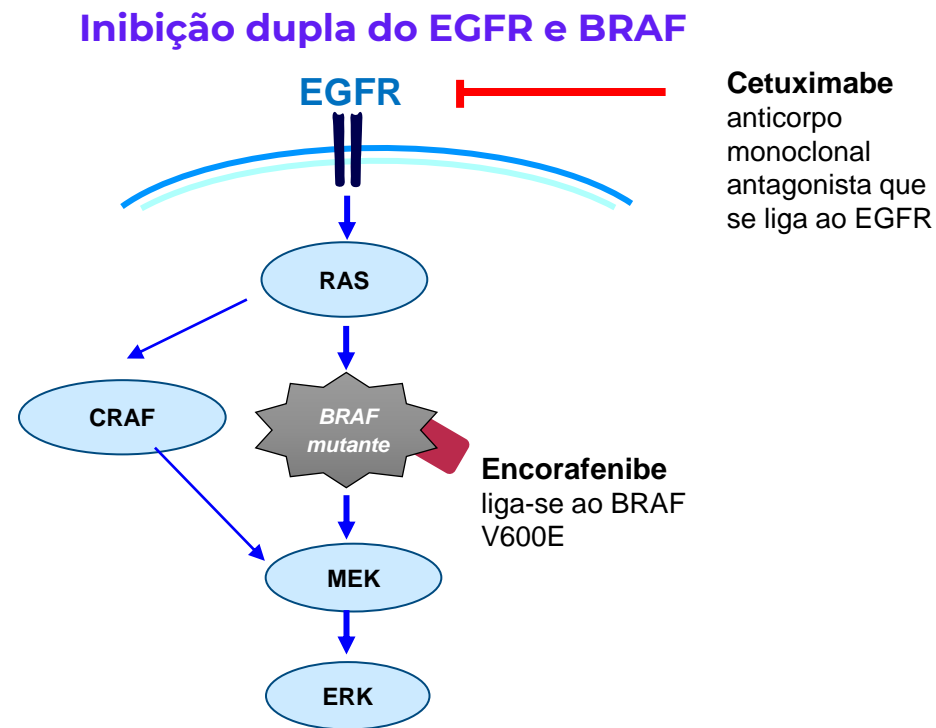
**CCR V600E**  
**12-14m**

**CCR wild type**  
**21-25m**



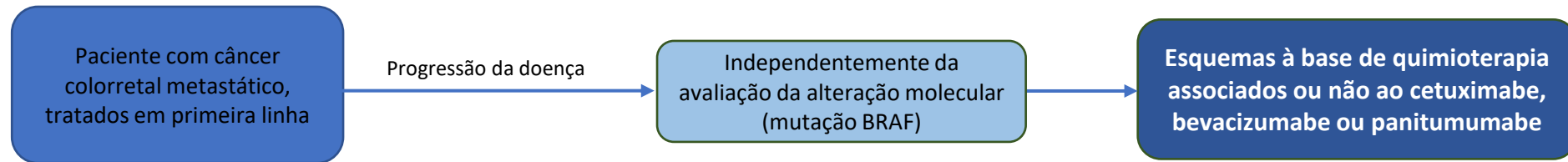
## — Descrição da tecnologia

A associação de **encorafenibe** mais **cetuximabe**: Tratamento, em segunda linha, de pacientes adultos com câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E, ou seja, que progrediram ao tratamento sistêmico prévio da doença metastática.

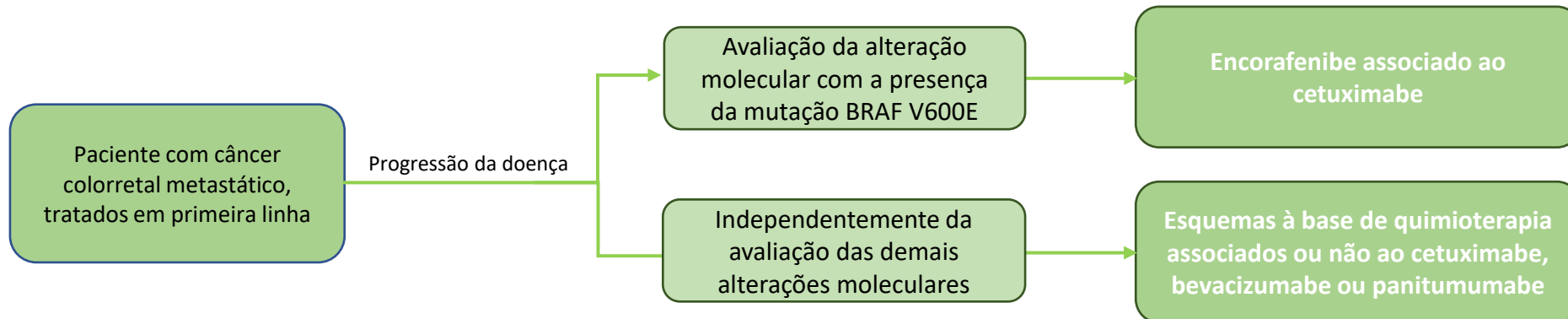


# Tratamento – cenários atual e futuro

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



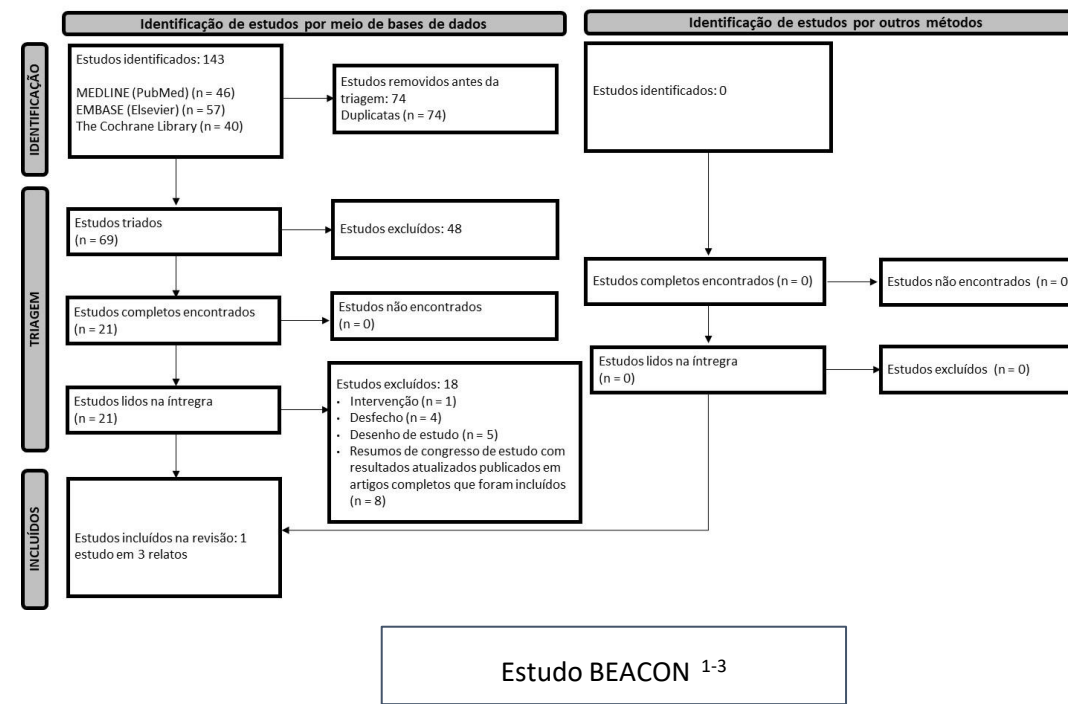
Pacientes com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E – cenário futuro na ANS



# Evidências clínicas

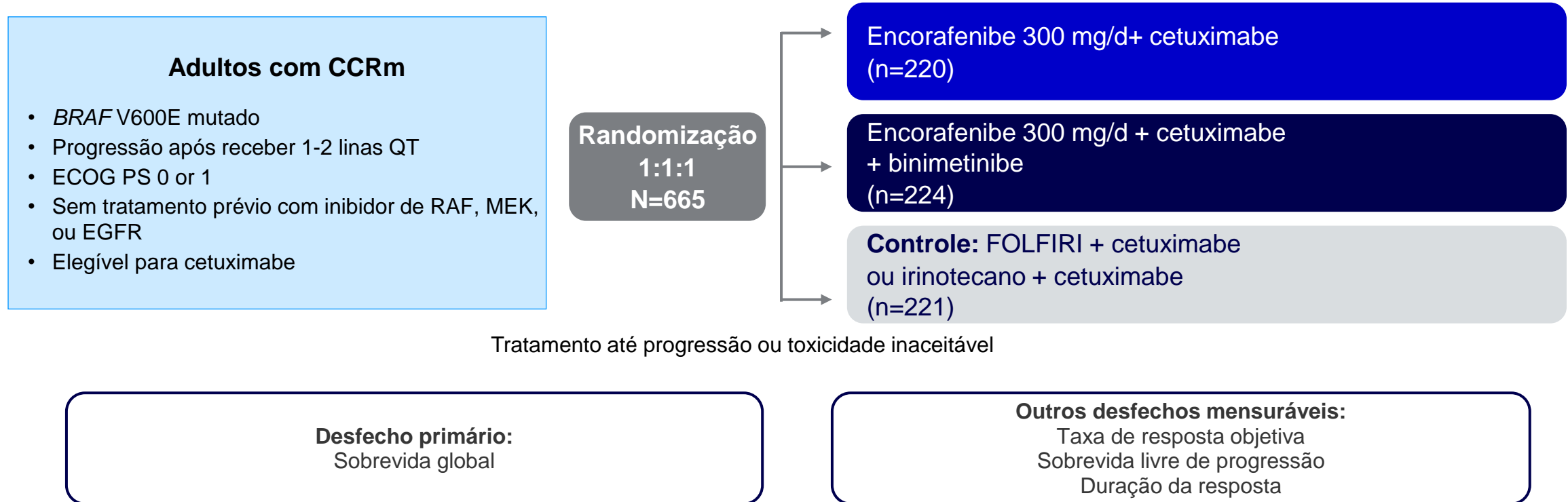
**Pergunta de pesquisa PICOS:** Qual a eficácia e segurança do uso de encorafenibe mais cetuximabe no tratamento, em segunda linha, de pacientes com câncer colorretal metastático com a mutação no gene BRAF V600E, em comparação ao uso de cetuximabe mais quimioterapia?

<b>P - População</b>	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E e que apresentaram progressão da doença metastática após o tratamento sistêmico de primeira linha.
<b>I - Intervenção</b>	Associação de encorafenibe + cetuximabe
<b>C Comparação</b>	Cetuximabe associado à quimioterapia
<b>O – Desfechos (outcomes)</b>	<p><b>Primários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global</li> <li>Sobrevida livre de progressão</li> </ul> <p><b>Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Taxa de resposta objetiva</li> <li>Duração da resposta</li> <li>Desfechos de qualidade de vida reportados pelos pacientes</li> <li>Eventos adversos graves e não graves</li> </ul>
<b>Desenho de estudo(study)</b>	Ensaio clínico randomizado



