

1. **TÍTULO:** Informe SEOM de evaluación de encorafenib (Braftovi®) en combinación con cetuximab (Erbix®) y FOLFOX en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E que no han recibido tratamiento sistémico previo.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

- a. **Nombre del fármaco:** Encorafenib (Braftovi®).
- b. **Indicación:** Tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con la mutación BRAF V600E.
- c. **Dosificación:** 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) vía oral, una vez al día, en combinación con cetuximab (500 mg/m²) y FOLFOX por vía intravenosa cada dos semanas. Las cápsulas de encorafenib se deben tomar enteras con agua, con o sin alimentos, pero debe evitarse el pomelo o sus jugos.
- d. **Aprobación regulatoria:** El 27 de mayo de 2026 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la **EMA** emitió un dictamen favorable en el que recomendaba modificar los términos de la autorización de comercialización de encorafenib, en combinación con cetuximab y FOLFOX, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCRm con la mutación BRAFV600E¹. El 19 de junio de 2026 la **Comisión Europea (CE)** aprobaba esta nueva indicación (decisión n.º C(2026)4473)².
Encorafenib, en combinación con cetuximab y mFOLFOX6, también recibió aprobación acelerada por parte de la **FDA** el 20 de diciembre de 2024 para el tratamiento del CCRm con mutación BRAF V600E³. Más recientemente, el 24 de febrero de 2026, concedió una autorización tradicional a encorafenib, en combinación con cetuximab y quimioterapia basada en fluorouracilo, en este escenario³.
Pendiente de la publicación de los resultados de calidad de vida, la magnitud de beneficio según la **escala ESMO-MCBS v2.0** es de 4 sobre 5 en la categoría de tratamientos no curativos (18 de mayo de 2026)⁴.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: Septiembre de 2026

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia más frecuente en España si se consideran ambos sexos de manera conjunta, con 39.421 casos nuevos en 2022 (según el proyecto GLOBOCAN de la OMS), y 44.573 en 2025 (en el registro SEOM / REDECAN). Además, representa la segunda causa de muerte por cáncer, sólo por detrás del cáncer de pulmón,

tanto a nivel mundial como en nuestro país, donde fue responsable de 10.451 muertes en 2024^{5,6}.

En torno al 20–25% de los pacientes con CCR presenta enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, y un 25–30% de los pacientes en estadios localizados desarrollarán metástasis a lo largo de la evolución de la enfermedad⁷. Aproximadamente el 8–12% de estos pacientes presentan tumores con la mutación BRAF V600E, que define a un subgrupo molecular relativamente pequeño, pero de gran relevancia clínica, por su mayor agresividad biológica, menor sensibilidad a la quimioterapia convencional y un pronóstico significativamente peor, con una supervivencia claramente inferior a la observada en los pacientes con CCRm sin esta alteración molecular^{8,9}.

La quimioterapia basada en dobletes (FOLFOX/FOLFIRI), con o sin un agente biológico (bevacizumab), constituye actualmente el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con CCRm BRAF mutado, aunque se asocia con peores resultados que los observados en pacientes con tumores sin esta mutación (mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 5,8 frente a 9,2 meses, y de supervivencia global (SG) de 11,1 frente a 23,7 meses, respectivamente¹⁰). Intensificar el tratamiento mediante el empleo de tripletes (FOLFIRINOX, en combinación con bevacizumab), aunque inicialmente pareció mejorar los resultados de eficacia (mediana de SG de 19,0 vs 10,7 meses, de SLP de 7,5 vs 5,5 meses y de tasa de respuesta objetiva (TRO) del 56% vs 42% frente a FOLFIRI + bevacizumab, datos del estudio italiano fase III TRIBE)¹¹, finalmente no demostró un beneficio frente a dobletes (FOLFOX/FOLFIRI) más bevacizumab en los 115 pacientes con tumores BRAF mutados incluidos en un metaanálisis de 5 ensayos clínicos randomizados con 1.697 pacientes con CCRm¹².

En este subtipo molecular de CCR, la inhibición de BRAF por sí sola puede provocar que la vía de BRAF se reactive a través del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) debido a bucles de retroalimentación dentro de la red de señalización (también conocida como «reactivación rápida por retroalimentación de la vía»), lo que atenúa la actividad de los inhibidores de BRAF^{13,14}. Sin embargo se ha demostrado que la inhibición simultánea de BRAF y EGFR logra vencer dicha reactivación¹⁵⁻¹⁷.

En enfermedad previamente tratada, el estudio fase III BEACON CRC demostró un beneficio clínico y estadísticamente significativo de la combinación de encorafenib + cetuximab sobre el tratamiento estándar (cetuximab más irinotecán o FOLFIRI), con una mediana de SG de 9,3 meses frente a 5,4 meses, de SLP 4,3 vs 1,5 meses y una TRO del 19,5% vs el 1,8%^{18,19}.

En la actualidad no existen tratamientos de primera línea dirigidos a bloquear la vía de activación EGFR-BRAF para pacientes con CCRm con la mutación BRAF V600E. Por lo tanto, teniendo en cuenta el infausto pronóstico de este subgrupo molecular en comparación con los pacientes con CCRm BRAF nativo, es necesario disponer, en el contexto de la primera línea, de un esquema terapéutico que impacte positivamente en todos los parámetros de eficacia, tanto en SLP y TRO (variables centrales del estudio BREAKWATER^{20,21}), como en SG, variable secundaria clave de dicho estudio y objetivo principal (junto con la TRO) del ensayo de segunda / tercera línea BEACON CRC^{18,19}.

Encorafenib (Braftovi®) es un inhibidor oral de BRAF, altamente selectivo y competitivo con el ATP, que presenta actividad antiproliferativa y apoptótica en las células tumorales con la mutación BRAF V600E, con una actividad farmacodinámica más prolongada que otros inhibidores de BRAF comercializados^{22,23}.

Actualmente está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con la mutación BRAF V600; pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con la mutación BRAF V600E, en ambos casos en combinación con binimetinib; y, en combinación con cetuximab, en el tratamiento de pacientes adultos con CCRm con la mutación BRAF V600E que han recibido terapia sistémica previa (en base a los resultados positivos del estudio fase III BEACON CRC, previamente mencionado)²⁴.

