

2026

**ENCORAFENIB -
CETUXIMAB EN
CÁNCER
COLORRECTAL
METASTÁSICO
BRAF V600E
POSITIVO**

AETS Mendoza



SECCIONES DE ESTE DOCUMENTO

I. RESUMEN/ABSTRACT

II. INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

I. RESUMEN/ABSTRACT

Introducción: Este informe se elabora considerando la postulación en la convocatoria anual de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Mendoza de encorafenib asociado a cetuximab (ENCO/CETUX) para cáncer colorrectal metastásico con mutación del gen BRAF V600E no respondedores a la primera línea de tratamiento. Éste es de peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia entre los cánceres colorrectales metastásicos.

Tecnología: ENCO es una molécula de síntesis química competitiva del ATP, inhibidora potente y altamente selectiva de la RAF-quinasa. CETUX es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de ENCO/CETUX: en pacientes adultos con CCRm BRAF V600E no respondedores a la 1ra línea de tratamiento comparado con el tratamiento habitual: FOLFIRI (5-fluorouracilo (5-FU)/leucovorina/irinotecán) y Bevacizumab en clase funcional 0/1. Estimar los efectos en el gasto en salud e implicancias organizacionales, salud pública y equidad.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada, valoración crítica de la evidencia considerando la calidad de los estudios y magnitud de los efectos, según desenlaces priorizados. Se estimaron los impactos en la equidad, salud pública y presupuestario en el subsector estatal de Mendoza.

Resultados: Con ENCO/CETUX la mediana de sobrevida global fue 9,3 vs. 5,9 meses (HR 0,61; IC 95%: 0,48–0,77) y de 4,3 vs. 1,5 meses la sobrevida libre de progresión (HR 0,44; IC 95%: 0,35–0,55), con moderada certeza de la evidencia. La tasa de respuesta objetiva fue 20%, RR = 10.80 (3.94 a 29.57) con baja certeza de la evidencia. La toxicidad fue comparable al tratamiento habitual.

Se observó un retraso clínicamente relevante en el empeoramiento de la calidad de vida con ENCO/CETUX, de 6,2-6,5 vs. 2,4-2,8 meses. Basado en la calidad de la evidencia se valoró el efecto en la salud como menor. Su impacto en el gasto público es alto y probablemente negativo en la equidad y en salud pública.

Conclusión: ENCO/CETUX en segunda línea para pacientes con CCRm BRAF V600E y ECOG 0/1 comparado al tratamiento habitual probablemente mejora la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión con certeza de evidencia moderada y una magnitud de beneficio clínico limitada. La toxicidad es comparable al tratamiento estándar y se observa un retraso modesto en el deterioro de la calidad de vida. El efecto en la salud sería menor y la incorporación de esta tecnología al sistema público de Mendoza implicaría un alto impacto presupuestario, con impacto probablemente negativo en salud pública y equidad.

Fecha de publicación: 06-03-2026.



Introduction: This report was prepared in the context of the annual call by the Mendoza Health Technology Assessment Agency regarding the submission of encorafenib associated with cetuximab (ENCO/CETUX) for metastatic colorectal cancer with BRAF V600E mutation in patients who did not respond to first-line treatment. This subtype has a poorer prognosis and higher risk of recurrence among metastatic colorectal cancers. **Technology:** ENCO is a chemically synthesized molecule that competitively inhibits ATP and acts as a potent and highly selective RAF kinase inhibitor. CETUX is a chimeric monoclonal IgG1 antibody that targets the epidermal growth factor receptor (EGFR). **Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of ENCO/CETUX in adult patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with BRAF V600E mutation who did not respond to first-line treatment, compared with usual treatment: FOLFIRI (5-fluorouracil [5-FU]/leucovorin/irinotecan) and bevacizumab in patients with functional status 0/1. Additionally, to estimate the impact on healthcare expenditures and the organizational, public health, and equity implications. **Methodology:** A structured bibliographic search was conducted, along with a critical appraisal of the evidence considering study quality and magnitude of effects according to prioritized outcomes. Impacts on equity, public health, and budget were estimated for the public health subsector of Mendoza. **Results:** With ENCO/CETUX, median overall survival was 9.3 vs. 5.9 months (HR 0.61; 95% CI: 0.48–0.77), and progression-free survival was 4.3 vs. 1.5 months (HR 0.44; 95% CI: 0.35–0.55), with moderate certainty of evidence. The objective response rate was 20%, RR = 10.80 (3.94–29.57) with low certainty of evidence. Toxicity was comparable to usual treatment. A clinically relevant delay in deterioration of quality of life was observed with ENCO/CETUX (6.2–6.5 vs. 2.4–2.8 months). Based on the quality of evidence, the effect on health outcomes was assessed as small. Its impact on public spending is high, and it is likely negative for equity and public health. **Conclusion:** Conclusion: ENCO/CETUX as a second-line treatment for patients with BRAF V600E mCRC and ECOG 0/1, compared to standard care, probably improves overall survival and progression-free survival with moderate certainty of evidence and a limited magnitude of clinical benefit. Toxicity is comparable to standard care, and a modest delay in the decline of quality of life is observed. The health effect would be minor, and incorporating this technology into the public healthcare system of Mendoza would entail a high budgetary impact and a likely negative impact on public health and equity.

Publication date: 06-03-2026.



II. INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

El presente informe de evaluación se elabora considerando la tecnología postulada en la convocatoria 2025 de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), respecto de la pertinencia de incorporación de encorafenib asociado a cetuximab (encorafenib-cetuximab) para cáncer de colon metastásico con mutación BRAF V600E positiva.

La presente evaluación forma parte del plan anual de evaluaciones priorizadas, según lo establece el Art. 1° del Decreto Reglamentario de la Ley 9.547 (Decreto N° 1.777/24).

Contenido

1- Introducción	5
Consulta recibida	6
2- Tecnología	7
3- Objetivos y preguntas de investigación	8
4- Metodología	10
5- Resultados	11
5.1- Búsqueda bibliográfica	11
5.2- Efectos para la salud: eficacia y seguridad	12
5.3- Informes de ETS	17
5.4- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura	17
5.5- Impacto sobre el gasto público	19
5.5.1- Estimación de la población objeto	19
5.5.2- Estimación del costo de tratamiento anual	22
5.5.3- Estimación del impacto presupuestario	24
5.6- Impacto en la equidad	27
5.7- Impacto en la salud pública	29
5.8- Aspectos de implementación	29
7- Comité consultivo de la AETS	32
8- Conclusión	32
9- Valoración realizada	33
10- Anexo I	34
11- Anexo II	35
11- Bibliografía	36



1- Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es un tumor maligno que se origina en el revestimiento del intestino grueso (colon y recto). Suele presentarse con síntomas como sangrado en la materia fecal, cambios en los hábitos intestinales, dolor abdominal, anemia ferropénica. Entre los factores de riesgo más relevantes se encuentran el consumo de tabaco y la ingesta elevada de alcohol. En los pacientes diagnosticados en una etapa temprana, la cirugía es el tratamiento principal y puede ser curativa.¹

Constituye una enfermedad en constante aumento a nivel mundial. El CCR es frecuente tanto en Argentina como en la provincia de Mendoza, donde se ubica entre las principales causas de incidencia y mortalidad por cáncer. El CCR es una enfermedad altamente prevenible y potencialmente curable en etapas tempranas, con tasas de curación superiores al 90%, un porcentaje significativo de los casos se diagnostica en estados avanzados, lo que favorece la aparición de metástasis, incrementando la agresividad del cuadro y dificultando su abordaje terapéutico.¹

La tasa global de incidencia de CCR en el año 2022 fue de 18,4 y la mortalidad 8,1 por cada 100.000 personas.^{2,3} En Argentina, en el año 2020 se registraron 15.895 nuevos casos de CCR y en el año 2022 se registraron 7.217 defunciones por este tipo de cáncer.^{4,5} La tasa de mortalidad ajustada por edad para CCR en Argentina fue 12,9 defunciones cada 100.000 varones y 8 defunciones cada 100.000 mujeres. En Mendoza, entre 2013 y 2017, se registraron 1.109 CCR en varones y 927 casos en mujeres, la incidencia es de 21,1 nuevos casos cada 100.000 habitantes de CCR y 13,9 cada 100.000 habitantes respectivamente y la tasa de defunciones por CCR fue de 10,9 a 13,7 cada 100.000 y de 8,4 a 9,9 cada 100.000 respectivamente.⁶

De acuerdo con los datos del Registro Institucional de Tumores de Argentina (RITA), el 27,7% de los pacientes presenta enfermedad metastásica (CCRM) al momento del diagnóstico clínico.⁷

El cáncer colorrectal metastásico (CCRM) representa el estadio clínico más avanzado de la enfermedad, caracterizado por la diseminación sistémica de células malignas hacia órganos distantes, predominantemente el hígado, los pulmones y el peritoneo. En términos de pronóstico, la severidad es crítica: mientras que la detección temprana permite tasas de supervivencia superiores al 90%, la supervivencia relativa a los cinco años para pacientes con metástasis a distancia se reduce drásticamente a un rango de entre el 13% y el 16%. Sin tratamiento, la supervivencia media suele ser de apenas 9 meses.⁸

El abordaje diagnóstico del adenocarcinoma de colon incluye inicialmente colonoscopia y anatomía patológica (biopsia). Para su estadificación se utiliza el sistema TNM, (acrónimo referido al tamaño y la extensión del tumor primario (T), el compromiso de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M)), lo que requiere realizar



examen físico completo, antígeno carcinoembrionario (CEA), tomografía de tórax abdomen y pelvis y resonancia de abdomen y pelvis con contraste debido a que las lesiones menores de un centímetro no se detectan en la tomografía. En los casos con metástasis se realiza el screening universal de proteínas reparadoras del ADN y pruebas BRAF en todos los pacientes al momento del diagnóstico de CCRm.¹

La selección de las opciones de tratamiento es compleja debido a la heterogeneidad de presentación clínica-molecular del CCRm.⁹ Entre el 8 y el 15% de los CCRm se presenta con una mutación en el gen BRAF V600E (gen humano que codifica la proteína BRAF, que influye en el crecimiento celular); subtipo biológico de extrema agresividad, pronóstico más desfavorable y mayor riesgo de recurrencia.¹⁰

El tratamiento del CCRm de pacientes que no responden o progresan en su enfermedad, pueden recibir una segunda línea de quimioterapia supeditada al tratamiento inicial (quimioterapia, combinaciones con irinotecán u oxaliplatino, como 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina e irinotecán (FOLFIRI); entre otros) la respuesta obtenida y el tiempo de duración de dicha respuesta.¹¹ Los pacientes con CCRm con mutación BRAF V600E tienen una mediana de supervivencia global (SG) de aproximadamente 11 meses, lo que pone de manifiesto su mal pronóstico, así como la falta de respuesta a las terapias estándar.¹² Según la especificidad biológica, se indica inmunoterapia para tumores con inestabilidad de microsatélites, combinación de inhibidores de BRAF como por ejemplo encorafenib y receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como ejemplo el cetuximab, en el caso de CCRm con mutación BRAF V600E.¹³

Las opciones de tratamiento del CCRm pueden conducir a desafíos de calidad de vida (CdV), como los efectos secundarios graves y desfavorables asociados con la quimioterapia que imparten una carga sustancial al bienestar físico y mental del paciente y, por extensión, impactan directamente en la supervivencia.^{14,15} Se requiere abordaje multidisciplinario y la participación del paciente en la decisión terapéutica final.¹⁶

Consulta recibida

Se realiza el presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS), sobre encorafenib-cetuximab para CCRm con mutación BRAF V600E positiva, que es una de las tecnologías priorizadas para evaluación según el informe de resultados de la postulación de tecnologías 2025 ([Plan 2025](#)).

