

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Encorafenibe (Braftovi®) associado ao cetuximabe e mFOLFOX6 para o tratamento, em primeira linha, do câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6 submetido pela Pfizer Brasil Ltda, para apreciação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Elaborado e revisado por: Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

São Paulo
Outubro de 2025

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	3
LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE QUADROS.....	6
LISTA DE FIGURAS	8
1 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	9
1.1 Apresentação e objetivo	9
1.2 Métodos.....	10
1.2.1 Estimativas dos parâmetros	10
1.2.2 População elegível.....	10
1.2.3 Número de pacientes considerados na AIO.....	16
1.2.4 Tempo em tratamento	18
1.2.5 Participação de mercado (<i>market share</i>).....	18
1.2.6 População em uso de cada intervenção	18
1.2.7 Perspectiva da análise	19
1.2.8 Horizonte temporal.....	19
1.2.9 Intervenção	19
1.2.10 Comparador	20
1.2.11 Taxa de desconto	20
1.2.12 Custos.....	21
1.3 Pressupostos do modelo.....	21
1.4 Análises de sensibilidade	22
1.4.1 DSA.....	22
1.4.2 PSA.....	23
2 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AIO	25
2.1 Caso base	25
2.2 DSA.....	25
2.3 PSA.....	26
2.4 Discussão.....	26
3 considerações finais.....	29
4 REFERÊNCIAS	30
ANEXO 1 – REVISÕES RÁPIDAS PARA A ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	35

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: Por meio de Parecer Técnico-Científico (PTC), foram sistematizadas e discutidas as evidências clínicas do uso associado do encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, do câncer colorretal metastático (CCRm) com a mutação BRAF V600E. Em resumo, a associação de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 proporcionou ganhos significativos em termos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), além de trazer benefícios na taxa de resposta objetiva (TRO). As evidências são provenientes de ensaio clínico randomizado (ECR), multicêntrico de fase III (estudo denominado BREAKWATER), com grau de certeza alto para os desfechos mais relevantes. Com base em tais evidências clínicas, foi desenvolvida uma avaliação econômica dos tipos custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU) na perspectiva da ANS para comparar as consequências clínicas e econômicas do uso associado do encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 com quimioterapia padrão no tratamento da população elegível, cujos métodos estão no documento correspondente que acompanha este relatório. Em linhas gerais, os resultados mostraram que o uso de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 proporcionou ganhos de efetividade em termos de QALY (+1,31) e AVG (+1,60) e que, com o custo incremental estimado de R\$ 494.444,33, obteve-se uma RCUI/QALY de R\$ 377.759,51 e RCEI/AVG de R\$ 308.119,69. Assim, o objetivo deste documento é apresentar os métodos e resultados da análise de impacto orçamentário (AIO) do encorafenibe como parte do processo de solicitação da sua incorporação (ampliação de uso) no rol de procedimentos e eventos em saúde do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Intervenção: Encorafenibe (na dose de 300 mg ao dia) associado ao cetuximabe (dose inicial de 400 mg/m² de superfície corporal, e de 250 mg/m² semanalmente nas doses subsequentes) e à quimioterapia (mFOLFOX6).

Comparador: Quimioterapia padrão, com ou sem a adição de bevacizumabe.

Pergunta: Qual o impacto orçamentário do uso da combinação encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 em comparação com quimioterapia padrão no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E na perspectiva da ANS?

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da incorporação do encorafenibe para ser utilizado em combinação com o cetuximabe e mFOLFOX6 (ambos de cobertura obrigatória pelos planos de saúde) para o tratamento, em primeira linha, de pacientes com CCRm com a mutação BRAF V600E, na perspectiva do sistema de saúde suplementar e horizonte temporal de cinco anos. A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico, empregando-se: i) dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para calcular a cobertura por planos de saúde da população adulta no país,

estratificado por gênero; *ii*) incidência de novos casos de CCR no país estimado pelo INCA para o período de 2023 a 2025; *iii*) revisão estruturada da literatura para obtenção dos demais parâmetros epidemiológicos, tais como, fração de pacientes com CCR metastático ao diagnóstico inicial; fração dos pacientes não metastáticos que terão metástase no horizonte da AIO; fração de pacientes com CCR metastático e mutação BRAF e, desses, a fração com a mutação BRAF V600E. Todos os pacientes foram tratados até progressão da doença, sendo que o tempo em tratamento foi aquele calculado na ACU que, por sua vez, foi derivado da curva de descontinuação obtida do estudo BREAKWATER. Os componentes dos custos são oriundos da ACU, sendo considerados os custos totais dos anos 1 a 5 do modelo de custo-utilidade, ou seja, a coorte de pacientes em cada ano é multiplicada pelos custos correspondentes daquele ano. A robustez dos resultados do caso base foi avaliada por meio de análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA), empregando-se os intervalos de confiança 95% (IC95%) ou variação de +/- 20% na DSA e IC95% na PSA. Assim, adotando-se constantes os valores esperados para todas as variáveis inseridas no modelo, para o caso base, o impacto orçamentário incremental da incorporação do encorafenibe para uso associado com o cetuximabe e mFOLFOX6 foi de, aproximadamente, R\$ 37,2 milhões em 5 anos. O número de pacientes por tecnologia, antes e após a introdução do encorafenibe, reflete a participação de mercado e a transição para incidência anual. Na DSA do caso base, os parâmetros de maiores impactos foram a fração de pacientes com a mutação BRAF e custo da intervenção, sendo que o impacto orçamentário em 5 anos, com a aplicação do limite inferior e superior da estimativa a partir do IC95%, variou entre R\$ 21,2 milhões a R\$ 58,4 milhões. Na PSA, o impacto orçamentário médio a partir de 1.000 iterações de Monte Carlo (MMC) foi de R\$ 37,4 milhões em cinco anos, com 51,3% das iterações abaixo do resultado do caso base. Conclui-se que os resultados do impacto orçamentário são muito robustos e se justificam devido aos benefícios proporcionados, especialmente, por se tratar de uma terapia direcionada para uma mutação agressiva como o BRAF V600E, cuja presença implica em prognóstico muito pior, no cenário do CCRm.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	Análise de custo-efetividade
ACU	Análise de custo-utilidade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AVG	Anos de vida ganhos
BREAKWATER	Estudo clínico pivotal do encorafenibe
CCRm	Câncer colorretal metastático
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DSA	Análise de sensibilidade determinística
ECR	Ensaio clínico randomizado
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
PSA	Análise de sensibilidade probabilística
PTC	Parecer Técnico Científico
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TRO	Taxa de resposta objetiva

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Características da análise de impacto orçamentário do encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 para o tratamento, em primeira linha, do câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E	10
Quadro 2.	Estimativa de homens e mulheres com cobertura de planos de saúde no país no período de cinco anos do modelo de impacto orçamentário da incorporação do encorafenibe para tratamento do CCRm e mutação BRAF V600E.	12
Quadro 3.	Estimativa de homens e mulheres diagnosticados com CCR e com cobertura de planos de saúde no país.....	12
Quadro 4.	Estimativa da população adulta com câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E e elegíveis ao tratamento sistêmico de primeira linha, no sistema de saúde suplementar em cinco anos.	17
Quadro 5.	Participação do mercado das intervenções no tratamento do câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E, em primeira linha de tratamento, no cenário sem encorafenibe.	18
Quadro 6.	Participação do mercado das intervenções no tratamento do câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E, em primeira linha de tratamento, no cenário com encorafenibe.	18
Quadro 7.	Número de novos pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário sem encorafenibe.....	19
Quadro 8.	Número de novos pacientes com colorretal metastático com mutação BRAF V600E a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário base com encorafenibe...	19
Quadro 9.	Esquemas de quimioterapia adotadas no grupo controle da análise de impacto orçamentário.....	20
Quadro 10.	Custos dos primeiros cinco anos com quimioterapia padrão obtidos da avaliação econômica e considerados na análise de impacto orçamentário.....	21
Quadro 11.	Custos dos primeiros cinco anos com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 obtidos da avaliação econômica e considerados na análise de impacto orçamentário.....	21
Quadro 12.	Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística no modelo de impacto orçamentário.....	23
Quadro 13.	Parâmetros variados em relação ao cenário base na análise de sensibilidade probabilística no modelo de impacto orçamentário.	24
Quadro 14.	Resultados da análise de impacto orçamentário para o caso base do encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento, em primeira linha, CCRm e mutação BRAF V600E na perspectiva do sistema de saúde suplementar, em cinco anos.	25
Quadro 15.	Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) de mutações em pacientes com câncer colorretal.....	36
Quadro 16.	Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da mutação BRAF V600E em pacientes com CCRm.	36
Quadro 17.	Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a proporção de pacientes	

com metástase ao diagnóstico inicial do CCR.	38
Quadro 18. Características os estudos excluídos da revisão rápida sobre a proporção de pacientes com metástase ao diagnóstico inicial do CCR.	39
Quadro 19. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) de mutações em pacientes com câncer colorretal.	42
Quadro 20. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da incidência de pacientes não metastático ao diagnóstico de CCR.	42
Quadro 21. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a proporção de pacientes com metástase de CCR durante o seguimento.	44
Quadro 22. Características os estudos excluídos da revisão rápida sobre a proporção de pacientes com metástase diagnosticada durante o seguimento do CCR.	45
Quadro 23. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study</i> [tipo de estudo]) da mutação BRAF em pacientes com câncer colorretal metastático.	49
Quadro 24. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da mutação BRAF V600E em pacientes com CCR.	49
Quadro 25. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a proporção de pacientes com CCR e mutação BRAF.	51
Quadro 26. Estudos excluídos após a análise do texto completo com os motivos das exclusões para a pergunta relativa à incidência de mutação BRAF em pacientes com CCRm.	51
Quadro 27. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) da mutação V600E em pacientes com CCRm e BRAF mutado.	54
Quadro 28. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da mutação V600E em pacientes com CCRm BRAF mutado.	54
Quadro 29. Características dos estudos incluídos na revisão sobre a proporção de pacientes com a mutação V600E entre os pacientes com CCRm BRAF mutados.	56
Quadro 30. Estudos excluídos após a análise do texto completo, com seu respectivo motivo para a exclusão.	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Projeção do número de beneficiários de planos de saúde no sistema de saúde suplementar para o período de 2026 a 2030 a partir da série histórica dos dados disseminados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).	11
Figura 2.	Proporção de pacientes com metástase ao diagnóstico primário de câncer colorretal, a partir dos estudos incluídos na revisão rápida da literatura (13–23).....	13
Figura 3.	Proporção de pacientes com diagnóstico inicial de câncer colorretal não-metastático, que desenvolvem metástases durante o seguimento, a partir dos estudos incluídos na revisão rápida da literatura (24–35).....	14
Figura 4.	Proporção de pacientes com câncer colorretal metastático que apresentam a mutação BRAF (36–43).....	15
Figura 5.	Proporção de pacientes com câncer colorretal metastático que apresentam a mutação BRAF V600E (40,47,49,50).....	16
Figura 6.	Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário, em cinco anos, da incorporação do encorafenibe para o tratamento, em primeira linha, do CCRm e mutação BRAF V600E, na perspectiva da ANS.	25
Figura 7.	Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para o impacto orçamentário, em cinco anos, da incorporação do encorafenibe para o tratamento, em primeira linha, do CCRm e mutação BRAF V600E, em cinco anos, na perspectiva da ANS, com 1.000 simulações pelo método de Monte Carlo.	26
Figura 8.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a proporção de pacientes com metástase ao diagnóstico inicial do CCR.	37
Figura 9.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a proporção de pacientes com metástase de CCR durante o seguimento.	44
Figura 10.	Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos para o câncer colorretal metastático com a mutação BRAF usados na elaboração da análise de impacto orçamentário do uso associado de encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, deste tipo de câncer.	50
Figura 11.	Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos para o câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E usados na elaboração da análise de impacto orçamentário do uso associado de encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, deste tipo de câncer.....	55

1 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

1.1 Apresentação e objetivo

Conforme discutido no Parecer Técnico-Científico (PTC), a presença da mutação BRAF V600E piora, de forma expressiva, o prognóstico dos pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm), aumentando a chance de óbito precoce, cursando com alta probabilidade de falha dos tratamentos atualmente de cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da saúde suplementar brasileira (1,2).

O ECR BREAKWATER, descrito em detalhes no PTC (3), comparou a eficácia e segurança do uso associado do encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com CCRm e mutação BRAF V600E. Em termos de eficácia, a mediana da SG foi de 30,3 meses (IC95%: 21,7-não estimável) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 15,1 meses (IC95%: 13,7-17,7) no grupo quimioterapia padrão, com um HR de 0,49 (IC95%: 0,38-0,63; $p < 0,001$) com diferença estatisticamente significativa em favor da intervenção; portanto, redução de 51% (variando de 37% a 62%) no risco de óbito com um ganho de 15,2 meses de SG. A mediana da SLP foi de 12,8 meses (IC95% 11,2-15,9) no grupo encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e de 7,1 meses (IC95% 6,8-8,5) no grupo quimioterapia padrão, com um HR 0,53 (IC95% 0,41-0,68; $p < 0,001$) com diferença estatisticamente significativa em favor da intervenção; portanto, redução de 47% (variando de 32% a 59%) do risco de progressão da doença, sendo que os pacientes tratados com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 têm 5,7 meses a mais no tempo até a progressão da doença vs. quimioterapia padrão. A ACU conduzida com base nesses resultados mostrou ganho significativo de anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados para qualidade (QALY) com o uso de encorafenibe, cetuximabe e mFOLFOX6, com razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de cerca de R\$ 378 mil por QALY.

A avaliação econômica é uma ferramenta eficiente para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados; porém, não é capaz de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Portanto, foi realizada análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do sistema suplementar de saúde (ANS), para avaliar o investimento necessário para a inclusão do encorafenibe como cobertura obrigatório pelos planos de saúde para tratamento do CCRm com a mutação BRAF V600E sem tratamento sistêmico de primeira linha. Novamente, destaca-se que o cetuximabe já está incorporado na ANS para o tratamento do CCRm, em segunda linha.