5. EFICACIA

Los datos más sólidos de la eficacia de encorafenib, en combinación con cetuximab y quimioterapia, en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm BRAF V600E, proceden del ensayo BREAKWATER, estudio en el que se basa su aprobación por parte de las agencias reguladoras EMA y FDA^{20,21}. Se trata de un ensayo fase 3, abierto y multicéntrico, que aleatorizó (1:1) a 479 pacientes a recibir encorafenib + cetuximab + mFOLFOX6 (n=236) o bien tratamiento estándar a elección del investigador (mFOLFOX6, FOLFOXIRI o CAPOX, con o sin bevacizumab) (n=243). Inicialmente hubo una tercera rama con encorafenib + cetuximab que se cerró prematuramente, tras la inclusión de 158 pacientes, debido a la baja probabilidad de demostrar su superioridad frente al grupo control tras la publicación de los resultados del estudio ANCHOR (fase II de brazo único con encorafenib, cetuximab y binimetinib en primera línea)²². Además, los datos de SLP y de SG del grupo tratado con EC subrayan la necesidad de un régimen más intensivo en primera línea que permita controlar el crecimiento agresivo que caracteriza a este subtipo de tumores.

Se incluyó a pacientes con CCRm con la mutación BRAF V600E confirmada por un laboratorio local o central (utilizando tejido o sangre), y se excluyó a aquellos con mutaciones en RAS o MSI-H/dMMR (salvo inelegibilidad para inmunoterapia), a pacientes sin enfermedad medible y a aquellos con metástasis cerebrales sintomáticas.

Las características basales de los pacientes estaban bien balanceadas entre ambos brazos (EC + FOLFOX / tratamiento estándar). La mediana de edad fue de 60 / 62 años, con un 52,1% / 49% de varones, siendo más de la mitad de raza caucásica (59,7% / 59,3%) y con un ECOG de 0 (54,7% / 53,9%). Con respecto a las características de la enfermedad, en más de la mitad de los pacientes el tumor primario estaba localizado en el colon derecho (62,3% / 59,7%), la mayoría presentaba enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico (77,5% / 77,4%), con un 61% / 64,2% de pacientes con metástasis hepáticas y un 48,3% / 46,9% con tres o más localizaciones metastásicas. En el grupo de tratamiento estándar, la mayoría de los pacientes (81,1%) recibió bevacizumab junto con la quimioterapia.

Los factores de estratificación en el momento de la aleatorización fueron el ECOG (índice del estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group*; 0 frente a 1) y la región geográfica (Estados Unidos / Canadá frente a Europa frente al resto del mundo).

Los dos objetivos primarios fueron tasa de respuesta objetiva (TRO) en los primeros 110 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a cada una de las ramas de tratamiento, y la supervivencia libre de progresión (SLP), ambas evaluadas por un comité central ciego e independiente (*BICR*, por sus siglas en inglés). La supervivencia global (SG) fue un objetivo secundario clave. Otros criterios de valoración secundarios incluyeron el tiempo hasta la respuesta, la duración de la respuesta, la progresión de la enfermedad tras la siguiente línea de tratamiento (segunda SLP), los resultados comunicados por los

pacientes (análisis de calidad de vida), la farmacocinética, la seguridad y los criterios de valoración basados en biomarcadores.

En la publicación inicial el estudio cumplió con el objetivo primario de la TRO evaluada por una revisión centralizada, independiente y ciega, en los primeros 220 pacientes incluidos (110 en cada una de las ramas de tratamiento): 60,9% frente al 40,0% (odds ratio 2,443 [IC 95%, 1,403–4,253]; P unilateral=0,0008)²⁰, siendo las respuestas rápidas y duraderas (Tabla 1). El resultado del análisis de la TRO en los subgrupos predefinidos fue coherente con los resultados del análisis global (Figura 1).

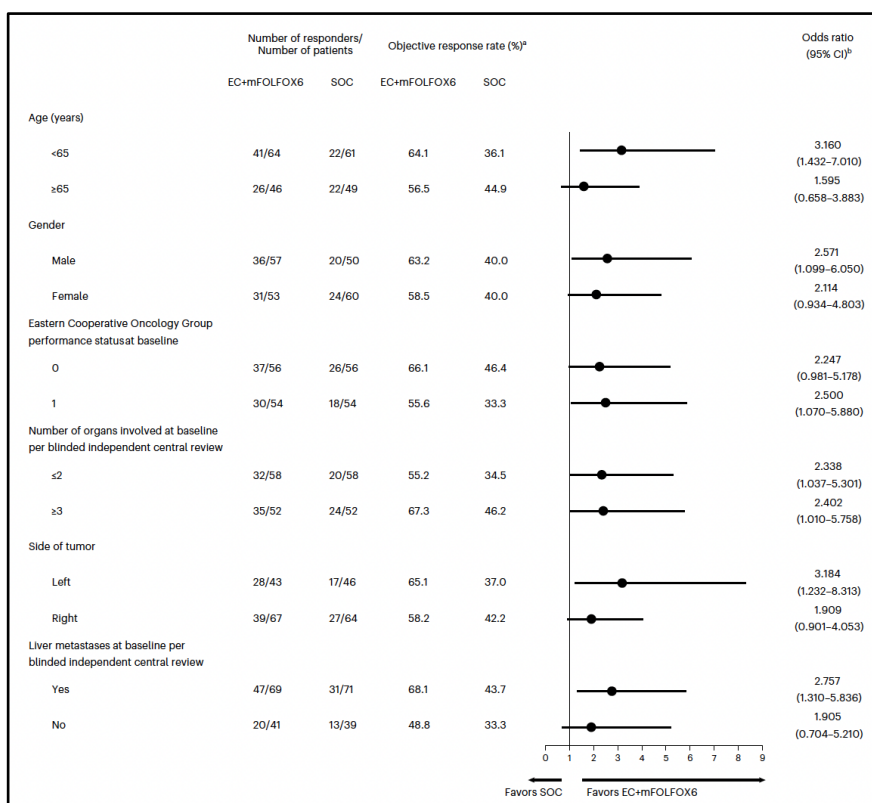
Además, se realizó un análisis interino planificado de SG, con una HR de 0,47, que en ese momento no alcanzó la significación estadística. La tasa de SG los 6 y 12 meses fue del 92,3% frente al 87,1% y del 79,5% frente al 66,1%, respectivamente²⁰.