En la tabla 1 se detalla la consulta recibida.



Tabla 1: Tecnología sanitaria priorizada por consulta pública.

SOLICITANTE	CONSULTA RECIBIDA	PROBLEMA DE SALUD
Financiador. Obra social nacional. Departamento de Asistencia Médico Social Universitario (DAMSU).	Incorporación de encorafenib -cetuximab como segunda línea de tratamiento.	Cáncer de colon metastásico con mutación BRAF V600E positiva.

2- Tecnología

Encorafenib y cetuximab se dirigen a la biología tumoral en el CCRm con mutación en el gen BRAF

- Encorafenib (Código ATC L01EC03)

Es una molécula de síntesis química competitiva del ATP, inhibidora potente y altamente selectiva de la RAF-quinasa. Suprime la vía RAF/MEK/ERK^{1*} en células tumorales que expresan diversas formas mutadas de BRAF cinasa (V600E, D y K). No inhibe dichas vías en células con BRAF no mutado.

- Cetuximab (Código ATC L01XC06)

Es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Las vías de señalización del EGFR están implicadas en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión/metástasis celular. El cetuximab se une al EGFR con una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos.

Encorafenib - cetuximab se indican de forma combinada para el tratamiento de CCRm con mutación BRAF V600E. La dosis recomendada de encorafenib es de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) una vez al día.¹⁷ Para cetuximab la dosis de inicio es 400 mg/m² de superficie corporal (SC). Las dosis posteriores son de 250 mg/m² semanales o de 500 mg/m² cada 15 días.¹⁸

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) otorgó la inscripción de encorafenib (Braftovi®) en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales mediante la Disposición DI-2019-5221-APN-ANMAT#MS el 1 de julio de 2019 (Certificado N° 58.996). Posteriormente, el 8 de abril de 2021, el organismo emitió la Disposición DI-2021-2722-APN-ANMAT#MS, autorizando formalmente su comercialización efectiva en Argentina para el tratamiento del CCRm con mutación BRAF V600E en pacientes previamente tratados.¹⁹

^{1*}RAF: familia de serina/treonina quinastas que se activan por la proteína Ras y fosforilan a MEK. MEK: es una quinasa dual (fosforila tirosina y treonina) que activa a ERK. ERK: quinasa regulada por señal extracelular.



La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) otorgó el registro inicial de cetuximab (Erbix[®]) en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales mediante la Disposición 1840/04 el 14 de abril de 2004, bajo el Certificado N° 51.346. A lo largo de los años, este registro ha sido modificado y actualizado; destacando la Disposición 5082/12, que autorizó nuevas presentaciones del producto, y finalmente la Disposición DI-2023-5887-APN-ANMAT#MS, que validó la actualización técnica y las condiciones de comercialización vigentes para el tratamiento de pacientes con cáncer CCRm y otros.^{20,21,22} En la tabla N°2 se muestran especialidades medicinales autorizadas en Argentina.

Tabla 2: Especialidades medicinales y presentaciones autorizadas en Argentina de encorafenib y cetuximab.

Monodroga	Nombre comercial	Laboratorio	Nº certificado	Forma Farmacéutica	Presentación	Precio (\$ARG)*
Encorafenib	Braftovi [®]	Pfizer	58.996	Cápsulas	75 mg x 42 cáps	\$ 6.112.108,40
Cetuximab	Erbix [®]	Merck S.A.	51.443	Solución intravenosa	5 mg/ml x 20 ml	\$ 1.984.814,49
					5 mg/ml x 100 ml	\$ 9.923.691,60

*Fuente Kairos actualizado al 30/01/2026.

En 2020 la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU. (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso de encorafenib en combinación con cetuximab para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm con mutación de BRAF V600E, detectada mediante un test autorizado por la FDA, tras tratamiento previo. (número de suplemento sNDA 210496-S006).²³

En el mismo año el uso combinado de encorafenib y cetuximab recibió la opinión favorable del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de pacientes con CCRm y mutación BRAF V600E que hayan recibido tratamiento previo (código de referencia EMA/CHMP/217942/2020).²⁴ El 2 de junio de 2020, se emitió una autorización de comercialización válida en la Unión Europea (UE) para encorafenib-cetuximab en pacientes adultos con CCRm con la mutación BRAF V600E que habían recibido tratamiento sistémico previo.²⁵

3- Objetivos y preguntas de investigación

Objetivos:



- Evaluar la eficacia y seguridad de encorafenib asociado a cetuximab en pacientes con cáncer de colon metastásico con mutación BRAF V600E positiva, en segunda línea de tratamiento.
- Estimar los efectos sobre el gasto en salud, así como las implicancias organizacionales, en salud pública y en equidad.

Preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la eficacia de encorafenib-cetuximab medida como sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa objetiva de respuesta? ¿Cuál es la seguridad medida como eventos adversos de grado ≥ 3 ? ¿Cuál es la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con CCRm?.
- ¿Cuál es el impacto en la salud pública y la equidad del tratamiento de encorafenib - cetuximab en pacientes con CCRm con mutación BRAF V600E positiva y en el uso de recursos y de su implementación?.

En la tabla 3 se formuló la pregunta de investigación en formato PICO y los criterios de elección de los estudios.

Tabla 3: Pregunta de investigación en formato PICO y criterios de elección de los estudios.

POBLACIÓN	Pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico, con mutación BRAF V600E y que no responden a la primera línea de tratamiento.
INTERVENCIÓN	Encorafenib 300 mg vía oral una vez al día en combinación con cetuximab 500 mg por m ² vía intravenosa una vez cada 2 semanas como segunda línea de tratamiento.
COMPARADOR	FOLFIRI (5-fluorouracilo (5-FU)/leucovorina/irinotecán) + Bevacizumab.
RESULTADOS	Eficacia: Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, calidad de vida. Seguridad: Eventos adversos de grado ≥ 3 .
ESTUDIOS	Revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, guías de práctica clínica, informes de ETS, evaluaciones económicas, estudios clínicos en curso, políticas de cobertura.

PICO: población, intervención, comparador y resultados (por outcome del inglés).

Definición de desenlaces:



Sobrevida global (SG): tiempo que transcurre desde el diagnóstico o inicio de un tratamiento hasta el fallecimiento del paciente.

Sobrevida libre de progresión (SLP): es el tiempo que transcurre desde el inicio de un tratamiento específico hasta la ocurrencia de la progresión de la enfermedad o la muerte del paciente.

Tasa de respuesta objetiva (TRO por sus siglas en inglés): porcentaje de pacientes en un tratamiento que presentan una respuesta medible al tratamiento.

Eventos adversos: es cualquier hallazgo clínico anormal o resultado de laboratorio anormal asociado temporalmente con el uso de una terapia contra el cáncer, sin que se requiera causalidad. Se define evento adverso Grado 3 al que es grave o clínicamente significativo, limita las actividades básicas de la vida diaria y puede requerir hospitalización.²⁶

Calidad de vida: La percepción del paciente sobre el impacto de la enfermedad y de su tratamiento en su bienestar físico, funcional, emocional, social y sintomático, en el contexto de una enfermedad avanzada y no curable.

Categorización de los desenlaces:

- Desenlaces considerados críticos: sobrevida global y sobrevida libre de progresión.
- Desenlaces considerados importantes: tasa objetiva de respuesta, calidad de vida y eventos adversos de grado ≥ 3 .

4- Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), Revisiones sistemáticas (RS), y Metaanálisis en bases de datos como: Pubmed, Cochrane, Google Scholar. Los términos de búsqueda utilizados en pubmed fueron: (("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR "colorectal cancer" OR "colon cancer" OR "rectal cancer") AND ("BRAF V600E" OR "BRAF V600E mutation" OR "V600E" OR "BRAF mutation" OR "BRAF") AND (("encorafenib" [Supplementary Concept]) OR "encorafenib") AND (("Cetuximab"[Mesh]) OR "cetuximab"). Filtros aplicados: últimos 5 años, humanos. En Cochrane los términos fueron: encorafenib-cetuximab. Filtro: últimos 5 años. La búsqueda se realizó en noviembre de 2025.

En la misma línea, se realizó búsqueda de guías clínicas, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas (EE) y políticas de cobertura en bases de datos de agencias y redes de ETS como: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica CONETEC-Argentina, Instituto de Eficiencia Clínica y Sanitaria-IECS-Argentina, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay- AETSU, Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías- CONITEC-Brasil, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación -IETSI-Perú, Base Regional de Informes de Evaluación



de Tecnologías en Salud de las Américas- BRISA. International HTA Database - INAHTA, Health Technology Assessment international - HTAi, National Institute for Health and Care Excellence- NICE, Canada's Drug Agency - CAD, Institute for Quality and Efficiency in Health Care - IQWiG.

Se consultaron las bases de datos de agencias regulatorias: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica- ANMAT, Food and Drug Administration-FDA, European Medicines Agency- EMA.

Como parte del abordaje metodológico, se realizaron consultas a expertos locales con el objetivo de contextualizar la evidencia disponible. También se realizó consulta a responsables de registros epidemiológicos y fuentes oficiales locales, a fin de caracterizar la magnitud del problema de salud en la población de interés.

Se realizó una valoración crítica de la evidencia considerando la pregunta de investigación en formato PICO, la calidad de los estudios, los desenlaces de interés y la magnitud de los efectos.

Inicialmente, se procedió a la recopilación y el análisis de los resultados provenientes de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Posteriormente, se analizó la certeza de la evidencia de cada desenlace mediante el método Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), utilizando la herramienta GRADEpro. Finalmente, se estimó el impacto en el gasto público y los impactos en la equidad, la salud pública.