Assim, foi elaborado um modelo dinâmico no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem *Visual Basic for Applications* (macro), com uma planilha padronizada. O desenho do modelo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de

Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (4). Com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência, os principais aspectos da AIO foram sumarizados de forma semelhante à estrutura do CHEERS da ISPOR para avaliações econômicas (5), conforme mostrado no Quadro 1.

Quadro 1. Características da análise de impacto orçamentário do encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 para o tratamento, em primeira linha, do câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E

População-alvo	Pacientes adultos com câncer colorretal metastático com mutação no gene BRAF V600E sem tratamento prévio da doença metastática
Perspectiva da análise	Sistema de Saúde Suplementar (ANS)
Intervenção	Encorafenibe associado ao cetuximabe e mFOLFOX6
Comparadores	Quimioterapia padrão com ou sem adição de bevacizumabe
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	Os custos médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão e morte) foram extraídos dos cinco primeiros anos da ACU
Moeda	Reais (R\$/BRL)
Tipo de modelo	Modelo dinâmico com os custos oriundos dos cinco primeiros anos da ACU
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
Premissas do modelo	Todos os pressupostos do modelo estão descritos de forma detalhada na subseção 0

1.2 Métodos

1.2.1 Estimativas dos parâmetros

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados, predominantemente, em fontes brasileiras, tais como Instituto Nacional de Câncer (INCA), ANS e Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED). Além disso, para a estimativa da população-alvo, foi necessária a utilização de dados obtidos da literatura, sendo que, quando se fez necessário, foram conduzidas revisões rápidas e estruturadas, cujas metodologias e resultados estão apresentados no Anexo 1. Na sequência, os métodos e resultados da AIO, além das análises de sensibilidade, estão descritos e comentados.

1.2.2 População elegível

Em linha com o ECR pivotal BREAKWATER (3), a população elegível é composta de pacientes adultos com CCRm e com mutação BRAF V600E que não receberam tratamento prévio da doença metastática. Isto é, a população é composta de pacientes com idade média de 59 anos, 50%

homens com CCRm e mutação BRAF V600E com peso médio 70kg e altura média 160cm.

Em conformidade com as recomendações da ANS (6), para a determinação da população elegível, utilizou-se a abordagem epidemiológica. Dessa forma, com o objetivo de estimar a população de interesse a partir da estimativa de beneficiários de planos de saúde no país, foram aplicados, preferencialmente, dados da literatura nacional e internacional, quando necessário, conforme descrito na sequência.

1.2.2.1 Estimativa do número de beneficiários de planos de saúde

Para a estimativa do número de pessoas (ambos os sexos) atendidas por planos de saúde no âmbito do sistema de saúde suplementar, considerou-se o número de beneficiários cobertos pelos planos de saúde a partir dos dados disseminados pela ANS até junho de 2025 (7). Como o modelo considera um horizonte temporal de cinco anos, foi realizada uma projeção para estimar o número de beneficiários no período de 2026 a 2030, utilizando-se o método de suavização exponencial empregando-se a função PREVISÃO.ETS do Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) (8). Para a realização da previsão, é necessário informar ao *software* a série histórica [foram informados números de beneficiários homens de 2014 a 2025], e a sazonalidade. Para a sazonalidade foi utilizado o valor 1, que permite ao Excel detectar automaticamente se há uma sazonalidade ou não (8). Assim, a estimativa de beneficiários de planos de saúde, considerando os gêneros masculino e feminino, no período de 2026 a 2030 está apresentada na Figura 1.

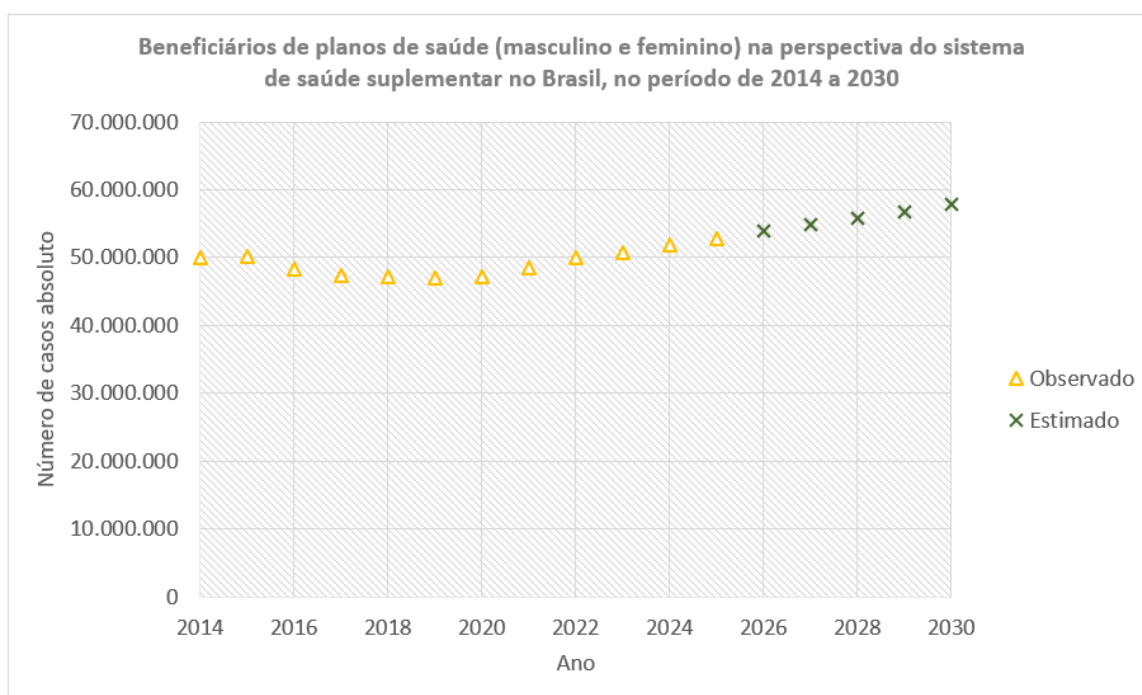


Figura 1. Projeção do número de beneficiários de planos de saúde no sistema de saúde suplementar para o período de 2026 a 2030 a partir da série histórica dos dados disseminados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Além disso, para estimar o número de homens e mulheres nesta população estimada de beneficiários de planos de saúde, aplicaram-se os percentuais de 47,2% e 52,8% respectivamente, também de acordo com as informações da ANS de junho de 2025 (9). Esses dados estão mostrados no Quadro 2.

Quadro 2. Estimativa de homens e mulheres com cobertura de planos de saúde no país no período de cinco anos do modelo de impacto orçamentário da incorporação do encorafenibe para tratamento do CCRm e mutação BRAF V600E.

Ano	Pessoas cobertas por planos de saúde	Pessoas do sexo masculino cobertas por planos de saúde (47,2%)	Pessoas do sexo feminino cobertas por planos de saúde (52,8%)
2026	53.869.437	25.426.974	28.442.463
2027	54.858.255	25.893.707	28.964.548
2028	55.845.671	26.359.779	29.485.892
2029	56.801.355	26.810.872	29.990.483
2030	57.768.402	27.267.329	30.501.073

1.2.2.2 Número de casos de CCR nos beneficiários de planos de saúde

Para a estimativa dos novos casos de câncer colorretal em pessoas com cobertura por planos de saúde, foi aplicada a incidência estimada pelo INCA para o triênio 2023 a 2025 (publicação mais recente disponível) para este tipo de câncer (20,78 casos novos a cada 100 mil homens e 21,41 casos novos a cada 100 mil mulheres) (10), sobre as populações calculadas e mostradas no Quadro 2. Assim, o Quadro 3 mostra a estimativa resultante do número de pacientes com CCR na perspectiva da ANS, considerando-se a incidência calculada conforme a descrição acima.

Quadro 3. Estimativa de homens e mulheres diagnosticados com CCR e com cobertura de planos de saúde no país.

Ano	Pessoas do sexo masculino cobertas por planos de saúde	Proporção de CCR em homens	Pessoas do sexo feminino cobertas por planos de saúde	Proporção de CCR em mulheres	Total de novos casos de CCR
2026	25.426.974	5.284	28.442.463	5.910	11.194
2027	25.893.707	5.381	28.964.548	6.201	11.582
2028	26.359.779	5.478	29.485.892	6.313	11.790
2029	26.810.872	5.571	29.990.483	6.421	11.992
2030	27.267.329	5.838	30.501.073	6.530	12.368

CCR: câncer colorretal

A partir dos pacientes com CCR e beneficiários de planos de saúde, para estimar a população elegível, foram estimadas as seguintes variáveis de corte: a) percentual de pacientes com câncer colorretal metastático ao diagnóstico inicial; b) proporção de pacientes em estádios I a III no diagnóstico inicial que vão se tornar metastático ao longo do tempo; c) percentual de pacientes com

CCRM e com a mutação BRAF e d) desses, a proporção com a mutação BRAF V600E. Considerando-se que pode haver grande variabilidade nessas taxas, especialmente pelas características do CCRM, e no sentido de dar transparência ao modelo desenvolvido, essas variáveis foram definidas a partir de revisões rápidas e estruturadas na literatura expressas em proporções estimadas por meio de meta-análises de proporção em modelo de efeito aleatório com os respectivos intervalos de confiança de 95%, para aplicação no caso base e nas análises de sensibilidade. Essa estratégia metodológica para estimar tais parâmetros já foi utilizada e detalhadamente descrita no dossiê de incorporação do encorafenibe + cetuximabe, que foi avaliado e incorporado ao rol de procedimentos da ANS para o tratamento, em segunda linha, do CCRM e mutação BRAF V600E (11).

1.2.2.3 Proporção de pacientes com metástase ao diagnóstico primário do CCR

Para localizar os dados relativos à proporção de pacientes com metástase ao diagnóstico inicial do CCR, foi realizada uma revisão rápida da literatura empregando-se o método apresentado no Anexo 1 (revisão 1). Assim, foram selecionados 11 estudos observacionais (coortes retrospectivas) que calcularam a fração de pacientes com metástase (estadio IV) já no diagnóstico primário do CCR, a partir do registro histórico de 98.430 pacientes (13–23). Com base nessa coorte retrospectiva de pacientes, a proporção de pacientes metastáticos ao diagnóstico é de 17,0% (IC95%: 15,0 – 20,0), sendo esse o valor empregado no modelo (Figura 2). Ou seja, 83% dos pacientes no diagnóstico primário do CCR não apresentam metástase, mas que poderão desenvolver no horizonte da AIO, na fração mostrada na seção 1.2.2.4 a seguir.

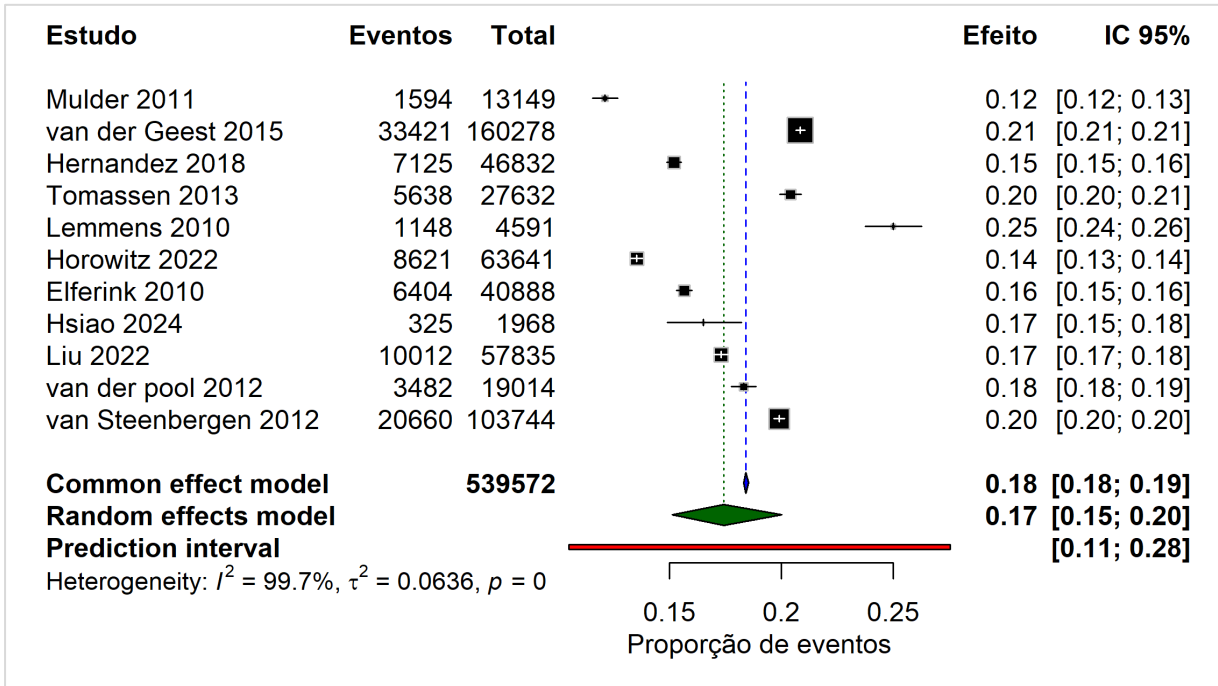


Figura 2. Proporção de pacientes com metástase ao diagnóstico primário de câncer colorretal, a partir dos estudos incluídos na revisão rápida da literatura (13–23).

1.2.2.4 Proporção de pacientes em estadios iniciais (I a III) que evoluem para CCR metastático

Adicionalmente aos pacientes que apresentam doença metastática no momento do diagnóstico, o corte populacional considerou, também, os pacientes cujo diagnóstico inicial era de CCR não-metastático (estadios I, II ou III), mas que tiveram o surgimento de metástases metacrônicas durante o seguimento. Para localizar os dados relativos à proporção de pacientes com metástase durante o seguimento, foi realizada uma revisão rápida da literatura empregando-se o método apresentado no Anexo 1 (revisão 2). Assim, foram selecionados 12 estudos observacionais (coortes retrospectivas) que calcularam a fração de pacientes que desenvolveram metástases durante o seguimento do CCR, a partir do registro histórico de 46.686 pacientes (24–35). Com base nessa coorte retrospectiva de pacientes, a proporção de pacientes metastáticos ao diagnóstico é de 16% (IC95%: 13,0 – 20,0). Assim, 16% dos 83% dos pacientes com CCR que não apresentam metástase ao diagnóstico como explicado na seção 1.2.2.3, desenvolverão metástase e foram considerados na AIO.