Tabla 1. Estudio BREAKWATER: Análisis inicial de la respuesta (por BICR)^a²⁰

	EC + mFOLFOX6 (n=110)	QT +/- Bevacizumab (n=110)
Tasa de Respuesta Objetiva^a (TRO, %)	61% (IC 95%, 51,6–69,5)	40% (IC 95%, 31,3–49,3)
	Odds Ratio 2,443 (IC95% 1,403–4,253) P Unilateral=0,0008	
Respuesta Completa, n (%)	3 (2,7%)	2 (1,8%)
Respuesta Parcial, n (%)	64 (58,2%)	42 (38,2%)
Enfermedad Estable, n (%)	31 (28,2%)	34 (30,9%)
Progresión, n (%)	3 (2,7%)	9 (8,2%)
Tiempo hasta la respuesta (mediana, meses)^{a,b}	7,1 semanas (rango 5,7–53,7)	7,3 semanas (rango 5,4–48,0)
Duración de la respuesta (mediana, meses)^{a,b}	13,9 meses (IC 95%, 8,5–NE)	11,1 meses (IC 95%, 6,7–12,7)
Pacientes con duración de respuesta ≥ 6 meses, n (%)^{a,b}	46 (68,7%)	15 (34,1%)
Pacientes con duración de respuesta ≥12 meses, n (%)^{a,b}	15 (22,4%)	5 (11,4%)

^a Evaluada por un Comité Central Ciego e Independiente (BICR, por sus siglas en inglés); Pacientes evaluables: n=67 y n=44, respectivamente; EC: Encorafenib + cetuximab; IC: intervalo de confianza; NE: No estimable

Figura 1. Estudio BREAKWATER: Análisis de subgrupos de la TRO confirmada (por *BICR*^a)²⁰



^a TRO evaluada por un Comité Central Ciego e Independiente (BICR, por sus siglas en inglés)

Un análisis posterior, con datos más maduros, confirmó el beneficio de la rama experimental en SLP, el otro objetivo primario, con una mediana de 12,8 vs 7,1 meses [HR 0,53; IC 95% 0,41–0,68; $P < 0,001$]²¹ (Tabla 2; Figura 2).

La TRO de este análisis fue concordante con la publicación inicial: 65,7% (IC del 95 %, 59,4 a 71,4) vs 37,4% [IC del 95%, 31,6 a 43,7]), al igual que la mediana del tiempo hasta la respuesta y la duración de la misma²¹ (Tabla 2).

Dado que el análisis primario de la SLP resultó significativo, se llevó a cabo una actualización del análisis interino de SG, que esta vez sí que alcanzó el umbral de significación estadística preespecificado para superioridad, alcanzándose una mediana de 30,3 vs 15,1 meses (HR 0,49 [IC95% 0,38–0,63] $p < 0,001$), y una tasa de SG estimada a los 12 y 24 meses del 80,1% vs 66,0% y del 52,0% vs 29,0%, respectivamente, a favor de la rama experimental EC + FOLFOX²¹ (Tabla 2; Figura 3).

Los resultados del análisis de subgrupos preespecificado, tanto para la SLP como para la SG, fueron coherentes con los resultados observados en la población general, sin haberse identificado hasta la fecha ningún subgrupo clínico con un beneficio claramente superior al resto (Figuras 4 y 5)²¹.

Tabla 2. Estudio BREAKWATER: Análisis de la SLP (por BIRC^a) y la SG. Actualización de la TRO (por BIRC^a)²¹

	EC + mFOLFOX6 (n=236)	QT +/- Bevacizumab (n=243)	EC (n=158)
SLP ^a (mediana, meses)	12,8 meses	7,1 meses	6,8 meses (IC 95%, 5,7 a 8,3)
	HR 0,53 (IC 95% 0,41–0,68); P<0,001		
TRO ^a (%)	65,7% (IC 95%, 59,4 a 71,4)	37,4% (IC 95%, 31,6 a 43,7)	45,6%
Tiempo hasta la respuesta (mediana, semanas) ^a	7,0 semanas (rango 5,1 a 103,6)	7,3 semanas (rango 5,4 a 48,0)	6,6 semanas (rango 4,3 a 86,4)
Duración de la respuesta (mediana, meses) ^a	13,9 meses (IC 95 %, 10,9 a 18,5)	10,8 meses (IC 95%, 7,6 a 13,4)	7,0 meses (IC 95%, 4,2 a 11,6)
SG (mediana, meses)	30,3 meses	15,1 meses	19,5 meses (IC 95%, 17,6 a 22,5)
	HR 0,49 (IC95% 0,38–0,63); P<0,001		
SG a los 12 meses (%)	80,1%	66,0%	—
SG a los 24 meses (%)	52,0%	29,0%	

^a Evaluada por un Comité Central Ciego e Independiente (BIRC, por sus siglas en inglés); SLP: Supervivencia Libre de Progresión; TRO: Tasa de Respuesta Objetiva; SG: Supervivencia Global; EC: Encorafenib + Cetuximab; QT: Quimioterapia; IC: intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio

Figura 2. Estudio BREAKWATER: Curvas de Kaplan-Meier de la SLP de EC vs EC + mFOLFOX6 vs tratamiento estándar²¹

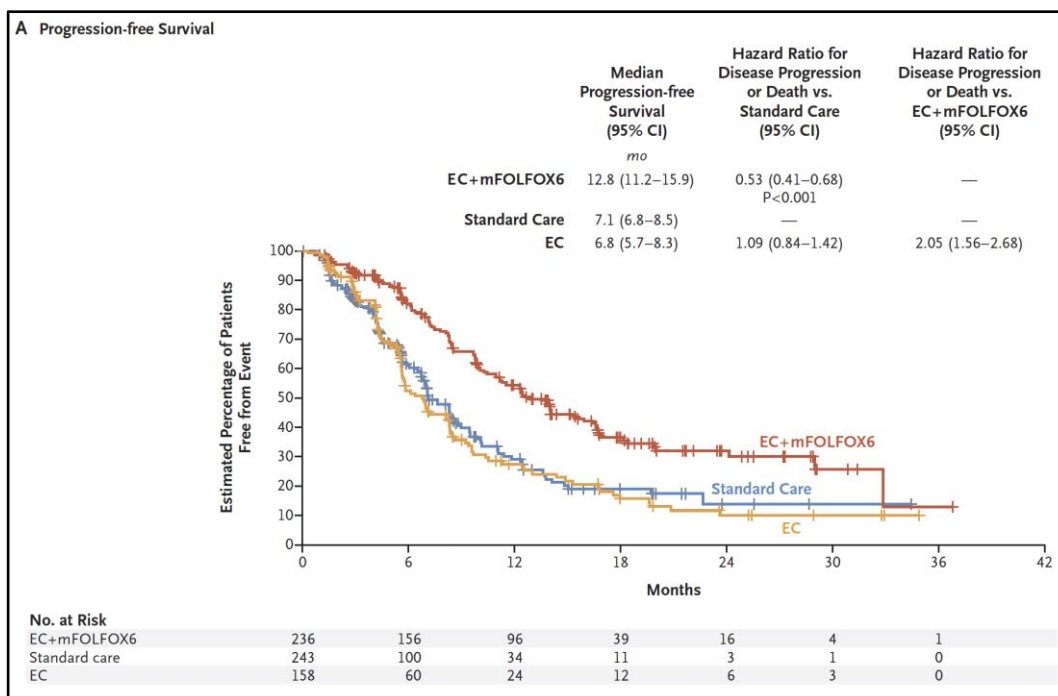


Figura 3. Estudio BREAKWATER: Curvas de Kaplan-Meier de la SG de EC vs EC+mFOLFOX6 vs tratamiento estándar²¹