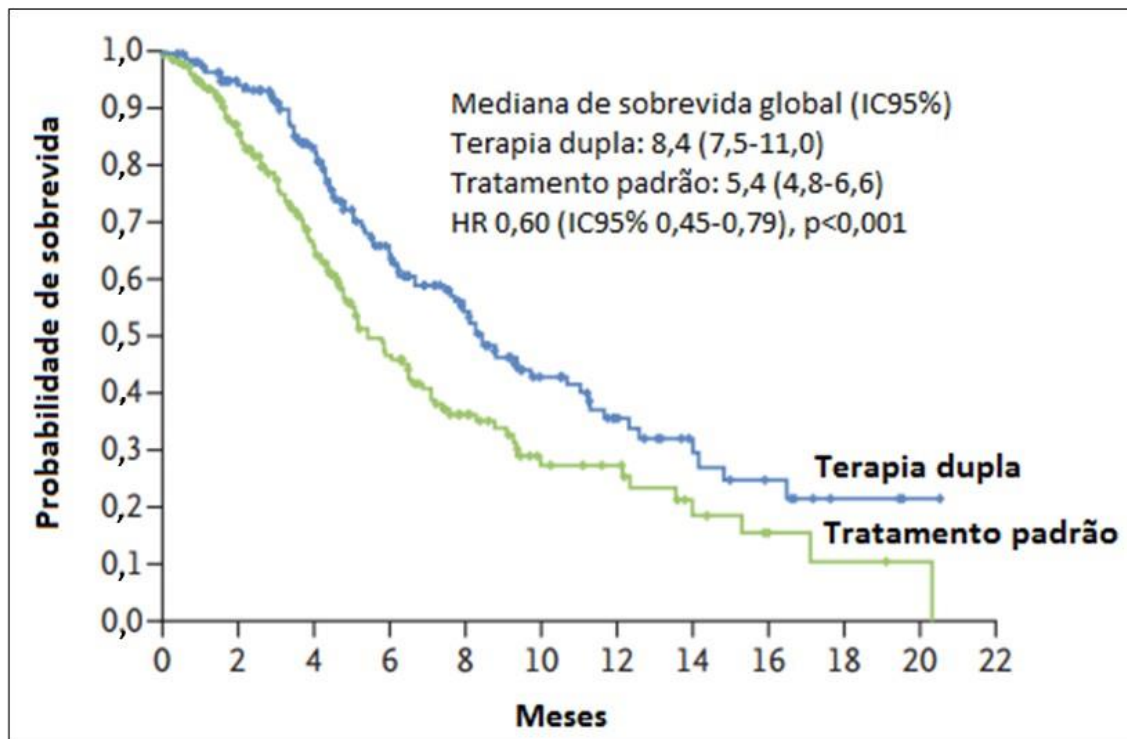


# Estudo BEACON

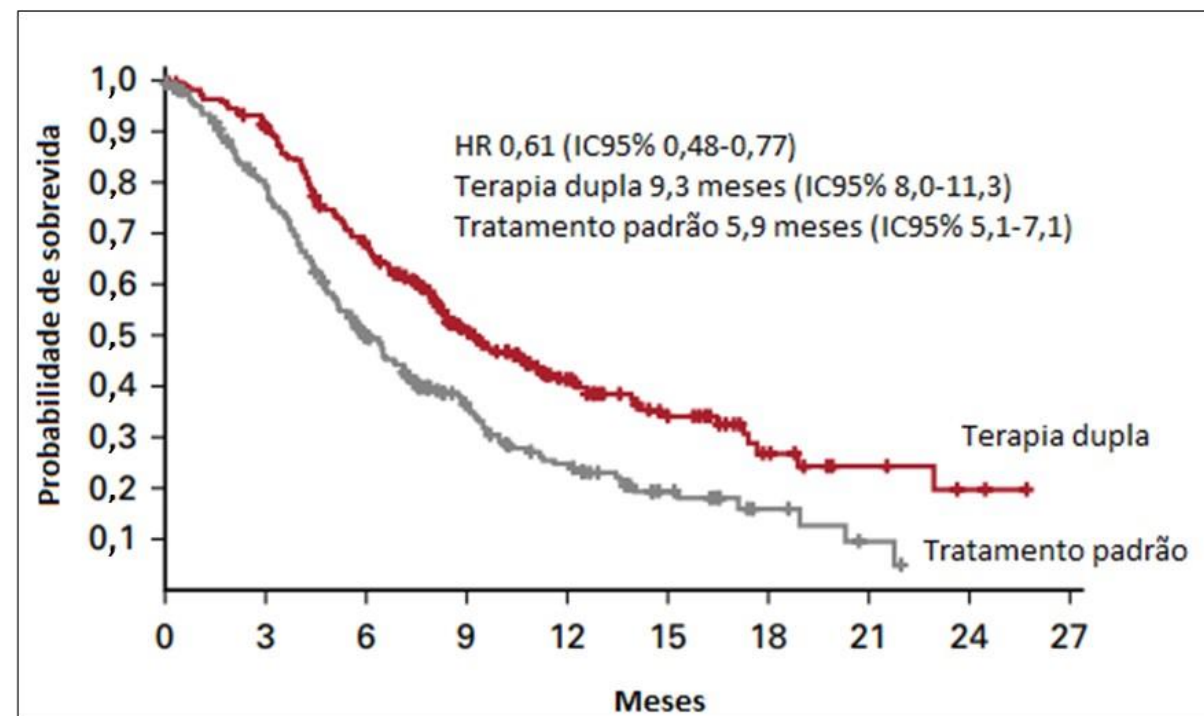


# Desfecho primário: sobrevida global

## Análise primária

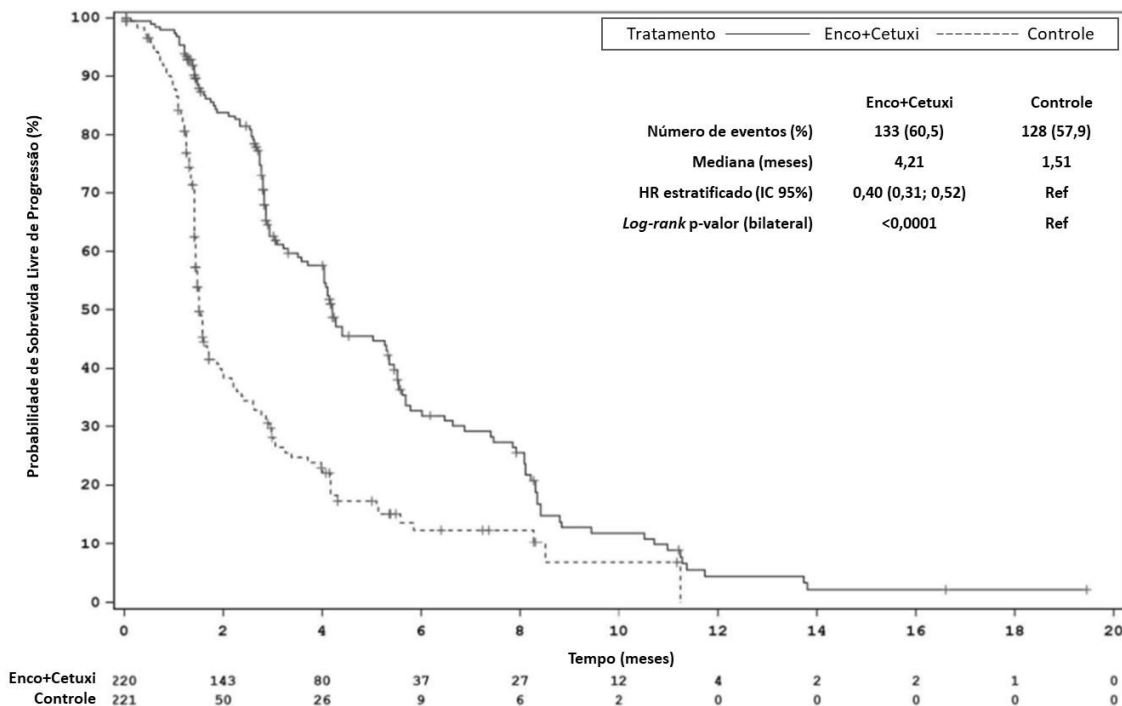


## Análise *pos hoc*

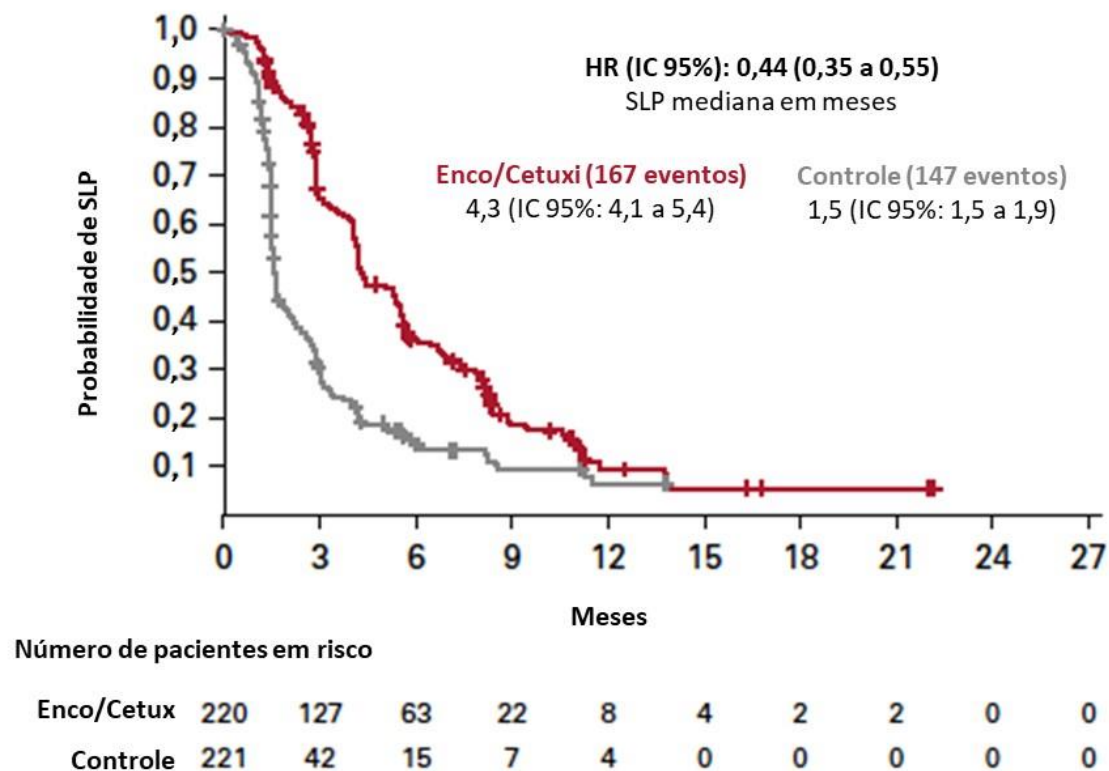


# Sobrevida livre de progressão

## Análise primária



## Análise pos hoc



## Taxa de resposta

Resposta objetiva	Terapia dupla (n=216)	Grupo controle (n=107)
Pacientes com uma resposta completa ou parcial – n (%)	23 (20)	2 (2)
Intervalo de confiança e valor de p em relação ao grupo controle	<0,001	-
Melhor resposta global – n (%)		
Resposta completa	6 (5)	0
Resposta parcial	17 (15)	2 (2)
Doença estável	61 (54)	31 (29)
Doença progressiva	8 (7)	36 (34)
Não foi possível avaliar de acordo com RECIST	21 (19)	38 (36)
Progressão clínica ou descontinuação por evento adverso	19 (17)	17 (16)
Dados insuficientes para avaliar a resposta	2 (2)	21 (20)

Resposta objetiva	Terapia dupla (n=220)	Tratamento padrão (n=221)
Pacientes com uma resposta completa ou parcial – n (%)	43 (20)	4 (2)
Intervalo de confiança e valor de p em relação ao grupo controle	15 a 25; p<0,0001	<1 a 5
Melhor resposta global – n (%)		
Resposta completa	7 (3)	0
Resposta parcial	36 (16)	4 (2)
Doença estável	124 (56)	65 (29)
Doença progressiva	21 (10)	82 (37)
Não foi possível avaliar de acordo com RECIST	32 (15)	70 (32)



## — Síntese dos resultados de eficácia

Fonte	Tecnologia avaliada vs comparador	Desfecho	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
Tabernero et al., 2021 (40)	ENCO+CETUX <i>versus</i> Controle	SG	HR 0,61 (IC 95% 0,48-0,77)	Favorável ao ENCO+CETUX
Tabernero et al., 2021 (40)	ENCO+CETUX <i>versus</i> Controle	SLP	HR 0,44 (IC 95% 0,35-0,55)	Favorável ao ENCO+CETUX
Tabernero et al., 2021 (40)	ENCO+CETUX <i>versus</i> Controle	TRO	20% <i>versus</i> 2% p < 0,0001	Favorável ao ENCO+CETUX
Tabernero et al., 2021 (40)	ENCO+CETUX <i>versus</i> Controle	DR	5,5 meses (IC 95%: 4,1 a 8,3) <i>versus</i> 5,5 meses (IC 95%: 2,6 a não calculável)	Sem diferença entre os grupos

## Segurança: eventos adversos

Eventos adversos	Encorafenibe + cetuximabe (n = 216)	Controle (n = 193)	Direção do efeito <sup>¥</sup>	Valor de p	Fonte
<b>Eventos adversos</b>					
Todos os graus, n (%)	212 (98,1)	190 (98,4)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=1	Tabernero et al., 2021 (40)
Grau ≥ 3, n (%)	124 (57,4)	124 (64,2)	Favorável ao ENCO+CETUX	p=0,187	
<b>Diarreia</b>					
Todos os graus, n (%)	83 (38,4)	94 (48,7)	Favorável ao ENCO+CETUX	p=0,045	Tabernero et al., 2021 (40)
Grau ≥ 3, n (%)	6 (2,8)	20 (10,4)	Favorável ao ENCO+CETUX	p=0,002	
<b>Dermatite cneiforme</b>					
Todos os graus, n (%)	65 (30,1)	77 (39,9)	Favorável ao ENCO+CETUX	p=0,048	Tabernero et al., 2021 (40)
Grau ≥ 3, n (%)	1 (0,5)	5 (2,6)	Sem diferença entre os grupos	p=0,105	
<b>Náusea</b>					
Todos os graus, n (%)	82 (38,0)	84 (43,5)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=0,268	Tabernero et al., 2021 (40)
Grau ≥ 3, n (%)	1 (0,5)	3 (1,6)		p=0,347	
<b>Vômitos</b>					
Todos os graus, n (%)	59 (27,3)	61 (31,6)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=0,384	Tabernero et al., 2021 (40)
Grau ≥ 3, n (%)	3 (1,4)	6 (3,1)		p=0,317	

Eventos adversos	Encorafenibe + cetuximabe (n = 216)	Controle (n = 193)	Direção do efeito <sup>¥</sup>	Valor de p	Fonte
<b>Fadiga</b>					
Todos os graus, n (%)	72 (33,3)	54 (28,0)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=0,283	Tabernero et al., 2021 (40)
Grau ≥ 3, n (%)	9 (4,2)	9 (4,7)		p=0,815	
<b>Redução do apetite</b>					
Todos os graus, n (%)	67 (31,0)	56 (29,0)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=0,667	Tabernero et al., 2021 (40)
Grau ≥ 3, n (%)	3 (1,4)	6 (3,1)		p=0,317	
<b>Aumento da creatinina (mmol/L)</b>					
Todos os graus, n (%)	116 (53,7)	73 (37,8)	Favorável ao controle	p=0,001	Tabernero et al., 2021 (40)
Grau ≥ 3, n (%)	7 (3,2)	2 (1,0)	Sem diferença entre os grupos	p=0,181	
<b>Redução da hemoglobina (g/L)</b>					
Todos os graus, n (%)	85 (39,4)	89 (46,1)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=0,193	Tabernero et al., 2021 (40)
Grau ≥ 3, n (%)	12 (5,6)	10 (5,2)		p=1	

## — Qualidade de vida

- Para o questionário de EORTC. Observou-se que a qualidade de vida foi geralmente mantida durante o tratamento para o grupo encorafenibe mais cetuximabe, quando comparado ao grupo controle.
- Para o questionário FACT-C. A qualidade de vida foi geralmente mantida ao longo do tratamento para o grupo encorafenibe mais cetuximabe, comparado ao grupo controle.
- O tempo para deterioração também foi avaliado nessa análise dos dados do estudo BEACON
  - O tratamento com encorafenibe mais cetuximabe foi associado a uma mediana de tempo mais longa, em relação ao grupo controle, para atingir 10% de deterioração definitiva na escala EORTC Global Health Status (6,2 meses para o grupo encorafenibe mais cetuximabe versus 2,8 meses para o grupo controle; HR: 0,61; IC 95%: 0,49 a 0,75).
  - Para a subescala FACT-C, as medianas de tempo para deterioração foram de 6,5 meses para o grupo encorafenibe mais cetuximabe e de 2,4 meses para o grupo controle (HR: 0,53; IC 95%: 0,43 a 0,66).

# Risco de viés e qualidade da evidência

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
	SG	BEACON CRC	1	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
	SLP	BEACON CRC	1	+	+	+	+	+	+	+	Some concerns
	TRO	BEACON CRC	1	+	+	+	+	+	+	+	High risk
	DR	BEACON CRC	1	+	+	+	+	+	+	+	
	DRP	BEACON CRC	1	+	+	+	-	+	-	-	D1 Randomisation process
	EA	BEACON CRC	1	+	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Desfecho	Encorafenibe mais Cetuximabe <i>versus</i> Cetuximabe mais Quimioterapia	
	<b>Sobrevida Global</b>	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
<b>Qualidade de vida</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA	
<b>Eventos adversos (todos os graus)</b>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
<b>Eventos adversos (grau ≥ 3)</b>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
<b>Duração da resposta</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA	



# Avaliação por agências internacionais de ATS



Agência de ATS	Status da avaliação
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH</b>	Recomendação positiva para uso combinado com cetuximabe no tratamento de pacientes com CCR metastático e com mutação BRAF V600E e que tiveram a progressão da doença após o tratamento sistêmico prévio, especialmente, porque os pacientes com essa mutação têm pior prognóstico da doença e as opções tratamento são limitadas
<b>National Institute for Health and Care Excellence - NICE</b>	Recomendação positiva para uso combinado com cetuximabe no tratamento de pacientes com CCR metastático e com mutação BRAF V600E e que tiveram a progressão da doença após o tratamento sistêmico prévio
<b>Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia)</b>	Recomendação positiva para uso combinado com cetuximabe no tratamento de pacientes com CCR metastático e com mutação BRAF V600E em pacientes que tiveram a progressão da doença após o tratamento sistêmico prévio, especialmente, porque não há nenhum medicamento registrado, especificamente, para esta mutação e pelo fato dela piorar o prognóstico da doença

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Review: Encorafenib (Braftovi). Can J Heal Technol. 2021;1(9). National Institutes of Health and Care Excellence (NICE). Encorafenib plus cetuximab for previously treated BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer. [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 31]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta668/resources/encorafenib-plus-cetuximab-for-previously-treated-braf-v600e-mutationpositive-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82609265839813>. Scottish Medicines Consortium (SMC). Encorafenib 50mg and 75mg hard capsules (Braftovi®) [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 31]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5937/encorafenib-braftovi-final-april-2021docx-for-website.pdf>

## — Principais diretrizes de oncologia

Recomendação positiva para uso combinado com cetuximabe no tratamento de pacientes com CCR metastático e com mutação BRAF V600E e que tiveram a progressão da doença após o tratamento sistêmico prévio

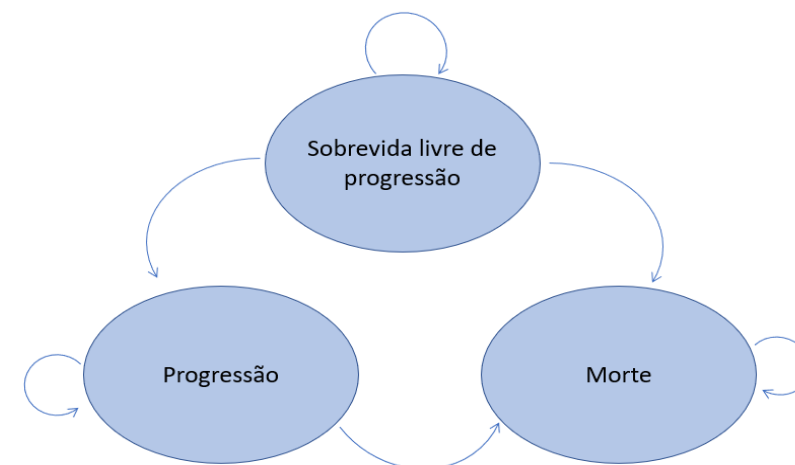


An abstract 3D graphic composed of several overlapping, curved, blue and purple planes that create a sense of depth and movement, resembling a stylized wave or a series of connected segments. The lighting is soft, highlighting the edges and creating subtle gradients of color.

# Aspectos Econômicos

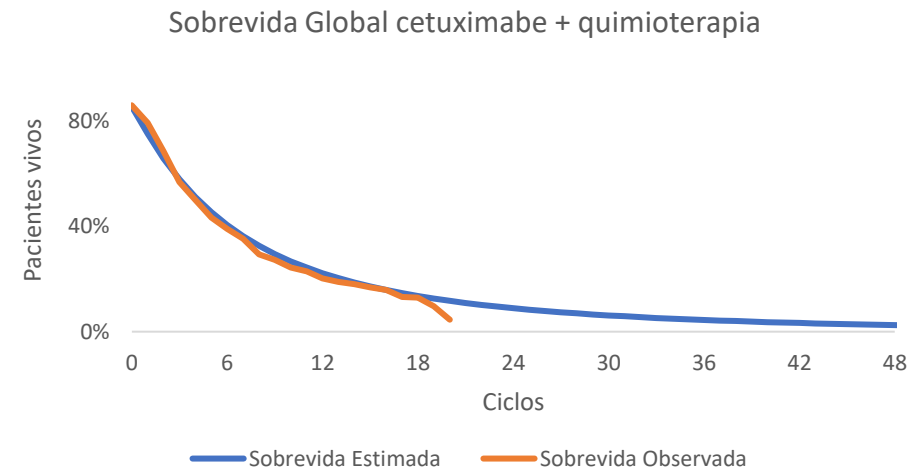
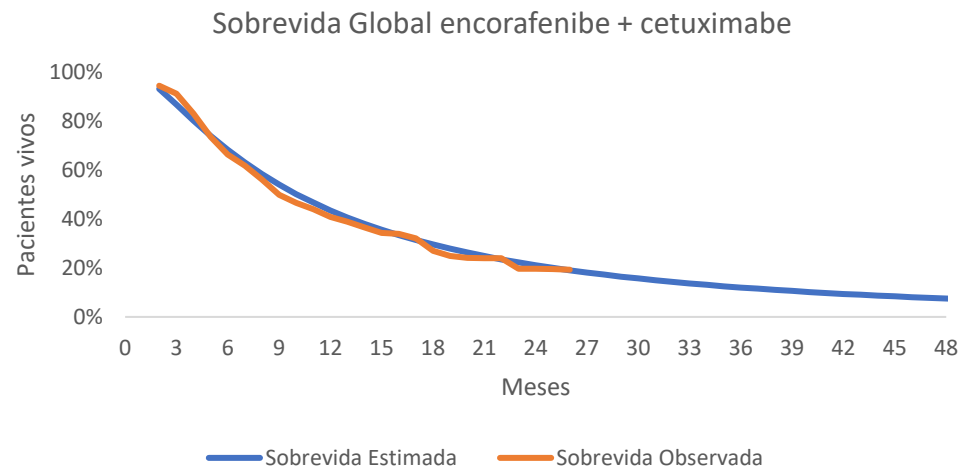
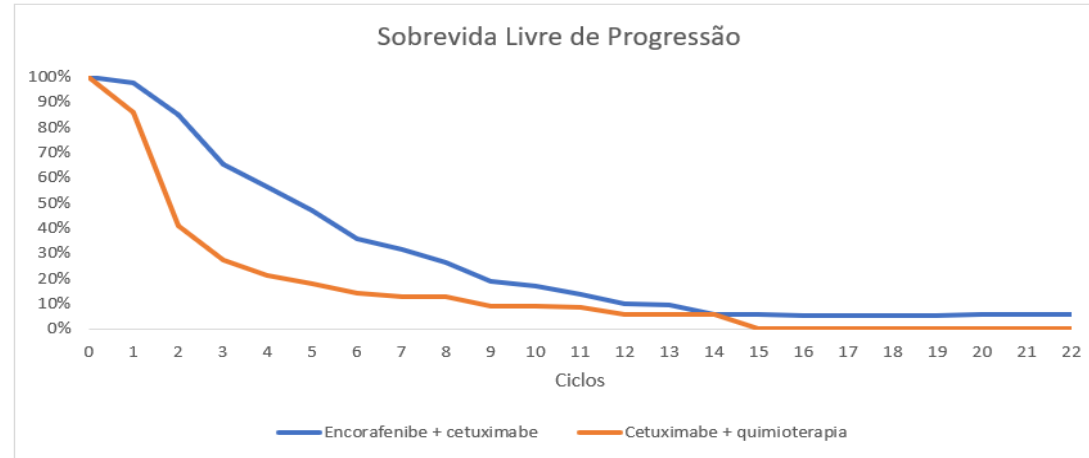
## — Método – avaliação econômica do tipo de custo-utilidade

<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E e que apresentaram progressão da doença metastática após o tratamento sistêmico de primeira linha.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema suplementar de saúde
<b>Intervenção</b>	Encorafenibe associado ao cetuximabe
<b>Comparadores</b>	Cetuximabe associado à quimioterapia padrão (irinotecano ou FOLFIRI)
<b>Horizonte temporal</b>	20 anos
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ganhos (AVG) Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano para custos e desfechos
<b>Estimativa dos custos</b>	Macrocusteio ( <i>top-down</i> ) Médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão e morte).
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Tipo de modelo</b>	Análise de Custo-Utilidade
<b>Tipo de modelagem</b>	Modelo de sobrevida particionada
<b>Análise de sensibilidade</b>	Determinística e probabilística
<b>Premissas do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado do paciente (livre de progressão, progressão e morte) em cada estratégia em comparação é definido pelas curvas de SLP e SG do estudo clínico pivotal (estudo BEACON CRC) (1), com ajuste paramétrico para extrapolação da curva de SG e SLP</li> <li>• Ciclos do modelo de 4 semanas, seguindo a posologia dos tratamentos</li> <li>• Consumo de tratamento ao longo do tempo a partir da curva de SLP</li> <li>• Considerada fração de pacientes com redução de dose no cálculo dos custos de tratamento.</li> <li>• Dados de <i>utility</i> foram obtidos dos pacientes do estudo BEACON (1), sendo o mesmo para cada medicamento, em cada estado de saúde</li> </ul>