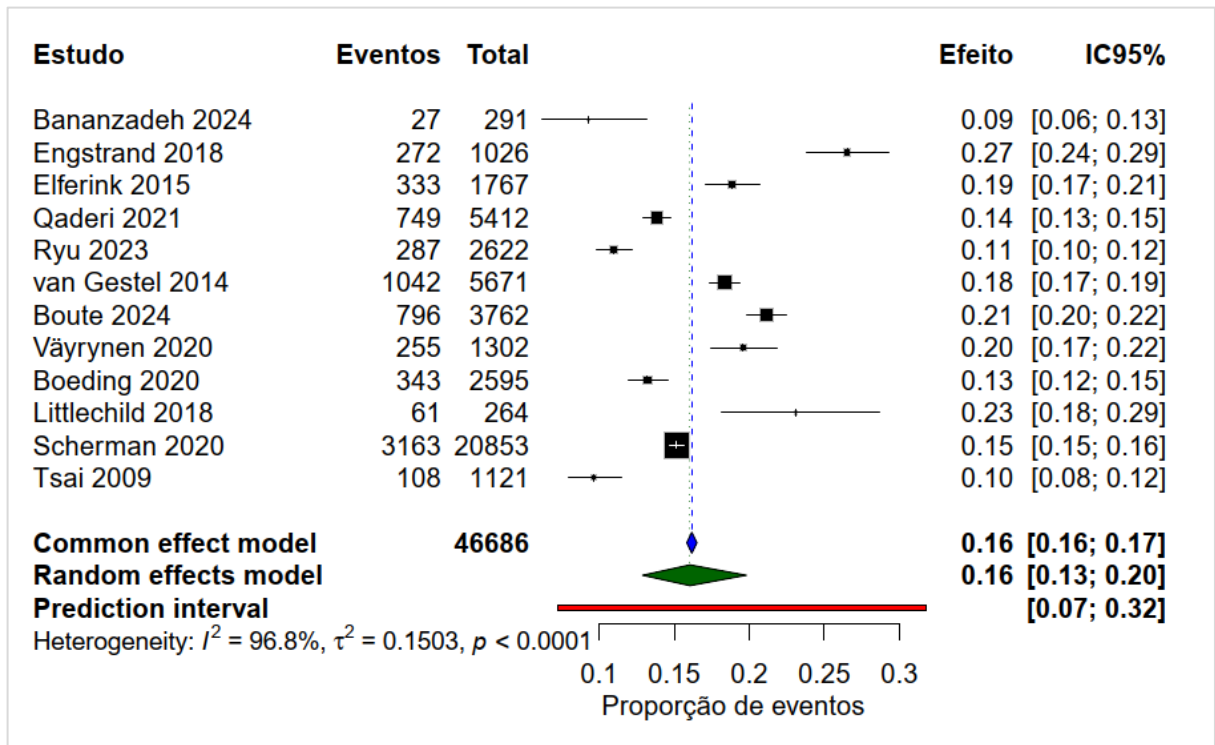


Figura 3. Proporção de pacientes com diagnóstico inicial de câncer colorretal não-metastático, que desenvolvem metástases durante o seguimento, a partir dos estudos incluídos na revisão rápida da literatura (24–35).

1.2.2.5 Proporção de pacientes com CCRm e com mutação BRAF

Dos pacientes com CCR metastático, foi necessário estimar o percentual de pacientes que apresentam a mutação BRAF, visto que a proposta é a incorporação de uma terapia direcionada para esta mutação, já no tratamento de primeira linha. Conforme discutido no PTC, a presença dessa mutação, especialmente, a BRAF V600E (ver explicação abaixo), em pacientes com CCRm gera uma

condição clínica de muito pior prognóstico do que pacientes sem essa mutação (36–43). Assim, a partir de uma revisão rápida da literatura, cujos métodos e resultados estão mostrados no Anexo 1 (revisão 3), foram selecionados nove estudos observacionais, sendo duas coortes prospectivas (44,45) e sete retrospectivas (40,46–52). Com esses dados, foi realizada meta-análise de proporção para obter o percentual de pacientes com CCR e com a mutação BRAF de 7,0% (IC95%: 4,0 a 11,0), conforme mostrado na Figura 4.

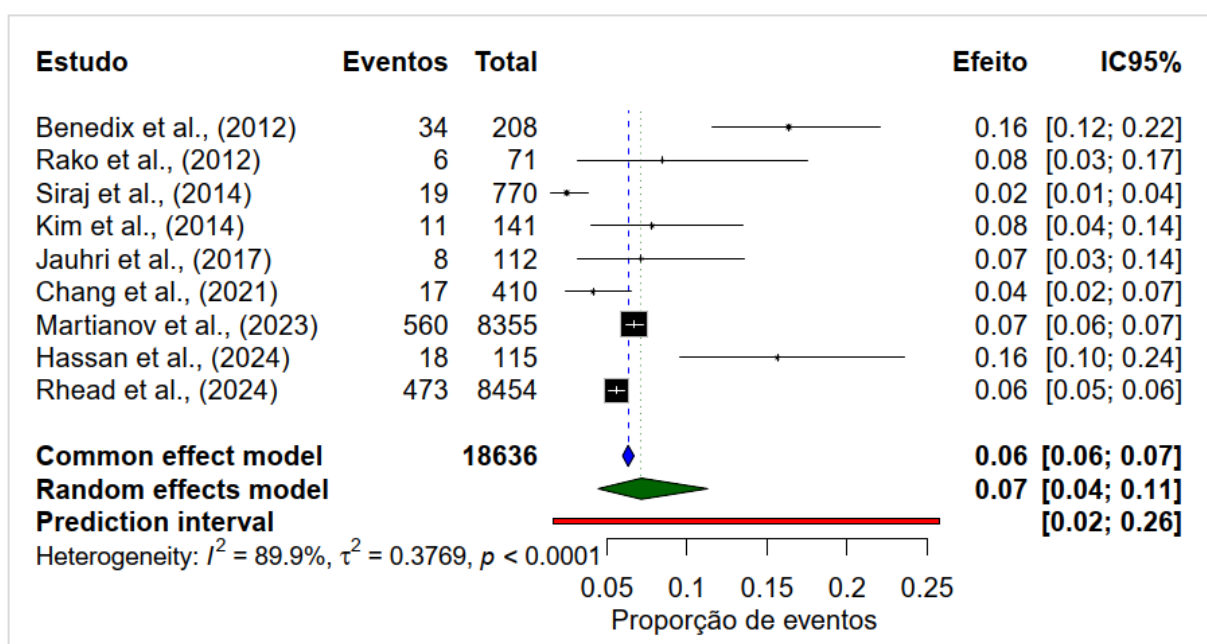


Figura 4. Proporção de pacientes com câncer colorretal metastático que apresentam a mutação BRAF (36–43).

1.2.2.6 Proporção de pacientes com CCRm com mutação BRAF e V600E

Conforme discutido no PTC, a mutação mais frequente que ocorre no proto-oncogene BRAF se deve à mudança da valina por ácido glutâmico no códon 600, sendo denominada BRAF V600E (44). Assim, a partir de uma revisão rápida da literatura, cujos métodos e resultados estão mostrados no Anexo 1 (Revisão 4), foram selecionados cinco estudos observacionais, sendo uma coorte prospectiva (44) e quatro retrospectivas (40,47,49,50). Com esses dados, foi realizada meta-análise de proporção, obtendo-se o percentual de pacientes com CCR e com a mutação BRAF V600E de 91,0% (IC95%: 50,0 – 99,0) dos 7% dos pacientes com a mutação BRAF, conforme mostrado na Figura 5.

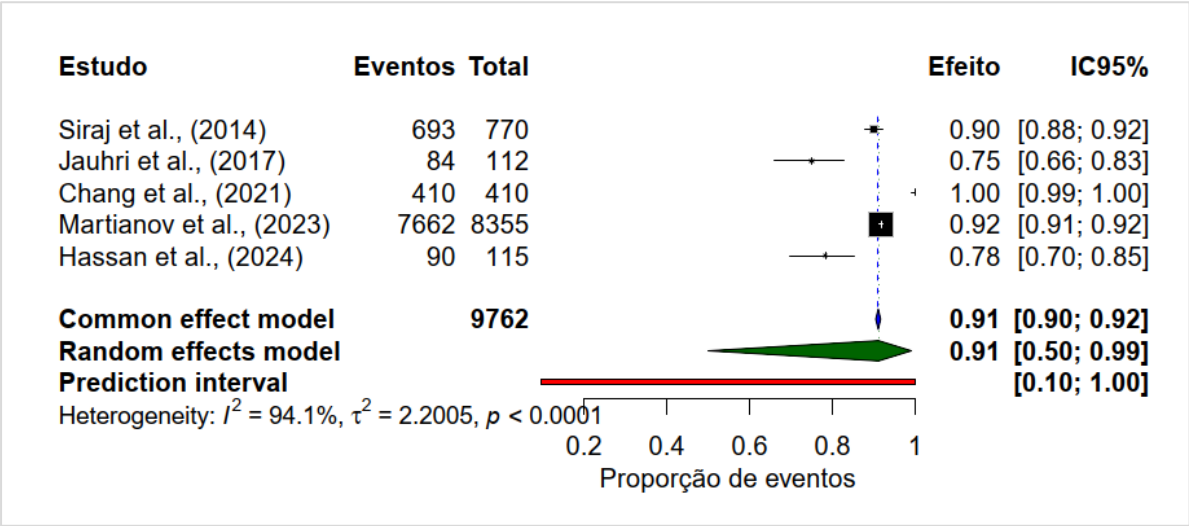


Figura 5. Proporção de pacientes com câncer colorretal metastático que apresentam a mutação BRAF V600E (40,47,49,50).

1.2.3 Número de pacientes considerados na AIO

Considerando-se todos os parâmetros explicados anteriormente, o Quadro 4 mostra a população elegível empregada na AIO, ano a ano, no horizonte de cinco anos da análise.

Quadro 4. Estimativa da população adulta com câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E e elegíveis ao tratamento sistêmico de primeira linha, no sistema de saúde suplementar em cinco anos.

Ano	População Masculina		População Feminina		Total de novos casos câncer colorretal com mutação BRAF V600E (ambos os sexos)
	Total de novos casos de câncer colorretal	Total de novos casos câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E	Total de novos casos de câncer colorretal	Total de novos casos câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E	
2026	5.284	102	5.910	114	216
2027	5.381	104	6.201	120	223
2028	5.478	106	6.313	122	227
2029	5.571	107	6.421	124	231
2030	5.838	113	6.530	126	239

1.2.4 Tempo em tratamento

Uma etapa importante em modelos de impacto orçamentário em oncologia é o tempo de permanência nos tratamentos (intervenção e comparadores), visto que o tratamento deve ser mantido, geralmente, somente enquanto não há progressão da doença. Neste caso específico, considerou-se que após progressão do tratamento em primeira linha, o modelo considera os custos do tratamento em segunda linha, que é diferente para intervenção e comparador, já que é influenciado pelo esquema de primeira linha. Neste modelo, os tempos em tratamento são aqueles calculados no modelo de custo-utilidade que, por sua vez, foram derivados a partir das taxas de descontinuação por todas as causas observadas no ECR BREAKWATER (3), conforme explicado na subseção 1.3.5.1 (“tratamento de primeira linha”) do documento da ACU que acompanha este relatório.

1.2.5 Participação de mercado (*market share*)

As participações de mercado esperadas de 2026 a 2029 estão apresentados no Quadro 5 para o cenário sem encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 (cenário atual) e no Quadro 6 para o cenário após a introdução de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6. Os percentuais usados em cada um dos cenários foram estabelecidos por meio de consultas a especialistas em oncologia e que tratam pacientes com esse tipo de câncer.

Quadro 5. Participação do mercado das intervenções no tratamento do câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E, em primeira linha de tratamento, no cenário sem encorafenibe.

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	0%	0%	0%	0%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Quadro 6. Participação do mercado das intervenções no tratamento do câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E, em primeira linha de tratamento, no cenário com encorafenibe.

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	70%	60%	50%	40%	30%
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	30%	40%	50%	60%	70%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

1.2.6 População em uso de cada intervenção

A partir das informações sobre incidência de novos casos de CCRm com mutação BRAF V600E e da participação de mercado foram estimadas as populações elegíveis em uso de cada uma das

intervenções ao longo dos 5 anos da AIO. No Quadro 7 está apresentado o número de novos pacientes em cada terapia no cenário atual, ou seja, sem a incorporação do encorafenibe. Já no Quadro 8 são apresentados os números de novos pacientes em cada terapia, considerando-se a inclusão de encorafenibe para uso em associação com cetuximabe e mFOLFOX6.

Quadro 7. Número de novos pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário sem encorafenibe.

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	216	223	227	231	239
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	0	0	0	0	0
Total	216	223	227	231	239

Quadro 8. Número de novos pacientes com colorretal metastático com mutação BRAF V600E a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário base com encorafenibe.

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Quimioterapia padrão	151	134	114	93	72
Encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	65	89	114	139	167
Total	216	223	227	231	239

1.2.7 Perspectiva da análise

A perspectiva do modelo foi a do sistema de saúde suplementar, visto que a ANS é a agência responsável por regular a cobertura obrigatória dos procedimentos e eventos em saúde pelos planos de saúde.

1.2.8 Horizonte temporal

O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos (de 2026 a 2030), de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (4).