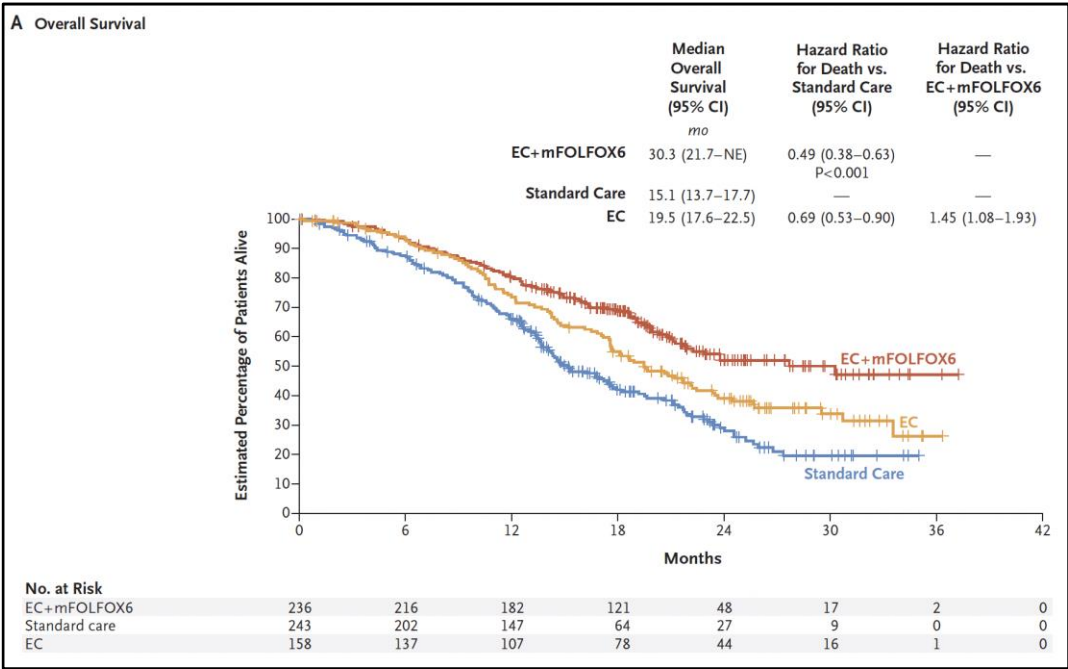


Figura 4. Estudio BREAKWATER: Análisis de subgrupos de la SLP²¹

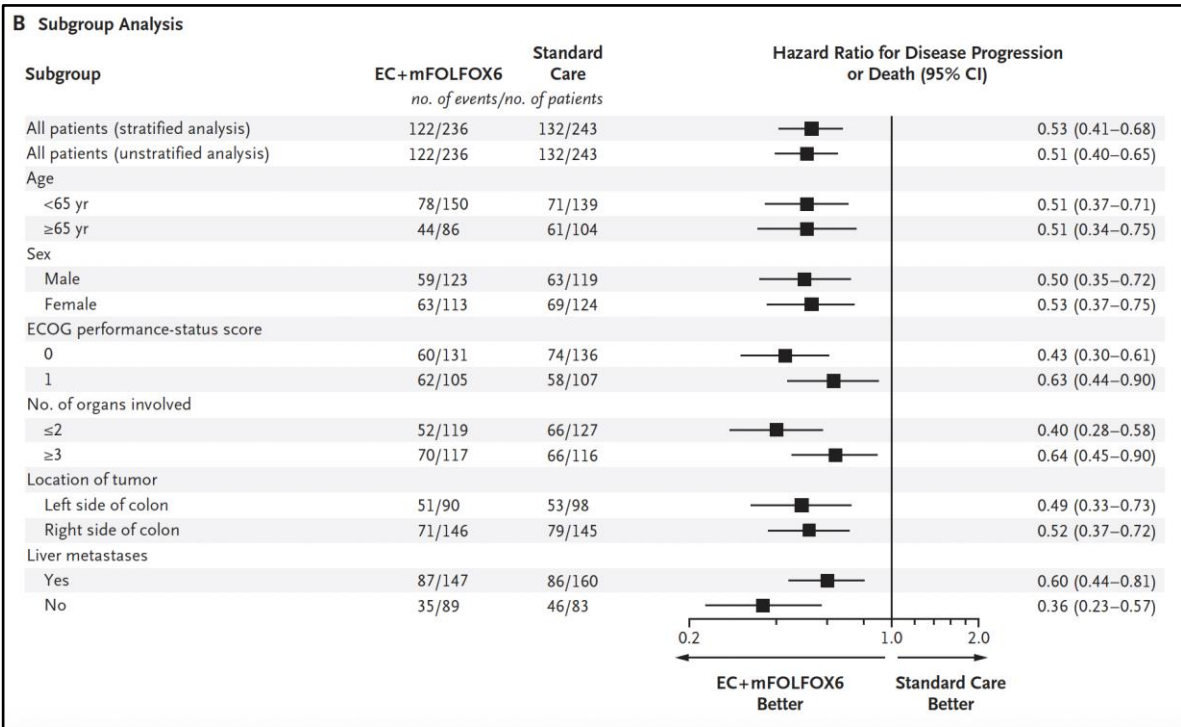
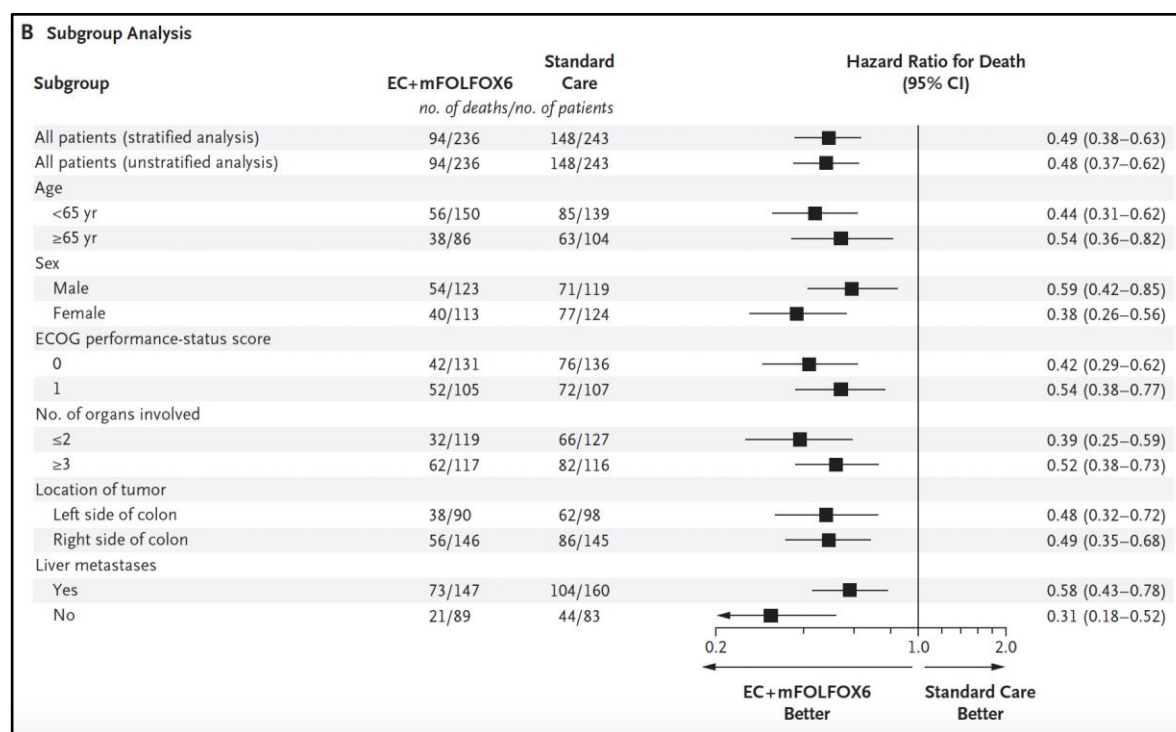