# Método – avaliação econômica do tipo de custo-utilidade

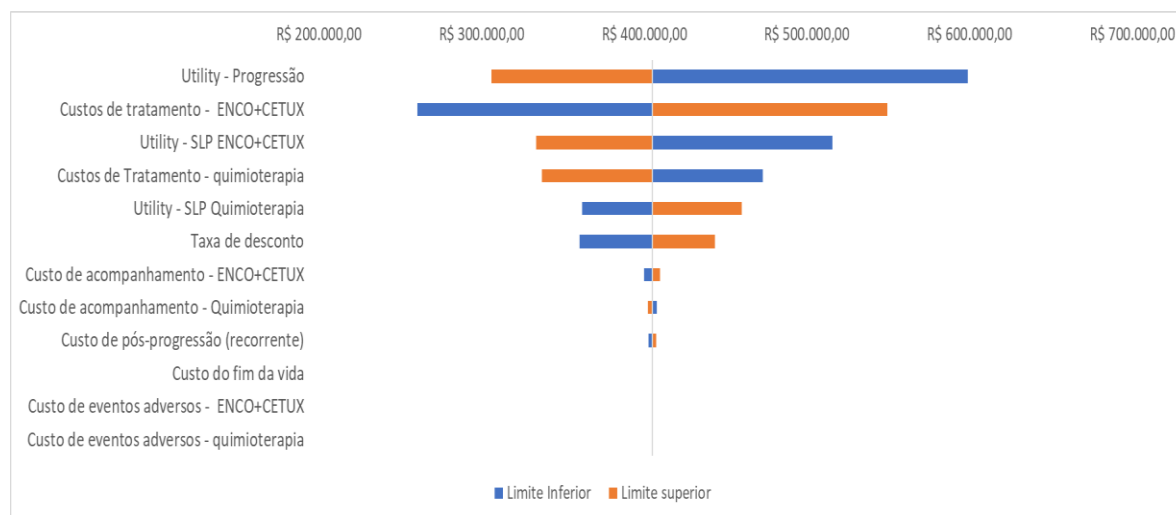
Estudo BEACON<sup>1</sup>



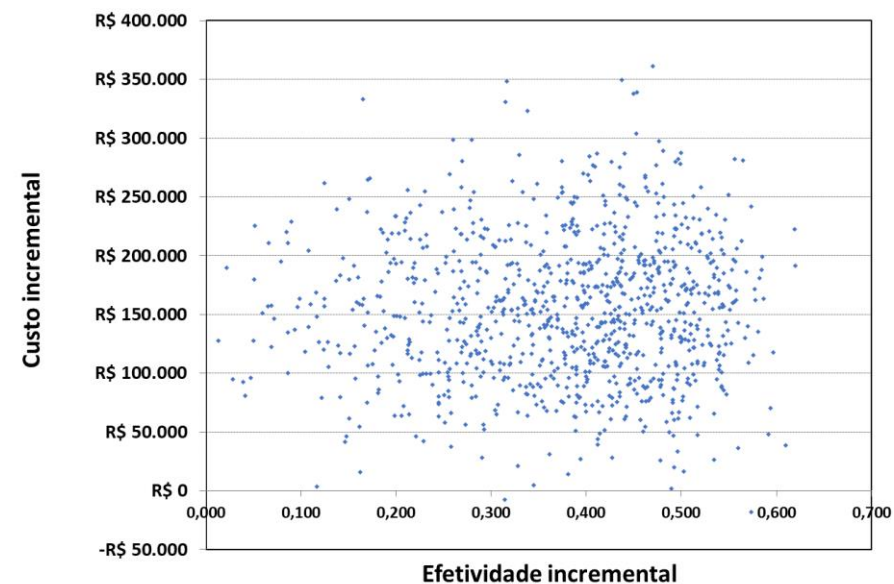
Distribuições paramétricas do estudo BEACON<sup>1</sup> (log normal)

## Resultados – avaliação econômica do tipo de custo-utilidade

Intervenção	Custo total	Efetividade		Incremental			RCEI/	
		AVG	QALY	Custo	AVG	QALY	AVG	QALY
<b>Cetuximabe + quimioterapia</b>	<b>R\$ 155.875,51</b>	0,83	0,64	-	-	-	-	
<b>Encorafenibe + cetuximabe</b>	<b>R\$ 308.418,04</b>	1,30	1,01	<b>R\$ 152.542,53</b>	<b>0,47</b>	<b>0,38</b>	<b>R\$ 321.733,01</b> <b>R\$ 404.891,34</b>	



DSA: Os dados de utility e custo de tratamento com encorafenibe + cetuximabe foram as variáveis com maior impacto em relação ao resultado da RCEI/QALY em relação ao caso base.



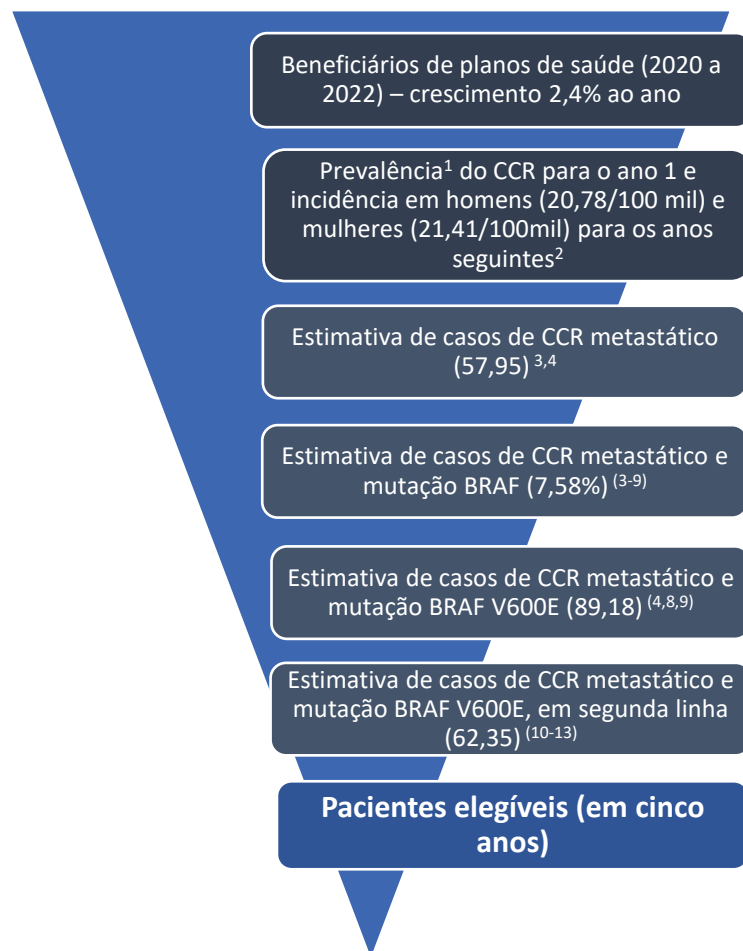
PSA: A RCEI por QALY média das simulações foi de R\$ 410.062,44

## — Método – análise de impacto orçamentário

<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E e que apresentaram progressão da doença metastática após o tratamento sistêmico de primeira linha.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema suplementar de saúde
<b>Intervenção</b>	Combinação de encorafenibe associado ao cetuximabe
<b>Comparador</b>	Cetuximabe associado à quimioterapia padrão (irinotecano ou FOLFIRI)
<b>Horizonte temporal</b>	Cinco anos
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Estimativa dos custos</b>	Macrocusteio ( <i>top-down</i> ) Médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão e morte) oriundos da análise de custo-utilidade.
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Modelo estático
<b>Análise de sensibilidade</b>	Em cenários (base e alternativo) e análises de sensibilidade determinística e probabilística para o cenário base
<b>Premissas do modelo</b>	Custos de tratamento no cenário base são oriundos do modelo de custo-utilidade, de forma a contemplar custos associados com pré- e pós-progressão, tempo em tratamento (utilizando <i>status</i> de progressão, mês a mês) e reduções de dose (a partir do parâmetro de intensidade relativa da dose)

# Método - análise de impacto orçamentário

## Definição da população elegível



## Estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento

Ano	Total de novos casos câncer colorretal com mutação BRAF V600E, em 2ª linha
2023	767
2024	268
2025	276
2026	284
2027	296

## Referências

1. WHO. World Health Organization. The global cancer observatory, 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>
2. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil, 2023. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
3. Bun Kim et al. (2014). DOI. 10.3748/wjg.v20.i15.4370
4. Mayank Jauhri et al. (2017). DOI. 10.1177/1010428317692265
5. Martianov AS et al. (2023) DOI. 10.3390/ijms24054868
6. Rako I et al. (212). DOI. 10.4149/neo\_2012\_049
7. Frank Benedix, et al. (2012). DOI. 10.1016/j.prp.2012.07.003
8. Siraj AK et al. (2014) DOI. 10.1186/1476-4598-13-168
9. Xiao-na C et al. (2021). DOI. 10.1007/s11596-021-2326-1
10. Seth Politano et al. (2008). DOI. 10.3816/CCC.2008.n.008
11. By S. Yousuf Zafar et al. (2009). DOI. 10.1200/JOP.091010
12. Thomas A. Abrams et al. (2014). DOI. 10.1093/jnci/djt371
13. James McLean et al. (2015). DOI. 10.1016/j.clcc.2015.10.003



# — Método - análise de impacto orçamentário

## Participação de mercado – sem encorafenibe + cetuximabe

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Cetuximabe + quimioterapia	100%	100%	100%	100%	100%
Encorafenibe + cetuximabe	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

## População em uso de cada tecnologia – sem encorafenibe + cetuximabe

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Cetuximabe + quimioterapia	767	268	276	284	296
Encorafenibe + cetuximabe	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>767</b>	<b>268</b>	<b>276</b>	<b>284</b>	<b>296</b>

## Participação de mercado – com encorafenibe + cetuximabe

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Cetuximabe + quimioterapia	75%	70%	65%	60%	50%
Encorafenibe + cetuximabe	25%	30%	35%	40%	50%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

## População em uso de cada tecnologia – cenário base

Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027
Cetuximabe + quimioterapia	575	187	179	170	148
Encorafenibe + cetuximabe	192	80	96	113	148
<b>Total</b>	<b>767</b>	<b>268</b>	<b>276</b>	<b>284</b>	<b>296</b>

# — Método – Análise de impacto orçamentário

## Cenário 1 (base): Custos do ano 1 da análise de custo-utilidade

Componente do custo – ano 1	Encorafenibe + Cetuximabe	Cetuximabe + Quimioterapia
Tratamento	R\$ 256.650,60	R\$ 127.423,02
Sobrevida livre de progressão	R\$ 8.732,64	R\$ 5.278,71
Progressão	R\$ 4.504,99	R\$ 5.181,61
Morte	R\$ 8.084,60	R\$ 10.308,80
Eventos adversos	R\$ 329,02	R\$ 328,85
<b>Total</b>	<b>R\$ 278.301,84</b>	<b>R\$ 148.520,97</b>

## Cenário 2 (alternativo 1): Custos dos anos 1 ao 5 da análise de custo-utilidade

Componentes do custo	Ano 1		Ano 2		Ano 3		Ano 4		Ano 5	
	Encorafenibe + Cetuximabe	Cetuximabe + Quimioterapia	Encorafenibe + Cetuximabe	Cetuximabe + Quimioterapia	Encorafenibe + Cetuximabe	Cetuximabe + Quimioterapia	Encorafenibe + Cetuximabe	Cetuximabe + Quimioterapia	Encorafenibe + Cetuximabe	Cetuximabe + Quimioterapia
Tratamento	R\$ 256.650,60	R\$ 127.423,02	R\$ 20.648,74	R\$ 1.997,62	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
SLP	R\$ 8.732,64	R\$ 5.278,71	R\$ 702,58	R\$ 82,75	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Progressão	R\$ 4.504,99	R\$ 5.181,61	R\$ 3.981,13	R\$ 2.364,94	R\$ 2.373,27	R\$ 1.023,76	R\$ 1.389,64	R\$ 521,79	R\$ 884,73	R\$ 298,52
Morte	R\$ 8.084,60	R\$ 10.308,80	R\$ 2.940,38	R\$ 2.097,56	R\$ 1.156,02	R\$ 640,31	R\$ 761,96	R\$ 261,57	R\$ 303,10	R\$ 126,16
Eventos adversos	R\$ 329,02	R\$ 328,85	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
<b>Total</b>	<b>R\$ 278.301,84</b>	<b>R\$ 148.520,97</b>	<b>R\$ 28.272,84</b>	<b>R\$ 6.542,88</b>	<b>R\$ 3.529,29</b>	<b>R\$ 1.664,07</b>	<b>R\$ 2.151,59</b>	<b>R\$ 783,36</b>	<b>R\$ 1.187,83</b>	<b>R\$ 424,68</b>

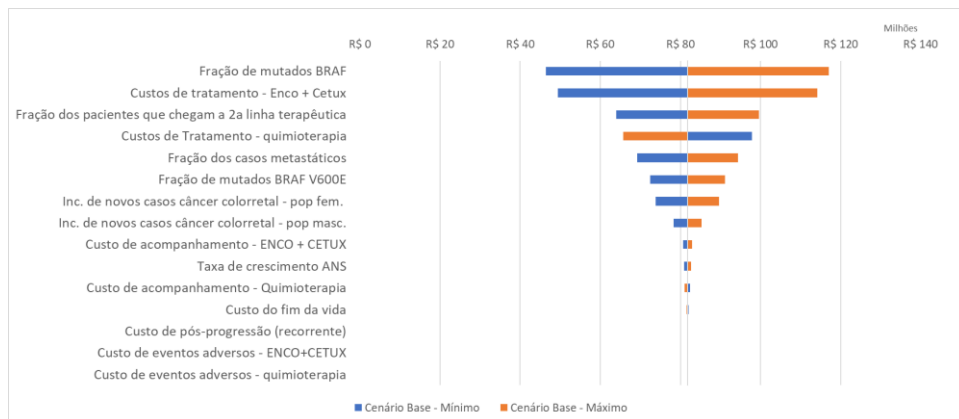
## Cenário 3 (alternativo 2): Custos diretos de tratamento

Componentes do custo	Encorafenibe + cetuximabe	Cetuximabe + quimioterapia
Mediana de tratamento	R\$ 183.486,93	R\$ 74.213,25

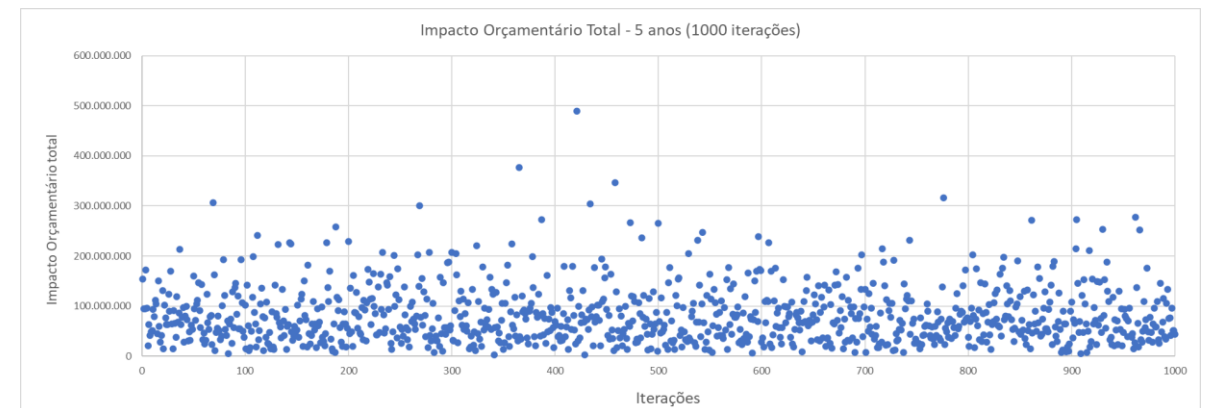
## Resultados – Análise de impacto orçamentário

### Cenário 1 (base): Custos do ano 1 da análise de custo-utilidade

Ano	Cenário sem encorafenibe	Cenário com encorafenibe	Custo Incremental
2023	R\$ 113.890.682,21	R\$ 138.770.721,83	R\$ 24.880.039,62
2024	R\$ 39.767.416,62	R\$ 50.192.307,04	R\$ 10.424.890,41
2025	R\$ 40.936.578,67	R\$ 53.456.524,56	R\$ 12.519.945,89
2026	R\$ 42.140.114,08	R\$ 56.869.293,86	R\$ 14.729.179,77
2027	R\$ 43.984.753,41	R\$ 63.202.171,14	R\$ 19.217.417,72
<b>Total</b>	<b>R\$ 280.719.545,00</b>	<b>R\$ 362.491.018,42</b>	<b>R\$ 81.771.473,42</b>



DSA: A estimativa da mutação BRAF e custo de tratamento com encorafenibe + cetuximabe foram as variáveis com maior impacto no resultado da AIO em relação ao caso base..



PSA: A AIO média das simulações foi de R\$ 81.455.884,24 .

## Resultados – Análise de impacto orçamentário

### Cenário 2 (alternativo 1): Custos dos anos 1 ao 5 da análise de custo-utilidade

Ano	Cenário sem encorafenibe	Cenário com encorafenibe	Custo Incremental
2023	R\$ 127.715.931,83	R\$ 155.616.172,50	R\$ 27.900.240,67
2024	R\$ 7.590.901,32	R\$ 14.219.786,11	R\$ 6.628.884,79
2025	R\$ 1.013.997,62	R\$ 1.383.791,36	R\$ 369.793,74
2026	R\$ 491.370,99	R\$ 813.521,48	R\$ 322.150,49
2027	R\$ 276.157,84	R\$ 487.334,11	R\$ 211.176,27
<b>Total</b>	<b>R\$ 137.088.359,61</b>	<b>R\$ 172.520.605,56</b>	<b>R\$ 35.432.245,95</b>

### Cenário 3 (alternativo 2): Custos diretos de tratamento

Ano	Cenário sem encorafenibe	Cenário com encorafenibe	Custo Incremental
<b>2023</b>	R\$ 42.412.047,02	R\$ 66.848.791,96	R\$ 24.436.744,93
<b>2024</b>	R\$ 14.809.091,59	R\$ 25.048.238,79	R\$ 10.239.147,20
<b>2025</b>	R\$ 15.244.478,88	R\$ 27.541.353,36	R\$ 12.296.874,48
<b>2026</b>	R\$ 15.692.666,56	R\$ 30.159.412,38	R\$ 14.466.745,82
<b>2027</b>	R\$ 16.379.596,59	R\$ 33.367.110,61	R\$ 16.987.514,01
<b>Total</b>	<b>R\$ 104.537.880,64</b>	<b>R\$ 182.964.907,09</b>	<b>R\$ 78.427.026,45</b>

## — Considerações finais

- O cenário atual do sistema de saúde suplementar considera apenas o uso de quimioterapia + cetuximabe em 2ª linha para pacientes BRAF V600E mutado
- Encorafenibe + cetuximabe para pacientes BRAF V600E mutado demonstrou ganho de SG, SLP, TRO e qualidade de vida no estudo randomizado de fase 3 (estudo BEACON)
- Encorafenibe + cetuximabe apresentou melhor perfil de segurança que o grupo de quimioterapia + cetuximabe no estudo BEACON
- Encorafenibe + cetuximabe já está recomendado pelas principais diretrizes de oncologia do mundo (NCCN, ESMO, ASCO, SBOC) e pelas agências de ATS do mundo (CADTH, NICE, SMC)
- A rede suplementar já está preparada para receber a tecnologia (estrutura física, equipamentos, insumos e recursos humanos)
- O teste diagnóstico para a mutação BRAF já está incorporado no sistema de saúde suplementar
- O modelo econômico indicou ganhos de QALY em relação ao cetuximabe + quimioterapia
- O impacto orçamentário incremental no cenário do caso base (R\$ 82 milhões em cinco anos) considera um maior tempo dos pacientes em exposição ao encorafenibe + cetuximabe; portanto, parte do incremento de custo é devido ao maior tempo sem progressão da doença (SLP) e com menor taxa de óbito (SG).