1.2.9 Intervenção

O uso associado de encorafenibe com cetuximabe e mFOLFOX6 foi considerado como intervenção na presente análise, de acordo com a pergunta PICOS apresentada no PTC e na ACU, sendo que as respectivas posologias estão descritas abaixo. Conforme já mencionado, o cetuximabe e o esquema mFOLFOX6 são, atualmente, de cobertura obrigatória pelos planos de saúde no contexto da saúde suplementar (12). As doses consideradas foram as seguintes, em ciclos de 28 dias:

- a) Encorafenibe 300mg (4 x 75mg) por via oral, diariamente.

- b) Cetuximabe 500mg/m² em infusão intravenosa de 120 minutos, a cada 2 semanas.
- c) mFOLFOX6 a cada 2 semanas:
- d) Irinotecano 180mg/m² em infusão intravenosa de 90 minutos;
- e) Oxaliplatina 85mg/m² em infusão intravenosa de 120 minutos;
- f) Leucovorina 400mg/m² em infusão intravenosa de 120 minutos ;
- g) 5-fluoruracila 400mg/m² em bolus, seguido de 2400mg/m² de infusão intravenosa contínua em 46-48 horas.

1.2.10 Comparador

No ECR BREAKWATER (3), a quimioterapia oferecida ao grupo controle foi escolha dos investigadores, entre mFOLFOX6 com ou sem bevacizumabe, FOLFOXIRI com ou sem bevacizumabe, ou CAPOX com ou sem bevacizumabe. No apêndice suplementar do ECR BREAKWATER (53), foi relatado o número de pacientes que recebeu cada estratégia de quimioterapia. Para a presente análise, o grupo controle utilizou as quimioterapias mostradas no Quadro 9 sendo que essas premissas foram baseadas no ECR BREAKWATER (3) e validadas para a realidade brasileira com base na opinião de especialistas.

Quadro 9. Esquemas de quimioterapia adotadas no grupo controle da análise de impacto orçamentário.

Esquema	Frequência
mFOLFOX6	8%
mFOLFOX6 + bevacizumabe	42%
CAPOX	3%
CAPOX + bevacizumabe	18%
FOLFOXIRI	3%
FOLFOXIRI + bevacizumabe	26%
Total	100%

1.2.11 Taxa de desconto

Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AIO publicadas pelo Ministério da Saúde (4), não foram aplicadas taxas de desconto nesta avaliação. É importante salientar que, conforme explicado na subseção 1.2.12 a seguir, a AIO considerou os custos oriundos dos cinco primeiros anos da ACU sem qualquer desconto adicional. Ou seja, para cada ano, foram considerados os custos estimados para a intervenção e comparador obtidos diretamente da ACU.

1.2.12 Custos

Foram considerados exatamente (sem descontos) os custos dos cinco primeiros anos (o que corresponde ao horizonte temporal da AIO) da ACU desenvolvida e submetida neste processo de avaliação da incorporação do encorafenibe no rol de procedimentos e eventos da ANS. A utilização de tais custos é relevante porque inclui, não apenas os custos diretos relativos à aquisição dos medicamentos, mas também todos os custos relacionados ao tratamento e manejo da doença, tais como: custos relacionados à primeira linha de tratamento, custos de acompanhamento e manejo dos eventos adversos e custos relacionadas aos cuidados terminais (custo de fim de vida). Ainda, o modelo leva em consideração a descontinuação do tratamento, permitindo uma maior aproximação dos custos reais envolvidos no tratamento, na perspectiva da ANS. A composição dos custos foi explicada em detalhes na ACU, sendo sugerida a sua leitura para a compreensão dos componentes e fontes empregados. Nesse sentido, o Quadro 10 e o Quadro 11 apresentam os custos dos primeiros 5 anos com quimioterapia padrão e encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6, respectivamente, obtidos da ACU e que foram considerados na AIO.

Quadro 10. Custos dos primeiros cinco anos com quimioterapia padrão obtidos da avaliação econômica e considerados na análise de impacto orçamentário.

Categoria de custo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tratamento	R\$ 236.127,81	R\$ 9.522,22	R\$ 1.406,07	R\$ 352,27	R\$ 117,14
SLP	R\$ 3.693,99	R\$ 916,00	R\$ 353,11	R\$ 165,45	R\$ 87,56
Morte	R\$ 5.239,72	R\$ 4.950,17	R\$ 2.345,53	R\$ 795,15	R\$ 210,43
Eventos adversos	R\$ 672,48	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Total	R\$ 245.734,01	R\$ 15.388,38	R\$ 4.104,71	R\$ 1.312,88	R\$ 415,12

Quadro 11. Custos dos primeiros cinco anos com encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 obtidos da avaliação econômica e considerados na análise de impacto orçamentário.

Categoria de custo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tratamento	R\$ 592.913,45	R\$ 104.922,70	R\$ 27.780,64	R\$ 10.277,01	R\$ 4.711,87
SLP	R\$ 4.733,63	R\$ 1.965,86	R\$ 1.002,23	R\$ 600,09	R\$ 400,23
Morte	R\$ 3.956,85	R\$ 3.847,92	R\$ 2.461,07	R\$ 1.601,61	R\$ 673,54
Eventos adversos	R\$ 1.142,16	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Total	R\$ 602.746,10	R\$ 110.736,49	R\$ 31.243,94	R\$ 12.478,70	R\$ 5.785,64

1.3 Pressupostos do modelo

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis da AIO, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos:

- a) Os casos incidentes entram a cada ano modelo e são tratados pelo tempo sem progressão da doença, a partir dos resultados para o desfecho SLP do ensaio clínico BREAKWATER (3).
- b) As coortes de pacientes (incidentes e prevalentes) são compostas em função do *market share* e tempo em tratamento definido pela SLP para cada grupo de tratamento (encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 e quimioterapia padrão).
- c) Os custos são oriundos dos cinco primeiros anos da avaliação econômica, considerando-se todos os custos médicos diretos empregados na ACU. Ou seja, o número de pacientes em cada ano da coorte é multiplicada pelos custos do ano correspondente da ACU.
- d) Não foram aplicadas taxas de descontos nos custos anuais oriundos da ACU.

1.4 Análises de sensibilidade

Considerando as múltiplas variáveis da AIO, foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA), através da função “Tabela de Dados” em uma planilha padronizada no *Microsoft Excel*®, com intuito de verificar a elasticidade das variáveis utilizadas no cálculo da população elegível total e entender o impacto de cada uma dessas variáveis no resultado da análise no caso base. O delineamento de cada uma das análises e as variáveis utilizadas estão descritos a seguir.

1.4.1 DSA

Foi conduzida uma DSA visando entender o impacto no resultado da análise das variáveis utilizadas no cálculo da população elegível e no impacto orçamentário. As variáveis epidemiológicas do modelo (incidência de CCR no país, fração de pacientes com CCR metastático, fração de pacientes com CCR metastático e mutação BRAF e, desses, fração da mutação V600E) foram variadas em torno do seu intervalo de confiança de 95% (IC95%), e as demais variáveis foram variadas em +/- 20%. A DSA foi realizada de forma univariada para o cenário base e plotada em um diagrama de tornado. A variação dos parâmetros está apresentada no Quadro 12.

Quadro 12. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística no modelo de impacto orçamentário.

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo
Fração de mutados BRAF	7,00%	4,00%	11,00%
Custos de tratamento – encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	R\$ 70.476,80	R\$ 56.381,44	R\$ 84.572,16
Fração de mutados BRAF V600E	91,00%	50,00%	99,00%
Incidência de novos casos câncer colorretal - população masculina)	0,021%	0,017%	0,025%
Custos de tratamento - quimioterapia padrão	R\$ 45.158,84	R\$ 36.127,08	R\$ 54.190,61
Incidência de novos casos câncer colorretal - população feminina	0,021%	0,017%	0,026%
Custo de acompanhamento - encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6	433,38	346,70	520,06
Custo de acompanhamento - quimioterapia padrão	433,38	346,70	520,06
Custo de eventos adversos - encorafenibe + cetuximabe	1142,16	913,73	1370,59
Custo de eventos adversos - quimioterapia padrão	672,48	537,99	806,98
Custo do fim da vida	13595,97	10876,78	16315,17
Fração dos casos metastáticos	33,00%	28,00%	40,00%

1.4.2 PSA

Na PSA, todos os parâmetros epidemiológicos do modelo (incidência de CCR no país, fração de pacientes com CCR metastático, fração dos casos de pacientes em estádios iniciais (I a III) que evoluem para CCR metastático, fração de pacientes com CCRm e mutação BRAF e, desses, a fração com a mutação BRAF V600E) variaram aleatoriamente dentro de suas distribuições estatísticas. Para tanto, considerou-se o IC95% em relação ao caso base para cada uma dessas variáveis epidemiológicas, considerando-se uma distribuição beta em todos os casos.

A PSA foi delineada a partir de um modelo de simulações pelo Método de Monte Carlo (MMC), onde foram calculadas 1.000 iterações, sendo que os valores de entrada e suas respectivas distribuições estão mostradas no Quadro 13. Não foram consideradas as variáveis de preço dos medicamentos por eles serem dependente das distribuições de consumo. Vale salientar que tal abordagem já foi empregada no relatório de incorporação do encorafenibe para a segunda linha de tratamento do CCRm (54). Além disso, a PSA é amplamente usada em publicações de análise econômica (55), principalmente, nas análises de impacto orçamentário para medicamentos indicados em situações clínicas específicas em que há necessidade de dados da literatura para múltiplas variáveis, como neste caso. Cenários com escassez de dados demandam que as suposições sejam consistentemente acompanhadas por análises exaustivas de sensibilidade (56).

Quadro 13. Parâmetros variados em relação ao cenário base na análise de sensibilidade probabilística no modelo de impacto orçamentário.

Parâmetro	Limite inferior	Estimativa pontual	Limite superior	Variação padrão (PSA)	Distribuição
Incidência de câncer colorretal - sexo masculino	0,017%	0,021%	0,025%	0,004%	Beta
Incidência de câncer colorretal - sexo feminino	0,017%	0,021%	0,026%	0,004%	Beta
Fração dos casos metastáticos ao diagnóstico	15%	17%	20%	3,400%	Beta
Fração dos casos de pacientes em estádios iniciais (I a III) que evoluem para CCR metastático	13%	16%	20%	3,200%	Beta
Fração de pacientes mutados BRAF	4%	7%	11%	1,400%	Beta
Fração de pacientes mutados BRAF V600E	50%	91%	99%	18,200%	Beta

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AIO

2.1 Caso base

Adotando-se constantes os valores esperados para todas as variáveis inseridas no modelo, estima-se no caso base, que o impacto orçamentário incremental da incorporação do encorafenibe para uso em associação com cetuximabe mais mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, dos pacientes com CCRm e com a mutação BRAF V600E vs. a quimioterapia padrão será de aproximadamente R\$ 37,2 milhões, em cinco anos (Quadro 14).

Quadro 14. Resultados da análise de impacto orçamentário para o caso base do encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão no tratamento, em primeira linha, CCRm e mutação BRAF V600E na perspectiva do sistema de saúde suplementar, em cinco anos.

Ano	Custos		Impacto Incremental
	Cenário sem encorafenibe	Cenário com encorafenibe	
2026	R\$ 53.057.715,05	R\$ 76.183.019,71	R\$ 23.125.304,66
2027	R\$ 3.437.736,90	R\$ 11.957.975,19	R\$ 8.520.238,29
2028	R\$ 933.490,63	R\$ 4.019.481,96	R\$ 3.085.991,33
2029	R\$ 303.683,66	R\$ 1.853.350,92	R\$ 1.549.667,26
2030	R\$ 99.032,73	R\$ 995.876,17	R\$ 896.843,44
Total	R\$ 57.831.658,97	R\$ 95.009.703,95	R\$ 37.178.044,98

2.2 DSA

O diagrama de tornado da DSA mostrou que as variáveis que mais influenciam o resultado do caso base são aquelas relativas ao percentual de pacientes com a mutação BRAF e os custos de tratamento com encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6. Nesses casos, o intervalo do impacto orçamentário foi de R\$ 21,2 milhões a R\$ 58,4 milhões em cinco anos (Figura 6), mostrando-se robusto em relação aos resultados do caso base.

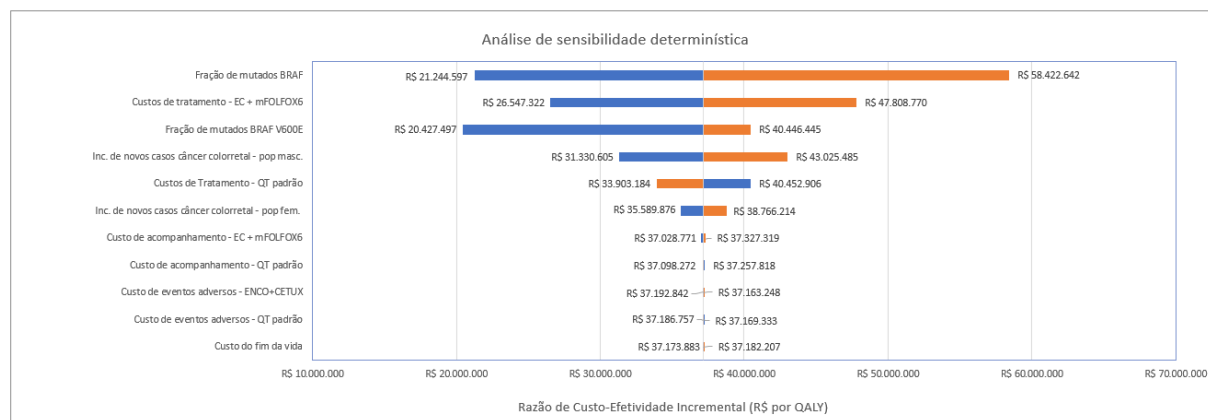


Figura 6. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário, em cinco anos, da incorporação do encorafenibe para o tratamento, em primeira linha, do CCRm e mutação BRAF V600E, na perspectiva da ANS.