5- Resultados

5.1- Búsqueda bibliográfica

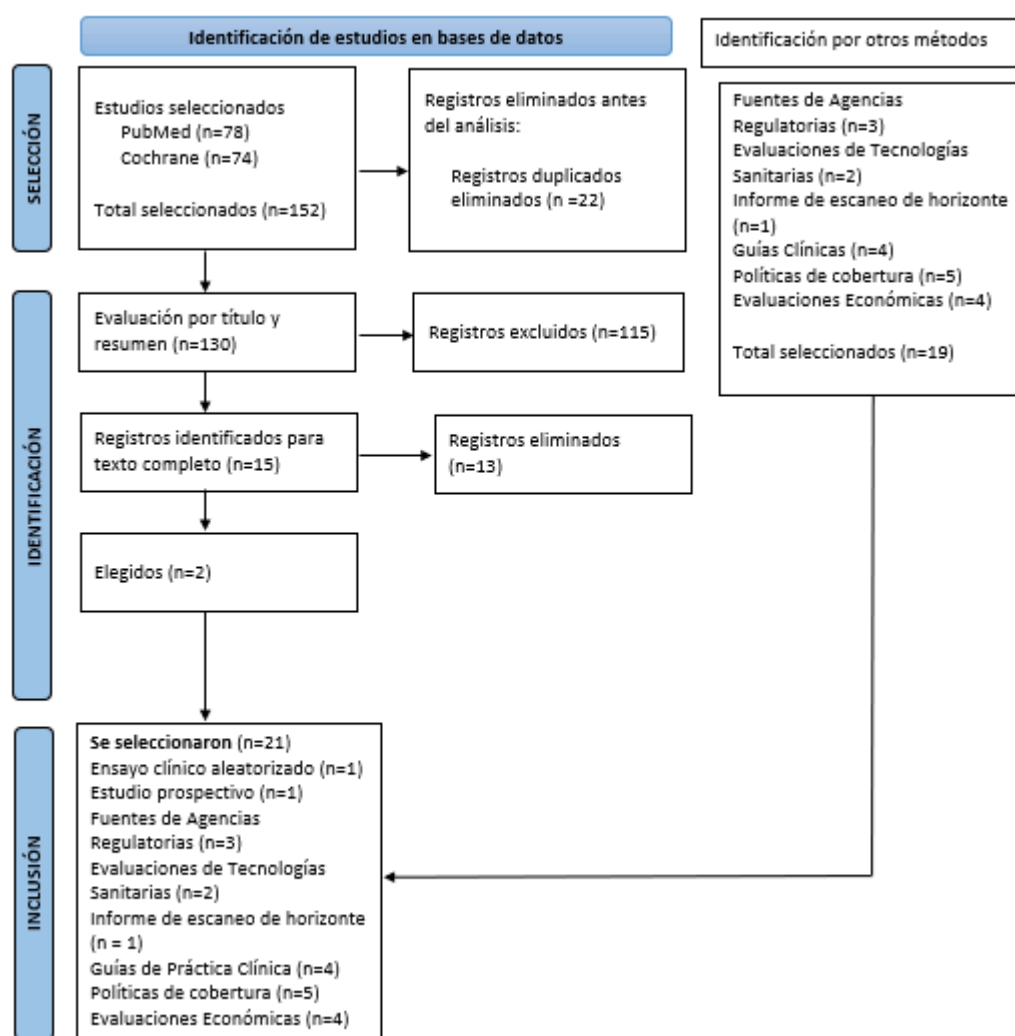
La búsqueda bibliográfica identificó un total de 152 registros, provenientes de las bases de datos PubMed (n = 78) y Cochrane Library (n = 74). Todos los registros recuperados fueron exportados al gestor de revisiones sistemáticas, donde se realizó la identificación y eliminación de duplicados, excluyéndose 22 registros duplicados.

Tras este proceso, 130 registros fueron evaluados mediante la lectura de títulos y resúmenes, excluyéndose 115 registros por no cumplir con los criterios de elegibilidad, principalmente porque el tratamiento evaluado no era utilizado en segunda línea o no respondía a la pregunta de investigación planteada.

Posteriormente, 15 artículos fueron seleccionados para evaluación a texto completo, de los cuales se excluyeron 13 estudios por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron 2 (dos) estudios, un ensayo clínico aleatorizado y un estudio prospectivo de calidad de vida, que conformaron la evidencia clínica principal considerada en el presente informe. La figura 1 muestra el flujograma de los estudios seleccionados.



Figura 1: Flujograma de estudios seleccionados.



5.2- Efectos para la salud: eficacia y seguridad

Para los desenlaces de sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa objetiva de respuesta y eventos adversos de grado ≥ 3 , se utilizó la evidencia generada por el ensayo clínico BEACON, que consideró a pacientes con CCRm BRAF V600E que recibieron línea previa de tratamiento y estaban con buen estado funcional (clase funcional ECOG 0/1²).

² Clase funcional ECOG 0: Completamente activo, capaz de mantener todo el rendimiento previo a la enfermedad sin restricciones y ECOG 1: Restringido en la actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo ligero en una casa, trabajo de oficina.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicidad y criterios de respuesta del Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. Diciembre de 1982;5(6):649-655. PMID: 7165009



.²⁷ El desenlace de calidad de vida, evaluado mediante cuestionarios validados, se analizó a partir de un análisis prospectivo, realizado en la misma población de pacientes incluida en el estudio BEACON.²⁸

5.2.1- Sobrevida global

Para el desenlace sobrevida global (SG), el estudio BEACON (Tabernero y col., 2021), la mediana de SG con encorafenib-cetuximab, con una mediana de seguimiento de 12,8 meses, fue de 9,3 meses (IC 95%: 8,0–11,3) y de 5,9 meses (IC 95%: 5,1–7,1) la del grupo control — tratado con cetuximab en combinación con irinotecán o con FOLFIRI. La combinación doble encorafenib-cetuximab demostró tener un beneficio en sobrevida global con una reducción del riesgo de muerte del 39% respecto del grupo control (HR 0,61; IC 95%: 0,48–0,77).²⁷ Esto implicaría que sobre 1.000 pacientes con CCRm BRAF V600E tratados, 155 tendrían sobrevida global a los 6 meses, con moderada certeza de la evidencia. Tabla 5.

5.2.2- Sobrevida libre de progresión

Para el desenlace sobrevida libre de progresión (SLP), el estudio BEACON (Tabernero y col., 2021) con la combinación doble encorafenib-cetuximab, la mediana de SLP fue de 4,3 meses (IC 95%: 4,1–5,4) y en el grupo control fue de 1,5 meses (IC 95%: 1,5–1,9). Hubo una reducción del riesgo de progresión del 56% (HR 0,44; IC 95%: 0,35–0,55), lo que indica un beneficio clínico en términos de control de la enfermedad.²⁷ Esto implicaría que sobre 1.000 pacientes con CCRm BRAF V600E tratados, 254 tendrían sobrevida libre de progresión a los 1,5 meses, con moderada certeza de la evidencia. Tabla 5.

5.2.3- Tasa objetiva de respuesta

Para el desenlace tasa objetiva de respuesta (TRO), en el estudio BEACON (Tabernero y col., 2021) la combinación doble encorafenib–cetuximab frente al tratamiento estándar en pacientes con una línea previa mostró una TRO de 20% (IC 95%: 14–27), comparada con 2% (IC 95%: <1–6) en el grupo control. Presentando un aumento en la probabilidad de obtener una respuesta tumoral objetiva.²⁷ Esto implicaría que sobre 1.000 pacientes con CCRm BRAF V600E tratados, 195 alcanzan una tasa objetiva de respuesta, con baja certeza de la evidencia. Tabla 5.

5.2.4- Eventos adversos

Para la seguridad, el estudio BEACON (Tabernero y col., 2021) mostró que la incidencia de eventos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en 57% de los pacientes en la combinación doble encorafenib–cetuximab y 64% en el grupo control. El perfil de seguridad de la combinación doble fue similar respecto del tratamiento estándar.²⁷ De cada 1.000 pacientes con CCRm BRAF V600E tratados, 71 tendrían menos eventos adversos grado ≥ 3 , con baja certeza de la evidencia. Tabla 5.



5.2.5- Calidad de vida

El desenlace calidad de vida (CdV), en el estudio BEACON se evaluó mediante el Cuestionario Central de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) y la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer Colorrectal (FACT-C), del tratamiento con encorafenib + cetuximab. Se consideró que la CdV empeoraba cuando no había mejoría posterior por encima de un umbral de 10% del valor inicial durante el transcurso del estudio o fallecimiento por cualquier causa. En la escala de estado de salud global del EORTC, la mediana del tiempo hasta el deterioro fue de 6,2 meses en comparación con 2,8 meses en el grupo control (HR 0,61; IC 95%: 0,49–0,75). Resultados consistentes se observaron en la subescala FACT-C, con un tiempo hasta el deterioro de 6,5 meses para encorafenib–cetuximab frente a 2,4 meses en el grupo control (HR 0,54; IC 95%: 0,43–0,66). Los pacientes que recibieron encorafenib-cetuximab tuvieron un retraso clínicamente relevante en el deterioro de la calidad de vida frente al tratamiento estándar.²⁸

Los autores reportan que no evaluaron la calidad de vida en términos de las cargas financieras asociadas con el CCRm, ni otros factores que mitigan la calidad de vida, como el nivel socioeconómico, el acceso a la atención médica y la presencia o calidad de un sistema de apoyo.²⁸

En la tabla 4 se describen las características de los estudios seleccionados de los que se extrajeron datos para el perfil de evidencia.



Tabla 4: Resumen de estudios seleccionados.

Estudio	Criterios de inclusión - población	Intervención y comparador	Desenlaces	Observaciones
Tabernero y col. 2021 doi: 10.1200/JCO.20.02088. BEACON CRC	Estudio aleatorizado (proporción 1:1:1), abierto fase III, multicéntrico. Tres brazos. N= 665 Mutación BRAF V600E confirmada y progresión tras uno o más tratamientos previos, estratificados según el estado funcional ECOG (0/1).	ENCO/BINI/CETUX (n= 224); ENCO/CETUX (n= 220); grupo control (n= 221)(cetuximab combinado con irinotecán o combinado con FOLFIRI). Mediana de seguimiento supervivencia 12,8 meses.	EFICACIA (n= 441) para SG -ENCO/CETUX (n= 220): 9,3 meses (IC 95%: 8,0 a 11,3). -Control: 5,9 meses (IC 95%: 5,1 a 7,1). -HR 0,61 (IC 95%: 0,48 a 0,77). En SLP -ENCO/CETUX (n= 220): 4,3 meses (IC 95%: 4,1 a 5,4). -Control: 1,5 meses (IC 95% 1,5 a 1,9). -HR 0,44 (IC 95 %: 0,35 a 0,55). En TRO -ENCO/CETUX (n= 220): 20% (IC 95%: 14 a 27). -Control: 2% (IC 95%: < 1 a 6). SEGURIDAD Eventos adversos grado 3 ≥: 57% ENCO/CETUX y 64% en el grupo control.	Para este informe se toman sólo los desenlaces para el brazo de combinación doble encorafenib-cetuximab y el brazo control.
Kopetz y col 2022 doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100477	Análisis prospectivo sobre calidad de vida evaluada en el estudio BEACON.	Cuestionarios: EORTC QLQ-C30 y FACT-C. El criterio de valoración principal con el cuestionario EORTC fue: tiempo transcurrido hasta un deterioro definitivo del 10%.	EORTC -mediana del tiempo de deterioro: -ENCO/CETUX: 6,24 meses. -Control: 2,83 meses. -HR 0,61 (IC 95%: 0,49 - 0,75). FACT-C - mediana de tiempo hasta el deterioro. -ENCO/CETUX: 6,47 meses. -Control: 2,37 meses. -HR 0,54 (IC 95%: 0,43 - 0,66).	Datos limitados a los primeros ciclos de tratamiento debido al menor número de pacientes evaluables.

ENCO: encorafenib; CETUX: cetuximab; FOLFIRI: leucovorina, fluorouracilo, irinotecán; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión; TRO: tasa objetiva de respuesta.

El efecto en la salud se considera **menor**.

En el Anexo I se detalla el perfil de evidencia.



Tabla 5: Resumen de hallazgos de encorafenib-cetuximab en pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico, con mutación BRAF V600E y que no responden a la primera línea de tratamiento.