# APRESENTAÇÃO COSAÚDE ANS

**NOVA TECNOLOGIA  
ENCORAFENIBE +  
CETUXIMABE, para segunda  
linha, de pacientes adultos  
com câncer colorretal  
metastático e com a mutação  
BRAF V600E**

**Elaborada por Eduardo Blay  
Diretor-Sócio**

**Para: ABRAMGE**

 **A SECTOR**  
consultoria em gestão de saúde

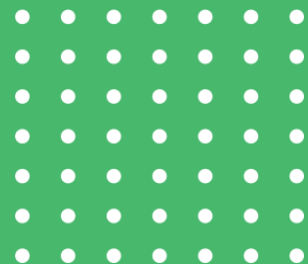


# ENCORAFENIBE + CETUXIMABE, EM SEGUNDA LINHA, DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO E COM A MUTAÇÃO BRAF V600E

**Proponente:** Pfizer Brasil Ltda

**Nome Comercial:** Braftovi (encorafenibe)  
em associação com Erbitux (cetuximabe)

**Protocolo:** 2023.2.000132



# Pedido do proponente

## **Proposta de Diretriz de Utilização (DUT):**

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

**Substância:** Encorafenibe

**Localização:** Colorretal

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





# O que foi apresentado?

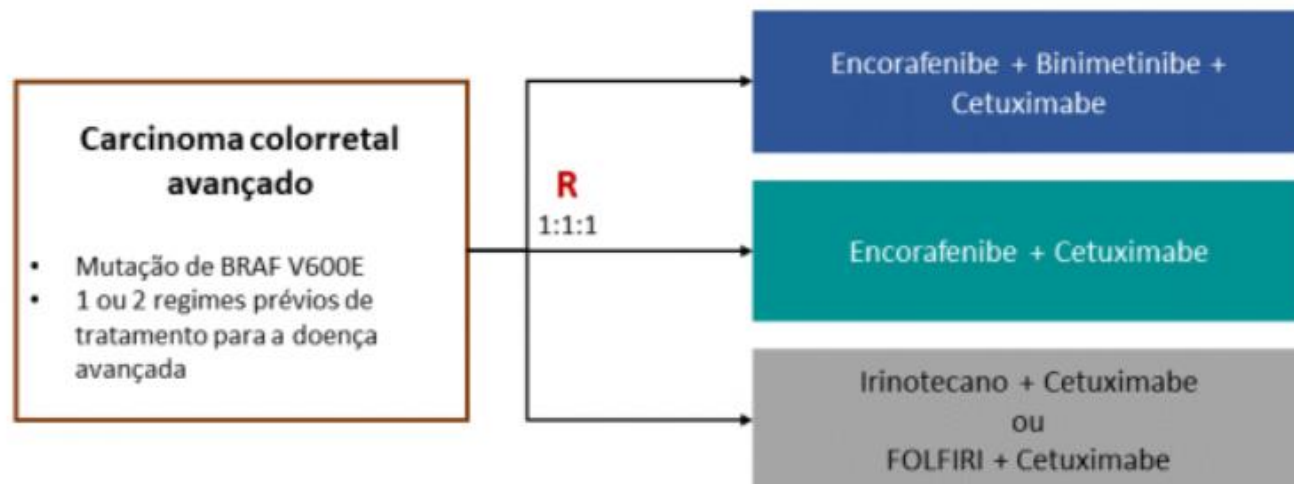
**Não foi apresentada Revisão Sistemática**, uma vez que há somente **um ensaio clínico fase III, não cegado**, aberto e multicêntrico denominado BEACON CRC sobre a combinação de Encorafenibe com Cetuximabe, com seguimento de 12,8 meses.

**Observação: a bula apresentada refere-se ao tratamento do melanoma**

**PTC – Revisão Sistemática**

*Kopetz et al. 2019*

# BEACON CRC



## Objetivos co-primários:

- Sobrevida global e taxa de resposta objetiva (regime triplo *versus* regime controle)

## Objetivos secundários:

- Sobrevida global (regime duplo *versus* regime controle)
- Sobrevida livre de progressão
- Duração de resposta
- Segurança

# O que foi apresentado?

- **Intervenções** Encorafenibe (na dose de 300 mg ao dia) associado ao Cetuximabe (dose inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, e de 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente nas doses subsequentes).
- **Comparadores:** Cetuximabe (dose inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, e de 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente nas doses subsequentes associado à quimioterapia padrão [irinotecano ou FOLFIRI em proporções de uso conforme o estudo])



**PTC – Revisão Sistemática**



**Terapias aprovadas,  
em uso atual**



**abramge**

Associação Brasileira de Planos de Saúde



**A5SECTOR**

consultoria em gestão de saúde

# O que foi apresentado?

- **Pergunta:** Qual a **eficácia e a segurança** do uso de encorafenibe mais cetuximabe no tratamento, em segunda linha, de pacientes com câncer colorretal metastático com a mutação no gene BRAF V600E, em comparação ao uso de cetuximabe mais quimioterapia padrão?

**PTC – Revisão Sistemática**



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde

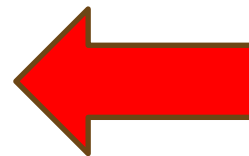
# O que foi apresentado?

SG – Sobrevida Global

- a mediana de SG foi de **8,4 meses** (IC95%: 7,5 a 11,0) no grupo da terapia com encorafenibe mais cetuximabe
- e de **5,4 meses** (IC95%: 4,8 a 6,6) no grupo de cetuximabe mais quimioterapia padrão

**PTC – Revisão Sistemática**

BEACON CRC  
*Kopetz et al. 2019*



**Ganho de 3 meses**



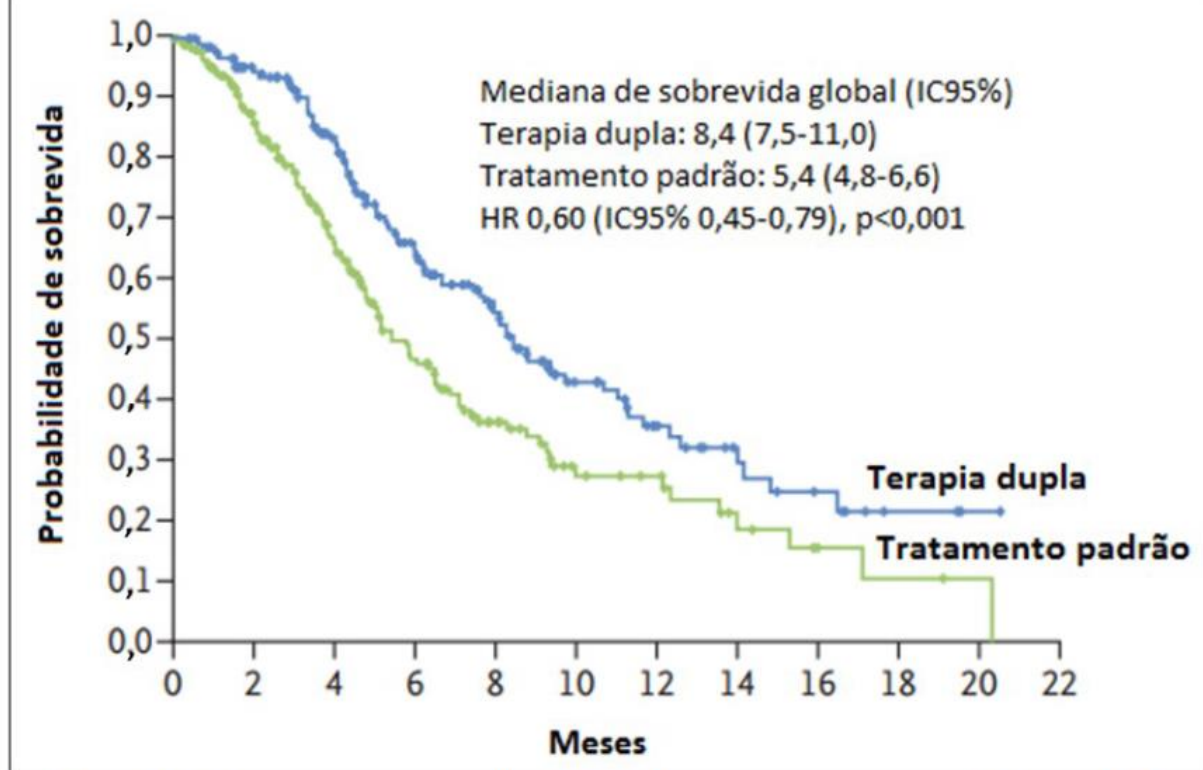
abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5SECTOR

consultoria em gestão de saúde



**Figura 2.** Sobrevida global para os grupos que receberam terapia dupla *versus* tratamento padrão, adaptado de Kopetz *et al.*, 2019. (39)

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confiança.



**abramge**

Associação Brasileira de Planos de Saúde

**ASECTOR**

consultoria em gestão de saúde

# O que foi apresentado?

A busca por evidências resultou num único estudo, já citado, BEACON CRC, com duas atualizações:

- Taberner et al., 2021 com seis meses adicionais de acompanhamento
- Kopetz et al., 2022 com desfechos de qualidade de vida

**PTC – Revisão Sistemática**

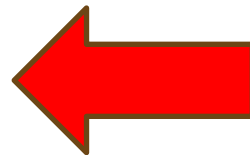
# O que foi apresentado?

SG – Sobrevida Global

- a mediana de SG foi de **9,3 meses** (IC95%: 8,0 a 11,3) no grupo da terapia com encorafenibe mais cetuximabe
- e de **5,9 meses** (IC95%: 5,1 a 7,1) no grupo de cetuximabe mais quimioterapia padrão

**PTC – Revisão Sistemática**

Tabernerero et al., 2021



**Ganho de 3,4 meses**



**abramge**

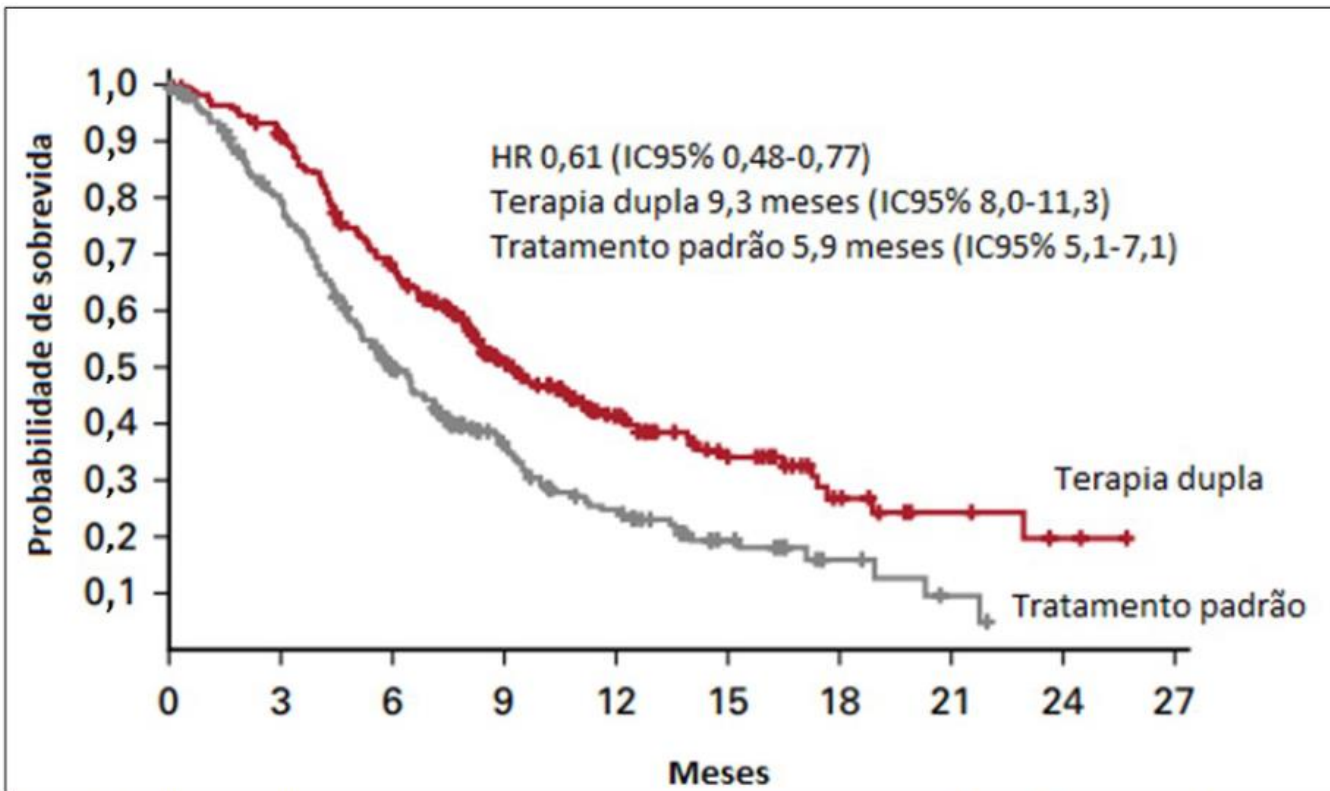
Associação Brasileira de Planos de Saúde



**A5SECTOR**

consultoria em gestão de saúde





**Figura 3.** Resultados atualizados da sobrevida global para os grupos que receberam terapia dupla versus tratamento padrão, adaptado de Taberner *et al.*, 2021. (40)  
HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confiança.



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde

A SECTOR

consultoria em gestão de saúde

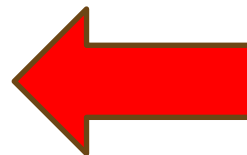
# O que foi apresentado?

SLP – Sobrevida Livre de Progressão

- a mediana de SG foi de **4,2 meses** (IC95%: 3,7 a 5,4) no grupo da terapia com encorafenibe mais cetuximabe
- e de **1,5 mês** (IC95%: 1,5 a 1,7) no grupo de cetuximabe mais quimioterapia padrão

**PTC – Revisão Sistemática**

BEACON CRC  
*Kopetz et al. 2019*



**Ganho de 2,7 meses**



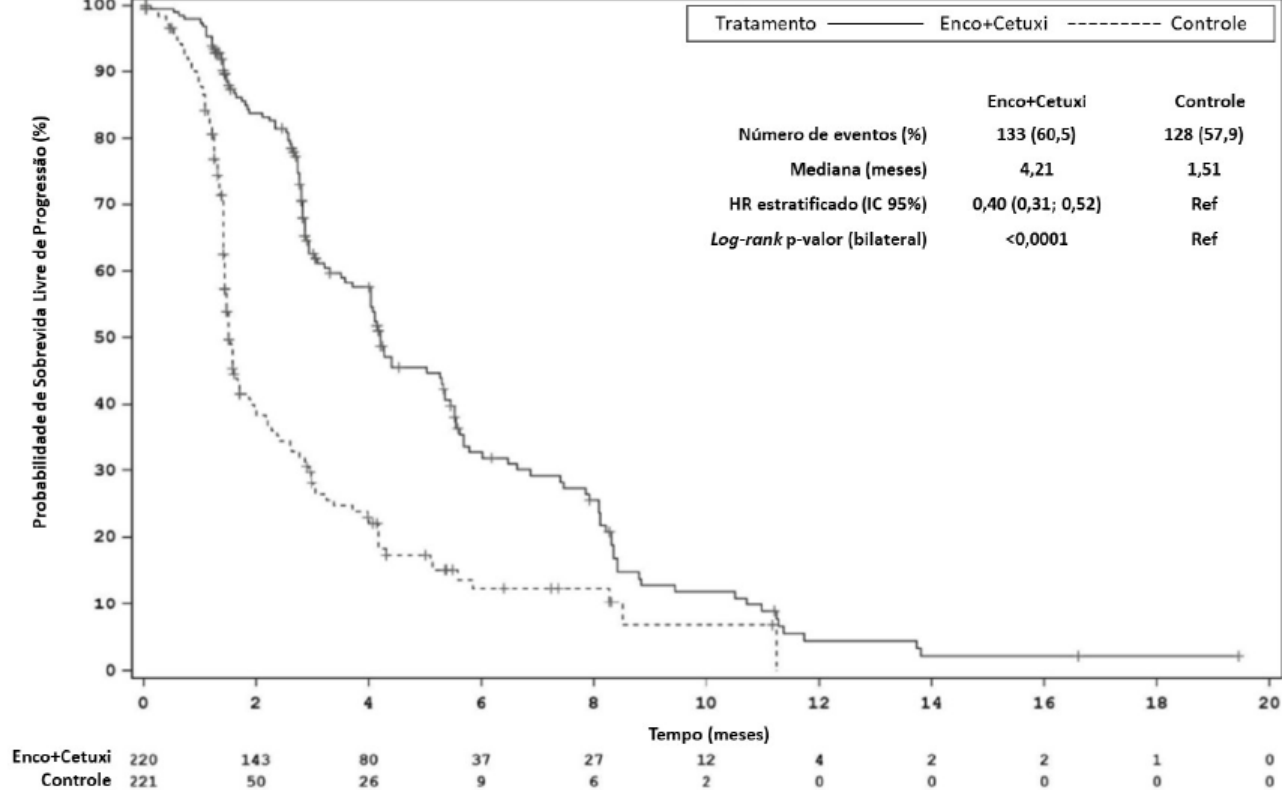
abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5SECTOR

consultoria em gestão de saúde



**Figura 4.** Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão, comparando o grupo encorafenibe + cetuximabe ao grupo controle no estudo BEACON CRC, segundo o apêndice suplementar de Kopetz *et al.*, 2019. (39,48)  
 Enco+Cetuxi: econrafenibe + cetuximabe; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

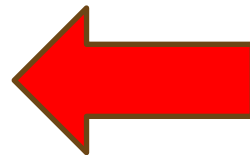
# O que foi apresentado?