2.3 PSA

A partir das 1.000 simulações pelo MMC, o impacto orçamentário médio estimado foi de R\$ 37.386.927,14 (DP R\$ 13.691.555,55; IC95%: R\$ 36.538.315,73 a R\$ 38.235.538,54), em cinco anos. Já a mediana foi de R\$ 36.758.944,18 (Q1: R\$ 27.849.527,82; Q3: R\$ 45.572.572,30; IQR: R\$ 17.723.044,48) em cinco anos. Pode-se verificar que 51,3% das iterações foram menores do que o resultado obtido no caso base; sendo que apenas 25,0% das iterações se encontram acima do Q3. O perfil de distribuição das estimativas de impacto orçamentário total está mostrado na Figura 7.

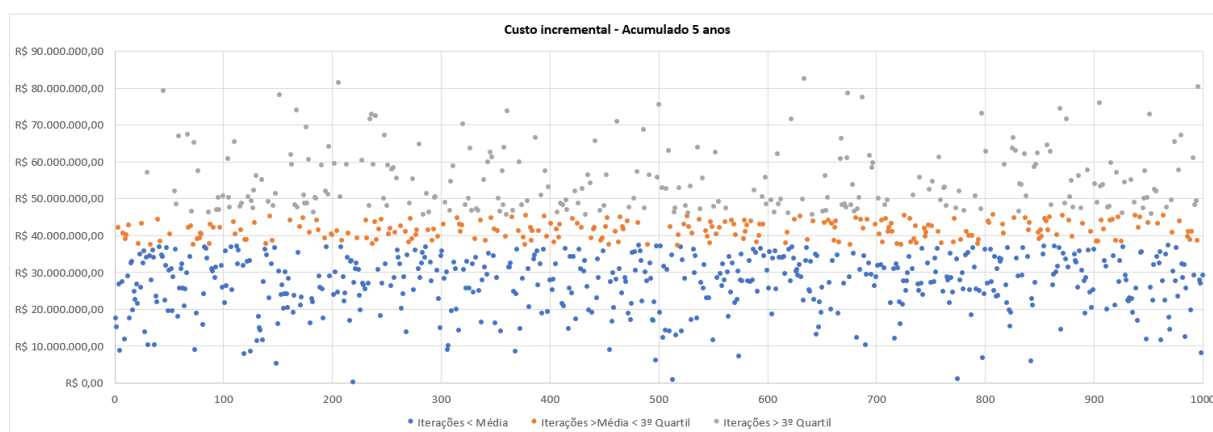


Figura 7. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para o impacto orçamentário, em cinco anos, da incorporação do encorafenibe para o tratamento, em primeira linha, do CCRm e mutação BRAF V600E, em cinco anos, na perspectiva da ANS, com 1.000 simulações pelo método de Monte Carlo.

2.4 Discussão

A AIO desenvolvida avaliou a incorporação do encorafenibe no rol de procedimentos e eventos da ANS para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos diagnosticados com CCRm e com mutação BRAF V600E identificadas por meio de teste genético (já incorporado na ANS). Quando o encorafenibe é usado em combinação com o cetuximabe e mFOLFOX6 (ambos de cobertura obrigatória) tem-se uma resposta ampliada em relação à quimioterapia padrão com o consequente aumento expressivo da SG, SLP, TRO e outros desfechos clínicos relevantes para o adequado controle da doença.

O ECR BREAKWATER comparou o uso do encorafenibe associado ao cetuximabe + mFOLFOX6 vs. quimioterapia padrão em pacientes com CCRm e com mutação BRAF V600E. Os resultados demonstraram que o uso associado do encorafenibe com cetuximabe + mFOLFOX6 proporcionou benefícios clínicos relevantes: houve uma redução de 51% no risco de óbito e aumento de 5,7 meses na mediana de tempo até a progressão da doença (SLP), mantendo perfil de EAs semelhante ao tratamento isolado. Este ECR apresentou boa qualidade metodológica, com baixo risco

de viés e alto grau de certeza para os desfechos primários de eficácia e moderada para os desfechos secundários, fornecendo evidências sólidas de benefício clínico do uso de encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 em pacientes com CCRm com mutação BRAF V600E em primeira linha de tratamento. Esses fatores foram qualificadores da ACU desenvolvida, sendo que a associação encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 proporcionou incremento de AVG (+1,60) e QALY (+1,31) no horizonte *lifetime* do paciente com CCRm, com uma RCEI de R\$ 308.119,69 por AVG e RCUI de R\$ 377.759,51 por QALY. Resultados compatíveis com avaliações econômicas na área da oncologia na perspectiva da ANS.

Com base nesses resultados, foi desenvolvida uma AIO como parte integrante do pleito de incorporação do encorafenibe no rol de procedimentos e eventos da ANS, também, para o tratamento em primeira linha do CCRm e mutação BRAF V600E. Assim, desenvolveu-se um modelo dinâmico em que as coortes anuais de pacientes foram construídas com base nas estimativas dos casos incidentes do CCRm. Em linhas gerais, a população elegível fica em tratamento com a intervenção ou comparador pelo tempo estimado na ACU. Cada coorte de pacientes é multiplicada pelos custos oriundos dos cinco anos também estimados da avaliação econômica, cuja diferença entre os dois braços de comparação, resulta em um impacto orçamentário que melhor se ajusta aos resultados das evidências clínicas e da avaliação econômica. No acumulado de cinco anos, a incorporação do encorafenibe no sistema de saúde suplementar gerou um incremento de custo de R\$ 37,2 milhões. As variáveis simuladas na DSA e PSA mostraram robustez do resultado no caso base e também evidenciaram, corretamente, os principais determinantes de incerteza do modelo, ou seja, fração de pacientes com mutação BRAF dentro do CCRm e os custos do tratamento com a intervenção.

Do ponto de vista de política pública para a saúde suplementar, isso é informativo, visto que variações na frequência da mutação BRAF poderiam refletir mudanças epidemiológicas ou de prática de testagem, enquanto flutuações nos custos podem ocorrer em decorrência de atualizações regulatórias e eventuais ajustes de uso (como reduções de dose ou interrupções no tratamento). O intervalo de R\$ 21,2 a R\$ 58,4 milhões em cinco anos obtido na DSA delimita, com transparência, o espectro decisório para cenários plausíveis, sem alterar a conclusão qualitativa de que a incorporação é financeiramente administrável. Quanto à influência do preço nos resultados do modelo, foram utilizados os preços (intervenção e comparadores) definidos pela CMED em setembro de 2025, como determina a legislação, mas é importante salientar que, como a combinação de encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 aumenta de forma significativa a SLP e SG, os pacientes ficam mais tempo em tratamento com a intervenção do que com os comparadores, justamente o que se busca com uma terapia direcionada para o CCRm com a mutação BRAF V600E. A PSA, baseada em 1.000 iterações pelo MMC, reforça essa interpretação. O impacto orçamentário médio e a mediana, que ficaram próximos ao caso base, bem como a distribuição relativamente concentrada no IC95%, sugerem que as incertezas

epidemiológicas não deslocam, de forma significativa, o impacto orçamentário em cinco anos.

Merecem destaque o alinhamento da AIO às Diretrizes do Ministério da Saúde (modelo dinâmico, horizonte de cinco anos, perspectiva da ANS e macrocusteio), a coerência com o modelo de custo-utilidade (que embasa estruturas de custo e tempo em tratamento), e a transparência na obtenção da população elegível via abordagem epidemiológica, com uso de fontes nacionais (ANS, INCA, CMED) e revisões rápidas estruturadas para os parâmetros críticos do modelo. O uso de custos diferenciados por estado de saúde pré-progressão, eventos adversos e fim de vida aproxima o modelo do uso real de recursos e evita superestimações simples associadas apenas ao preço dos medicamentos.

Há, contudo, limitações que devem ser consideradas, inerentes a exercícios de AIO em oncologia. Embora a incidência da doença seja ancorada em fontes oficiais, existe heterogeneidade regional e temporal na testagem molecular, e a elegibilidade para o tratamento depende da identificação da mutação BRAF V600E, o que pode subestimar elegíveis em sistemas com expansão rápida do acesso a painéis moleculares, ou superestimar elegíveis em cenários de restrição ao acesso desses painéis. Adicionalmente, há a ausência de dados nacionais de prevalência e incidência da mutação BRAF V600E nos pacientes com CCR e o percentual de pacientes do estágio metastático da doença. Apesar desses dados terem sido obtidos de forma estruturada da literatura, os estudos incluídos apresentam características metodológicas diferentes, com perspectivas de análise também variáveis; as análises de sensibilidade foram conduzidas justamente para dimensionar a influência dessas variáveis nos resultados apresentados para o caso base e contribuir para a tomada de decisão. Finalmente, o uso de *market shares* empíricos também é uma limitação da análise (ainda que esta seja uma limitação da grande maioria das AIO utilizadas no Brasil para a tomada de decisão em saúde), mas a utilização de um percentual de uso de 30% já no primeiro ano da incorporação chegando a 70% no quinto ano do modelo parece ser adequada.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas discutidas no PTC indicam que a combinação encorafenibe + cetuximabe + mFOLFOX6 oferece benefício substancial para pacientes diagnosticados com CCRm e com mutação BRAF V600E em primeira linha. A superioridade observada no BREAKWATER (3), com reduções expressivas no risco de progressão e de morte e ganhos absolutos relevantes em SLP e SG, fundamenta a suposição de que parte do investimento incremental será contrabalançada por maior tempo sem progressão, menor necessidade de tratamentos subsequentes precoces e, potencialmente, menor uso de recursos relacionados a complicações da doença. Essa expectativa foi incorporada ao modelo por meio dos custos pré-progressão, do tempo em tratamento e da intensidade relativa de dose, aproximando o exercício da AIO à trajetória real de utilização de recursos na saúde suplementar.

Assim, em conclusão, os resultados da AIO contribuem para a interpretação dos achados do PTC e da ACU, mostrando a viabilidade da incorporação (ampliação de uso) do encorafenibe para o tratamento, também, em primeira linha de pacientes com CCRm na perspectiva da ANS. Ou seja, a ampliação de uso do encorafenibe promove vantagens ao sistema de saúde suplementar ao proporcionar uma tecnologia que aumenta a sobrevida dos pacientes com CCRm e mutação BRAF V600E, representando uma forma mais efetiva de tratamento desses pacientes, ao iniciar a abordagem terapêutica sistêmico com terapia-alvo já na primeira linha.

4 REFERÊNCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. 2025;v3.2025.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* janeiro de 2023;34(1):10–32.
3. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in *BRAF* -Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 26 de junho de 2025;392(24):2425–37.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário. [Internet]. 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf.
5. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, De Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMC Med.* dezembro de 2022;20(1):23.
6. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) - Ministério da Saúde do Brasil; GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO/ANS. Manual FormRol Web. Apresentação de Propostas de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - Resolução Normativa nº 555/2022.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Taxa de Cobertura de Planos de Saúde [Internet]. 2025. Disponível em http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_tx.def.
8. Microsoft Corporation. PREVISÃO.ETS (Função PREVISÃO.ETS) Redmond, WA, EUA [Available from: <https://support.microsoft.com/pt-br/office/previs%C3%A3o-ets-fun%C3%A7%C3%A3o-previs%C3%A3o-ets-15389b8b-677e-4fbd-bd95-21d464333f41>].
9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS Tabnet [Internet]. 2025 Available from: <http://www.ans.gov.br/anstabnet>.
10. Ministério da Saúde (Brasil), Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. 2023;1–162.
11. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) - Ministério da Saúde do Brasil; GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO/ANS. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 589, DE 07 DE NOVEMBRO DE 2023. Disponível em <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=textoLei&format=raw&id=NDQ0NA==>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Consulta Pública nº 117 [Internet]. 2023 Available from: <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-no-117>.
13. Elferink MAG, Van Steenberghe LN, Krijnen P, Lemmens VEPP, Rutten HJ, Marijnen CAM, et al. Marked improvements in survival of patients with rectal cancer in the Netherlands following changes in therapy, 1989–2006. *Eur J Cancer.* maio de 2010;46(8):1421–9.

14. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer*. dezembro de 2018;18(1):44.
15. Horowitz M, Li M, Parker M, Arbuiso A, Gensler R, Sahebjam S, et al. Incidence, demographics, and survival of patients with brain metastases from stage IV colorectal cancer: a population-based study from 2013 to 2023. *J Neurooncol*. outubro de 2025;175(1):123–31.
16. Hsiao CH, Li YL, Kiu KT, Yen MH, Chang TC. Clinical characteristics and prognostic impact of direct distant organ metastasis in colorectal cancer. *Surg Oncol*. abril de 2024;53:102063.
17. Lemmens V, Steenbergen LV, Janssen-Heijnen M, Martijn H, Rutten H, Coebergh JW. Trends in colorectal cancer in the south of the Netherlands 1975–2007: Rectal cancer survival levels with colon cancer survival. *Acta Oncol*. agosto de 2010;49(6):784–96.
18. Liu C, Wang T, Yang J, Zhang J, Wei S, Guo Y, et al. Distant Metastasis Pattern and Prognostic Prediction Model of Colorectal Cancer Patients Based on Big Data Mining. *Front Oncol*. 22 de abril de 2022;12:878805.
19. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, De Wilt JHW, Ouwendijk RJTh, Kuipers EJ, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: A Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol*. outubro de 2011;35(5):442–7.
20. Thomassen I, Van Gestel YR, Lemmens VE, De Hingh IH. Incidence, Prognosis, and Treatment Options for Patients With Synchronous Peritoneal Carcinomatosis and Liver Metastases from Colorectal Origin. *Dis Colon Rectum*. dezembro de 2013;56(12):1373–80.
21. Van Der Geest LGM, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MAG, De Wilt JHW. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. junho de 2015;32(5):457–65.
22. Van Der Pool AEM, Damhuis RA, IJzermans JNM, De Wilt JHW, Eggermont AMM, Kranse R, et al. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis*. janeiro de 2012;14(1):56–61.
23. Van Steenbergen LN, Elferink MAG, Krijnen P, Lemmens VEPP, Siesling S, Rutten HJT, et al. Improved survival of colon cancer due to improved treatment and detection: a nationwide population-based study in The Netherlands 1989–2006. *Ann Oncol*. novembro de 2010;21(11):2206–12.
24. Väyrynen V, Wirta EV, Seppälä T, Sihvo E, Mecklin JP, Vasala K, et al. Incidence and management of patients with colorectal cancer and synchronous and metachronous colorectal metastases: a population-based study. *BJS Open*. 3 de agosto de 2020;4(4):685–92.
25. Bananzadeh A, Bahadori M, Mohammadianpanah M, Pakravan F, Shojaei-Zarghani S, Safarpour AR. Determinants of survival and recurrence in patients with stage I colorectal cancer. *Front Surg*. 15 de maio de 2024;11:1377733.
26. Boeding JRE, Ramphal W, Crolla RMPH, Gobardhan PD, Schreinemakers JMJ. Differences in Metastatic Pattern in Patients Presenting With or Without Obstructing Colorectal Cancer: A Retrospective Observational Study of 2595 Patients. *Ann Surg Oncol*. abril de 2020;27(4):1048–55.
27. Boute TC, Swartjes H, Greuter MJE, Elferink MAG, van Eekelen R, Vink GR, et al. Cumulative Incidence, Risk Factors, and Overall Survival of Disease Recurrence after Curative Resection of Stage II-III Colorectal Cancer: A Population-based Study. *Cancer Res Commun*. 29 de fevereiro de 2024;4(2):607–16.