Resumen de los hallazgos para encorafenib + cetuximab versus cetuximab + irinotecán o cetuximab + FOLFIRI en cáncer de colon metastásico con mutación BRAF V600E

Desenlaces y seguimiento	Pacientes (estudios), N	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos (95% CI)			Certeza	Qué pasa
			Cetuximab+Irinotecán o Cetuximab+Foliri	Encorafenib-Cetuximab	Diferencia		
Sobrevida global seguimiento: mediana 12.8 meses	441 1 ECA (experimento controlado aleatorizado)	HR = 0.61 (0.48 a 0.77) [muerte]	6 meses			⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Encorafenib- Cetuximab es probable que resulte en un incremento en supervivencia global.
			500 por 1.000	655 por 1.000 (717 a 586)	155 más por 1.000 (de 86 más a 217 más)		
			9 meses				
			350 por 1.000	527 por 1.000 (604 a 446)	177 más por 1.000 (de 96 más a 254 más)		
			12 meses				
			250 por 1.000	429 por 1.000 (514 a 344)	179 más por 1.000 (de 94 más a 264 más)		
Sobrevida libre de progresión seguimiento: mediana 12.8 meses	441 1 ECA (experimento controlado aleatorizado)	HR = 0.44 (0.35 a 0.55) [progresión]	1,5 meses			⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Encorafenib- Cetuximab es probable que resulte en un leve incremento en supervivencia libre de progresión.
			450 por 1.000	704 por 1.000 (756 a 645)	254 más por 1.000 (de 195 más a 306 más)		
			3 meses				
			300 por 1.000	589 por 1.000 (656 a 516)	289 más por 1.000 (de 216 más a 356 más)		
			4,5 meses				
			250 por 1.000	543 por 1.000 (616 a 467)	293 más por 1.000 (de 217 más a 366 más)		
Tasa de respuesta objetiva con una línea de tratamiento previa	441 1 ECA (experimento controlado aleatorizado)	RR = 10.80 (3.94 a 29.57)	18 por 1.000	195 por 1.000 (535 a 71)	177 más por 1.000 (de 53 más a 517 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Encorafenib- Cetuximab podría dar como resultado un incremento en tasa de respuesta objetiva con una línea de tratamiento previa.
Evento adverso grado 3 o mayor seguimiento: mediana 21 semanas	409 1 ECA (experimento controlado aleatorizado)	RR = 0.890 (0.760 a 1.044)	642 por 1.000	572 por 1.000 (671 a 488)	71 menos por 1.000 (de 154 menos a 28 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que Encorafenib- Cetuximab podría dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia en evento adverso grado 3 o mayor. La toxicidad es comparable.

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo.

a. El comparador utilizado en el estudio difiere del empleado en la práctica habitual del ámbito sanitario de la Provincia de Mendoza.

b. Amplio intervalo de confianza.



5.3- Informes de ETS

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) del Reino Unido recomienda encorafenib en combinación con cetuximab como opción terapéutica para adultos con CCRm con mutación BRAF V600E que hayan recibido tratamiento sistémico previo, siempre que se respete el acuerdo comercial confidencial establecido para ambos medicamentos. Según NICE, la combinación constituye la primera terapia dirigida específica para este subgrupo, caracterizado por mal pronóstico y ausencia de alternativas efectivas tras el fracaso de la primera línea.²⁹

La Evaluación de Tecnología Sanitaria (HTA) alemana, basada en los análisis del estudio BEACON CRC, concluyó que la combinación de encorafenib más cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E previamente tratados presenta un balance riesgo–beneficio favorable. En este contexto, el organismo evaluador otorgó un “indicio de beneficio adicional considerable” frente a las terapias comparadoras, fundamentado principalmente en la mejora de la supervivencia global y en un perfil de seguridad aceptable.³⁰

5.4- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

La guía NCCN (Red Nacional Integral del Cáncer) para cáncer de colon (versión 2024) incluye la combinación encorafenib + cetuximab como una opción terapéutica recomendada (categoría 2A) para pacientes con CCRm portadores de la mutación BRAF V600E, tras la progresión a terapias previas. El panel reconoce que los tumores con mutación BRAF V600E presentan un pronóstico especialmente desfavorable, con menor respuesta a quimioterapia estándar. Por ello, recomienda su uso combinado con un anticuerpo anti-EGFR, siendo encorafenib + cetuximab el régimen validado clínicamente para este subgrupo.³¹

La guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicada en 2023 incorpora la combinación encorafenib + cetuximab como una opción terapéutica dirigida recomendada para pacientes con CCRm portadores de la mutación BRAF V600E, en el contexto de tratamiento de segunda línea o posteriores. Esta combinación se encuentra listada entre las alternativas específicas dirigidas a tumores con mutaciones BRAF V600E en estadio metastásico, dentro del apartado de terapias moleculares personalizadas.³²

La Sociedad Americana de Oncología clínica (ASCO) recomienda ofrecer encorafenib en combinación con cetuximab a pacientes con CCRm portador de la mutación BRAF V600E que hayan progresado tras al menos una línea previa de tratamiento. Esta recomendación se fundamenta en evidencia clínica moderada y la fuerza de la recomendación es fuerte.³³

Según la Guía Argentina de Tumores del Tracto Digestivo Inferior (2023), en pacientes con CCRm con mutación BRAF V600E se recomienda el tratamiento con encorafenib en combinación con cetuximab. Esta combinación puede utilizarse junto a FOLFOX en primera



línea o bien como la mejor opción en segunda o tercera línea para aquellos que no hayan recibido inhibidores previamente. La recomendación es fuerte a favor, con nivel de evidencia IA, objetiva.³⁴

El Comité de Revisión de Expertos de la Agencia de Medicamentos de Canadá recomienda que encorafenib, en combinación con cetuximab, sea reembolsado para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm con mutación BRAF V600E que hayan recibido terapia sistémica previa, bajo criterios clínicos y sólo si se cumplen condiciones específicas de elegibilidad. terapia.³⁵

La Haute Autorité de Santé (HAS) de Francia, en el año 2020, emitió un Opinión sobre medicamentos relativa a encorafenib en combinación con cetuximab para el tratamiento de adultos con CCRm portadores de la mutación BRAF V600E que han recibido tratamiento sistémico previo. En dicho documento, la HAS otorgó un dictamen favorable al reembolso de esta combinación, considerándola un tratamiento de segunda línea y posteriores para esta población específica de pacientes.³⁶

De acuerdo con el Plan de Beneficios Farmacéuticos (PBS) de Australia, encorafenib se encuentra financiado para el tratamiento del CCRm en pacientes con mutación BRAF V600E positiva. Su cobertura está condicionada a su uso en combinación con cetuximab, en pacientes que no hayan recibido previamente cetuximab para esta indicación o que no hayan presentado progresión durante dicho tratamiento. Asimismo, se requiere que la enfermedad haya progresado tras al menos una línea previa de terapia sistémica, que el paciente no haya recibido previamente encorafenib financiado por el PBS para esta afección y que presente un estado funcional OMS ≤ 2 .³⁷

La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías-Brasil (CONITEC) evaluó encorafenib, en combinación con cetuximab, en el marco del documento Monitoreando el Horizonte Tecnológico (2022) para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm). En dicho documento, la tecnología es identificada como una terapia dirigida emergente para pacientes con CCRm portadores de la mutación BRAF V600E, particularmente en aquellos que han progresado a tratamientos previos.³⁸

En la Argentina, el abordaje del cáncer se encuentra respaldado por un marco legal de alcance nacional. La Ley N.º 15.766 declara de interés nacional, con carácter permanente, la lucha contra el cáncer, estableciendo la responsabilidad del Estado en la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de esta enfermedad, con participación de los distintos niveles jurisdiccionales. Complementariamente, la Ley N.º 23.611 refuerza este marco al declarar de interés nacional, en el ámbito de la política sanitaria, la lucha contra el cáncer y otras enfermedades neoplásicas malignas, consolidando el compromiso del sistema de salud con la atención integral de las personas afectadas. En conjunto, ambas normas constituyen el sustento legal para la provisión de prestaciones oncológicas dentro del sistema público de salud.^{39,40}



En la Provincia de Mendoza, las acciones de prevención y detección temprana del cáncer se enmarcan en la Ley Provincial N.º 9.055, que crea la Unidad de Prevención del Cáncer Hereditario en el ámbito del Ministerio de Salud. Esta norma establece un marco para el desarrollo de estrategias de vigilancia epidemiológica, identificación de personas con mayor riesgo oncológico y promoción del diagnóstico oportuno, articuladas con el Programa Oncológico Provincial. En este contexto, la provincia impulsa acciones de concientización y tamizaje poblacional, particularmente relevantes para el cáncer colorrectal, orientadas a la detección precoz de la enfermedad y a la reducción de la mortalidad asociada, mediante intervenciones dentro del sistema público de salud.⁴¹

En la tabla 6 se muestran las políticas de cobertura

Tabla 6: Políticas de cobertura sobre encorafenib-cetuximab en el tratamiento de CCRm con mutación BRAF V600E.

País/ Institución	Año	Tecnología/Indicación	Alcance
Argentina Ley N.º 15.766 y 23611	1960 y 1988	Tratamiento oncológico general.	Nacional.
Brasil- CONITEC	2022	Encorafenib - Cetuximab.	Monitoreo de horizonte tecnológico. Identifica la tecnología como emergente.
Australia - Plan de Beneficios Farmacéuticos	2025	Encorafenib - Cetuximab.	Financiado para el tratamiento del CCRm en pacientes con mutación BRAF V600E. Se aplican acuerdo de precios especiales.
Francia - Comité de Transparencia - HAS	2020	Encorafenib - Cetuximab.	Dictamen favorable de reembolso como tratamiento de segunda línea o posteriores.
Canadá - CADTH	2021	Encorafenib - Cetuximab.	Reembolso en pacientes que hayan recibido terapia sistémica previa.
Alemania	2022	Encorafenib - Cetuximab.	Financiado debido al indicio de beneficio adicional considerable
Reino Unido - NICE	2021	Encorafenib - Cetuximab.	Reembolso en pacientes que hayan recibido terapia sistémica previa. Con acuerdo comercial para ambos medicamentos.

5.5- Impacto sobre el gasto público

5.5.1- Estimación de la población objeto

Para estimar la población objeto se tuvo en cuenta la incidencia y mortalidad de la enfermedad por CCRm. Estas variables se publican de forma segregada por sexo, por lo que se realizó la sumatoria para el cálculo de la población total estimada.



Los datos de incidencia se obtuvieron del Quinquenio 2013-2017 para la provincia de Mendoza, reconocido formalmente por organismos internacionales como la IARC (Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer).⁶

Los datos de mortalidad se extrajeron de la información elaborada por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer (SIVER-Ca) en base a los registros de mortalidad de la DEIS del Ministerio de Salud de la Nación y del Instituto Nacional del Cáncer (INC) para Argentina en 2024. Los datos se estimaron sobre los datos poblacionales proyectados por el INDEC para Mendoza.^{5,42}

Para la población resultante se estimaron aquellos que estuvieran en un estadio clínico avanzado (grado IV) que desarrollan metástasis tomando en cuenta lo publicado por el último registro nacional RITA, y sobre ellos se seleccionó a los que tuvieran la mutación BRAF V600E en base al estudio de Angerilli y col. Finalmente, se determinó la población con cobertura estatal según las estimaciones de la Encuesta de Condiciones de Vida (ECV) de la DEIE para Mendoza.^{7,10,43}

En la tabla 7 se muestra la población estimada.



Tabla 7: Estimación de la población objeto de pacientes adultos con CCRm con mutación BRAF V600E candidatos a recibir tratamiento con encorafenib-cetuximab en la provincia de Mendoza.