SLP – Sobrevida Livre de Progressão

- a mediana de SG foi de **4,3 meses** (IC95%: 4,1 a 5,4) no grupo da terapia com encorafenibe mais cetuximabe
- e de **1,5 mês** (IC95%: 1,5 a 1,9), no grupo de cetuximabe mais quimioterapia padrão

**PTC – Revisão Sistemática**

Tabernerero et al., 2021



**Ganho de 2,8 meses**



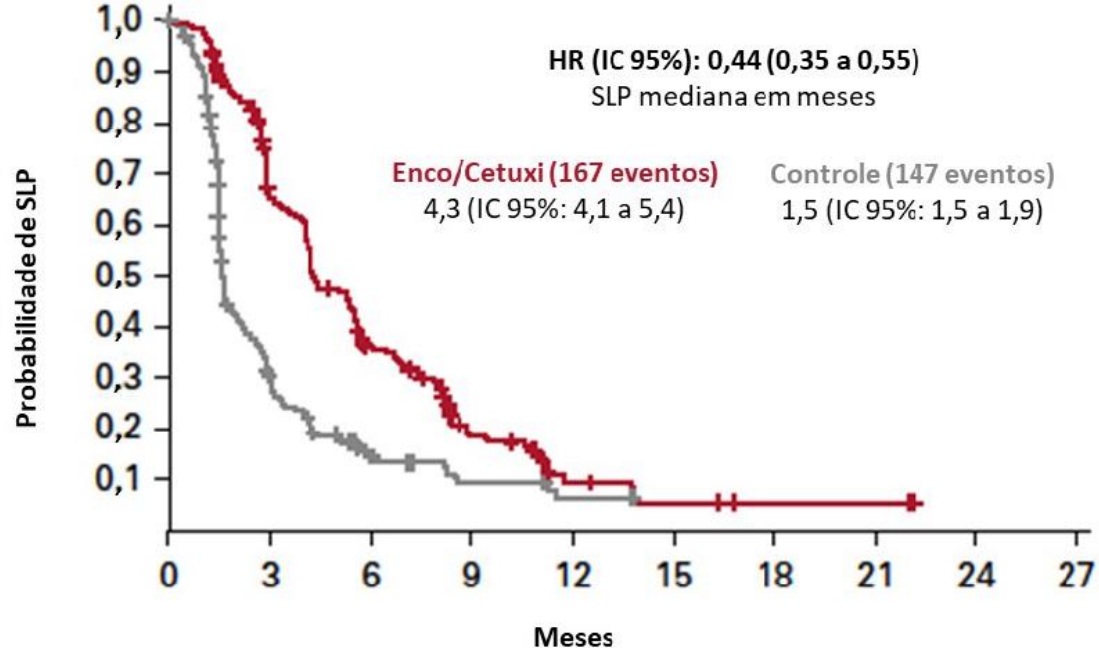
abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde



Número de pacientes em risco

Enco/Cetux	220	127	63	22	8	4	2	2	0	0
Controle	221	42	15	7	4	0	0	0	0	0

**Figura 5.** Sobrevida livre de progressão por avaliação independente cegada comparando grupo encorafenibe + cetuximabe com o grupo controle, segundo atualização do estudo BEACON CRC, de Taberero *et al.*, 2021 (40).

Enco/Cetux: encorafenibe + cetuximabe; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança.

# O que foi apresentado?

Observou-se que a qualidade de vida foi **geralmente mantida** durante o tratamento para o grupo encorafenibe mais cetuximabe, quando comparado ao grupo controle.

## PTC – Revisão Sistemática

Qualidade de Vida

## O que foi apresentado?

- O estudo BEACON CRC **não foi cegado**
- para o desfecho reportado pelo paciente (**qualidade de vida**), julgou-se a presença de um alto risco de viés no domínio 4, o que gerou **alto risco global de viés**, principalmente porque se trata de um autorrelato, que pode ser influenciado pela falta de cegamento do estudo, agravado pelo fato de ser aberto.

PTC

**Considerações e limitações sobre as evidências**



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde

## O que foi apresentado?

- Não foi feita a comparação com os inibidores de EGFR, VGFR ou VEGF atualmente em uso e cobertos pelos planos de saúde
- Exemplo: com o inibidor EGFR atualmente utilizado (panitumumabe) e inibidor VEGF (bevacizumabe) para uso combinado com quimioterapia

**PTC**

**Considerações e limitações sobre as evidências**



**Terapias aprovadas, em uso atual**



**abramge**

Associação Brasileira de Planos de Saúde



**A5SECTOR**

consultoria em gestão de saúde



## O que foi apresentado?

- Os pacientes com o câncer metastático com falha na terapêutica inicial, já estão atendidos, inclusive em pacientes previamente tratados **com dois regimes anteriores** – terceira linha, para os quais está aprovado o tratamento com **trifluridina + cloridrato de tipiracila**
- A Ausência de dados nacionais de prevalência de mutação BRAVF600

PTC

**Considerações e limitações sobre as evidências**



**Terapias aprovadas, em uso atual**



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5SECTOR

consultoria em gestão de saúde

# O que foi apresentado?

**Intervenção:** Encorafenibe associado ao cetuximabe.

**Comparador:** Cetuximabe associado à quimioterapia padrão (irinotecano ou FOLFIRI em proporções de uso conforme o estudo clínico).

**Pergunta:** Quais os **custos e os benefícios incrementais** do uso de encorafenibe mais cetuximabe no tratamento, em segunda linha, de pacientes com câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E, em comparação ao uso de cetuximabe mais quimioterapia padrão?

**Estudo de Avaliação  
Econômica em Saúde – AES**



**abramge**

Associação Brasileira de Planos de Saúde



**A SECTOR**

consultoria em gestão de saúde

# O que foi apresentado?

**Horizonte temporal:** O horizonte temporal definido foi de 20 anos.

**Perspectiva:** A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde suplementar, com aplicação de uma taxa de desconto de 5% sobre custos e desfechos.

**Estudo de Avaliação  
Econômica em Saúde – AES**

## O que foi apresentado?

**Resultados da avaliação econômica:** O tratamento, em segunda linha, dos pacientes com câncer colorretal com a mutação BRAF V600E com encorafenibe associado ao cetuximabe resultou, do ponto de vista de efetividade, em **0,38 QALY** (1,01 versus 0,64) e **0,47 AVG** (1,30 versus 0,83) incrementais, em relação ao tratamento com cetuximabe mais quimioterapia, respectivamente.

**Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES**

**Ganho de pouco mais de 1/3 QALY**

**Quadro 13.** Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade no caso base da combinação encorafenibe + cetuximabe em relação à quimioterapia para o tratamento do câncer colorretal.

Intervenção	Custo total	Efetividade		Incremental			RCEI/	
		AVG	QALY	Custo	AVG	QALY	AVG	QALY
Cetuximabe + quimioterapia	R\$ 155.875,51	0,83	0,64	-	-	-	-	-
Encorafenibe + cetuximabe	R\$ 308.418,04	1,30	1,01	R\$ 152.542,53	0,47	0,38	R\$ 321.733,01	R\$ 404.891,34

**Nota:** AVG: anos de vida ganhos; QALY: Quality-adjusted life year; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.



**abramge**

Associação Brasileira de Planos de Saúde



**A SECTOR**

consultoria em gestão de saúde

## O que foi apresentado?

Esses benefícios clínicos, contudo, foram acompanhados de custos incrementais totais na ordem de R\$152.542,53, resultando em uma **razão de custo-efetividade incremental estimada de R\$ 404.891,34 por QALY** ganho e de R\$ 321.733,01 para cada AVG.

**Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES**

**RCEI informada de R\$ 404.891,34 / QALY**

# O que foi apresentado?

**Intervenção:** Encorafenibe (na dose de 300 mg ao dia) associado ao cetuximabe (dose inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, e de 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente nas doses subsequentes).

**Comparador:** Cetuximabe associado à quimioterapia padrão (irinotecano ou FOLFIRI em proporções de uso conforme o estudo).

**Pergunta:** Qual o **impacto orçamentário** do uso de encorafenibe mais cetuximabe no tratamento, em segunda linha, de pacientes com câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E, em comparação ao uso de cetuximabe mais quimioterapia padrão?

## ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

## O que foi apresentado?

**Impacto orçamentário:** Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da incorporação do encorafenibe para ser utilizado em combinação com o cetuximabe (já incorporado na ANS) para o tratamento, em segunda linha, de pacientes com câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E, na perspectiva do sistema de saúde suplementar **e horizonte temporal de cinco anos.**

**ANÁLISE DE IMPACTO  
ORÇAMENTÁRIO**



# O que foi apresentado?

**Quadro 14.** Custos do tratamento do câncer colorretal metastático com a mutação BRAF v600, considerando-se os custos do ano 1 da análise de custo-utilidade.

Componente do custo – ano 1	Encorafenibe + Cetuximabe	Cetuximabe + Quimioterapia
Tratamento	R\$ 256.650,60	R\$ 127.423,02
Sobrevida livre de progressão	R\$ 8.732,64	R\$ 5.278,71
Progressão	R\$ 4.504,99	R\$ 5.181,61
Morte	R\$ 8.084,60	R\$ 10.308,80
Eventos adversos	R\$ 329,02	R\$ 328,85
<b>Total</b>	<b>R\$ 278.301,84</b>	<b>R\$ 148.520,97</b>



**abramge**

Associação Brasileira de Planos de Saúde



**A5SECTOR**

consultoria em gestão de saúde

# O que foi apresentado?

**Quadro 19.** Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do encorafenibe na saúde suplementar em cinco anos, cenário base.

Ano	Cenário sem encorafenibe	Cenário com encorafenibe	Custo Incremental
2023	R\$ 113.890.682,21	R\$ 138.770.721,83	R\$ 24.880.039,62
2024	R\$ 39.767.416,62	R\$ 50.192.307,04	R\$ 10.424.890,41
2025	R\$ 40.936.578,67	R\$ 53.456.524,56	R\$ 12.519.945,89
2026	R\$ 42.140.114,08	R\$ 56.869.293,86	R\$ 14.729.179,77
2027	R\$ 43.984.753,41	R\$ 63.202.171,14	R\$ 19.217.417,72
<b>Total</b>	<b>R\$ 280.719.545,00</b>	<b>R\$ 362.491.018,42</b>	<b>R\$ 81.771.473,42</b>



**abramge**

Associação Brasileira de Planos de Saúde



**A SECTOR**

consultoria em gestão de saúde

- **ausência de dados nacionais** de prevalência e incidência da mutação BRAF V600E nos pacientes com CCR e o percentual de pacientes do estágio metastático da doença
- o uso de **market shares empíricos** é uma limitação da análise
- há limitações associadas à **imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança** da tecnologia, principalmente por eles serem derivados de **apenas um ensaio, aberto e não cegado**

## ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### Considerações e limitações



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



consultoria em gestão de saúde

- **R\$ 81.771.473,42 em 5 anos**
- de acordo com os parâmetros e cenários, decorrentes das incertezas já apontadas, e dentro do IC, o custo em 5 anos pode chegar até a **R\$ 240.627.468,95**

## CONCLUSÕES

### Impacto Orçamentário

- **CADTH (Canadá)** – sim
- **NICE** – sim. There is a commercial access agreement for encorafenib which includes a confidential simple **discount**
- **SMC (Escócia)** – sim. PAS / **list prices that are equivalent or lower**
- **Austrália e Nova Zelândia** – não. Sem parecer.

## PARECER DE AGÊNCIAS ESTRANGEIRAS

**CONITEC** – não há

**SBOC e INCA** – não há

**Min da Saúde: Protocolos Clínicos e  
Diretrizes Terapêuticas (PCDT)** – não há

**PARECER DO  
CONITEC  
SBOC, INCA e  
MIN DA SAÚDE**

- **SG – Sobrevida Global:** ganho de **3 – 3,4 meses** com a **mesma qualidade de vida** do controle (terapia em uso atual), com **alto risco global de viés** desta análise de qualidade de vida
- **SLP – Sobrevida Livre de Progressão** ganho **de 2,7 - 2,8 meses**
- Razão de custo-efetividade incremental estimada - **RCEI de R\$ 404.891,34 por QALY 10,12 PIB per capita**
- Limiar aceito pelo CONITEC: R\$ 40.000 a 120.000 por QALY (1 a 3 PIB per capita)

## CONCLUSÕES

**Efetividade, qualidade de vida e RCEI**



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A S ECTOR

consultoria em gestão de saúde

- Os limites de custo-efetividade por QALY foram **inferiores a 1 PIB per capita em 168 (97%) dos 174 países**
- Esta abordagem, baseada em dados amplamente disponíveis, pode fornecer uma **referência útil para países que usam avaliações econômicas para informar as decisões de alocação de recursos e podem enriquecer os esforços internacionais para estimar a relação custo-eficácia limiars**. Nossos resultados mostram limiars mais baixos do que aqueles atualmente em uso em muitos países.

## CONCLUSÕES

**Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures**

*Andres Pichon-Riviere, Michael Drummond, Alfredo Palacios, Sebastián Garcia-Marti, Federico Augustovski*

The Lancet, Jun 2023



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



ASECTOR

consultoria em gestão de saúde



	US\$	Proportion of GDP	Units of HEpc
<b>High-income countries</b>			
Australia	\$49 211 (\$41 884–\$61 634)	0.90 (0.76–1.12)	9.07 (7.72–11.36)
Canada	\$44 638 (\$37 992–\$55 907)	0.96 (0.82–1.21)	8.84 (7.53–11.07)
Germany	\$47 461 (\$40 395–\$59 443)	1.01 (0.86–1.27)	8.72 (7.43–10.93)
Israel	\$30 641 (\$26 079–\$38 376)	0.70 (0.59–0.87)	8.86 (7.55–11.10)
Japan	\$39 190 (\$33 355–\$49 084)	0.97 (0.82–1.21)	8.99 (7.65–11.26)
South Korea	\$23 285 (\$19 818–\$29 163)	0.73 (0.62–0.91)	8.87 (7.55–11.11)
UK	\$37 952 (\$32 302–\$47 532)	0.88 (0.75–1.10)	8.80 (7.49–11.02)
USA	\$95 958 (\$81 672–\$120 181)	1.47 (1.25–1.85)	8.79 (7.48–11.00)
<b>Upper-middle-income countries</b>			
Argentina	\$9329 (\$6805–\$16 419)	0.93 (0.68–1.63)	9.86 (7.19–17.36)
Brazil	\$8462 (\$6173–\$14 894)	0.95 (0.70–1.68)	9.92 (7.23–17.45)
China	\$5203 (\$3795–\$9157)	0.51 (0.37–0.90)	9.72 (7.09–17.11)
Iran	\$4701 (\$3429–\$8275)	1.34 (0.98–2.35)	9.99 (7.29–17.59)
Russia	\$6123 (\$4466–\$10776)	0.53 (0.39–0.93)	9.37 (6.84–16.49)
South Africa	\$4512 (\$3292–\$7941)	0.68 (0.50–1.20)	8.25 (6.02–14.53)
Thailand	\$2909 (\$2122–\$5119)	0.37 (0.27–0.66)	9.82 (7.16–17.28)
Türkiye	\$3940 (\$2874–\$6934)	0.43 (0.32–0.76)	9.94 (7.25–17.49)
<b>Lower-middle-income countries</b>			
Bolivia	\$1889 (\$965–\$2396)	0.53 (0.27–0.67)	7.68 (3.92–9.74)
Honduras	\$1603 (\$819–\$2033)	0.62 (0.32–0.79)	8.55 (4.36–10.84)
India	\$487 (\$249–\$618)	0.24 (0.12–0.30)	7.64 (3.90–9.69)
Kenya	\$612 (\$312–\$776)	0.32 (0.16–0.41)	7.33 (3.74–9.30)
Nigeria	\$374 (\$191–\$474)	0.17 (0.09–0.21)	5.23 (2.67–6.63)
Pakistan	\$299 (\$153–\$379)	0.20 (0.10–0.26)	7.56 (3.86–9.59)
Philippines	\$1105 (\$564–\$1401)	0.32 (0.16–0.40)	7.78 (3.97–9.86)
Ukraine	\$1892 (\$966–\$2400)	0.52 (0.26–0.66)	7.62 (3.89–9.67)
<b>Low-income countries</b>			
Afghanistan	\$320 (\$101–\$503)	0.65 (0.20–1.02)	4.86 (1.53–7.64)
DR Congo	\$87 (\$28–\$137)	0.15 (0.05–0.23)	4.25 (1.34–6.68)
Ethiopia	\$124 (\$39–\$194)	0.14 (0.05–0.23)	4.62 (1.45–7.26)
Haiti	\$261 (\$82–\$410)	0.20 (0.06–0.31)	4.58 (1.44–7.20)
Mali	\$138 (\$43–\$216)	0.16 (0.05–0.25)	4.02 (1.26–6.31)
Rwanda	\$254 (\$80–\$398)	0.31 (0.10–0.49)	4.93 (1.55–7.75)
Uganda	\$139 (\$44–\$219)	0.17 (0.05–0.27)	4.30 (1.35–6.76)

Data are threshold (range). QALY=quality-adjusted life-year. GDP=gross domestic product per capita. HEpc=health expenditure per capita.