Figura 5. Estudio BREAKWATER: Análisis de subgrupos de la SG²¹



Entre los pacientes que habían interrumpido el tratamiento en el momento del segundo análisis, el 73,3% del grupo EC y el 63,9% del grupo EC+mFOLFOX6 recibió tratamiento sistémico posterior (quimioterapia en su mayoría), y un 61,2% del grupo de tratamiento estándar (de los que el 71,9% recibió tratamiento basado en inhibidores de BRAF). En el análisis de la supervivencia libre de la segunda progresión, la mediana del tiempo hasta ésta o hasta la muerte fue de 20,7 meses (IC del 95 %, 19,0 a 23,9) en el grupo EC+mFOLFOX6, 12,7 meses (IC del 95 %, 11,2 a 13,7) en el grupo de tratamiento estándar y 14,3 meses (IC del 95 %, 12,7 a 16,6) en el grupo EC²¹.

En cuanto a la evaluación de la calidad de vida, el estudio BREAKWATER la contempló como un objetivo secundario preespecificado. Sin embargo, en el momento de elaboración de este informe, los resultados de este *endpoint* aún no han sido publicados. Por tanto, el beneficio de la combinación EC con mFOLFOX6 se apoya, en el momento actual, en los resultados de la TRO, la SLP, la SG, el tiempo a respuesta y la duración de respuesta, no en datos formales de calidad de vida.

Entre las principales fortalezas metodológicas del estudio BREAKWATER destaca el empleo de una rama control activa y clínicamente pertinente para este subgrupo de pacientes, así como la utilización de variables de eficacia robustas y objetivas, evaluadas por un comité independiente y ciego. No obstante, el estudio presenta algunas limitaciones relevantes. En primer lugar, su diseño abierto puede introducir sesgos en determinadas evaluaciones clínicas. En segundo lugar, la heterogeneidad del tratamiento comparador (mFOLFOX6, FOLFOXIRI o CAPOX, con o sin bevacizumab), aumenta la representatividad respecto a la práctica clínica habitual, pero dificulta la interpretación de los resultados frente a haber seleccionado un único estándar terapéutico. Por último, la

selección de la población incluida, limitada fundamentalmente a pacientes con ECOG 0–1, sin metástasis cerebrales sintomáticas y con exclusión general de los tumores MSI-H/dMMR, condiciona la validez externa de los resultados, especialmente en pacientes más frágiles o con características biológicas diferentes.

5.1. Fuentes secundarias de evidencia

A. Evidencia en primera línea de tratamiento

En primer lugar, en el estudio fase II **ANCHOR CRC**, multicéntrico, abierto, de un solo brazo, 95 pacientes con CCRm con la mutación BRAF V600E, sin tratamiento previo, recibieron una combinación de encorafenib, binimetinib y cetuximab²². El objetivo primario del estudio, la TRO evaluada localmente, fue del 47,4% (IC del 95%, 37,0 a 57,9), siendo todas ellas respuestas parciales. Con respecto a los objetivos secundarios, la mediana de SLP fue de 5,8 meses y de SG de 18,3 meses. El tratamiento fue bien tolerado, sin toxicidades inesperadas, logrando, además, una mejoría sustancial de los síntomas relacionados con la enfermedad en al menos el 30 % de los pacientes desde el ciclo 3 hasta el ciclo 10²².

En segundo lugar debemos mencionar la **fase inicial de evaluación de la seguridad (safety lead-in)** del **estudio BREAKWATER**, que incluyó a 57 pacientes: 30 recibieron encorafenib + cetuximab (EC) + FOLFIRI y 27 EC + mFOLFOX6^{23,24}. La mediana de edad fue de 57 años; el 25% eran asiáticos; el 65% presentaba un estado funcional ECOG de 0; el 37% tenía afectación en ≥ 3 órganos, y el 58% no había recibido tratamiento previo (se permitía, como máximo, una línea previa). La mediana de la duración del tratamiento con encorafenib en los grupos de FOLFIRI y mFOLFOX6 fue de 15 (0–31) y 14 (0–27) semanas, respectivamente. Se observó una toxicidad limitante de dosis: un caso de neutropenia de grado 4 en el grupo de EC + FOLFIRI. Además, se comunicaron eventos adversos emergentes graves, de cualquier causa, en el 20% y el 19% de los pacientes de los grupos de FOLFIRI y mFOLFOX6, respectivamente, y de grado ≥ 3 en el 33% y el 56%, respectivamente^{23,24}.