28. Elferink MAG, De Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, De Wilt JHW. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. *Int J Colorectal Dis.* fevereiro de 2015;30(2):205–12.
29. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* dezembro de 2018;18(1):78.
30. Littlechild J, Junejo M, Simons AM, Curran F, Subar D. Emergency resection surgery for colorectal cancer: Patterns of recurrent disease and survival. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15 de fevereiro de 2018;9(1):8–17.
31. Qaderi SM, Galjart B, Verhoef C, Slooter GD, Koopman M, Verhoeven RHA, et al. Disease recurrence after colorectal cancer surgery in the modern era: a population-based study. *Int J Colorectal Dis.* novembro de 2021;36(11):2399–410.
32. Ryu HS, Kim J, Park YR, Cho EH, Choo JM, Kim JS, et al. Recurrence Patterns and Risk Factors after Curative Resection for Colorectal Cancer: Insights for Postoperative Surveillance Strategies. *Cancers.* 10 de dezembro de 2023;15(24):5791.
33. Scherman P, Syk I, Holmberg E, Naredi P, Rizell M. Influence of primary tumour and patient factors on survival in patients undergoing curative resection and treatment for liver metastases from colorectal cancer. *BJS Open.* 1º de fevereiro de 2020;4(1):118–32.
34. Tsai H, Chu K, Huang Y, Su Y, Wu J, Kuo C, et al. Predictive factors of early relapse in UICC stage I–III colorectal cancer patients after curative resection. *J Surg Oncol.* 15 de dezembro de 2009;100(8):736–43.
35. Van Gestel YRBM, Thomassen I, Lemmens VEPP, Pruijt JFM, Van Herk-Sukel MPP, Rutten HJT, et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO.* agosto de 2014;40(8):963–9.
36. Li ZN, Zhao L, Yu LF, Wei MJ. BRAF and KRAS mutations in metastatic colorectal cancer: future perspectives for personalized therapy. *Gastroenterol Rep.* 1º de junho de 2020;8(3):192–205.
37. Molina-Cerrillo J, San Román M, Pozas J, Alonso-Gordoa T, Pozas M, Conde E, et al. BRAF Mutated Colorectal Cancer: New Treatment Approaches. *Cancers.* 14 de junho de 2020;12(6):1571.
38. Bernabe-Ramirez C, Patel R, Chahal J, Saif MW. Treatment options in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer. *Anticancer Drugs.* julho de 2020;31(6):545–57.
39. Ros J, Baraibar I, Sardo E, Mulet N, Salvà F, Argilés G, et al. *BRAF*, *MEK* and *EGFR* inhibition as treatment strategies in *BRAF* V600E metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol.* janeiro de 2021;13:1758835921992974.
40. Bahrami A, Hesari A, Khazaei M, Hassanian SM, Ferns GA, Avan A. The therapeutic potential of targeting the BRAF mutation in patients with colorectal cancer. *J Cell Physiol.* março de 2018;233(3):2162–9.
41. Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, Richman SD, Elliott F, Brown S, et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol.* março de 2017;28(3):562–8.
42. Rumpold H, Niedersüß-Beke D, Heiler C, Falch D, Wundsam HV, Metz-Gercek S, et al. Prediction of mortality in metastatic colorectal cancer in a real-life population: a multicenter explorative analysis. *BMC Cancer.* dezembro de 2020;20(1):1149.

43. Djanani A, Eller S, Öfner D, Troppmair J, Maglione M. The Role of BRAF in Metastatic Colorectal Carcinoma—Past, Present, and Future. *Int J Mol Sci.* 26 de novembro de 2020;21(23):9001.
44. Martianov AS, Mitiushkina NV, Ershova AN, Martynenko DE, Bubnov MG, Amankwah P, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2 de março de 2023;24(5):4868.
45. Rako I, Jakic-Razumovic J, Katalinic D, Sertic J, Plestina S. Mutation pattern of KRAS and BRAF oncogenes in colorectal cancer patients. *Neoplasma.* 2012;59(04):376–83.
46. Benedix F, Meyer F, Kube R, Kropf S, Kuester D, Lippert H, et al. Influence of anatomical subsite on the incidence of microsatellite instability, and KRAS and BRAF mutation rates in patients with colon carcinoma. *Pathol - Res Pract.* outubro de 2012;208(10):592–7.
47. Siraj AK, Bu R, Prabhakaran S, Bavi P, Beg S, Al Hazmi M, et al. A very low incidence of BRAF mutations in Middle Eastern colorectal carcinoma. *Mol Cancer.* dezembro de 2014;13(1):168.
48. Kim B. Clinical meaning of *BRAF* mutation in Korean patients with advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(15):4370.
49. Jauhri M, Bhatnagar A, Gupta S, Bp M, Minhas S, Shokeen Y, et al. Prevalence and coexistence of KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS, TP53, and APC mutations in Indian colorectal cancer patients: Next-generation sequencing–based cohort study. *Tumor Biol.* fevereiro de 2017;39(2):1010428317692265.
50. Chang X na, Shang F mei, Jiang H yu, Chen C, Zhao Z yan, Deng S he, et al. Clinicopathological Features and Prognostic Value of KRAS/NRAS/BRAF Mutations in Colorectal Cancer Patients of Central China. *Curr Med Sci.* fevereiro de 2021;41(1):118–26.
51. Rhead B, Hein DM, Pouliot Y, Guinney J, De La Vega FM, Sanford NN. Association of genetic ancestry with molecular tumor profiles in colorectal cancer. *Genome Med.* 13 de agosto de 2024;16(1):99.
52. Hassan S, Mirza T, Khatoon A, Bukhari U, Shaikh F, Karim A. BRAF mutations and the association of V600E with CD133 and CDX2 expression in a Pakistani colorectal carcinoma cohort. *BMC Cancer.* 19 de setembro de 2024;24(1):1162.
53. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, et al. Material Suplementar - Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 26 de junho de 2025;392(24):2425–37.
54. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS. Resolução Normativa ANS nº 589, de 07 DE novembro de 2023. Disponível em <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=textoLei&format=raw&id=NDQ0NA>.
55. Porto LB, Zimmermann IR NLA. Economics of Acromegaly Treatment in Brazil: A Budget Impact Analysis of Pituitary Surgery Compared with Long-Term Octreotide LAR. *Pharmacoeconomics - Open.* 2019;3(2):247-54.
56. Abdallah K, Huys I, Claes K SS. Methodological Quality Assessment of Budget Impact Analyses for Orphan Drugs: A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2021;12.
57. Schwarzer, Guido, James R. Carpenter GR. Meta-Analysis with R [Internet]. Springer US; 2015. 256 p. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-21416-0>.
58. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020

explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ. 29 de março de 2021;n160.

59. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. dezembro de 2016;5(1):210.
60. van der Geest LGM, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MAG, de Wilt JHW. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. Clin Exp Metastasis. junho de 2015;32(5):457–65.
61. Covidence systematic review software. Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. Disponível em www.covidence.org.

ANEXO 1 – REVISÕES RÁPIDAS PARA A ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise dos dados

As revisões rápidas, realizadas de maneira sistemática por um único revisor, têm por objetivo responder de maneira mais assertiva aos aspectos epidemiológicos do CCR e fundamentar a construção da AIO, reduzindo assim, o nível de incerteza dos dados e o viés da inclusão de um único estudo. Para essas revisões, foram realizadas buscas por evidências primárias ou secundárias na base de dados Medline (via PubMed) e buscas manuais (lista de referências dos estudos incluídos). Sempre que possível, foram priorizados os dados de origem nacional. Na ausência de dados nacionais, foi realizada uma síntese qualitativa dos dados primários incluídos em cada tópico da revisão rápida.

Assim, foram realizadas revisões rápidas e estruturadas com o objetivo de identificar a proporção de pacientes com CCR em estadió metastático no diagnóstico inicial da doença; a fração de pacientes sem metástase inicial que terão metástase ao longo do tempo; a frequência de pacientes com CCRm e com a mutação BRAF e, desses, a frequência de pacientes com a mutação V600E. Os resultados obtidos em cada revisão rápida foram apresentados na forma de meta-análises de proporção ponderada (braço único). Essas análises consideraram os dados de estudos primários (p.e., coortes e caso-controle) e foram conduzidas utilizando-se, tanto métodos de efeito fixo quanto randômico (modelo final adotado foi aquele com menor heterogeneidade entre estudos). Os resultados foram relatados como taxas (%) com um IC95%. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada com o índice de inconsistência relativa - I^2 (valores de $I^2 > 50\%$ e $p < 0,05$ indicam heterogeneidade alta e significativa). As análises foram realizadas no R na versão 4.1.0 (2021-05-18), R Studio (versão 2025.5.1.513, Mariposa Orchid, RStudio, PBC) com o pacote “meta: General Package for Meta-Analysis” na versão 8.2.0 (57).

Revisão 1. Proporção de pacientes com metástase ao diagnóstico primário do CCR

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos da frequência de pacientes com CCR estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 15. Qual a incidência/prevalência de metástases em pacientes com CCR?

Quadro 15. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) de mutações em pacientes com câncer colorretal.

P – População	Pacientes com câncer colorretal
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfecho Primário</u> Incidência/prevalência
Desenho de estudo (<i>study</i>)	Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca estruturada em 28 de setembro de 2025 exclusivamente no MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 16. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica, se necessário.

Quadro 16. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da mutação BRAF V600E em pacientes com câncer colorretal metastático.

Plataformas de busca	Estratégia de busca (28 de setembro de 2025)	Resultados
MEDLINE (Via Pubmed)	#1: Pacientes Colonic Neoplasm OR Neoplasm, Colonic OR Neoplasms, Colonic OR Colon Neoplasms OR Colon Neoplasm OR Neoplasm, Colon OR Neoplasms, Colon OR Cancer of Colon OR Colon Cancers OR Colon Cancer OR Cancer, Colon OR Cancers, Colon OR Cancer of the Colon OR Colonic Cancer OR Cancer, Colonic OR Cancers, Colonic OR Colonic Cancers OR Colon Adenocarcinoma OR Adeno-carcinoma, Colon OR Adenocarcinomas, Colon OR Colon Adenocarcinomas OR Colorectal Neoplasm OR Neoplasm, Colorectal OR Neoplasms, Colorectal OR Colorectal Tumors OR Colorectal Tumor OR Tumor, Colorectal OR Tumors, Colorectal OR Colorectal Cancer OR Cancer, Colorectal OR Cancers, Colorectal OR Colorectal Cancers OR Colorectal Carcinoma OR Carcinoma, Colorectal OR Carcinomas, Colorectal OR Colorectal Carcinomas AND Metastase OR Metastases OR Metastasis OR Metastases, Neoplasm OR Metastasis, Neoplasm OR Neoplasm Metastases	72.320
	#2: Estudos de incidência e prevalência (("Incidence"[Mesh]) OR (Incidence[Title] OR Incidences[Title] OR Incidence	791.551

	Proportion[Title] OR Incidence Proportions[Title] OR Proportion, Incidence[Title] OR Cumulative Incidence[Title] OR Cumulative Incidences[Title] OR Incidence, Cumulative[Title] OR Attack Rate[Title] OR Attack Rates[Title] OR Rate, Attack[Title] OR Incidence Rate[Title] OR Incidence Rates[Title] OR Rate, Incidence[Title] OR Person-time Rate[Title] OR Person time Rate[Title] OR Person-time Rates[Title] OR Rate, Person-time[Title] OR Secondary Attack Rate[Title] OR Attack Rate, Secondary[Title] OR Rate, Secondary Attack[Title] OR Secondary Attack Rates[Title])) OR (("Prevalence"[Mesh]) OR (Prevalence[Title] OR Prevalences[Title] OR Point Prevalence[Title] OR Point Prevalences[Title] OR Prevalence, Point[Title] OR Period Prevalence[Title] OR Period Prevalences[Title] OR Prevalence, Period[Title]))	
	#1 AND #2	956
Total		956

Seleção dos estudos

Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (58), cujos detalhes estão mostrados na Figura 8. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (59). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir. Foram elegíveis somente os estudos que calcularam a proporção de pacientes com metástase ao diagnóstico do CCR, ou seja, pacientes em estadio IV ou metástase síncrona no momento do diagnóstico inicial do câncer.