Table 3: Cost-effectiveness threshold per QALY in US\$ (2019) for selected countries

## CONCLUSÕES

Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures

*Andres Pichon-Riviere, Michael Drummond, Alfredo Palacios, Sebastián Garcia-Marti, Federico Augustovski*

The Lancet, Jun 2023

## CONCLUSÃO GERAL

**MANIFESTAMOS A NOSSA NÃO  
RECOMENDAÇÃO À  
INCORPORAÇÃO NO ROL ANS**



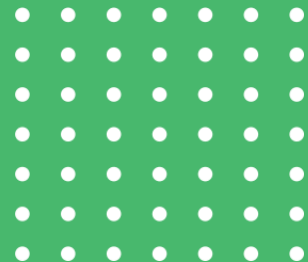
**abramge**

Associação Brasileira de Planos de Saúde



**A SECTOR**

consultoria em gestão de saúde





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

Sugestões/Adequações

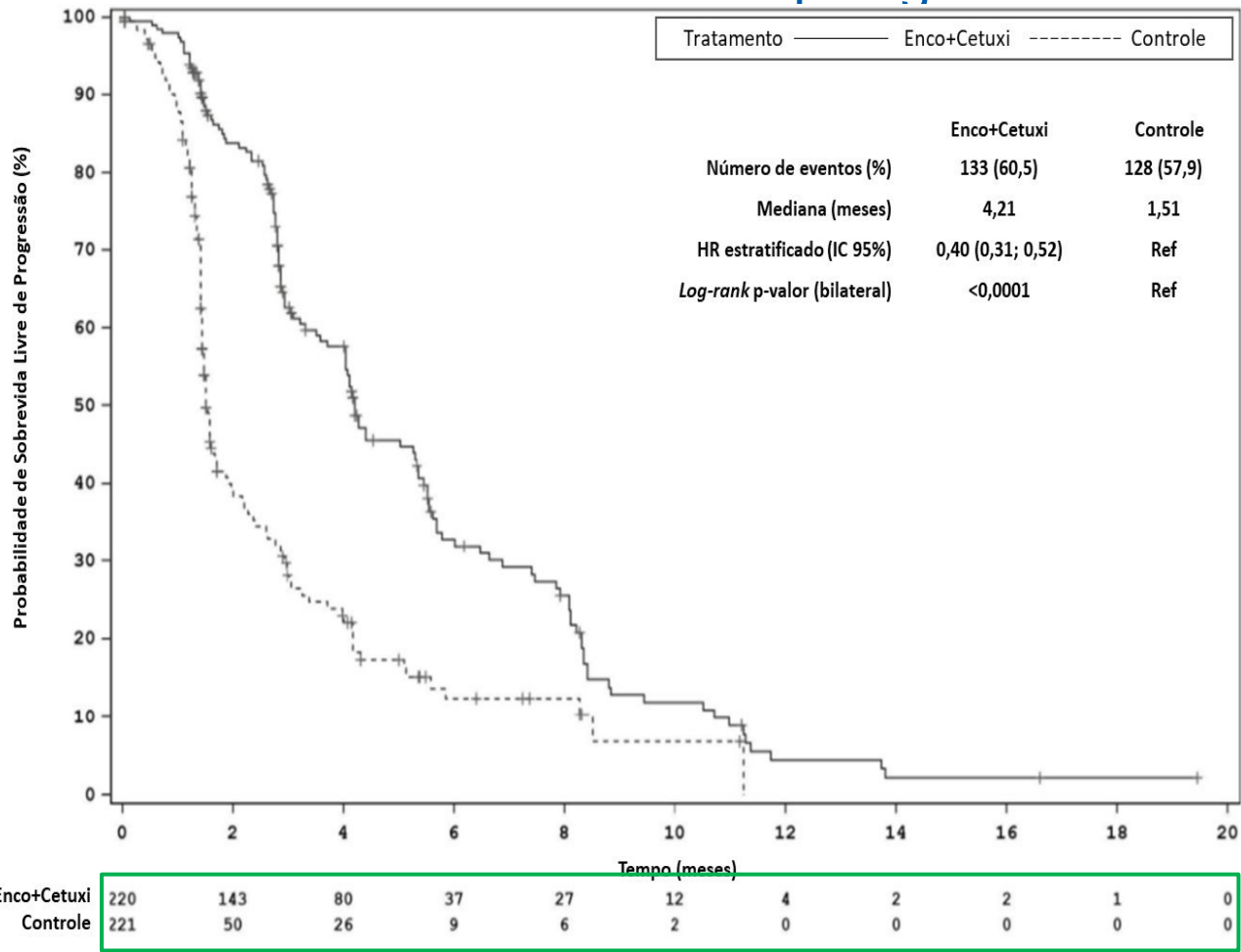
Agosto/2023



Confederação Nacional da Indústria

PELO FUTURO DA INDÚSTRIA

# Análise “PONTUAL (vertical)” do desfecho “Sobrevida livre de progressão”



**Aos 2 meses**  
RR = 0,36 (IC95%: 0,28 a 0,47; p<0,05)

**Aos 4 meses**  
RR = 0,32 (IC95%: 0,32 a 0,48; p<0,05)

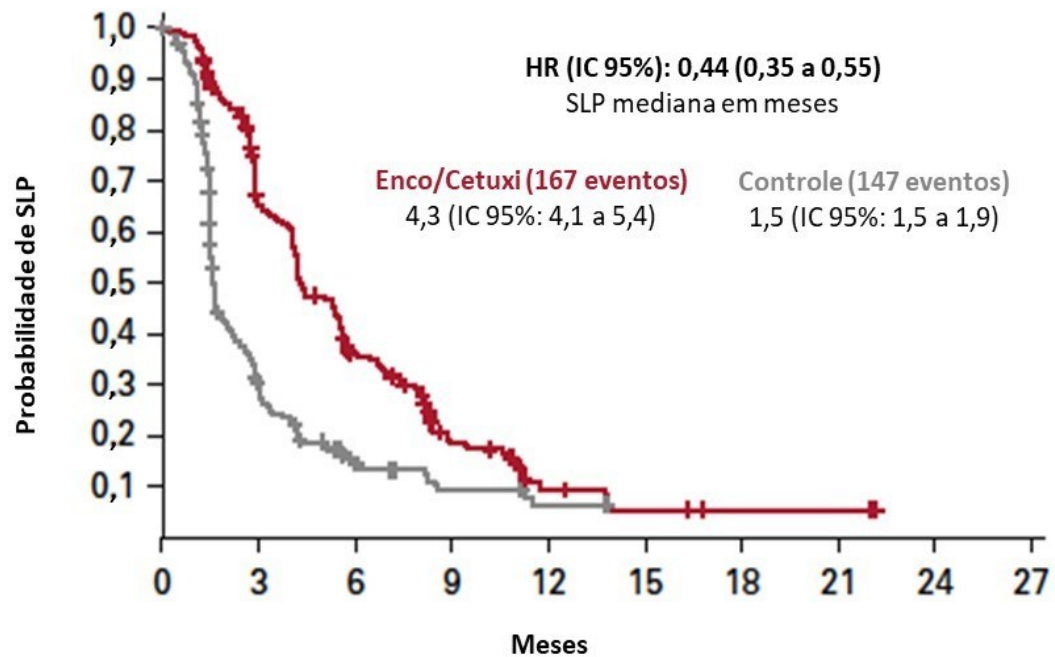
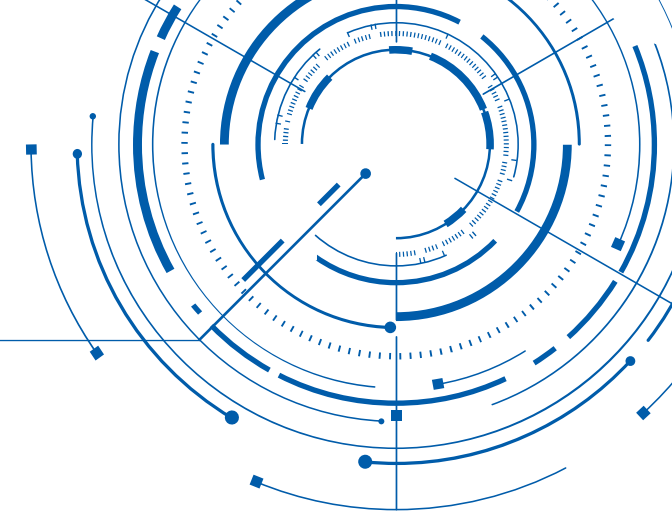
**Aos 6 meses**  
RR = 0,33 (IC95%: 0,16 a 0,69; p<0,05)

**Aos 8 meses**  
RR = 0,22 (IC95%: 0,09 a 0,53; p<0,05) –  
Baixa precisão

**A partir dos 10 meses ao final do acompanhamento**  
RR = 0,09 (IC95%: 0,02 a 0,4; p<0,05) –  
Baixa precisão

Figura 4. Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão, comparando o grupo encorafenibe + cetuximabe ao grupo controle no estudo BEACON CRC, segundo o apêndice suplementar de [Kopetz et al., 2019](#). (39,48) Enco+Cetuxi: econrafenibe + cetuximabe; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

# Análise “PONTUAL (vertical)” do desfecho “Sobrevida livre de progressão”



## Aos 3 meses

RR = 0,33 (IC95%: 0,25 a 0,44; p<0,05)

## Aos 6 meses

RR = 0,25 (IC95%: 0,15 a 0,42; p<0,05)

## Aos 9 meses

RR = 0,32 (IC95%: 0,14 a 0,73; p<0,05)

## A partir dos 12 meses ao final do acompanhamento

RR = 0,25 (IC95%: 0,08 a 0,73; p<0,05) –

Baixa precisão

Número de pacientes em risco

Enco/Cetux	220	127	63	22	8	4	2	2	0	0
Controle	221	42	15	7	4	0	0	0	0	0

Figura 5. Sobrevida livre de progressão por avaliação independente cegada comparando grupo encorafenibe + cetuximabe com o grupo controle, segundo atualização do estudo BEACON CRC, de Tabernero et al., 2021 (40).

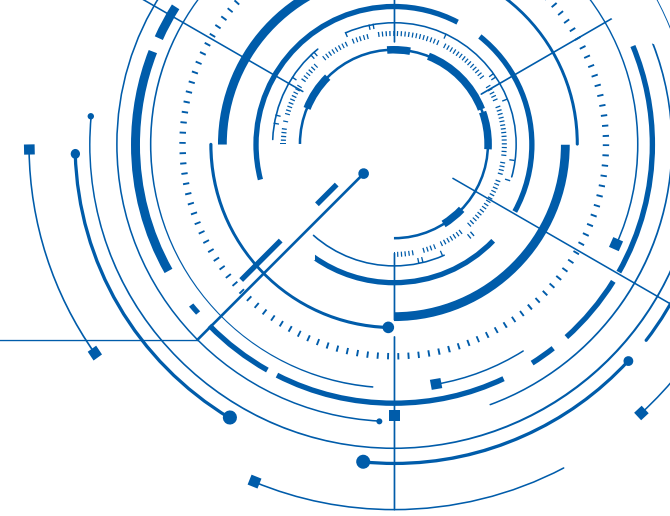
---

## Sugestão relacionada ao apresentado nos slides 02 e 03

---

### Sugestão

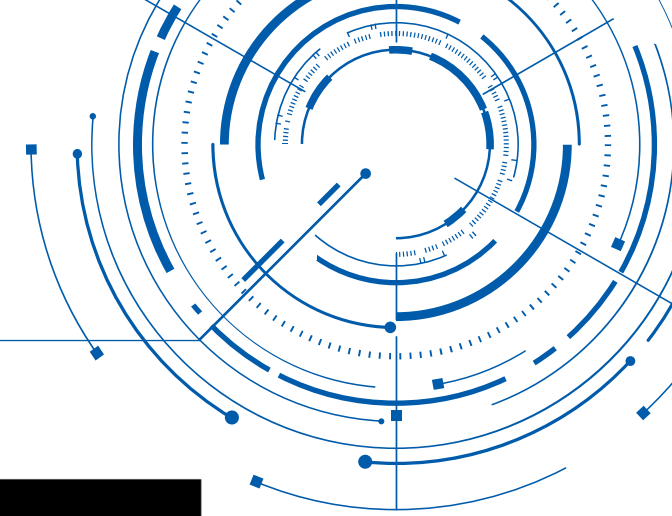
Apresentar análise “PONTUAL (vertical)” do desfecho “Sobrevida livre de progressão” em cada um dos tempos, com o uso de estimador de associação (Risco Relativo com IC95%)



## Avaliação de desfechos com Estimador de Associação – RR e IC95%

**Quadro 5.** Outros desfechos de eficácia do estudo BEACON CRC avaliados por um comitê independente, adaptado de **Kopetz *et al.*, 2019. (39)**

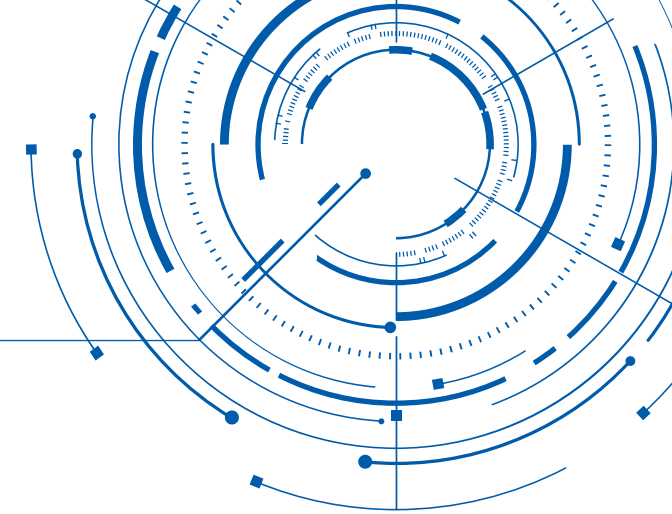
Resposta objetiva	Terapia dupla (n=216)	Grupo controle (n=107)	RR (IC95%)
Pacientes com uma resposta completa ou parcial – n (%)	23 (20)	2 (2)	<b>5,7 (1,37 a 23,7; p&lt; 0,05) – Grande magnitude de efeito e Baixa precisão</b>
Intervalo de confiança e valor de p em relação ao grupo controle	<b>&lt;0,001</b>	-	
<b>Melhor resposta global – n (%)</b>			
Resposta completa	6 (5)	0	-
Resposta parcial	17 (15)	2 (2)	<b>3,7 (0,9 a 15,0)</b>
Doença estável	61 (54)	31 (29)	<b>0,9 (0,68 a 1,40)</b>
Doença progressiva	8 (7)	36 (34)	<b>0,11 (0,05 a 0,23; p&lt;0,05) - Grande magnitude de efeito e Baixa precisão</b>
Não foi possível avaliar de acordo com RECIST	21 (19)	38 (36)	<b>0,27 (0,17 a 0,44); p&lt;0,05)</b>



## Avaliação de desfechos com Estimador de Associação – RR e IC95%

**Quadro 5.** Outros desfechos de eficácia do estudo BEACON CRC avaliados por um comitê independente, adaptado de **Kopetz *et al.*, 2019. (39)**

	Terapia dupla (n=216)	Grupo controle (n=107)	RR (IC95%)
Progressão clínica ou descontinuação por evento adverso	19 (17)	17 (16)	0,55 (0,3 a 1,02)
Dados insuficientes para avaliar a Resposta	2 (2)	21 (20)	0,05 (0,01 a 0,2; p<0,05)
Pacientes com duração da resposta ≥ 6 meses - n/n total de pacientes com uma resposta (%)	10/23 (43)	1/2 (50)	0,87 (0,20 a 3,75)
Pacientes com resposta contínua e <6 meses de acompanhamento - n/n total de pacientes com uma resposta (%)	1/23 (4)	0	-

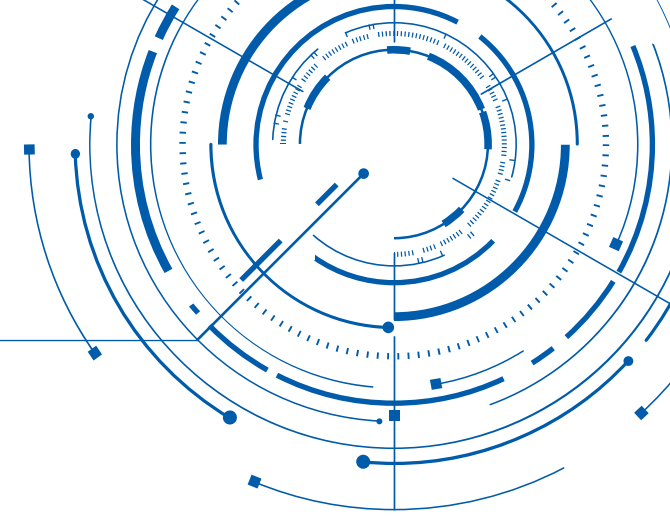




## Avaliação de desfechos com Estimador de Associação – RR e IC95%

**Quadro 6.** Outros desfechos de eficácia do estudo BEACON CRC avaliados por um comitê independente (resultados atualizados), adaptado de **Tabernero *et al.*, 2021**. (40)

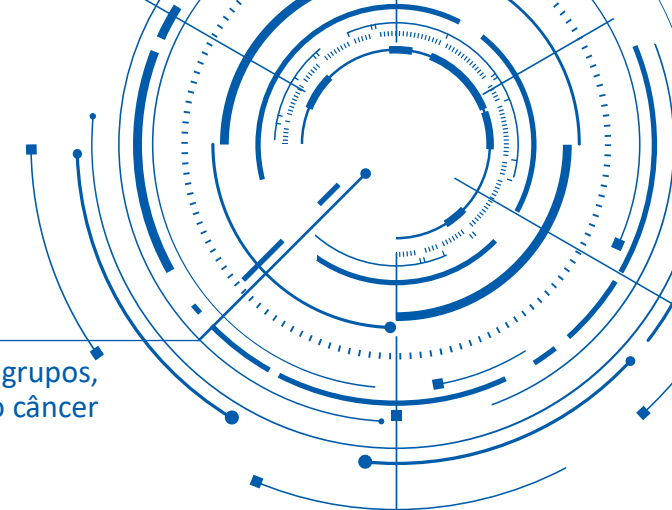
Resposta objetiva	Terapia dupla (n=220)	Tratamento padrão (n=221)	RR (IC95%)
Pacientes com uma resposta completa ou parcial – n (%)	43 (20)	4 (2)	10,8 (3,94 a 29,5; p<0,05) – Grande magnitude de efeito e Baixa precisão
Intervalo de confiança e valor de p em relação ao grupo controle	15 a 25; p<0,0001	<1 a 5	
Melhor resposta global – n (%)			
Resposta completa	7 (3)	0	-
Resposta parcial	36 (16)	4 (2)	9,04 (3,27 a 24,9; p<0,05) – Grande magnitude de efeito e Baixa precisão
Doença estável	124 (56)	65 (29)	1,92 (1,51 a 2,42; p<0,05)
Doença progressiva	21 (10)	82 (37)	0,26 (0,17 a 0,40; p<0,05)
Não foi possível avaliar de acordo com RECIST	32 (15)	70 (32)	0,42 (0,29 a 0,61; p<0,05)
Duração da resposta > 6 meses	16 (43)	1 (4)	1,49 (0,26 a 8,4)



# Avaliação de desfechos com Estimador de Associação – RR e IC95%

**Quadro 8.** Síntese dos resultados de segurança (apresentados apenas os eventos com percentual  $\geq 30\%$ , em pelo menos um dos grupos, considerando a análise para todos os graus) para encorafenibe associado a cetuximabe em comparação com controle para o tratamento do câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E (Taberner et al. (40)).