Finalmente, en primera línea, se han presentado recientemente los resultados de seguridad y de eficacia de la **cohorte 3 del estudio BREAKWATER**, que ha comparado la combinación de encorafenib + cetuximab (EC) + FOLFIRI frente a FOLFIRI (con o sin bevacizumab)^{25,26}. De nuevo, los pacientes de la rama experimental han logrado una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa, tanto en el objetivo primario, la TRO evaluada por un comité de revisión independiente, con respuestas rápidas y duraderas, como en los objetivos secundarios: la SLP, evaluada también por un comité independiente (objetivo secundario clave), la SG y la seguridad, que fue la esperada, sin aumento en el porcentaje de eventos adversos graves ni grado 3/4 en la rama experimental^{25,26} (Tabla 3).

Tabla 3. Cohorte 3 del estudio BREAKWATER: Eficacia y Seguridad de encorafenib + cetuximab (EC) + FOLFIRI frente a FOLFIRI con o sin bevacizumab^{25,26}

	EC+FOLFIRI n=73	FOLFIRI +/- bevacizumab n=74
EFICACIA		
TRO^a (%)	64,4%	39,2%
	Odds ratio 2,76 (IC 95%, 1,42 – 5,35) P ^b =0,001	
Mediana de duración estimada de la respuesta ^{ac} (IC 95 %) (meses)	NE (NE – NE)	NE (7,0 – NE)
Pacientes con una duración de la respuesta ≥ 6 meses ^{ac} (%)	57,4%	34,5%
Mediana de tiempo a la respuesta ^{ac} (rango) (semanas)	6,9 semanas (5,4 – 36,1)	7,1 semanas (5,9 – 25,3)
Mediana de SLP^a (meses)	15,2 meses (IC 95%, 13,6 – NE)	8,3 meses (IC 95%, 6,9 – 9,8)
	HR 0,44 (IC 95%, 0,27 – 0,70) P Unilateral=0,0002	
Mediana de SG (meses)	NE (IC 95%, 21,0 – NE)	20,3 meses (IC 95%, 13,2 – NE)
	HR 0,56 (IC 95%, 0,34 – 0,94)	
Tasa de SG a 18 meses (%)	72,0% (IC 95%, 60,0 – 80,9)	54,5% (IC 95%, 42,0 – 65,4)
SEGURIDAD		
Población de Seguridad	n=71	n=68
TEAEs Graves (%)	49%	44%
TEAEs Grado 3/4 (%)	70%	81%

^a Evaluada por un Comité Central Ciego e Independiente (BICR, por sus siglas en inglés); ^b α Unilateral=0,025; ^c En los respondedores: n=47 y n=29, respectivamente; ^d Estratificados por ECOG PS (0 vs 1) en la randomización; TRO: Tasa de Respuesta Objetiva; SLP: Supervivencia Libre de Progresión; SG: Supervivencia Global; NE: No Evaluable; TEAEs: Evento Adverso Emergente Relacionado con el Tratamiento.

2. Evidencia en segunda o posteriores líneas de tratamiento

El estudio fase III abierto **BEACON CRC**, mencionado previamente, aleatorizó (1:1:1) a 665 pacientes con CCRm BRAF V600E mutado, en progresión tras uno o dos regímenes previos, a recibir encorafenib, binimetinib y cetuximab (grupo de terapia triple), encorafenib y cetuximab (grupo de terapia doble), o el tratamiento elegido por los investigadores (cetuximab + irinotecán o FOLFIRI) (grupo de control)^{15,16}. Los objetivos principales fueron la SG y la TRO según una revisión centralizada ciega, en el grupo de terapia triple en comparación con el grupo de control, siendo uno de los objetivos secundarios clave la SG en el grupo de terapia doble en comparación con el grupo de control. El estudio demostró un beneficio, tanto en SG como en TRO, del triplete y del doblete en comparación con el tratamiento estándar^{15,16} (Tabla 4).

Tabla 4. Estudio BEACON CRC: Eficacia y Seguridad de encorafenib + cetuximab + binimetinib vs encorafenib + cetuximab vs tratamiento estándar^{15,16}

	Triplete (n=222)	Doblete (n=216)	Control (n=193)
EFICACIA			
Mediana SG (triplete vs. control y doblete vs control)	9,3 meses (IC 95%, 8,2–10,8)	9,3 meses (IC 95%, 8,0–11,3)	5,9 meses (IC 95%, 5,1–7,1)
	HR 0,60 (IC 95%, 0,47–0,75) P<0,001	HR 0,61 (IC 95%, 0,48–0,77) P<0,001	Referencia
HR SG (triplete vs. doblete)	HR 0,95 (IC 95%, 0,74–1,21)	Referencia	—
SG a 6 meses (%)	71%	65%	47%
Mediana SLP^a (meses)	4,5 meses (IC 95%, 4,2–5,4)	4,3 meses (IC 95%, 4,1–5,4)	1,5 meses (IC 95%, 1,5–1,9)
	HR 0,42 (IC 95%, 0,33–0,53) P<0,001	HR 0,44 (IC 95%, 0,35–0,55) P<0,001	Referencia
TRO confirmada^a (%)	26,8% (IC 95%, 21,1–33,1) P<0,001	19,5% (IC 95%, 14,5–25,4) P<0,001	1,8% (IC 95%, 0,5–4,6)
SEGURIDAD			
Mediana de Duración del Tratamiento (semanas)	21 semanas	19 semanas	7 semanas
Eventos Adversos de cualquier grado (%)	98%	98%	97%
Eventos Adversos Grado ≥3 (%)	58%	50%	61%
Interrupción del tratamiento debido a efectos adversos (%)	7%	8%	11%
Eventos adversos fatales (grado 5, %)	4%	3%	4%
Posiblemente relacionados con el tratamiento (n)	1	0	2

^a Evaluada por un Comité Central Ciego e Independiente (BICR, por sus siglas en inglés); Triplete = encorafenib + binimetinib + cetuximab; Doblete = encorafenib + cetuximab; Grupo de control = cetuximab + irinotecán o FOLFIRI; SG: Supervivencia Global; SLP: Supervivencia Libre de Progresión; TRO: Tasa de Respuesta Objetiva

6. SEGURIDAD

En el estudio BREAKWATER el esquema experimental (EC + FOLFOX) mostró más toxicidad grado 3/4 que el control, probablemente relacionado, al menos en parte, con la mayor duración del tratamiento en esta rama (49,8 vs 25,9 semanas), pero sin aumentar la mortalidad relacionada con el tratamiento, y con una tasa de discontinuación y de reducción de la dosis de cualquiera de los fármacos muy similar a la del brazo control (26,7% vs 17,5% y 65,5% vs 54,1%, respectivamente)²¹. Tampoco hubo diferencias significativas en la tasa de discontinuación ni de reducción de la dosis de la quimioterapia en ambas ramas (20,7% vs 17,5% y 59,9% vs 54,1%, respectivamente), lo que sugiere

una mayor carga de toxicidad del tratamiento experimental, pero muy manejable dentro de un programa de monitorización intensiva²¹ (Tabla 5).