Variable	Valor	2026	2027	2028	Fuente
Población de Mendoza	-	2.051.912	2.056.323	2.060.449	INDEC 2022
Población mayor de 18 años	-	1.467.122	1.485.932	1.505.513	INDEC 2022
Incidencia de CCR en hombres	21,1/100.000 habitantes	150	152	154	Quinquenio 2013-2017
Incidencia de CCR en mujeres	13,9/100.000 habitantes	105	106	108	Quinquenio 2013-2017
Mortalidad de CCR en hombres	10,9-13,7/100.000 habitantes	-	89	90	Instituto Nacional del Cáncer 2024
Mortalidad de CCR en mujeres	8,4-9,9/100.000 habitantes	-	70	71	Instituto Nacional del Cáncer 2024
Población estimada con CCR	-	255	355	360	-
Población con CCRm	27,7%	71	98	100	RITA 2012-2020
CCRm con mutación BRAF V600E	8%-15%*	8	11	11	Angerilli y col. 2022
Con cobertura estatal	43,3%	4	5	5	DEIE-ECV 2024

*Se consideró el promedio del rango de la mutación, en el análisis de sensibilidad se evalúan escenarios adicionales utilizando los valores máximos y mínimos.

Para estimar las cuotas de mercado, no se hallaron datos para Argentina sobre las cuotas de mercado de los medicamentos evaluados. Sin embargo, se siguieron las recomendaciones del Instituto de Revisión Clínica y Económica de los Estados Unidos (ICER, sus siglas del inglés Institute For Clinical and Economic Review) distribuyendo la difusión de la tecnología de manera simétrica a lo largo de los períodos, hasta alcanzar una utilización del 100% en el último período analizado.⁴⁴ Se estimó que el 35% de los pacientes recibirían encorafenib-cetuximab en los primeros dos años, y el 30% restante en el tercer año. Tabla 8.



Tabla 8: Cuota de mercado y población objeto estimada de pacientes adultos con CCRm con mutación BRAF V600E candidatos a recibir tratamiento con encorafenib-cetuximab en la provincia de Mendoza.

Población	2026	2027	2028
Población objeto	4	5	5
Cuota de mercado	35%	70%	100%
Personas tratadas con la tecnología	1	3	5

5.5.2- Estimación del costo de tratamiento anual

Para estimar el costo del tratamiento, se consideraron los costos de diagnóstico, adquisición, administración y seguimiento para la intervención con encorafenib-cetuximab.

Se estimó el costo del diagnóstico de determinación del gen BRAF V600E a partir de la consulta de expertos, práctica actual.

Para el análisis del costo de encorafenib y cetuximab, al igual que los fármacos del tratamiento comparador, se tomaron las dosis referidas por los expertos, coincidentes con la bibliografía. En cuanto a la administración de uno de los fármacos (fluorouracilo) se necesitó incorporar el costo de una bomba elastomérica de infusión descartable por paciente con durabilidad de 48 horas. Los precios se obtuvieron del Programa Oncológico de Mendoza, expresados como el precio de adquisición a droguería.

Se debe tener en cuenta que antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico y un corticosteroide al menos una hora antes de la administración de cetuximab, junto con un antiemético como ondansetrón. Esta premedicación no se contempló en los cálculos del análisis por presentarse tanto en la rama intervención como en el comparador para el tratamiento oncológico. Tampoco se tuvo en cuenta el costo de una colonoscopia para diagnóstico y una tomografía computarizada de para seguimiento del paciente, según los datos relevados de consulta pública.

En la tabla 9 se muestran los requerimientos de los medicamentos y sus costos mensuales^{3*}.

^{3*} Los costos fueron tomados por mg requerido sin tener en cuenta el desperdicio del envase.



Tabla 9: Requerimientos de medicamentos y costos mensuales.

Medicamento	Requerimiento (mg)	Unidades**	Costo mensual (\$ ARG)
Encorafenib	300	mg/día	\$ 11.589.131,43
Cetuximab	500	mg/m ² cada 2 semanas	\$ 19.571.880,13
Fluorouracilo*	400	mg/m ² cada 2 semanas	\$ 41.059,13
Fluorouracilo	2.400	mg/m ² cada 2 semanas	\$ 246.354,80
Leucovorina	400	mg/m ² cada 2 semanas	\$ 699.115,42
Irinotecán	180	mg/m ² cada 2 semanas	\$ 1.577.043,01
Bevacizumab	5	mg/kilo cada 2 semanas	\$ 4.317.478,82

*Bolo único, el resto administrado por infusión continua.

**Se consideró un paciente tipo (m²= 1,73 equivalente a 70 kilogramos).

En la tabla 10 se muestran los requerimientos de los procedimientos, insumos y sus costos unitarios.

Tabla 10: Requerimientos de procedimientos, insumos y costos unitarios.

Procedimientos	Cantidades anuales	Costo unitario (\$ ARG)	Fuente
Diagnóstico mutación BRAF V600E	1	\$ 950.000	Expertos
Día internación	24	\$ 299.000	Nomenclador provincial
Bomba elastomérica descartable	24	142.000	Programa oncológico

La estimación de los costos anuales se muestra en la tabla 11.



Tabla 11: Estimación de los costos totales anuales de incorporar encorafenib-cetuximab para pacientes con CCRm con mutación BRAF V600E expresado en pesos argentinos.

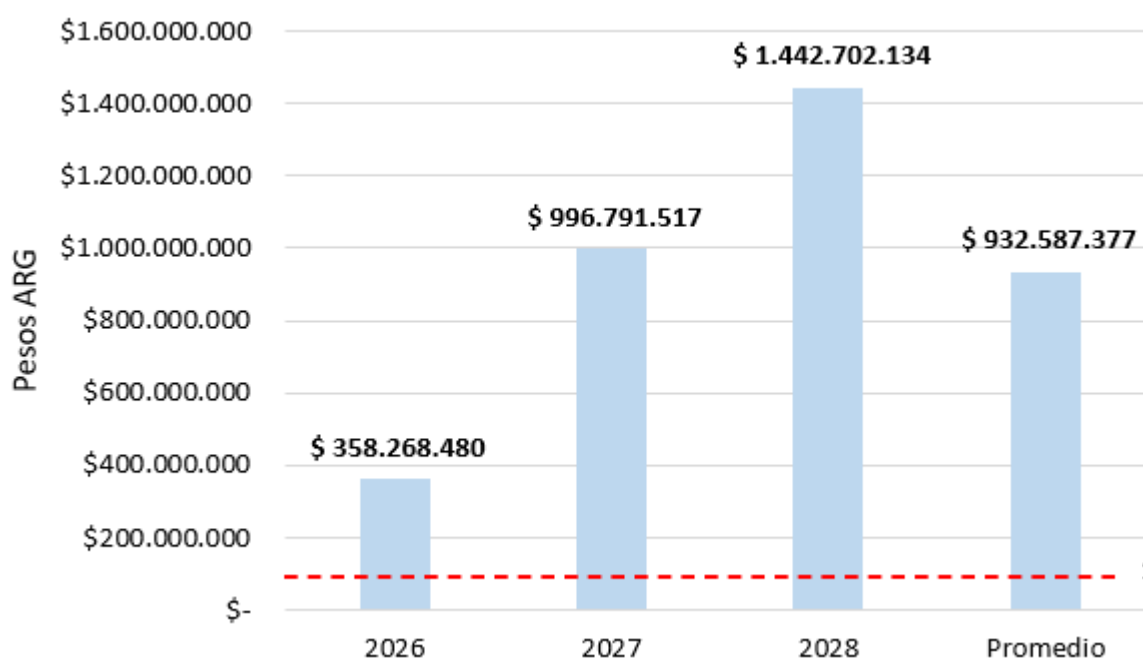
Costos	2026 (N= 4)*	2027 (N= 5)*	2028 (N= 5)*
Costo sin la tecnología	\$ 327.876.658	\$ 456.116.976	\$ 462.111.331
Costo con la tecnología	\$ 686.145.138	\$ 1.452.908.493	\$ 1.904.813.465
Impacto presupuestario neto	\$ 358.268.480	\$ 996.791.517	\$ 1.442.702.134

*La población tratada con la tecnología es la que corresponde a la tabla 8 (n= 1; n= 3; n= 5 para 2025, 2026 y 2027 respectivamente).

5.5.3- Estimación del impacto presupuestario

En la figura 2 se observa el impacto presupuestario neto anual en pesos argentinos para la incorporación de las tecnologías.

Figura 2: Estimación del impacto presupuestario anual de incorporar encorafenib-cetuximab para pacientes con CCRm con mutación BRAF V600E expresado en pesos argentinos.



1: Umbral central Mendoza (\$ ARG 101.300.733).

Según los datos considerados, el subsector estatal debería afrontar un gasto incremental de \$ ARG 358.268.480 por adoptar encorafenib-cetuximab y tratar a los pacientes en el primer año. Este valor resultaría, según el umbral presupuestario central estimado para Mendoza de \$ ARG 101.300.733 para el subsector estatal, de **alto** impacto en el gasto público.



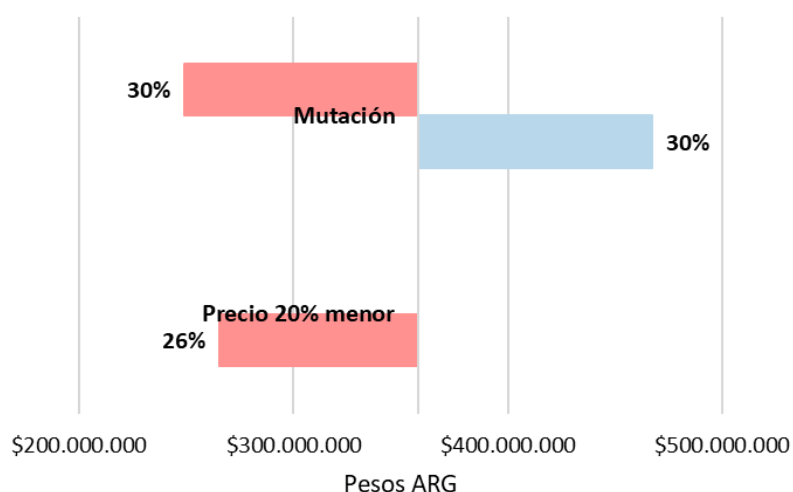
Consideraciones de costo-oportunidad

En Mendoza, financiar el tratamiento de los pacientes con CCRm con la mutación BRAF V600E tratados con encorafenib-cetuximab equivaldría a realizar 612 colonoscopias en el primer año según el Nomenclador Provincial vigente.⁴⁵

Análisis de sensibilidad

Para evaluar cómo cambia el resultado del Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) ante posibles modificaciones en los parámetros utilizados, se desarrolló un análisis de sensibilidad determinístico tomando en cuenta la modificación de los siguientes parámetros: valores mínimos y máximos de la mutación del gen BRAF V600E (8%-15%); y disminución del precio de adquisición de encorafenib y cetuximab (-20%). En la figura 3 se muestran los resultados de la estimación obtenida.

Figura 3: Análisis de sensibilidad del AIP con respecto a las distintas variables.