Eventos adversos	Encorafenibe + cetuximabe (n = 216)	Controle (n = 193)	Direção do efeito <sup>‡</sup>	Valor de p	RR (IC95%)
Eventos adversos Todos os graus, n (%) Grau $\geq 3$ , n (%)	212 (98,1) 124 (57,4)	190 (98,4) 124 (64,2)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=1 p=0,187	<b>1,00 (0,97 a 1,02)</b> <b>0,89 (0,76 a 1,04)</b>
Diarreia Todos os graus, n (%) Grau $\geq 3$ , n (%)	83 (38,4) 6 (2,8)	94 (48,7) 20 (10,4)	Favorável ao ENCO+CETUX Favorável ao ENCO+CETUX	p=0,045 p=0,002	<b>0,79 (0,63 a 0,99)</b> <b>0,27 (0,11 a 0,65)</b>
Dermatite cneiforme Todos os graus, n (%) Grau $\geq 3$ , n (%)	65 (30,1) 1 (0,5)	77 (39,9) 5 (2,6)	Favorável ao ENCO+CETUX Sem diferença entre os grupos	<b>p=0,048</b> p=0,105	<b>0,75 (0,58 a 0,99)</b> <b>0,18 (0,02 a 1,52)</b>
Náusea Todos os graus, n (%) Grau $\geq 3$ , n (%)	82 (38,0) 1 (0,5)	84 (43,5) 3 (1,6)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=0,268 p=0,347	<b>0,87 (0,69 a 1,10)</b> <b>0,30 (0,03 a 2,84)</b>
Vômitos Todos os graus, n (%) Grau $\geq 3$ , n (%)	59 (27,3) 3 (1,4)	61 (31,6) 6 (3,1)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=0,384 p=0,317	<b>0,86 (0,64 a 1,17)</b> <b>0,45 (0,11 a 1,76)</b>
Fadiga Todos os graus, n (%) Grau $\geq 3$ , n (%)	72 (33,3) 9 (4,2)	54 (28,0) 9 (4,7)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=0,283 p=0,815	<b>1,19 (0,89 a 1,60)</b> <b>0,92 (0,37 a 2,26)</b>
Redução do apetite Todos os graus, n (%) Grau $\geq 3$ , n (%)	67 (31,0) 3 (1,4)	56 (29,0) 6 (3,1)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=0,667 p=0,317	<b>1,07 (0,79 a 1,44)</b> <b>0,45 (0,11 a 1,76)</b>
Aumento da creatinina (mmol/L) Todos os graus, n (%) Grau $\geq 3$ , n (%)	116 (53,7) 7 (3,2)	73 (37,8) 2 (1,0)	Favorável ao controle Sem diferença entre os grupos	<b>p=0,001</b> p=0,181	<b>1,42 (1,14 a 1,77)</b> <b>3,13 (0,66 a 14,87)</b>
Redução da hemoglobina (g/L) Todos os graus, n (%) Grau $\geq 3$ , n (%)	85 (39,4) 12 (5,6)	89 (46,1) 10 (5,2)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=0,193 p=1	<b>0,85 (0,68 a 1,07)</b> <b>1,07 (0,47 a 2,43)</b>
Duração da resposta > 6 meses	16 (43)	1 (4)	Sem diferença entre grupos		<b>1,49 (0,26 – 8,49)</b>



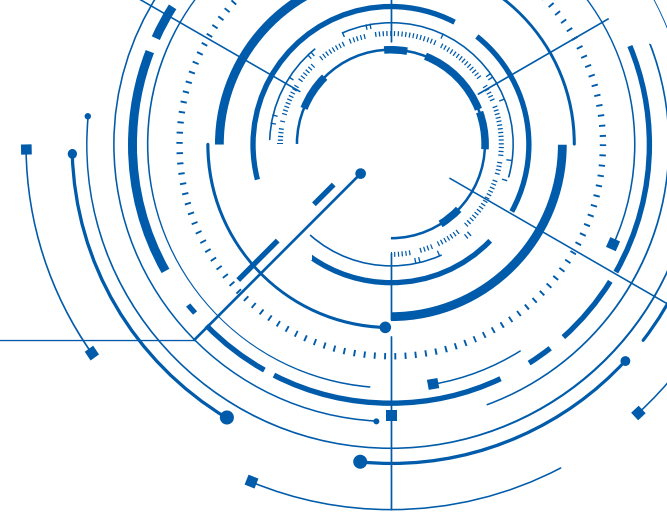
---

## Sugestão relacionada ao apresentado nos slides 05 e 08

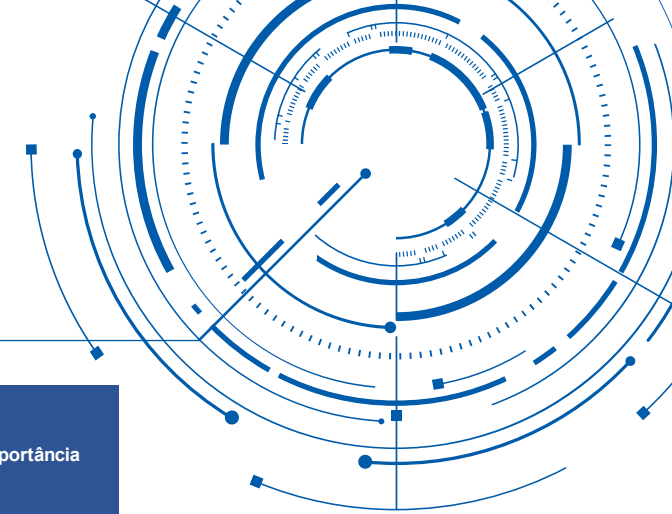
---

### Sugestão

Apresentar análise dos desfechos, com o uso de estimador de associação (Risco Relativo com IC95%), ao invés de teste de Fisher com valor de p.



# Avaliação da qualidade da evidencia



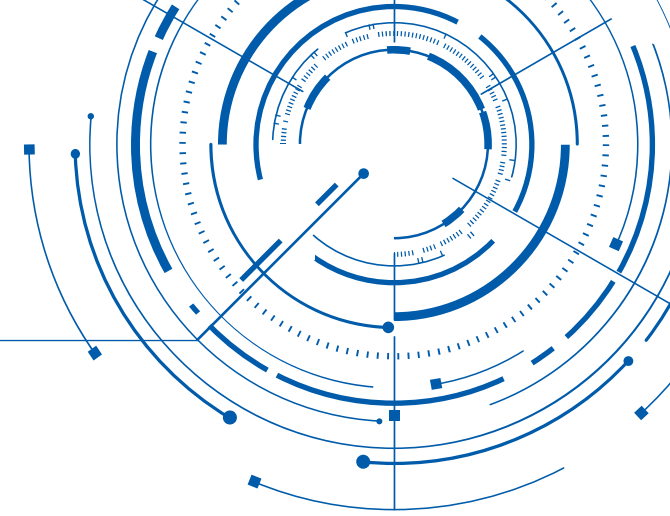
No dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	encorafenibe + cetuximabe	Cetuximabe + quimioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certainty	Importância

## Taxa de resposta objetiva

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave		20% versus 2% p < 0,0001 – RR = 10,8 (3,94 a 29,5; p<0,05) – Grande magnitude de efeito e Baixa precisão	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--	---	------------------	------------

Resposta objetiva	Terapia dupla (n=220)	Tratamento padrão (n=221)	RR (IC95%)
Pacientes com uma resposta completa ou parcial – n (%)	43 (20)	4 (2)	10,8 (3,94 a 29,5; p<0,05) – Grande magnitude de efeito e Baixa precisão
Melhor resposta global – n (%)			
Resposta completa	7 (3)	0	-
Resposta parcial	36 (16)	4 (2)	9,04 (3,27 a 24,9; p<0,05) – Grande magnitude de efeito e Baixa precisão
Doença estável	124 (56)	65 (29)	1,92 (1,51 a 2,42; p<0,05)
Doença progressiva	21 (10)	82 (37)	0,26 (0,17 a 0,40; p<0,05)

# Avaliação da qualidade da evidencia



## Duração da resposta

Nº dos estudos	Certainty assessment						Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Encoraf + cetuximabe	Cetuximabe + QT	RR (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	5,5 meses (IC 95%: 4,1 a 8,3) versus 5,5 meses (IC 95%: 2,6 a não calculável)				⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Duração da resposta > 6 meses						16 (43)	1 (4)		RR = 1,49 (IC95%: 0,26 a 8,4)			

## Eventos Adversos (todos os graus)

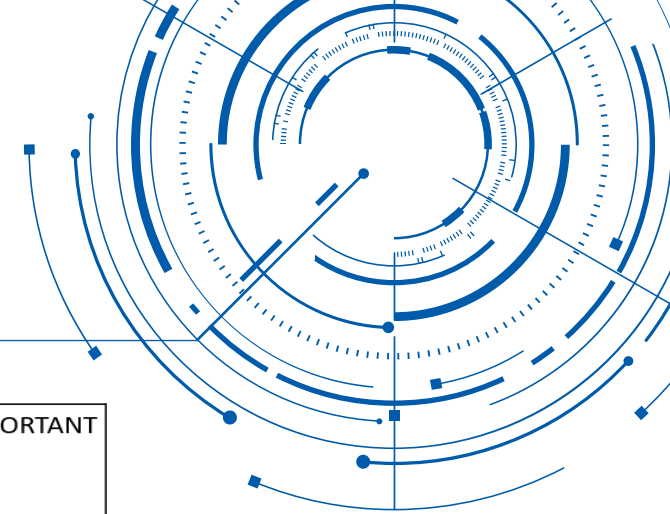
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	212/216 (98.1%)	190/193 (98.4%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------------	--------------------	---------------	--	--------------	------------

## Eventos adversos (Grau ≥ 3)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	124/216 (57.4%)	124/193 (64.2%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------------	--------------------	---------------	--	--------------	------------

Eventos adversos	Encorafenibe + cetuximabe (n = 216)	Controle (n = 193)	Direção do efeito <sup>‡</sup>	Valor de p	RR (IC95%)
Eventos adversos Todos os graus, n (%)	212 (98,1)	190 (98,4)	Sem diferença entre os grupos em ambas as comparações	p=1	1,00 (0,97 a 1,02)
Grau ≥ 3, n (%)	124 (57,4)	124 (64,2)		p=0,187	0,89 (0,76 a 1,04)

# Avaliação da qualidade da evidencia



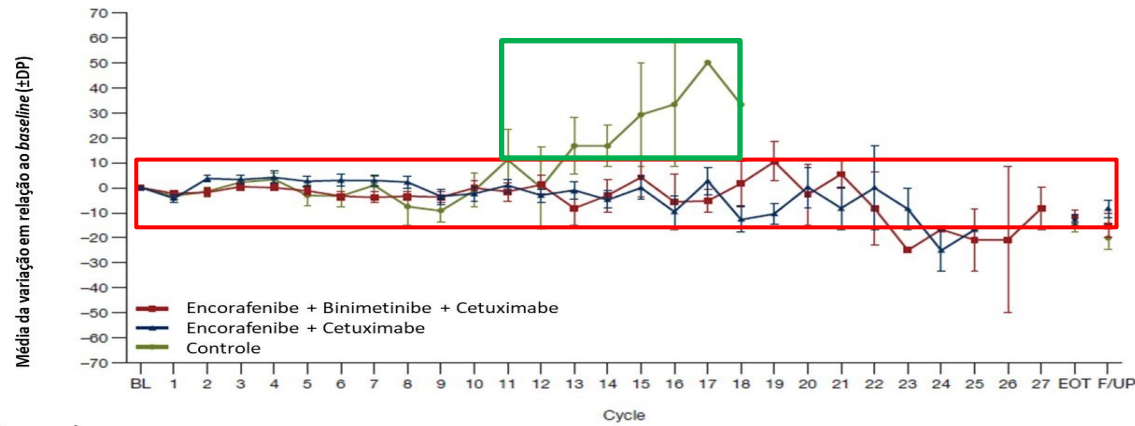
## Qualidade de vida

1	ECR	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Observou-se que a qualidade de vida foi mantida durante o tratamento para o grupo encorafenibe mais cetuximabe, quando comparado ao grupo cetuximabe mais quimioterapia.	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANT E
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	------------------	-------------

### Difícil estabelecer a qualidade da evidência com os resultados disponíveis

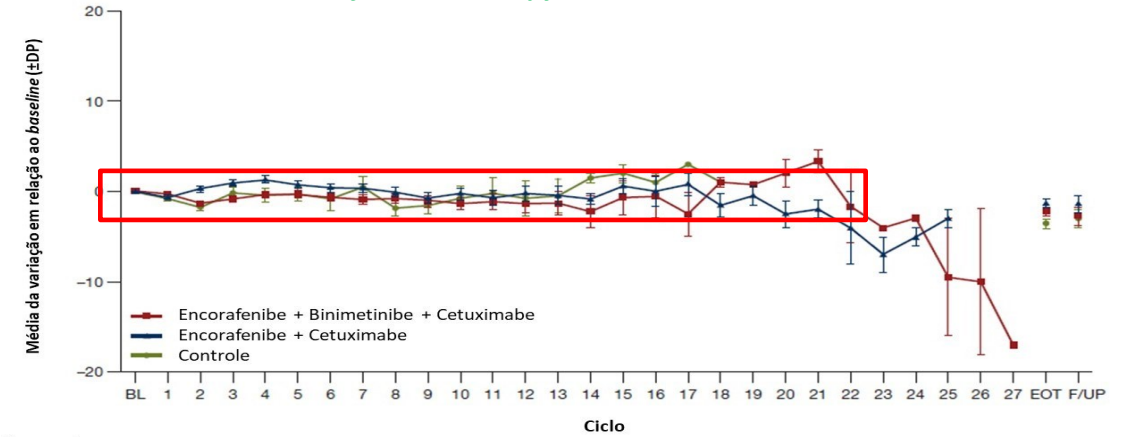
Mantida durante o tratamento no grupo encorafenibe + cetuximabe em comparação ao grupo controle (sem diferença entre os grupos)

### European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core (EORTC)



Pacientes em risco	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	EOT	F/U/P	
Enco + Bini + Cetuxi	209	146	199	176	153	138	108	79	66	58	42	31	26	17	13	12	9	8	5	4	3	3	4	1	1	2	2	2	110	32	
Enco + Cetuxi	201	149	198	109	139	124	99	88	75	62	46	41	32	20	13	10	7	6	6	4	2	2	2	2	2	2	2	2	113	28	
Controle	200	132	139	66	50	39	26	20	16	13	9	3	4	4	2	2	2	1	1											109	28

### .ACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal



Pacientes em risco	BL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	EOT	F/U/P	
Enco + Bini + Cetuxi	210	149	198	175	152	139	108	77	67	57	42	32	26	17	13	12	9	8	5	4	3	3	4	1	1	2	2	1	111	32	
Enco + Cetuxi	200	144	195	165	140	123	98	87	73	62	47	39	32	20	13	10	7	6	6	4	2	2	2	2	2	2	2	2	112	27	
Controle	200	127	139	65	50	38	25	20	17	13	9	4	4	4	2	2	2	1	1											111	28

EORTC - **10% de deterioração** (6,2 meses no grupo encorafenibe + cetuximabe vs. 2,8 meses no grupo controle; HR: 0,61; IC 95%: 0,49 a 0,75)

FACT-C - **10% de deterioração** (6,5 meses no grupo encorafenibe + cetuximabe vs. 2,4 meses no grupo controle; HR: 0,53; IC 95%: 0,43 a 0,66)

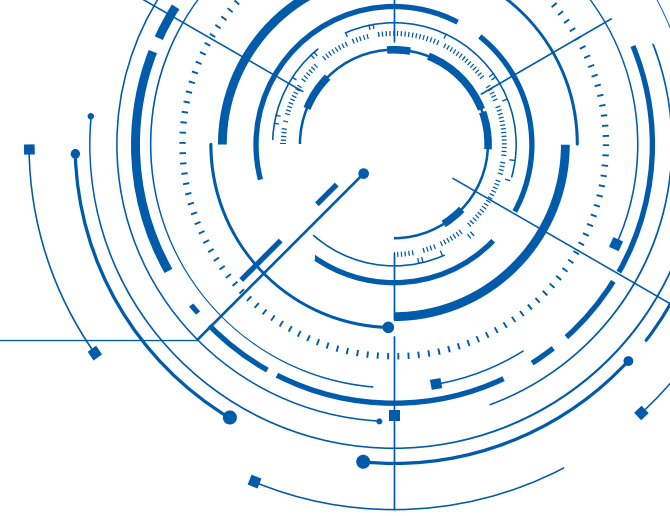
---

## Sugestão relacionada ao apresentado nos slides 10 a 12

---

### Sugestão

Reapresentar a classificação do GRADE para os desfechos: Taxa de Resposta Objetiva, Duração da Resposta, Eventos adversos e Qualidade de vida.



# Análise de impacto orçamentário

O demandante considerou toda a população de beneficiários da Saúde.

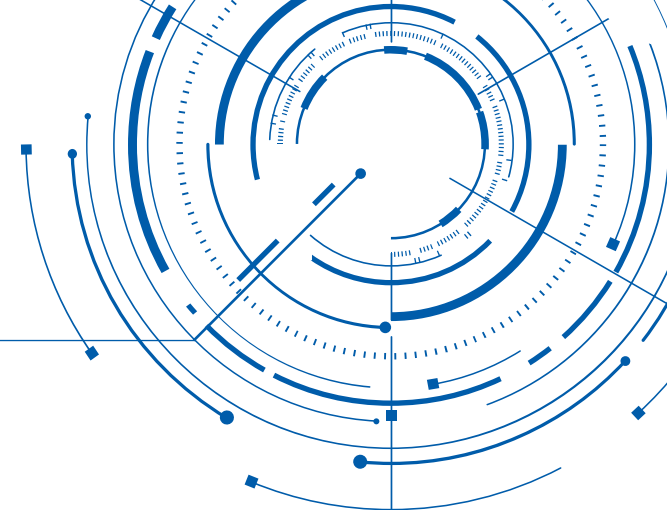
Suplementar (crianças + adultos) = 50.409.611 pessoas (2023). Fonte: Planilha de AIO.

	2023
<b>Total de Beneficiários de plano de saúde ANS</b>	50.409.611
<b>Beneficiários do sexo masculino</b>	23.591.698
<b>Beneficiários do sexo feminino</b>	26.817.913

Os beneficiários de 0 – 17 anos da SS somam 11.357.852 pessoas (5.820.903/sexo masculino e 5.536.949/sexo feminino) = 22,53%

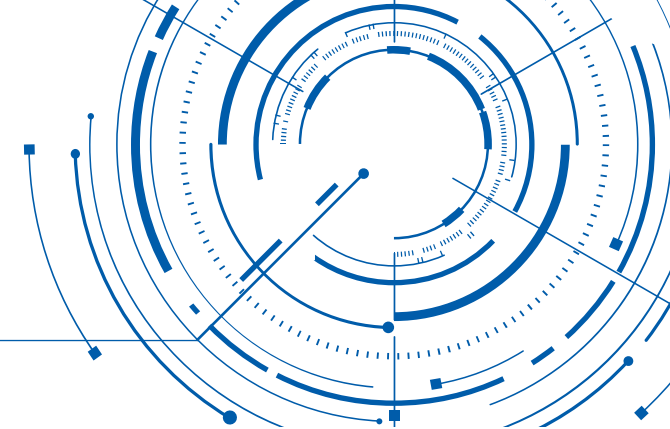
(11.357.852/50.409.611)

A sugestão é considerar apenas adultos ( $\geq 18$  anos) = 39.051.759 – para o cálculo da população elegível





## Análise de custo-efetividade (utilidade)



O demandante apresentou um estudo de custo-utilidade, empregando-se **modelo de sobrevida particionada**, no horizonte temporal de 20 anos, em ciclos de quatro semanas, com os pacientes da coorte hipotética transitando entre os estados de sobrevida livre de progressão (SLP), progressão e morte, a partir das curvas de sobrevida global (SG) e SLP, sendo que as curvas destas, foram baseadas em ajuste paramétrico visando estimar um horizonte temporal acima dos 27 meses relativos ao estudo.