Tabla 5. Estudio BREAKWATER: Duración del tratamiento y toxicidad²¹

	EC + mFOLFOX6 (n=232)	Tratamiento estándar (n=229)	EC (n=153)
Mediana de duración del tratamiento (semanas)	49,8 semanas (1,3–161,9)	25,9 semanas (2,0–150,0)	27,0 semanas (2,0–153,6)
TEAEs (cualquier grado) (%)	100%	99,1%	97,4%
TEAEs grado 3–4 (%)	81,5%	66,8%	42,5%
TEAEs grado 5 (fatales, %)	4,3%	4,4%	2,6%
Relacionados con el tratamiento (n)	0	1 ^a	0
EAs graves (%)	46,1%	38,9%	30,1%
Interrupción definitiva del tratamiento por EAs (%)	26,7%	17,5%	13,1%
Reducción de dosis de cualquier fármaco por EAs (%)	65,5%	54,1%	10,5%
Interrupción definitiva de la QT ± bevacizumab por EAs (%)	20,7%	17,5%	NA
Reducción de dosis de la QT ± bevacizumab por EAs (%)	59,9%	54,1%	NA

EC = encorafenib + cetuximab; TEAEs: Eventos adversos durante el tratamiento; EAs: Eventos Adversos; NA: No aplicable (el brazo EC no incluía quimioterapia); QT: quimioterapia; ^a Un acontecimiento adverso de grado 5 en el grupo de tratamiento estándar fue considerado relacionado con el tratamiento por los investigadores.

Los acontecimientos adversos más frecuentes durante el tratamiento (presentes en ≥ 30% de las pacientes), de cualquier grado, fueron las náuseas (53,9%), la anemia (46,1%), la diarrea (41,8%), la disminución del apetito (37,5%), los vómitos (36,2%), la disminución del recuento de neutrófilos (34,1%), las artralgias (31,5%) y la erupción cutánea (30,2%) en el grupo de EC + mFOLFOX6, y la diarrea (50,2%) y las náuseas (49,8%) en el grupo de tratamiento estándar (Figura 6). La incidencia de efectos adversos durante el tratamiento que los investigadores consideraron relacionados con éste fue similar en todos los grupos. Finalmente, los eventos adversos graves más frecuentemente comunicados durante el tratamiento están recogidos en la Figura 7.

Figura 6. Efectos adversos más frecuentes (presentes en $\geq 30\%$ de las pacientes) durante el tratamiento²¹

Event	EC (N = 153)		EC+mFOLFOX6 (N = 232)		Standard Care (N = 229)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
<i>number of patients with event (percent)</i>						
Nausea	31 (20.3)	2 (1.3)	125 (53.9)	7 (3.0)	114 (49.8)	9 (3.9)
Anemia	32 (20.9)	10 (6.5)	107 (46.1)	35 (15.1)	58 (25.3)	9 (3.9)
Diarrhea	28 (18.3)	2 (1.3)	97 (41.8)	3 (1.3)	115 (50.2)	11 (4.8)
Decreased appetite	25 (16.3)	1 (0.7)	87 (37.5)	5 (2.2)	62 (27.1)	3 (1.3)
Vomiting	22 (14.4)	2 (1.3)	84 (36.2)	9 (3.9)	51 (22.3)	5 (2.2)
Neutrophil count decreased	2 (1.3)	1 (0.7)	79 (34.1)	44 (19.0)	67 (29.3)	39 (17.0)
Arthralgia	53 (34.6)	1 (0.7)	73 (31.5)	6 (2.6)	12 (5.2)	1 (0.4)
Rash	27 (17.6)	1 (0.7)	70 (30.2)	3 (1.3)	9 (3.9)	0
Asthenia	28 (18.3)	1 (0.7)	68 (29.3)	12 (5.2)	34 (14.8)	3 (1.3)
Pyrexia	26 (17.0)	2 (1.3)	67 (28.9)	5 (2.2)	36 (15.7)	1 (0.4)
Peripheral neuropathy	2 (1.3)	0	64 (27.6)	18 (7.8)	54 (23.6)	8 (3.5)
Constipation	22 (14.4)	1 (0.7)	63 (27.2)	1 (0.4)	52 (22.7)	1 (0.4)
Peripheral sensory neuropathy	3 (2.0)	0	62 (26.7)	16 (6.9)	54 (23.6)	8 (3.5)
Fatigue	33 (21.6)	2 (1.3)	61 (26.3)	6 (2.6)	64 (27.9)	8 (3.5)
Neutropenia	3 (2.0)	2 (1.3)	56 (24.1)	35 (15.1)	57 (24.9)	23 (10.0)
Alopecia	13 (8.5)	0	53 (22.8)	0	26 (11.4)	0
Platelet count decreased	3 (2.0)	0	53 (22.8)	3 (1.3)	32 (14.0)	4 (1.7)
Lipase increased	10 (6.5)	5 (3.3)	52 (22.4)	40 (17.2)	27 (11.8)	14 (6.1)
Abdominal pain	25 (16.3)	5 (3.3)	47 (20.3)	11 (4.7)	53 (23.1)	3 (1.3)

Figura 7. Efectos adversos graves más frecuentes durante el tratamiento²¹

Event	EC (N = 153)		EC+mFOLFOX6 (N = 232)		Standard Care (N = 229)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
<i>number of patients with event (percent)</i>						
Intestinal obstruction	6 (3.9)	0	11 (4.7)	0	5 (2.2)	0
Pyrexia	0	0	9 (3.9)	0	3 (1.3)	0
Anemia	0	0	8 (3.4)	0	1 (0.4)	0
Disease progression	4 (2.6)	0	8 (3.4)	0	1 (0.4)	0
Abdominal pain	3 (2.0)	0	6 (2.6)	0	7 (3.1)	0
Vomiting	1 (0.7)	0	6 (2.6)	0	1 (0.4)	0
Sepsis	1 (0.7)	0	4 (1.7)	0	1 (0.4)	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
Ascites	0	0	3 (1.3)	0	0	0
Ileus	2 (1.3)	0	3 (1.3)	0	4 (1.7)	0
Pneumonia	0	0	3 (1.3)	0	5 (2.2)	0
Pulmonary embolism	0	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
Small intestinal obstruction	1 (0.7)	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
Urinary tract infection	6 (3.9)	0	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

Como ya se ha mencionado inicialmente, la combinación de encorafenib con cetuximab y FOLFOX cuenta con aprobación por parte de las Agencias Reguladoras europea y norteamericana (opinión positiva de la **EMA** [27 de mayo de 2026]¹; autorización de comercialización por parte de la **Comisión Europea** [19 de junio de 2026]²; aprobación acelerada y tradicional de la **FDA** [20 de diciembre de 2024 y 24 de febrero de 2026, repectivamente]³) para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCRm con la mutación BRAFV600E.