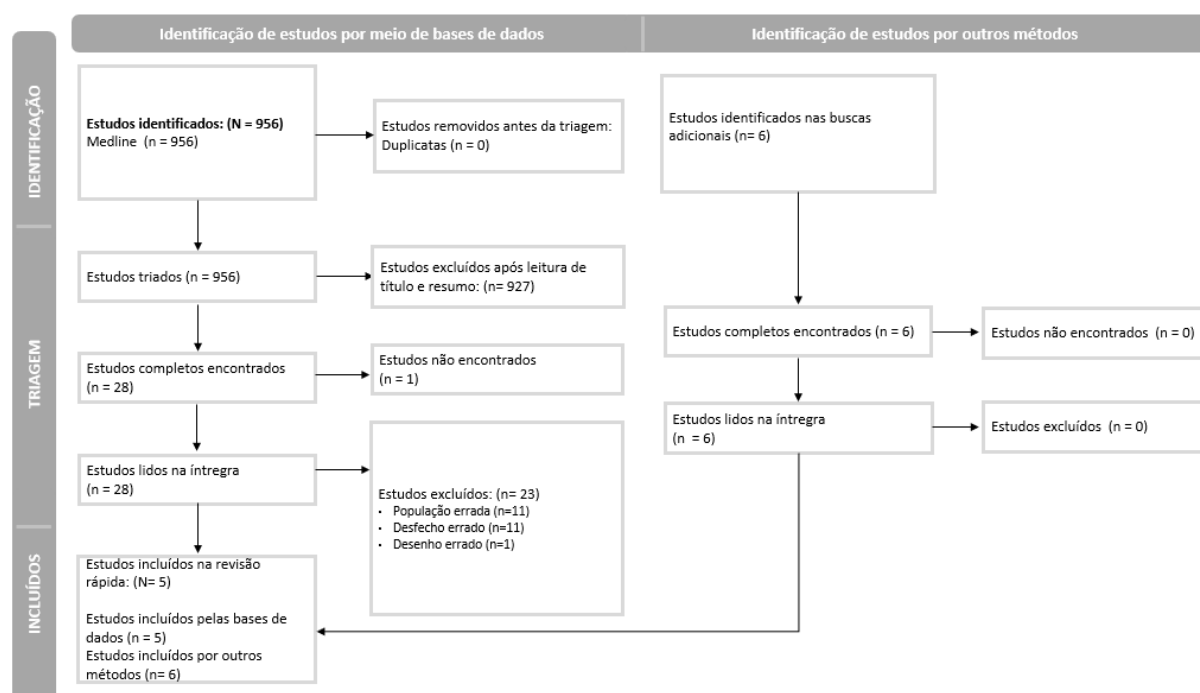


Figura 8. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a proporção de pacientes com metástase ao diagnóstico inicial do CCR.

Resultados

Foram recuperados 956 registros, os quais foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a leitura dos títulos e resumos (fase 1), 927 registros foram excluídos devido a não conformidade com os critérios pré-definidos de inclusão no método. Dos 29 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) para serem avaliados quanto à elegibilidade, um estudo não foi localizado para a leitura completa e 23 registros foram excluídos. Ao final, cinco (05) estudos foram incluídos na revisão rápida obtidos a partir do MEDLINE (via PubMed). Adicionalmente, mais seis (06) publicações foram incluídas a partir das buscas manuais como previsto no método da revisão rápida; portanto, a síntese da evidência sobre a proporção de metástase em pacientes com CCR ao diagnóstico é composta por 11 publicações (13–20,22,23,60) (Quadro 17; Figura 8). A meta-análise de proporção realizada com esses estudos está mostrada e descrita no corpo do documento (seção 1.2.2.3). Os estudos excluídos e os motivos das exclusões estão mostrados no Quadro 18.

Quadro 17. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a proporção de pacientes com metástase ao diagnóstico inicial do CCR.

Autor, ano	Tipo de estudo	Número de participantes	Número de pacientes metastáticos ao diagnóstico do CCR	Proporção de pacientes com CCR metastático
Mulder <i>et al.</i> , (2011) (19)	Observacional retrospectivo	13149	1.594	12,1%
van der Geest <i>et al.</i> , (2015) (60)	Observacional retrospectivo	160278	33.421	20,9%
Hernandez <i>et al.</i> , (2018) (14)	Observacional retrospectivo	46832	7.125	15,2%
Tomassen <i>et al.</i> , (2013) (20)	Observacional retrospectivo	27632	5.638	20,4%
Lemmens <i>et al.</i> , (2010) (17)	Observacional retrospectivo	4591	1.148	25,0%
Horowitz <i>et al.</i> , (2022) (15)	Observacional retrospectivo	63641	8.621	13,5%
Elferink <i>et al.</i> , (2010) (13)	Observacional retrospectivo	40888	6.404	15,7%
Hsiao <i>et al.</i> , (2024) (16)	Observacional retrospectivo	1968	325	16,5%
Liu <i>et al.</i> , (2022) (18)	Observacional retrospectivo	57835	10.012	25,0%
van der pool <i>et al.</i> , (2012) (22)	Observacional retrospectivo	19014	3.482	18,3%
van Steenbergen <i>et al.</i> , (2012) (23)	Observacional retrospectivo	103744	20.660	19,9%

Quadro 18. Características os estudos excluídos da revisão rápida sobre a proporção de pacientes com metástase ao diagnóstico inicial do CCR.

Autor e ano da publicação	Título da publicação	Motivo da exclusão
Omranipour <i>et al.</i> , (2009) (1)	Ovarian metastases in colorectal cancer	População errada
Lurvink <i>et al.</i> , (2021) (2)	Increase in the incidence of synchronous and metachronous peritoneal metastases in patients with colorectal cancer: A nationwide study: Colorectal PM: incidence & associated factors	Desfecho errado
Jördens <i>et al.</i> , (2021) (3)	Prevalence of lung metastases among 19,321 metastatic colorectal cancer patients in eight countries of europe and asia	Desfecho errado
Yoshida <i>et al.</i> , (2012) (4)	Different incidence of synchronous liver metastasis between proximal and distal colon cancer	Desfecho errado
Ituarte <i>et al.</i> , (2022) (5)	Age-adjusted incidence rates of synchronous liver metastases for stage IV colorectal cancer compared by sex, race, and age group	População errada
Manfredi <i>et al.</i> , (2006) (6)	Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer	Desfecho errado
Mourra <i>et al.</i> , (2012) (7)	Metastatic tumors to the colon and rectum, A multi-institutional study	População errada
Lohsiriwat <i>et al.</i> , (2009) (8)	Incidence of synchronous appendiceal neoplasm in patients with colorectal cancer and its clinical significance	População errada
Van Gansewinkel <i>et al.</i> , (2025) (9)	Combined peritoneal and liver metastases in colorectal cancer: A Dutch nationwide population-based analysis of incidence, treatment and survival	População errada
Kanthan <i>et al.</i> , (1999) (10)	Skeletal metastases in colorectal carcinomas: A Saskatchewan profile	População errada
Schouten <i>et al.</i> , (2002) (11)	Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma	População errada
Christensen <i>et al.</i> , (2016) (12)	Systematic review: Brain metastases from colorectal cancer-Incidence and patient characteristics	Desenho errado
Mongan <i>et al.</i> , (2009) (13)	Brain metastases from colorectal cancer: Risk factors, incidence, and the possible role of chemokines	População errada
Hong <i>et al.</i> , (2020) (14)	Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: A Korean nationwide health insurance database study	População errada
Pan <i>et al.</i> , (2018) (15)	Pulmonary metastasis in rectal cancer: A retrospective study of clinicopathological characteristics of 404 patients in Chinese cohort	População errada
Smedby <i>et al.</i> , (2009) (16)	Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006	População errada
Engstrand <i>et al.</i> , (2018) (17)	Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival	Desfecho errado
Thompson <i>et al.</i> , (2022) (18)	Incidence and predictors of brain metastasis in colorectal cancer patients	Desfecho errado
Reboux <i>et al.</i> , (2022) (19)	Incidence and Survival in Synchronous and Metachronous Liver Metastases from Colorectal Cancer	Desfecho errado
Ge <i>et al.</i> , (2020) (20)	Incidence and prognosis of pulmonary metastasis in	Desfecho errado

colorectal cancer: a population-based study		
Landreau <i>et al.</i> , (2015) (21)	Incidence and survival in late liver metastases of colorectal cancer	Desfecho errado
Alfonzo <i>et al.</i> , (2025) (22)	Incidence, demographics, and survival of patients with brain metastases from stage IV colorectal cancer: a population-based study from 2013 to 2023	Desfecho errado
Lei <i>et al.</i> , (2020) (23)	Colorectal Cancer Metastases to Brain or Bone and the Relationship to Primary Tumor Location: a Population-Based Study	Desfecho errado

Referência dos estudos excluídos

1. Omranipour R, Abasahl A. Ovarian metastases in colorectal cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(9):84.
2. Lurvink RJ, Bakkers C, Rijken A, van Erning FN, Nienhuijs SW, Burger JW, et al. Increase in the incidence of synchronous and metachronous peritoneal metastases in patients with colorectal cancer: A nationwide study: Colorectal PM: incidence & associated factors. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2021;47(5):1026–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.11.135>
3. Jördens MS, Labuhn S, Luedde T, Hoyer L, Kostev K, Loosen SH, et al. Prevalence of lung metastases among 19,321 metastatic colorectal cancer patients in eight countries of europe and asia. *Curr Oncol*. 2021;28(6):5035–40.
4. Yoshida D, Ikeda Y, Waki K, Shirabe K, Kakeji Y, Tsujitani S, et al. Different incidence of synchronous liver metastasis between proximal and distal colon cancer. *Surg Today*. 2012;42(5):426–30.
5. Ituarte PHG, Nelson R, O’Leary MP, Raoof M, Singh G. Age-adjusted incidence rates of synchronous liver metastases for stage IV colorectal cancer compared by sex, race, and age group. *Hpb* [Internet]. 2022;24(7):1074–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.11.017>
6. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2):254–9.
7. Mourra N, Jouret-Mourin A, Lazure T, Audard V, Albiges L, Malbois M, et al. Metastatic tumors to the colon and rectum, A multi-institutional study. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(11):1397–401.
8. Lohsiriwat V, Vongjirad A, Lohsiriwat D. Incidence of synchronous appendiceal neoplasm in patients with colorectal cancer and its clinical significance. *World J Surg Oncol*. 2009;7:1–4.
9. van Gansewinkel EHE, van den Heuvel TBM, van Erning FN, De Hingh IHJT, Bouwense SAW, Simkens GA. Combined peritoneal and liver metastases in colorectal cancer: A Dutch nationwide population-based analysis of incidence, treatment and survival. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2025;51(7):109999. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2025.109999>
10. Kanthan R, Loewy J, Kanthan SC. Skeletal metastases in colorectal carcinomas: A Saskatchewan profile. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(12):1592–7.
11. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94(10):2698–705.
12. Christensen TD, Spindler KLG, Palshof JA, Nielsen DL. Systematic review: Brain metastases from colorectal cancer-Incidence and patient characteristics. *BMC Cancer* [Internet]. 2016;16(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2290-5>
13. Mongan JP, Fadul CE, Cole BF, Zaki BI, Suriawinata AA, Ripple GH, et al. Brain metastases from colorectal cancer: Risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin Colorectal*

Cancer [Internet]. 2009;8(2):100–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CCC.2009.n.016>

14. Hong S, Youk T, Lee SJ, Kim KM, Vajdic CM. Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: A Korean nationwide health insurance database study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(7 July):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234927>
15. Pan H Da, Zhao G, An Q, Xiao G. Pulmonary metastasis in rectal cancer: A retrospective study of clinicopathological characteristics of 404 patients in Chinese cohort. *BMJ Open*. 2018;8(2):1–7.
16. Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer*. 2009;101(11):1919–24.
17. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–11.
18. Thompson E, Banerjee S, Thompson S, Silva R, Muse A, Arif-Tiwari H, et al. Incidence and predictors of brain metastasis in colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2022;37(1):153–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-04041-2>
19. Reboux N, Jooste V, Goungounga J, Robaszkiewicz M, Nousbaum JB, Bouvier AM. Incidence and Survival in Synchronous and Metachronous Liver Metastases from Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):E2236666.
20. Ge Y, Lei S, Cai B, Gao X, Wang G, Wang L, et al. Incidence and prognosis of pulmonary metastasis in colorectal cancer: a population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(2):223–32.
21. Landreau P, Drouillard A, Launoy G, Ortega-Deballon P, Jooste V, Lepage C, et al. Incidence and survival in late liver metastases of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(1):82–5.
22. Alfonzo Horowitz M, Li M, Parker M, Arbuiso A, Gensler R, Sahebjam S, et al. Incidence, demographics, and survival of patients with brain metastases from stage IV colorectal cancer: a population-based study from 2013 to 2023. *J Neurooncol*. 2025;123–31.
23. Lei S, Ge Y, Tian S, Cai B, Gao X, Wang N, et al. Colorectal Cancer Metastases to Brain or Bone and the Relationship to Primary Tumor Location: a Population-Based Study. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(8):1833–42.

Revisão 2: Proporção de pacientes em estádios iniciais (I a III) que evoluem para CCR metastático

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos da incidência de metástases em pacientes com CCR após o diagnóstico de doença não-metastática (estádios I a III) estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 19. Qual a incidência de metástases em pacientes com CCR após o diagnóstico de doença não-metastática (estádio I – III)?

Quadro 19. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) de mutações em pacientes com câncer colorretal.

P – População	Pacientes com câncer colorretal
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Desfecho Primário Incidência/prevalência
Desenho de estudo (<i>study</i>)	Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação e estratégia de busca

A incidência de metástases em pacientes com CCR inicialmente diagnosticados como doença não-metastática (estádio I – III) foi estabelecida com base na revisão rápida sobre a incidência/prevalência de pacientes com metástase ao diagnóstico inicial, cujo método foi apresentado na Revisão 1 deste Anexo. Em linhas gerais, com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 28 de setembro de 2025 exclusivamente no MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 20. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para complementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica, se necessário.

Quadro 20. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da incidência de pacientes não metastático ao diagnóstico inicial de CCR.