El modelo demuestra una mayor sensibilidad del AIP atribuible al aumento/disminución de la mutación, por el cual éste resulta un 30% mayor/menor. Si se propusiera una reducción del 20% del precio de cada tecnología considerada, el AIP resultaría todavía por encima del umbral de alto impacto. Por otro lado, para que cada tecnología resulte asequible se debería proponer una reducción del 56% aproximadamente de cada precio considerado. En todos los escenarios planteados superan el umbral de alto impacto presupuestario, resultando en un modelo robusto a todos sus parámetros.

Otras evaluaciones económicas halladas

Se seleccionaron 4 evaluaciones económicas correspondientes al análisis de la terapia con encorafenib-cetuximab para el tratamiento en segunda línea del CCRm con mutación BRAF V600E (EE= 4).



La evaluación económica y el impacto presupuestario realizado por la Agencia de Medicamentos de Canadá (CADTH) destaca lo siguiente:

El análisis de costo-efectividad calculado por CAD calculó un cociente incremental de costo-efectividad (RCEI) de aproximadamente \$ 198.779 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) para encorafenib + cetuximab comparado con el régimen FOLFOX. A este nivel de RCEI, el tratamiento no se consideró costo-efectivo frente a un umbral estándar de voluntad a pagar de \$ 50.000/AVAC.

- El informe señaló que incluso una reducción del 100% en el precio de encorafenib no logra alcanzar un umbral de costo-efectividad aceptable, debido al alto costo asociado principalmente con el cetuximab.
- El impacto presupuestario incremental estimado de la incorporación de esta combinación terapéutica fue significativo, con un estimado de \$ 113,7 millones en 3 años. Este valor pudo haber sido mayor si se hubieran considerado costes adicionales asociados (administración, efectos adversos, tratamientos posteriores, pruebas de mutación BRAF, etc.).³⁵

El estudio de Li y col. que analizó la costo-efectividad del tratamiento con encorafenib-cetuximab (EC) en EE.UU. en base a los resultados del ensayo de BEACON, determinó que los AVAC ganados fueron 0,54 frente al 0,40 del tratamiento con cetuximab-irinotecán o FOLFIRI (CI/CF). El RCEI de EC fue de \$ 435.449,88/AVAC en comparación a CI/CF. Este valor resultó superior al umbral de disposición a pagar de \$ 150.000/AVAC, por lo que no fue considerado un tratamiento costo-efectivo. Además, los análisis de sensibilidad probabilísticos mostraron que la probabilidad de que EC fuera costo-efectivo fue del 0%.⁴⁶

El estudio de Patel y col., en base a los resultados del estudio de BEACON, mencionó que la terapia combinada de encorafenib-cetuximab se asoció a una ganancia de 0,15 AVAC frente a la quimioterapia estándar (cetuximab más irinotecán o cetuximab más ácido fólico, fluorouracilo e irinotecán) y obtuvo un RCEI de \$ 523.374 por AVAC ganado. El estudio concluyó que se requieren reducciones concomitantes en el precio de encorafenib y cetuximab para lograr la costo-efectividad en un umbral de disposición a pagar de \$ 150.000 por AVAC ganado, por lo que no sería probable que fuera costo-efectiva con los precios actuales.⁴⁷

El estudio francés de Trouiller y col., también desarrollado a partir del trabajo de BEACON, planteó un análisis de costo-efectividad desde la perspectiva del sistema de salud francés. Se comparó la intervención de encorafenib-cetuximab con 3 comparadores: cetuximab con FOLFIRI o irinotecán, FOLFIRI solo y bevacizumab con FOLFIRI. Como resultados se obtuvieron € 69.823/AVAC frente al primero, € 70.421/AVAC frente al segundo y € 72.336/AVAC frente al tercero respectivamente. Esta intervención para Francia se consideró



costo-efectiva en comparación con los tres comparadores, según su umbral de disposición a pagar de € 90.000/AVAC.⁴⁸

En resumen, la mayoría de los estudios de costo-efectividad determinaron que el tratamiento de la combinación encorafenib-cetuximab resultó ser no costo-efectiva para la condición evaluada.

5.6- Impacto en la equidad

El CCRm con mutación BRAF V600E se caracteriza por una mayor agresividad tumoral y una menor respuesta a las terapias estándar, lo que condiciona la evolución de la enfermedad y un pronóstico más desfavorable, con una mediana de supervivencia estimada de aproximadamente 11 meses desde el diagnóstico.

Varios determinantes sociales de la salud influyen en el riesgo de padecer cáncer y los resultados de su tratamiento, entre ellos la educación que afecta la alfabetización en salud y puede asociarse a consultas tardías o menor uso de servicios de salud preventivos, las condiciones socioeconómicas de ingresos bajos, acceso limitado a alimentos saludables y de vecindario como por ejemplo vivir en zonas alejadas a los centros asistenciales. Podrían también existir aspectos socioculturales como creencias y prácticas relacionadas con la salud y enfermedad, que podrían influir en el acceso al diagnóstico temprano y tratamiento del cáncer y requerir que los profesionales se comuniquen de manera más efectiva y/o culturalmente apropiada con diversas poblaciones de pacientes.^{49,50}

El acceso a encorafenib-cetuximab requiere la confirmación previa de la mutación BRAF V600E. En Mendoza, en el sector público estatal no existe cobertura explícita del testeo molecular del gen BRAF V600E para CCRm. Esta situación tendría implicancias directas sobre la equidad, si los pacientes no son atendidos en centros que acceden a este testeo pueden enfrentar demoras prolongadas, costos prohibitivos o la imposibilidad de acceder al diagnóstico. En la tabla 12 se muestra la valoración de equidad realizada según el marco propuesto por GRADE sobre la incorporación de encorafenib-cetuximab.⁵¹



Tabla 12: Marco de valor de equidad (GRADE) sobre la incorporación de encorafenib en combinación con cetuximab en pacientes adultos con CCRm con mutación BRAF V600E.

CRITERIO – PREGUNTA	SITUACIÓN LOCAL
¿Hay impacto en los grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?	<p>Si, algunos determinantes socioambientales pueden condicionar los diagnósticos a etapas tardías y los pacientes enfrentan peor pronóstico.</p> <p>Los pacientes con cáncer de colon metastásico sin acceso a las pruebas moleculares para detectar la mutación BRAF V600E, en el caso que la tengan, podrían estar en desventaja al retrasar o impedir que reciban el tratamiento apropiado.</p>
¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?	<p>Sí, en caso de enfermedad muy avanzada, a creencias y prácticas culturales relacionadas con la salud y enfermedad</p> <p>Probablemente negativo.</p>
¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?	<p>Sí, podría responder a un estado de salud general deteriorado del paciente, su estado funcional, a las características específicas del tumor, la presencia de comorbilidades.</p> <p>Probablemente negativo.</p>
¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?	<p>Sí, se debe asegurar el acceso a pruebas de detección y de diagnóstico tempranas, abordando determinantes sociales de la salud.</p> <p>El alto precio de la tecnología podría aumentar la desigualdad si no se obtiene una reducción del precio de comercialización.</p> <p>Es muy importante informar al paciente sobre su enfermedad, su pronóstico, el tratamiento, su eficacia, calidad de vida y efectos secundarios. La toma de decisiones sea compartida con el paciente.</p>

De la valoración realizada sobre la equidad, se estima que el impacto de la incorporación de la tecnología resultaría **probablemente negativo** en el escenario actual.



5.7- Impacto en la salud pública

El cáncer en general y el CCR en particular representan un problema de salud pública relevante. En el caso del CCR, la proyección mundial es de hasta 3,2 millones de casos nuevos para el año 2040.⁵²

El Objetivo de Desarrollo Sostenible ODS N°3 es garantizar una vida sana y promover el bienestar en todas las edades es esencial para el desarrollo sostenible.⁵³

El cáncer es una condición priorizada en las políticas públicas de la provincia de Mendoza. (Plan Provincial de Salud 2024-30).⁵⁴ En Mendoza se cuenta con el Programa Provincial de Detección Precoz de Cáncer de Colon y Recto que cubre la prevención, detección temprana y tratamiento para toda la población, con el objetivo de disminuir la incidencia y mortalidad de la enfermedad. Este programa acompaña activamente a pacientes de alto riesgo con la estrategia de navegación programática.⁵⁵

Considerando que cáncer de colon metastásico con mutación BRAF V600E positiva es de mal pronóstico; una condición donde existe diseminación sistémica de células malignas hacia órganos distantes (hígado, los pulmones y el peritoneo). En términos de pronóstico, la severidad es crítica: los pacientes deben recibir inclusive cuidados paliativos junto al tratamiento de sostén. En ese sentido y desde una perspectiva de salud pública, debe asegurarse en el continuo asistencial desde la prevención primaria, secundaria: acceso a un diagnóstico precoz del CCR. El tratamiento con encorafenib-cetuximab se ubica en etapas avanzadas de la condición por lo que su impacto en la salud pública se consideraría **probablemente negativo**.

5.8- Aspectos de implementación

La eventual incorporación de encorafenib-cetuximab para el tratamiento del CCRm con mutación BRAF V600E implica considerar diversos aspectos:

- La identificación previa de la mutación BRAF V600E por biología molecular constituye un requisito indispensable para la indicación del tratamiento.
- Cumplimiento de criterios clínicos estrictos (confirmación molecular, CCRm que no responda a la primera línea de tratamiento, estado funcional ECOG 0/1). Consideración de los valores y preferencias de los pacientes.
- Promover el registro de pacientes tratados para monitoreo de resultados en vida real, en desenlace sobrevida global principalmente.
- Desde la perspectiva del financiador público provincial, se debe considerar la afectación de recursos dado el alto precio del medicamento.



- Esto implica la necesidad de establecer instancias de auditoría clínica previa autorización y durante el tratamiento en vistas a la discreción de los resultados clínicos obtenidos.
- **6- Contribuciones de consulta pública**

Con el objeto de ampliar el análisis e incorporar retroalimentación de los involucrados en todo el proceso de evaluación de la tecnología, se publicó el documento preliminar desde el 30 de enero de 2026 al 23 de febrero de 2026. Se recibió una respuesta, de un profesional de salud experto en el tema, que se refleja a continuación:

- **Introducción:** “referida a la costo-efectividad de encorafenib–cetuximab en este subgrupo de mal pronóstico, señala que las discrepancias entre países son esperables, en función de diferencias en precios netos asociados a acuerdos confidenciales, distintos umbrales de disposición a pagar, perspectiva del financiador, variabilidad en los comparadores y en las secuencias terapéuticas consideradas. “valor clínico alto + valor económico dependiente del precio”, sosteniendo que el beneficio no sería dudoso, sino que el interrogante radicaría en la capacidad del sistema para financiarlo”.
- **Efectos en la salud (eficacia y seguridad):** “para segunda línea o posteriores, la evidencia clínica “dura” se sustenta principalmente en el estudio BEACON CRC, señalando los siguientes resultados: Sobrevida global (SG): mediana 9,3 vs 5,9 meses; HR 0,61 (reducción relativa del riesgo de muerte 39%). Sobrevida libre de progresión (SLP): mediana 4,3 vs 1,5 meses; HR 0,44. Tasa de respuesta objetiva (TRO): 20% vs 2%. Eventos adversos grado ≥ 3 : 57% vs 64%, con toxicidad comparable. Calidad de vida: demora en el deterioro (EORTC 6,2 vs 2,8 meses; FACT-C 6,5 vs 2,4)”.
- **Impacto sobre el gasto público:** “Puntos que no encarecería este tratamiento puntual: La colonoscopia no encarece porque se le realiza a "todos" los pacientes con cáncer de colon, no solo a BRAF mutado”.
“El testeo no lo paga ningún paciente, obra social ni programa oncológico. Lo cubre 100% la industria. La bomba elastomérica también es cubierta por la industria, ningún paciente/obra social ni programa lo pagan”.
“La premedicación la reciben todos los pacientes en quimioterapia. Y la tomografía cada 3 meses se solicita a todos los pacientes en tratamiento”.
“Por lo que esos puntos son para cualquier paciente oncológico, no para este esquema puntual, entonces puede algunos tomarse como costo, pero costo promedio, no costo extra”.
- **Impacto en la equidad y salud pública:** “No existe inequidad en ningún caso. Ya que la colonoscopia, tomografías, biopsias, inmunohistoquímicas y mutaciones los pacientes de hospital público si tienen acceso. Las mutaciones NRAS/KRAS/BRAF se



hacen a través de testeos que cubren la industria, y las bombas elastoméricas en caso de tener indicación son dispensadas por el laboratorio”.