Pendiente de la publicación de los resultados de calidad de vida, la magnitud de beneficio según la **escala ESMO-MCBS v2.0** con fecha 18 de mayo de 2026 es de 4 sobre 5 en la categoría de tratamientos no curativos⁴.

Además, esta combinación ha sido incorporada, con un nivel de evidencia I y un grado de recomendación A, en el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCRm con la mutación BRAF V600E en las nuevas guías de práctica clínica de la ESMO³⁰.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La mutación BRAF V600E constituye un biomarcador esencial en la selección del tratamiento de primera línea de los pacientes con CCRm, junto con la determinación de las mutaciones en RAS y el estado de MSI/MMR (los tumores MSI-H/dMMR constituyen una población biológicamente diferente y disponen de estrategias terapéuticas específicas basadas en inmunoterapia). Por tanto, la determinación de estos tres biomarcadores debe formar parte del estudio molecular inicial de todo paciente con CCRm.

La combinación de encorafenib + cetuximab + mFOLFOX6 representa una nueva estrategia terapéutica de primera línea para los pacientes con CCRm con la mutación BRAF V600E, una población molecularmente definida, de especial mal pronóstico y con una menor sensibilidad a las estrategias convencionales. Los resultados del programa BREAKWATER muestran que la incorporación de un tratamiento dirigido frente a BRAF y EGFR desde el inicio, asociado a quimioterapia, proporciona un beneficio clínicamente relevante en términos de respuesta tumoral y control de la enfermedad, que se traduce asimismo en una mejora de las variables de supervivencia frente al tratamiento estándar. Este beneficio adquiere especial importancia en una población en la que históricamente las alternativas basadas exclusivamente en quimioterapia, con o sin antiangiogénicos, han obtenido resultados limitados.

En conjunto, el balance entre eficacia, seguridad y necesidad médica no cubierta puede considerarse más que favorable. Por ello, se propone el posicionamiento de encorafenib en combinación con cetuximab y mFOLFOX6 para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCRm con la mutación BRAF V600E, confirmada mediante una técnica diagnóstica validada, particularmente en aquellos candidatos a recibir un régimen basado en oxaliplatino.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Dictamen favorable del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-braftovi-vr-0000304994_en.pdf
2. Aprobación de la Comisión Europea (CE). Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1314.htm>
3. Aprobación acelerada de la FDA y Autorización tradicional. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-encorafenib-cetuximab-and-mfolfox6-metastatic-colorectal-cancer-braf> y en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-traditional-approval-encorafenib-metastatic-colorectal-cancer-braf-v600e-mutation>
4. Escala de magnitud del beneficio clínico de ESMO (ESMO-MCBS versión 2.0). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=489>.
5. Sociedad Española de Oncología Médica SEOM. Las cifras del cáncer en España 2026. Disponible en: https://seom.org/images/Las_Cifras_del_Cancer_en_Espanya_2026.pdf.
6. International Agency for Research on Cancer. (2024). GLOBOCAN 2022: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2022. World Health Organization. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/724-spain-fact-sheet.pdf>
7. SEER Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
8. Tabernero J, Ros J, Élez E. The evolving treatment landscape in BRAF-V600E–mutated metastatic colorectal cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2022; 42:1-10.
9. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer 2011; 117: 4623-32.
10. Cohen R, Liu H, Fiskum J, Adams R, Chibaudel B, Maughan TS, et al. BRAF V600E Mutation in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: An Analysis of Individual Patient Data From the ARCAD Database. J Natl Cancer Inst. 2021 Oct 1;113(10):1386-1395.
11. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1306-15.
12. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2020 Aug 20;JCO2001225.
13. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP, Bendell JC, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2015 Dec 1;33(34):4023-31.

14. Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*. 2012 Jan 26;483(7387):100-3.
15. Corcoran RB, André T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with *BRAF*^{V600E}-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov*. 2018 Apr;8(4):428-443.
16. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov*. 2012 Mar;2(3):227-35.
17. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;33(34):4032-8.
18. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643.
19. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 1;39(4):273-284.
20. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2025 Mar;31(3):901-908.
21. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, et al; BREAKWATER Trial Investigators. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Jun 26;392(24):2425-2437.
22. Delord JP, Robert C, Nyakas M, McArthur GA, Kudchakar R, Mahipal A, et al. Phase I Dose-Escalation and -Expansion Study of the BRAF Inhibitor Encorafenib (LGX818) in Metastatic *BRAF*-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2017 Sep 15;23(18):5339-5348.
23. Stuart DD, Li N, Poon DJ, Aardalen K, Kaufman S, Merritt H, et al. Preclinical profile of LGX818: a potent and selective RAF kinase inhibitor. *Cancer Res* 2012;72(Suppl_8):abstr. 3790.
24. Ficha Técnica de Encorafenib (Braftovi®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_es.pdf
25. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, Yoshino T, Grothey A, Maiello E, et al. ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase II Study of Encorafenib Plus Binimetinib and Cetuximab in Previously Untreated *BRAF*^{V600E}-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 May 10;41(14):2628-2637.
26. Kopetz S, Yoshino T, Kim TW, Desai J, Yaeger R, Van Cutsem E, et al. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib + cetuximab (EC) ± chemotherapy for first-line (1L) treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAFFV600E) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2022;40(suppl_4):abstr. 134.

27. Tabernero J, Yoshino T, Kim TW, Yaeger R, Desai J, Wasan HS, et al. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + cetuximab (C) + chemotherapy (chemo) for BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2022;33(suppl_7): S1392-S1393.
28. Kopetz S, Wasan HS, Yoshino T, Kim TW, Eng C, Van Cutsem E, et al. BREAKWATER: Primary analysis of first-line (1L) encorafenib + cetuximab (EC) + FOLFIRI in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2026; 44(suppl_2):abstr.13
29. Kopetz S, Tabernero J, Lonardi S, Shen L, Wasan HS, Yoshino T, et al. BREAKWATER: Progression-free and overall survival analyses of first-line (1L) encorafenib + cetuximab (EC) + FOLFIRI in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2026; 44(suppl_17):abstr.LBA3503
30. Cremonini C, Chalabi M, Elez E, Fassan M, Gelli M, Goéré D, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2026 Jun;37(6):759-776.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara no tener ningún conflicto de interés relacionado con la elaboración del presente informe de posicionamiento terapéutico.