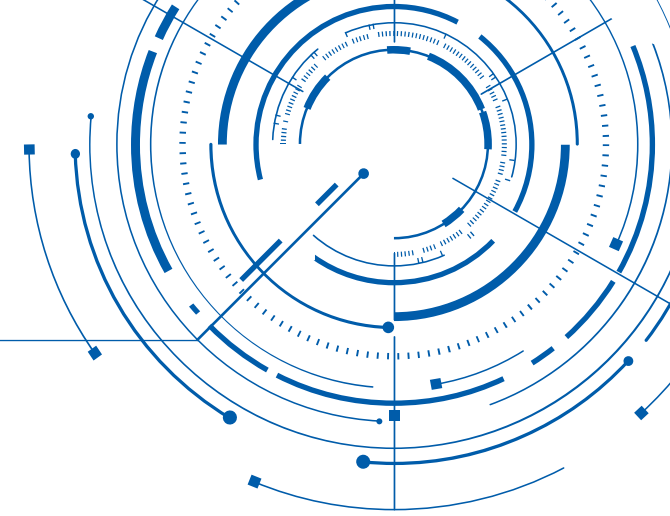
**OBSERVAÇÃO:** Na planilha de cálculo da ACU, há menção ao uso de Markov + modelo de sobrevida particionada (o uso combinado destes 2 modelos pode gerar resultados conflitantes: Markov tem como premissa os valores por ciclos (dinâmico), enquanto que em partição se pressupõe pontualidade no cálculo (estático). Connock M, et al. A comparison of published time invariant Markov models with Partitioned Survival models for cost effectiveness estimation; three case studies of treatments for glioblastoma multiforme. Eur J Health Econ. 2021 Feb;22(1):89-100. doi: 10.1007/s10198-020-01239-z. Wilson ECF. Methodological Note: Reporting Deterministic versus Probabilistic Results of Markov, Partitioned Survival and Other Non-Linear Models. Appl Health Econ Health Policy. 2021 Nov;19(6):789-795. doi: 10.1007/s40258-021-00664-2.)

**Sugestão:** utilizar um horizonte temporal que tenha como base o período mais próximo possível dos estados de transição próprios da história natural do câncer de cólon metastático, ou seja, SG e SLP máximos encontrados na literatura, ao invés de ajuste/estimativa, pois, trata-se de doença com prognóstico muito reservado com SG muito reduzida. Um horizonte temporal de 20 anos, tende a subestimar os valores encontrados, secundários à diluição ao longo do tempo.

---

## Sugestão relacionada ao apresentado nos slides 14 a 15

---



### Sugestão

✓ Reapresentar a Análise de Impacto Orçamentário e Análise de Custo-Utilidade.

**Voto final: reapresentar a demanda**



## Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde (NATS)

*Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes –  
Coordenador*

*Prof. Dr. Antonio Pazin-Filho*

*Dr. Rildo Pinto da Silva*

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão  
Preto - HC-FMRP

Universidade de São Paulo - USP



*Confederação Nacional da Indústria*

**PELO FUTURO DA INDÚSTRIA**

UAT 101

# ENCORAFENIBE ASSOCIADO AO CETUXIMABE PARA TRATAMENTO, EM SEGUNDA LINHA, DO CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO COM A MUTAÇÃO BRAF V600E

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

19ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

22/08/2023

- **Protocolo:** 2023.2.000132
- **Proponente:** Pfizer Brasil Ltda
- **Nº UAT:** 101
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Encorafenibe associado ao cetuximabe
- **Indicação de uso:** Tratamento, em segunda linha, de pacientes com câncer colorretal metastático com a mutação no gene BRAF V600E
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso:** Cetuximabe, panitumumabe (ambos inibidores EGFR) ou bevacizumabe (inibidor VEGF) com quimioterapia padrão

## PERGUNTA DE PESQUISA

**Qual a eficácia e segurança do uso associado de encorafenibe ao cetuximabe em pacientes adultos com câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E que falharam após tratamento de 1ª linha, em comparação ao cetuximabe associado à quimioterapia?**

<b>P (população)</b>	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E e que apresentaram progressão da doença metastática após o tratamento sistêmico de primeira linha
<b>I (intervenção)</b>	Associação de encorafenibe e cetuximabe
<b>C (comparadores)</b>	Cetuximabe associado à quimioterapia
<b>O (desfecho)</b>	Primários: Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão e Eventos adversos graves Secundários: Quaisquer eventos adversos, Taxa de resposta completa e Qualidade de vida
<b>T (tipos de estudos)</b>	Revisões sistemáticas (RS) de ECR, ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais)

<b>Estudo</b> <b>(Autor, ano)</b>	<b>Kopetz 2019; Kopetz 2019; Kopetz 2022; Tabernero 2021</b> <b>(Estudo BEACON CRC)</b>
<b>País</b>	28 países
<b>População de interesse (n)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico histológico ou patológico de câncer colorretal metastático</li> <li>▫ Ter a presença de mutação BRAF V600E</li> <li>▫ ECOG status 0 ou 1</li> <li>▫ Progressão da doença após 1 ou 2 esquemas anteriores de tratamento</li> <li>▫ 665 participantes</li> </ul>
<b>Intervenção (n)</b>	<p><b>Combinação terapia tripla (n = 220):</b> Encorafenibe (300 mg/dia) + binimetinibe (45 mg duas vezes/dia) + cetuximabe (400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal como dose inicial, então 250 mg/m<sup>2</sup> /semana).</p> <p><b>Combinação terapia dupla (n=224):</b> Encorafenibe + cetuximabe, administrados nas mesmas doses do regime triplo.</p>
<b>Comparadores (n)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Escolha dos investigadores (cetuximabe + irinotecano ou cetuximabe + FOLFIRI), n=221</li> </ul>
<b>Desfechos e <i>time point</i> de avaliação</b>  <i>(conforme relatado pelo estudo)</i>	<p>Primário: SG (para terapia tripla), e Taxa de resposta completa (para terapia tripla).</p> <p>Secundários: SG (para terapia dupla), SLP , Duração da resposta, Taxa de resposta objetiva, Tempo para resposta, Eventos adversos e Qualidade de vida</p>
<b>Financiamento</b>	Pfizer



Quanto à qualidade metodológica (avaliada pelo RoB versão 1): o alto risco de viés para a maioria dos domínios ocorreu em função estudo ser *open label*, e vários desfechos podem ser afetados pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.

Kopetz 2019	Random sequence generation (selection bias)	+
	Allocation concealment (selection bias)	+
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	+
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	-
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	-
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	-
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	-
	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	-
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	+
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	+
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	-
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	-
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	+
	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	-
	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	+
	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	+
	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	+
	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer eventos adversos	+
	Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	-
	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	-
Selective reporting (reporting bias)	+	
Other bias	+	

A associação de encorafenibe e cetuximabe comparada ao cetuximabe + QT:

## Sobrevida global :

- A sobrevida global mediana foi de 8,4 meses (IC 95%, 7,5 a 11,0) no grupo encorafenibe + cetuximabe x 5,4 meses no braço controle e o risco de morte foi significativamente menor do que no grupo controle.
- **HR 0,60; IC 95% 0,45 a 0,79;** n = 441; IC 95% compatível com redução de 55% a 21% no risco de morte com o uso de encorafenibe + cetuximabe comparado ao grupo controle (Kopetz 2019).
- Em análise de acompanhamento com 6 meses adicionais, a sobrevida global mediana foi de 9,3 meses (IC95%: 8,0 a 11,3), comparado com uma mediana de 5,9 meses (IC95%: 5,1 a 7,1) no grupo controle (Tabernerro 2021).
- **HR: 0,61 (IC95% 0,48 a 0,77),** IC 95% compatível com redução de 52% a 23% no risco de morte com o uso de encorafenibe + cetuximabe comparado ao grupo controle
- A associação aumenta a sobrevida global - certeza da evidência alta.

## Sobrevida livre de progressão:

- A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 4,2 meses no grupo associação encorafenibe/cetuximabe e 1,5 meses no grupo cetuximabe + QT;
- **HR 0,40; IC 95% 0,31 a 0,52;** IC 95% compatível com redução de 69% a 48% do risco de progressão da doença com o uso de encorafenibe + cetuximabe.
- Em análise de acompanhamento com 6 meses adicionais, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 4,3 meses (IC 95% 4,1 a 5,4) no grupo de encorafenibe + cetuximabe e 1,5 (IC 95% 1,5 a 1,9) no grupo controle (Tabernerero 2021).
- **HR: 0,44 (IC95% 0,35 a 0,55),** IC 95% compatível com redução de 65% a 45% do risco de progressão da doença com o uso de encorafenibe + cetuximabe.
- A associação encorafenibe/cetuximabe provavelmente aumenta a sobrevida livre de progressão - certeza da evidência moderada.

## Eventos adversos graves

- Eventos adversos grau 3 ou maior ocorreram em 50% dos pacientes no grupo encorafenibe + cetuximabe (n=108/216) e em 61% no grupo controle (n=117/193). Eventos adversos fatais ocorreram em 3% dos pacientes no grupo encorafenibe + cetuximabe e 4% pacientes no grupo controle (Kopetz 2019).
- Em análise de acompanhamento com 6 meses adicionais, eventos adversos grau 3 ou maior ocorreram de forma consistentes com a análise primária [57% (n=124/216) dos pacientes no grupo encorafenibe + cetuximabe e 64% (n=124/193) no grupo controle].
- Eventos adversos fatais ocorreram em 4% dos pacientes tanto no grupo encorafenibe + cetuximabe como no grupo controle (Taberner 2021).
- **RR 0,89; IC 95% 0,76 a 1,04**, IC 95% compatível com redução de 24% a um aumento de 4% no risco de eventos adversos graves com o uso de encorafenibe + cetuximabe.

## Quaisquer eventos adversos

- Foram relatados em 98% dos pacientes no grupo encorafenibe + cetuximabe (212/216) e 97% no grupo controle (188/193) (Kopetz 2019)
- Em análise de acompanhamento com 6 meses adicionais, os resultados para os desfechos de segurança foram consistentes com a análise primária (212/216 versus 190/193) (Tabernerro 2021)
- **RR 0,99; IC 95% 0,97 a 1,02**, IC 95% compatível com redução de 3% a um aumento de 2% no risco de eventos adversos com o uso de encorafenibe + cetuximabe

## Taxa de resposta completa

- 5% dos pacientes (6/113) apresentaram resposta completa no grupo encorafenibe + cetuximabe em comparação com 0% (0/107) no grupo controle (Kopetz 2019)
- Em análise de acompanhamento com 6 meses adicionais, a taxa foi de 19,5% (IC 95% 14,5% a 25,4%; n=43/220) para terapia dupla e 1,8% (IC 95% 0,5% a 4,6%, n=4/221) para controle (Tabernerero 2021)
- **RR 10,80; IC 95% 3,95 a 29,60**, IC 95% compatível com um aumento variando de mais de 4 vezes a 30 vezes a probabilidade de atingir taxa de resposta completa com uso de encorafenibe + cetuximabe

## Qualidade de vida

- *QLQ-C30\**: encorafenibe + cetuximabe foi associado com tempos medianos mais longos para a deterioração definitiva de 10% na escala de qualidade de vida em comparação ao grupo controle (6,2 versus 2,8 meses) (Kopetz 2022)
- **HR 0,61; IC 95% 0,49 a 0,75**, IC 95% compatível com redução de 51% a 25% no risco de deterioração da qualidade de vida com o uso de encorafenibe + cetuximabe

\*QLQ-C30 – questionário auto preenchido que avalia qualidade de vida em pacientes com câncer.

# CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com cetuximabe + quimioterapia	Risco com Encorafenibe + cetuximabe			
Sobrevida global	516 por 1.000	358 por 1.000 (294 a 428)	HR 0.61 (0.48 a 0.77)	441 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Sobrevida livre de progressão	579 por 1.000	317 por 1.000 (261 a 379)	HR 0.44 (0.35 a 0.55)	441 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Eventos adversos graves	642 por 1.000	572 por 1.000 (488 a 668)	RR 0.89 (0.76 a 1.04)	409 (1 RCT)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b,c</sup>
Quaisquer eventos adversos	984 por 1.000	984 por 1.000 (955 a 1.000)	RR 0.99 (0.97 a 1.02)	409 (1 RCT)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>b</sup>
Taxa de resposta completa	18 por 1.000	195 por 1.000 (71 a 536)	RR 10.80 (3.95 a 29.60)	441 (1 RCT)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>d</sup>
Qualidade de vida	819 por 1.000	647 por 1.000 (567 a 723)	HR 0.61 (0.49 a 0.75)	(1 RCT)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>d</sup>



- ❑ CADTH recomendou o reembolso de encorafenibe associado com cetuximabe, para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E, detectada por teste validado, após terapia prévia mediante determinadas condições: tratamento deve ser prescrito por médico experiente no tratamento de câncer colorretal e o custo da medicação deve ser reduzido. O medicamento não deve ser reembolsado para pacientes que fizeram uso prévio de Inibidor do EGFR ou inibidor de BRAF
- ❑ NICE - Encorafenibe mais cetuximabe é recomendado como uma opção para o tratamento de câncer colorretal metastático positivo para mutação BRAF V600E em adultos que receberam tratamento sistêmico anterior, mediante acordo comercial
- ❑ PBS - PBS recomendou o reembolso de encorafenibe
- ❑ SMC - recomendou o reembolso de encorafenibe associado com cetuximabe no tratamento de pacientes com CCR metastático e com mutação BRAF V600E que já receberam tratamento sistêmico prévio
- ❑ A CONITEC - Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento

- ❑ As evidências de certeza muito baixa a alta apontam que no cenário em análise, em comparação à cetuximabe + quimioterapia (irinotecano ou FOLFIRI), o encorafenibe associado ao cetuximabe:
  - Aumenta a sobrevida global do paciente (alta certeza da evidência)
  - Provavelmente aumenta da sobrevida livre de progressão da doença (moderada certeza da evidência)
  - O efeito do encorafenibe + cetuximabe na incidência de eventos adversos graves é incerto (muito baixa certeza da evidência)
  - Encorafenibe + cetuximabe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (baixa certeza da evidência)
  - Encorafenibe + cetuximabe pode resultar em aumento da incidência de respostas completas (baixa certeza da evidência)
  - Encorafenibe + cetuximabe pode resultar em aumento na qualidade de vida (baixa certeza da evidência)

- **Tipo de estudo:** Custo-utility
- **Comparador:** cetuximabe associado à quimioterapia padrão
- **Razão de custo-utilidade incremental (RCUI):**  
R\$ 404.891,34 por QALY
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:**  
as principais limitações estão associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança


## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:

- **População-alvo:** 1.449 pacientes em 5 anos, média anual de 290
- **Comparadores:** Cetuximabe associado à quimioterapia padrão (irinotecano ou FOLFIRI)
- **Difusão:** Evolução de 20% a 100%
- **Impacto orçamentário incremental:**


R\$ 141,2 milhões, com média anual de R\$ 28,2 milhões.







 DISQUE ANS  
0800 701 9656

 Formulário eletrônico  
[www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans)

 Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105

---

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



**19ª Reunião Técnica da COSAÚDE****22/08/2023**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO	E-MAIL
1	ACKLEI VIANA	ACBG/CNS	ACKLEI@GMAIL.COM
2	ANETE MARIA GAMA	ANS	ANETE.GAMA@ANS.GOV.BR
3	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS	ANNA.SOUSA@ANS.GOV.BR
4	ANNE KARIN BORGES	ANS	ANNE.BORGES@ANS.GOV.BR

5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE	BIAFAMARAL@GMAIL.COM
6	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS	BRUNA_VALE@YAHOO.COM.BR
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS	BRUNA.DELOCCO@ANS.GOV.BR
8	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS	CARLOS.REZENDE@ANS.GOV.BR
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM	CARMENLUPI@HOTMAIL.COM
10	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES	CASSIO.IDE@ABRAMGE.COM.BR
11	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL	CLARICE.PETRAMALE@GMAIL.COM
12	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA	CLESOGUIMARAES@UOL.COM.BR

13	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS	CRISTINA@FBH.COM.BR
14	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO	DANIEL@BARAUNA.ADV.BR
15	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO	DANIELE.SAMBUGARO@DEFENSORIA.RJ.DEF.BR
16	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE	EBLAY@ASSECTOR.COM.BR
17	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)	FELIPE.VALLE@ANS.GOV.BR
18	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR	FERNANDO.ALVES@ANS.GOV.BR
19	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS	FLAVIA.BIESBROECK@ANS.GOV.BR
20	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE	HELLEN.MIYAMOTO@FENASAUDE.ORG.BR



21	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS	JEANE.MACHADO@ANS.GOV.BR
22	LEONARDO MOTTA SOARES	AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR	LEONARDO.SOARES@ANS.GOV.BR
23	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM	DOUTORLUISGUI@GMAIL.COM
24	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS	MAIRA.PINHEIRO@ANS.GOV.BR
25	MARCO AURÉLIO VAMONDES KULCSAR	SOC BRÁS CIR CSBECA E PESCOCO	SBCCP@SBCCP.ORG.BR
26	MARCOS SANTOS	ONKOS DIAGNÓSTICOS	MARCOS@ONKOS.COM.BR
27	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS	MARIACHAVES@AMAGIS.COM.BR
28	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP	MALACERDA@SP.GOV.BR

29	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH	MARIANA.BARBOSA@UNIMEDBH.COM.BR
30	MARIANA PICCOLI LINS CAVALCANTI	MINISTÉRIO DA FAZENDA	MARIANA.PICCOLI@FAZENDA.GOV.BR
31	MARTA SUNDFELD	ANS	MARTA.SUNDFELD@ANS.GOV.BR
32	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB	CBHPM@AMB.ORG.BR
33	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO	PABLO.FREDERICO@ANS.GOV.BR
34	PATRICIA LOPES DE ALMEIDA SIMON	PFIZER	PATRICIA.SIMON@PFIZER.COM
35	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAUDE	PRISCILA.TORRES@ENCONTRAR.ORG.BR
36	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS	RAFAEL.VINHAS@ANS.GOV.BR

37	RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS	RENATA.LOPES@ANS.GOV.BR
38	RILDO PINTO DA SILVA	RILDO PINTO DA SILVA	SP.RILDO@GMAIL.COM
39	SANDRO PAINO PAIM	CONSULTOR EXTERNO ONKOS	SANDROPPAIM@GMAIL.COM
40	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS	SIMONE.KRAUSE@ANS.GOV.BR
41	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA	TANIA@HEMOFILIABRASIL.ORG.BR
42	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE	TATIANA.OLIVEIRA@BRADESCOSEGUROS.COM.BR
43	TATIANE BOMFIM RIBEIRO	TAKEDA	TATIANE.RIBEIRO@TAKEDA.COM
44	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS	VANIA.TAVARES@ANS.GOV.BR