- **Conclusiones:** “Creo que si es efectivo en base a estudios de fase 3, y sociedades científicas internacionales, las cuales han hecho evaluaciones de costos (que no son extrapolables por acuerdos internos y diferencias de precios). El tratamiento si es efectivo”.

“No hay inequidad. El mismo tratamiento se ofrece en obras sociales y hospitales públicos (si hay acceso a los testeos gratuitos a través de la industria)”.

“Si hay un problema de acceso (costo), que es un punto importante a negociar con la industria”.

- **Comentario adicional:** Impacto en la salud pública

“El tratamiento con encorafenib-cetuximab se ubica en etapas avanzadas de la condición por lo que su impacto en la salud pública se consideraría probablemente negativo. Ese punto es controvertido ya que todos los pacientes con cáncer estadio IV la enfermedad es avanzada. Y en otros modelos tumorales hay muchas líneas de tratamiento, por lo cual uno podría extrapolar que solo se cubrirán tratamientos en primera línea porque en segunda línea la enfermedad es avanzada. Conuerdo que políticas públicas de acceso y prevención es el camino hacia el cambio. Pero éticamente no se puede dejar un paciente sin tratamiento en segunda línea porque no accedió en tiempo y forma a la prevención”.

Respuesta: En este informe se tomaron los resultados del estudio BEACON, como menciona la especialista. Los resultados clínicos podrían ser relevantes para el paciente pero, al analizar estos resultados bajo la certeza de la evidencia (GRADE), encontramos un beneficio moderado en desenlaces críticos (SG y SLP) y baja certeza en la evidencia para otros desenlaces. La costo-efectividad no fue calculada en este informe, pero podría inferirse que la tecnología no es costo efectiva, dado el alto impacto presupuestario estimado y los beneficios menores para la salud analizados. Por otro lado, organismos como el National Institute for Health and Care Excellence recomiendan la tecnología bajo acuerdos comerciales específicos, cuyos valores finales son confidenciales.

Se toma en cuenta lo referido a prácticas diagnósticas y de seguimiento, como colonoscopia y tomografías, al considerarse prácticas habituales en el manejo del paciente oncológico, no deben influir en el costo de incorporación de la tecnología. Se realizó un nuevo cálculo de impacto presupuestario para este informe, sin embargo, la tecnología sigue presentando un alto impacto presupuestario. Con respecto a la provisión del testeo diagnóstico de biología molecular y bomba elastomérica, la estimación del impacto presupuestario debe contemplar los costos que corresponderían estructuralmente al sistema de salud en un escenario de cobertura habitual y sostenida en el tiempo, independientemente de acuerdos transitorios de provisión por parte de la industria.



Desde la perspectiva del presente informe, el análisis de impacto en salud pública se realizó en términos poblacionales y de asignación de recursos locales, considerando la magnitud del beneficio incremental, la población objetivo y el impacto presupuestario estimado. Este abordaje no implica un juicio sobre la pertinencia clínica individual del tratamiento, sino una valoración desde el nivel de priorización sanitaria.

7- Comité consultivo de la AETS

En reunión plenaria del día 11 de febrero de 2026, los miembros del Comité Consultivo (CC) de AETS (Res. AGPET 12/25), a partir del marco de valor adoptado por la Agencia Provincial ([acceso](#)), valoraron según la evidencia de las secciones anteriores y su propia perspectiva las categorías definidas para los dominios de dicho marco de valor (Anexo II).

Los resultados obtenidos de la valoración para encorafenib-cetuximab en cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E, se describen a continuación:

- Efectos para la salud: El 81,8% de los miembros del CC valoraron que la tecnología propuesta tiene un efecto para la salud *menor* y el 18,2% *considerable* respecto a su comparador.
- Impacto en el gasto: El 100% de los miembros valoraron que la tecnología propuesta tiene un *alto* impacto en el gasto con respecto a su comparador.
- Impacto en la equidad: El 72,7% de los miembros valoraron que la tecnología propuesta tiene un impacto probablemente *negativo* y el 27,3% *negativo*, en la equidad respecto de su comparador.
- Impacto en salud pública: El 63,6% de los miembros valoraron que la tecnología propuesta tiene un impacto *probablemente negativo*, el 27,3% *negativo* y el 9,1% *sin impacto* en salud pública respecto de su comparador.

Los comentarios adicionales manifestados son los siguientes: “Probablemente considerar redirigir la inversión en prevención y diagnóstico precoz/temprano para que menos pacientes lleguen a la consulta con un estadio metastásico”.

8- Conclusión

En pacientes con CCRm con mutación BRAF V600E positiva y clase funcional ECOG 0/1, que han recibido primera línea de tratamiento y son refractarios, se considera que:

Encorafenib-Cetuximab en segunda línea de tratamiento es probable que incremente el desenlace crítico sobrevida global, con moderada certeza de la evidencia. La magnitud del efecto absoluto se estima en una sobrevida global de 12 meses, en 1-2 pacientes de cada 10 candidatos.



Encorafenib-Cetuximab en segunda línea de tratamiento es probable que incremente el desenlace crítico sobrevida libre de progresión, con moderada certeza de la evidencia. La magnitud del efecto absoluto se estima en una sobrevida libre de progresión de 4,5 meses en 2 de cada 10 pacientes candidatos.

Encorafenib-Cetuximab podría dar como resultado un incremento en la tasa de respuesta objetiva con baja certeza de la evidencia.

La toxicidad de encorafenib-cetuximab es comparable con el tratamiento estándar, en efectos adversos grado 3 o mayores.

Los pacientes que recibieron encorafenib-cetuximab tuvieron un retraso del 10% del deterioro de la calidad de vida de aproximadamente 6 meses frente al tratamiento estándar.

De lo expuesto, el efecto en la salud se valora como menor.

En cuanto al gasto público, la incorporación de la tecnología resultaría en un alto impacto presupuestario. Si se propusiera una disminución de precios en un 56% podría resultar asequible su financiamiento para los pacientes candidatos a recibirlos.

El impacto en la equidad y en la salud pública resultarían probablemente negativos.

9- Valoración realizada

A continuación, se resume en la tabla 13 la valoración realizada.

Tabla 13: Resumen de valoración de la incorporación de encorafenib - cetuximab para cáncer de colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E en la provincia de Mendoza.

DOMINIO	VALORACIÓN
Efectos en la salud	Menor
Impacto en el gasto público	Alto
Impacto en la equidad	Probablemente negativo
Impacto en la salud pública	Probablemente negativo



Autores y pertenencia: García, C.; Gatica, C.; Fitt V. Álvarez Jorgelina.

Agencia Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza (AETS).

Conflictos de interés: ninguno de los autores presentó conflictos de interés con la tecnología analizada.

Fecha de realización: noviembre 2025 - febrero 2026. Fecha de publicación: marzo 2026.

10- Anexo I

Perfil de evidencia de encorafenib + cetuximab versus cetuximab + irinotecán o cetuximab + FOLFIRI en cáncer de colon metastásico con mutación BRAF V600E.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Encorafenib-Cetuximab	Cetuximab+Irinotecan o Cetuximab+Folfiri	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida global (seguimiento: mediana 12.8 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio*	no es serio	ninguno	220 participantes	221 participantes	HR 0.61 (0.48 a 0.77) [muerte]	155 más por 1000 (de 86 más a 217 más)	⊕⊕⊕○ Moderado*	CRÍTICO
							-	50.0%		155 más por 1000 (de 86 más a 217 más)		
							-	35.0%		177 más por 1000 (de 96 más a 254 más)		
							-	25.0%		179 más por 1000 (de 94 más a 264 más)		

Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 12.8 meses)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio*	no es serio	ninguno	220 participantes	221 participantes	HR 0.44 (0.35 a 0.55) [progresión]	254 más por 1000 (de 195 más a 306 más)	⊕⊕⊕○ Moderado*	CRÍTICO
							-	45.0%		254 más por 1000 (de 195 más a 306 más)		
							-	30.0%		289 más por 1000 (de 216 más a 356 más)		
							-	25.0%		293 más por 1000 (de 217 más a 366 más)		




Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Encorafenib-Cetuximab	Cetuximab+irinotecan o Cetuximab+Folfiri	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tasa de respuesta objetiva con una línea de tratamiento previa

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^a	ninguno	43/220 (19.5%)	4/221 (1.8%)	RR 10.80 (3.94 a 29.57)	177 más por 1000 (de 53 más a 517 más)	 Baja ^{a,b}	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	----------------	--------------	-----------------------------------	--	--	---------

Evento adverso grado 3 o mayor (seguimiento: mediana 21 semanas)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^a	ninguno	124/216 (57.4%)	124/193 (64.2%)	RR 0.890 (0.760 a 1.044)	71 menos por 1000 (de 154 menos a 28 más)	 Baja ^{a,b}	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---	--	------------

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. El comparador utilizado en el estudio difiere del empleado en la práctica habitual del ámbito sanitario de la Provincia de Mendoza.
b. Amplio intervalo de confianza

11- Anexo II

Marco de valor – Resumen de dominios y ponderación.

Criterio de evaluación	Categorías de valoración	Descripción / Interpretación general
Efectos para la salud – evidencia clínica	Mayor / Considerable / Menor / Incierto	Evalúa la magnitud del beneficio clínico, la calidad de la evidencia sobre los efectos del tratamiento o intervención en la salud individual, basado en desenlaces previamente establecidos.
Impacto en el gasto público	Alto / Incierto / Bajo	Considera el efecto de la intervención o tecnología en los costos del sistema de salud: presupuesto, sostenibilidad financiera y costo-efectividad.
Impacto en la equidad	Positivo / Probablemente positivo / Sin impacto / Probablemente negativo / Negativo	Evalúa cómo la intervención afecta la equidad en salud: acceso equitativo, distribución de beneficios y reducción de desigualdades.
Impacto en la Salud Pública	Positivo / Probablemente positivo / Sin impacto / Probablemente negativo / Negativo	Mide los efectos agregados de la intervención en la población: prevención, reducción de morbilidad o mortalidad, carga de enfermedad. Se referencia a Políticas de macrogestión (Plan de Salud, Agenda de Salud Pública regional, global)



11- Bibliografía

1. Basbus L, Bellaquero L, Faura V, Oviedo A, Maqueira J. Tumores del tracto digestivo inferior. En: Basbus L, ed. Recomendaciones actuales para el tratamiento oncológico. Argentina; 2024:124-148.
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Cancer tables (incidence). Publicado en 2022. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1&types=0. Consultado el 09-12-2025.
3. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Cancer tables (mortality). Publicado en 2022. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1&types=1. Consultado el 09-12-2025.
4. Instituto Nacional del Cáncer. Incidencia. Ministerio de Salud Argentina. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>. Consultado el 26-06-2025.
5. Instituto Nacional del Cáncer. Mortalidad por cáncer colorrectal. Ministerio de Salud Argentina. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad-ccr>. Consultado el 26-06-2025.
6. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC). Incidencia del cáncer en cinco continentes. Volumen XII: Argentina, Mendoza, quinquenio 2013–2017. Lyon, Francia: IARC; 2019.
7. Instituto Nacional del Cáncer (INC), Ministerio de Salud de la Nación. Boletín RITA 2012-2020. Registro Institucional de Tumores de Argentina. 2023. Página 25. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-02/2023-02-Bolet%C3%A9n-RITA-v-f.pdf>. Consultado el 08-01-2025.
8. Benson AB, Venook AP, Adam M, Chang G, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen SA, Cooper HS, Deming D, Garrido-Laguna I, et al. Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(2D):e240029. doi:10.6004/jnccn.2024.0029.
9. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico: guía de la ASCO. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(3):678-700. doi:10.1200/JCO.22.01690.



10. Angerilli V, Lonardi S, Fassan M, et al. Adenocarcinomas colorrectales con mutación BRAF: heterogeneidad patológica e implicaciones clínicas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2022;172:103647. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103647.
11. Falcone, A. · Ricci, S. · Brunetti, I. et. Ensayo de fase III de fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino e irinotecán en infusión (FOLFOXIRI) comparado con fluorouracilo, leucovorina e irinotecán en infusión (FOLFIRI) como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico: el Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007; 25 :1670-1676. doi:10.1200/JCO.2006.09.0928.
12. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. Las mutaciones BRAF no V600 definen un subtipo molecular clínicamente distinto del cáncer colorrectal metastásico. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(23):2624-2630. doi:10.1200/JCO.2016.71.439.
13. Ladaika CA, Chakraborty A, Masood A, Hostetter G, Yi JM, O'Hagan HM. La inhibición de LSD1 atenúa la plasticidad de linaje inducida por terapias dirigidas en el cáncer colorrectal con mutación BRAF. *Molecular Cancer*. 2025;24(1):122. Publicado el 23 de abril de 2025. doi:10.1186/s12943-025-02311-z.
14. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, et al. Calidad de vida de los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(19):6938. Publicado el 23 de septiembre de 2020. doi:10.3390/ijerph17196938.
15. Marventano S, Forjaz M, Grosso G, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer colorrectal: estado del arte. *BMC Surgery*. 2013;13(Supl 2):S15. doi:10.1186/1471-2482-13-S2-S15.
16. Smolenschi C, Perret A, Dall'Armellina F, et al. Evaluación de las terapias emergentes de segunda línea para el cáncer colorrectal metastásico. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2021;15(2):165-179. doi:10.1080/17474124.2021.1840975.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Braftovi 75 mg cápsulas duras. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Publicado en julio de 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1181314002/FT_1181314002.html. Consultado el 18-12-2025.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Publicado en octubre de 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/04281003/FT_04281003.html. Consultado el 18-12-2025.



19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposiciones 5221/19 y 2722/21: Certificado N° 58.996. Argentina; 2019-2021.
20. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición ANMAT 1840/04: Autorización de inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Publicado el 14 de abril de 2004. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>. Consultado el 18-12-2025.
21. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición ANMAT 5082/12: Inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Publicado el 28 de agosto de 2012. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/agosto_2012/Dispo_5082-12.pdf. Consultado el 18-12-2025.
22. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición DI-2023-5887-APN-ANMAT#MS: Modificación del Certificado N° 51.346. Publicado el 13 de julio de 2023. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/julio_2023/Dispo_5887-23.pdf. Consultado el 18-12-2025.
23. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Aprobación del suplemento de la NDA: Braftovi (encorafenib), sNDA 210496-S006. Publicado el 8 de abril de 2020. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2020/210496Orig1s006ltr.pdf. Consultado el 16-12-2025.
24. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Resumen de opinión (posterior a la autorización): Braftovi (encorafenib). Publicado el 30 de abril de 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-ext/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-braftovi-ws-1695_en.pdf. Consultado el 16-12-2025.
25. Comisión Europea. Resumen de las decisiones de la Unión Europea sobre las autorizaciones de comercialización de medicamentos del 1 de junio de 2020 al 30 de junio de 2020. *Diario Oficial de la Unión Europea*. Publicado el 31 de julio de 2020. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2020:253:FULL>. Consultado el 16-12-2025.
26. Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.03. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2010. Consultado el 20-12-2025.
27. Taberero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib más cetuximab como nuevo estándar de tratamiento para el cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E previamente tratado: resultados actualizados de sobrevida y análisis por subgrupos del



estudio BEACON. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(4):273-284. doi:10.1200/JCO.20.02088.

28. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Calidad de vida con encorafenib más cetuximab con o sin binimetinib en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E: resultados reportados por los pacientes del estudio BEACON CRC. *ESMO Open*. 2022;7(3):100477. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100477.
29. Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE). Encorafenib más cetuximab para el cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E previamente tratado. Guía de evaluación de tecnologías sanitarias [TA668]. Publicado el 27 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta668>. Consultado el 18-12-2025.
30. Stintzing S, Seufferlein T, Rosé C, Reichenbach F, Lüftner D. Encorafenib en combinación con cetuximab después de terapia sistémica en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E: análisis impulsados por la evaluación de tecnologías sanitarias de Alemania del estudio BEACON CRC. *Clinical Colorectal Cancer*. 2022;21(3):244-251. doi:10.1016/j.clcc.2022.04.002.
31. National Comprehensive Cancer Network. Guías de práctica clínica en oncología (NCCN Guidelines): Cáncer de colon. Versión 1.2024. Publicado el 20 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>. Consultado el 18-12-2025.
32. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Cáncer colorrectal metastásico: guía clínica de práctica de ESMO para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Annals of Oncology*. 2023;34(1):10-32. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.003.
33. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico: guía de la ASCO. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(6):678-700. doi:10.1200/JCO.21.02565.
34. Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Argentina de Oncología Clínica. Guía de Práctica Clínica Nacional: Tumores del Tracto Digestivo Inferior. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2023. p. 146-154.
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Recomendación final: encorafenib (Braftovi) para cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E. Ottawa, Canadá: CADTH; julio de 2021. Disponible en: <https://www.cadth.ca/>. Consultado el 18-12-2025.
36. Haute Autorité de Santé (HAS). BRAFTOVI (encorafenib): opiniones sobre medicamentos. Publicado el 23 de diciembre de 2020. Disponible en:



- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225446/en/braftovi-encorafenib. Consultado el 18-12-2025.
37. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Encorafenib. Ítem del medicamento 11938H-11949X-12814K-12815L. Departamento de Salud y Atención a Personas Mayores del Gobierno de Australia. Disponible en: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11938H-11949X-12814K-12815L>. Consultado el 13-01-2026.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Monitoreo del horizonte tecnológico: medicamentos para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. Brasília: CONITEC; 2022. Disponible en: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_cancercolorretalmetastatico_final_022022.pdf. Consultado el 13-01-2026.
39. Ley 15.766. Ley de Lucha contra el Cáncer. Buenos Aires: Honorable Congreso de la Nación Argentina; 30 Sep 1960. ART 1.
40. Ley 23.611. Lucha contra el cáncer y enfermedades neoproliferativas malignas. Buenos Aires: Honorable Congreso de la Nación Argentina; 22 Sep 1988. ART 1.
41. Mendoza. Ley 9055. Creación de la Unidad de Prevención del Cáncer Hereditario. Mendoza: Honorable Legislatura de la Provincia de Mendoza. Publicado el 13 de marzo de 2018. Disponible en: <https://www.senadomendoza.gob.ar/wp-content/uploads/2018/11/ley-9055-prevencion-cancer-hereditario.pdf>.
42. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. Disponible en: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-85>. Consultado el 29-12-2025.
43. Dirección de Estadísticas e Investigaciones Económicas - Gobierno de Mendoza. Disponible en: <https://deie.mendoza.gov.ar/#/>. Consultado el 29-12-2025.
44. Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER). Marco de evaluación del valor 2020-2023. Publicado el 23 de octubre de 2020. Disponible en: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_2020_2023_VAF_102220.pdf
45. Nomenclador REFORSAL – Octubre 2025. Gobierno de la Provincia de Mendoza. Disponible en: <https://mza-dicaws-portal-uploads-media-prod.s3.amazonaws.com/informacion-oficial/uploads/sites/15/2025/09/3501-NOMENCLADOR-REFORSAL-OCTUBRE-2025.pdf>. Consultado 15-01-2026.



46. Li S, Hu H, Ding D, et al. Análisis de costo-efectividad de encorafenib, binimetinib y cetuximab en el cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E en Estados Unidos. *Adv Ther.* 2021;38:1650-1659. doi:10.1007/s12325-021-01627-8
47. Patel KK, Stein S, Lacy J, O'Hara M, Huntington SF. Evaluación de la costo-efectividad de la terapia doble en el cáncer colorrectal metastásico con variante BRAF. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1):e2033441. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.33441
48. Trouiller J, Macabeo B, Poll A, et al. Evaluación económica de encorafenib en combinación con cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E en Francia: análisis de costo-efectividad utilizando datos del ensayo clínico aleatorizado BEACON CRC. *BMJ Open.* 2022;12:e063700. doi:10.1136/bmjopen-2022-063700.
49. Chin ZS, Ghodrati A, Foulger M, Demirkhanyan L, Gondi CS. Más allá de las barreras: lograr una verdadera equidad en la atención oncológica. *Curr Oncol.* 2025;32(6):349. Publicado el 12 de junio de 2025. doi:10.3390/curroncol32060349.
50. Doubeni CA, Selby K, Gupta S. Marco y estrategias para eliminar las disparidades en los resultados del cribado del cáncer colorrectal. *Annu Rev Med.* 2021;72:383-398. doi:10.1146/annurev-med-051619-035840.
51. Pottie K, Welch V, Morton R, et al. GRADE equity guidelines 4: considering health equity in GRADE guideline development: evidence to decision process. *J Clin Epidemiol.* 2017;90:84-91. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.08.001.
52. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Carga mundial del cáncer colorrectal en 2020 y 2040: estimaciones de incidencia y mortalidad a partir de GLOBOCAN. *Gut.* 2023;72(2):338-344. doi:10.1136/gutjnl-2022-327736.
53. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible: salud. Naciones Unidas. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>. Consultado 30-01-2026.
54. Gobierno de Mendoza, Ministerio de Salud y Deportes. Plan-Provincial-de-Salud-2024-2030. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/5/2024/02/Plan-Provincial-de-Salud-2024-2030-Libro.indd-o.pdf>
55. Prensa Gobierno de Mendoza, Ministerio de Salud y Deportes. *El cáncer colorrectal es prevenible y detectado a tiempo, se cura en el 90 % de los casos.* Mendoza (Argentina); 2025. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/prensa/el-cancer-colorrectal-es-prevenible-y-detectado-a-tiempo-se-cura-en-el-90-de-los-casos/>. Consultado el 30-01-2026.