Plataformas de busca	Estratégia de busca (28 de setembro de 2025)	Resultados
MEDLINE (Via Pubmed)	#1: Pacientes Colonic Neoplasm OR Neoplasm, Colonic OR Neoplasms, Colonic OR Colon Neoplasms OR Colon Neoplasm OR Neoplasm, Colon OR Neoplasms, Colon OR Cancer of Colon OR Colon Cancers OR Colon Cancer OR Cancer, Colon OR Cancers, Colon OR Cancer of the Colon OR Colonic Cancer OR Cancer, Colonic OR Cancers, Colonic OR Colonic Cancers OR Colon Adenocarcinoma OR Adenocarcinoma, Colon OR Adenocarcinomas, Colon OR Colon Adenocarcinomas OR Colorectal Neo-plasm OR Neoplasm, Colorectal OR Neoplasms, Colorectal OR Colorectal Tumors OR Colorectal Tumor OR Tumor, Colorectal OR Tumors, Colorectal OR Colorectal Cancer OR Cancer, Colorectal OR Cancers, Colorectal	72.320

	OR Colorectal Cancers OR Colorectal Carcinoma OR Carcinoma, Colorectal OR Carcinomas, Colorectal OR Colorectal Carcinomas AND Metastase OR Metastases OR Metastasis OR Metastases, Neoplasm OR Metastasis, Neoplasm OR Neoplasm Metastases	
	#2: Estudos de incidência e prevalência (("Incidence"[Mesh]) OR (Incidence[Title] OR Incidences[Title] OR Incidence Proportion[Title] OR Incidence Proportions[Title] OR Proportion, Incidence[Title] OR Cumulative Incidence[Title] OR Cumulative Incidences[Title] OR Incidence, Cumulative[Title] OR Attack Rate[Title] OR Attack Rates[Title] OR Rate, Attack[Title] OR Incidence Rate[Title] OR Incidence Rates[Title] OR Rate, Incidence[Title] OR Person-time Rate[Title] OR Person time Rate[Title] OR Person-time Rates[Title] OR Rate, Person-time[Title] OR Secondary Attack Rate[Title] OR Attack Rate, Secondary[Title] OR Rate, Secondary Attack[Title] OR Secondary Attack Rates[Title])) OR (("Prevalence"[Mesh]) OR (Prevalence[Title] OR Prevalences[Title] OR Point Prevalence[Title] OR Point Prevalences[Title] OR Prevalence, Point[Title] OR Period Prevalence[Title] OR Period Prevalences[Title] OR Prevalence, Period[Title]))	791.551
	#1 AND #2	956
Total		956

Seleção dos estudos

Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (58), cujos detalhes estão mostrados na Figura 9. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Covidence (61). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir. Foram elegíveis somente os estudos que calcularam a proporção de pacientes que desenvolveram metástase após o diagnóstico do CCR, ou seja, pacientes inicialmente em estadio I-III, que apresentaram metástase metacrônica no seguimento (Figura 9; Quadro 21).

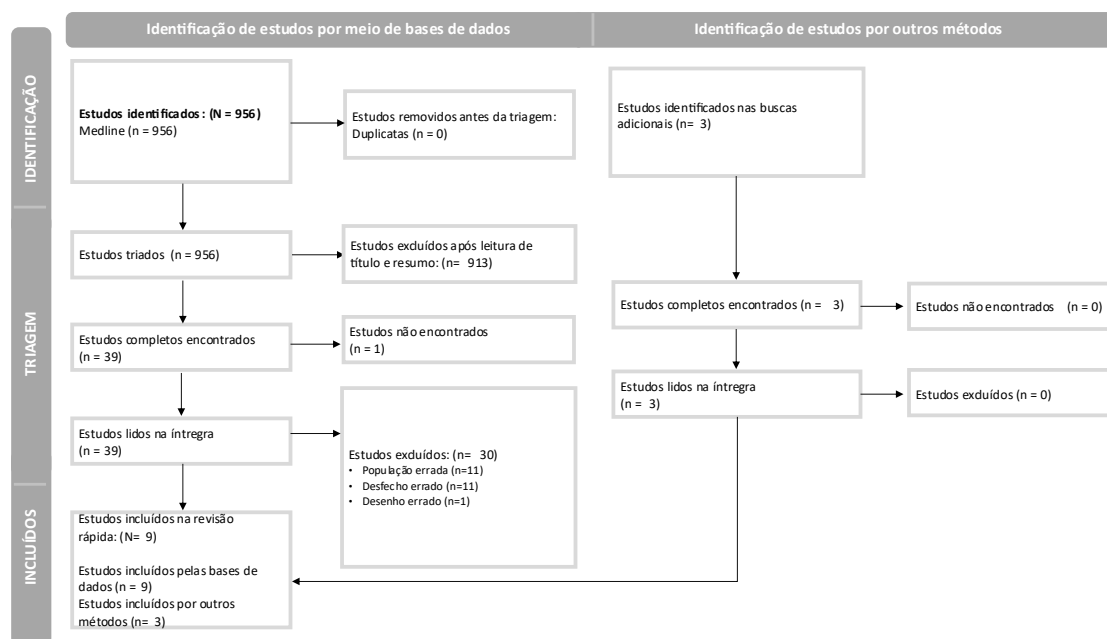


Figura 9. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a proporção de pacientes com metástase de CCR durante o seguimento.

Resultados

Foram recuperados 956 registros, os quais foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a leitura dos títulos e resumos (fase 1), 913 registros foram excluídos devido a não conformidade com os critérios pré-definidos de inclusão no método. Dos 39 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) para serem avaliados quanto à elegibilidade, a publicação completa de um estudo não foi localizada, e 30 registros foram excluídos. Ao final, nove estudos foram incluídos na revisão rápida obtidos a partir do MEDLINE (via PubMed) (24–26,29–32,34,35). Adicionalmente, mais três publicações foram incluídas a partir das buscas manuais como previsto no método da revisão rápida (27,28,33); portanto, a síntese da evidência sobre a proporção de metástase de CCR durante o seguimento é composta por 12 publicações (24–35) (Figura 9; Quadro 21). A meta-análise de proporção realizada com esses estudos está mostrada e descrita no corpo do documento (seção 1.2.2.4). Os estudos excluídos e os motivos das exclusões estão mostrados no Quadro 22.

Quadro 21. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a proporção de pacientes com metástase de CCR durante o seguimento.

Autor, ano	Tipo de estudo	Número de participantes	Número de pacientes metastáticos ao diagnóstico do CCR	Proporção de pacientes com CCR metastático
Bananzadeh <i>et al.</i> , 2024 (25)	Observacional retrospectivo	291	27	9,3%
Engstrand <i>et al.</i> ,	Observacional	1.026	272	26,5%

2018 (29)	retrospectivo			
Elferink <i>et al.</i> , 2015 (28)	Observacional retrospectivo	1767	333	18,8%
Qaderi <i>et al.</i> , 2021 (31)	Observacional retrospectivo	5.412	749	13,8%
Ryu <i>et al.</i> , 2023 (32)	Observacional retrospectivo	2.622	287	10,9%
van Gestel <i>et al.</i> , 2014 (35)	Observacional retrospectivo	5.671	1042	18,4%
Boute <i>et al.</i> , 2024 (27)	Observacional retrospectivo	3.762	796	21,2%
Väyrynen <i>et al.</i> , 2020 (24)	Observacional retrospectivo	1.302	255	19,6%
Boeding <i>et al.</i> , 2020 (26)	Observacional retrospectivo	2.595	343	13,2%
Littlechild <i>et al.</i> , 2018 (30)	Observacional retrospectivo	264	61	23,1%
Scherman <i>et al.</i> , 2020 (33)	Observacional retrospectivo	20.853	3163	15,2%
Tsai <i>et al.</i> , 2009 (34)	Observacional retrospectivo	1.121	108	9,6%

Quadro 22. Características os estudos excluídos da revisão rápida sobre a proporção de pacientes com metástase diagnosticada durante o seguimento do CCR.

Autor e ano da publicação	Título da publicação	Motivo da exclusão
Augestad <i>et al.</i> , (2018) (1)	The impact of rectal cancer tumor height on recurrence rates and metastatic location: A competing risk analysis of a national database	Desfecho errado
Busch <i>et al.</i> , (1994) (2)	Blood Transfusions and Local Tumor Recurrence in Colorectal Cancer Evidence of a Noncausal Relationship:	Desfecho errado
Croner <i>et al.</i> , (2009) (3)	Multivisceral Resection for Colon Carcinoma	Desfecho errado
Veld <i>et al.</i> , (2020) (4)	Synchronous and Metachronous Peritoneal Metastases in Patients with Left-Sided Obstructive Colon Cancer	Desfecho errado
Finlay <i>et al.</i> , (1982) (5)	Incidence and detection of occult hepatic metastases in colorectal carcinoma.	Desfecho errado
Horn <i>et al.</i> , (1991) (6)	Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma	Desfecho errado
Horowitz <i>et al.</i> , (2025) (7)	Incidence, demographics, and survival of patients with brain metastases from stage IV colorectal cancer: a population-based study from 2013 to 2023	Desfecho errado
Hsiao <i>et al.</i> , (2024) (8)	Clinical characteristics and prognostic impact of direct distant organ metastasis in colorectal cancer	Desfecho errado
Hugen <i>et al.</i> , (2014) (9)	Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype	Desfecho errado
Kondo <i>et al.</i> , (2016) (10)	The impact of hepatic fibrosis on the incidence of liver metastasis from colorectal cancer	Desfecho errado
Lash <i>et al.</i> , (2015) (11)	A validated algorithm to ascertain colorectal cancer recurrence using registry resources in Denmark	Desfecho errado

Lemmens <i>et al.</i> , (2010) (12)	Trends in colorectal cancer in the south of the Netherlands 1975–2007: Rectal cancer survival levels with colon cancer survival	Desfecho errado
Leo <i>et al.</i> , (2009) (13)	Distal clearance margin of 1 cm or less: a safe distance in lower rectum cancer surgery	Desfecho errado
Lezoche <i>et al.</i> , (2006) (14)	Long-term results of laparoscopic versus open colorectal resections for cancer in 235 patients with a minimum follow-up of 5 years	Desfecho errado
Liu <i>et al.</i> , (2022) (15)	Distant Metastasis Pattern and Prognostic Prediction Model of Colorectal Cancer Patients Based on Big Data Mining	Desfecho errado
Meyer <i>et al.</i> , (2022) (16)	Treatment of metachronous colorectal cancer metastases in the Netherlands: A population-based study	Desfecho errado
Mitry <i>et al.</i> , (2010) (17)	Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study	Desfecho errado
Mulder <i>et al.</i> , (2011) (18)	Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: A Dutch population-based study	Desfecho errado
Nozawa <i>et al.</i> , (2017) (19)	Brain Metastasis from Colorectal Cancer: Predictors and Treatment Outcomes	Desfecho errado
Omranipour <i>et al.</i> , (2009) (20)	Ovarian Metastases in Colorectal Cancer	Desfecho errado
Polat <i>et al.</i> , (2019) (21)	The oncological and surgical safety of robot-assisted surgery in colorectal cancer: outcomes of a longitudinal prospective cohort study	Desfecho errado
Qian <i>et al.</i> , (2025) (22)	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the incidence of metachronous liver metastases from TNM stage 0–II colorectal cancer	Desfecho errado
Ratto <i>et al.</i> , (2006) (23)	Neoplastic Mesorectal Microfoci (MMF) Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Clinical and Prognostic Implications	Desfecho errado
Ravn <i>et al.</i> , (2020) (24)	Overall risk and risk factors for metachronous peritoneal metastasis after colorectal cancer surgery: a nationwide cohort study	Desfecho errado
Reboux <i>et al.</i> , (2022) (25)	Incidence and Survival in Synchronous and Metachronous Liver Metastases From Colorectal Cancer	Desfecho errado
Tan <i>et al.</i> , (2018) (26)	Rectal Cancer Surveillance—Recurrence Patterns and Survival Outcomes from a Cohort Followed up Beyond 10 Years	Desfecho errado
Thomassen <i>et al.</i> , (2013) (27)	Incidence, Prognosis, and Treatment Options for Patients With Synchronous Peritoneal Carcinomatosis and Liver Metastases from Colorectal Origin	Desfecho errado
Yang <i>et al.</i> , (2020) (28)	Influence of tumor location on short- and long-term outcomes after laparoscopic surgery for rectal cancer: a propensity score matched cohort study	Desfecho errado
Yeo <i>et al.</i> , (2013) (29)	Patterns of failure in patients with locally advanced rectal cancer receiving pre-operative or post-operative chemoradiotherapy	Desfecho errado
Zong <i>et al.</i> , (2007) (30)	An audit of outcomes in colorectal cancer in China	Desfecho errado

Referência dos estudos excluídos

1. Augestad KM, Keller DS, Bakaki PM, Rose J, Koroukian SM, Øresland T, et al. The impact of rectal cancer tumor height on recurrence rates and metastatic location: A competing risk analysis of a national database. *Cancer Epidemiology*. abril de 2018;53:56–64.
2. Busch ORC, Hop WCJ, Marquet RL, Jeekel J. Blood Transfusions and Local Tumor Recurrence in Colorectal Cancer Evidence of a Noncausal Relationship: *Annals of Surgery*. dezembro de 1994;220(6):791–7.
3. Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T, Schellerer V, Hohenberger W, Goehl J. Multivisceral Resection for Colon Carcinoma. *Diseases of the Colon & Rectum*. agosto de 2009;52(8):1381–6.
4. Dutch Snapshot Research Group, Veld JV, Wisselink DD, Amelung FJ, Consten ECJ, De Wilt JHW, et al. Synchronous and Metachronous Peritoneal Metastases in Patients with Left-Sided Obstructive Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*. agosto de 2020;27(8):2762–73.
5. Finlay IG, Meek DR, Gray HW, Duncan JG, McArdle CS. Incidence and detection of occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *BMJ*. 13 de março de 1982;284(6318):803–5.
6. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Diseases of the Colon & Rectum*. setembro de 1991;34(9):798–804.
7. Horowitz M, Li M, Parker M, Arbujo A, Gensler R, Sahebjam S, et al. Incidence, demographics, and survival of patients with brain metastases from stage IV colorectal cancer: a population-based study from 2013 to 2023. *J Neurooncol*. outubro de 2025;175(1):123–31.
8. Hsiao CH, Li YL, Kiu KT, Yen MH, Chang TC. Clinical characteristics and prognostic impact of direct distant organ metastasis in colorectal cancer. *Surgical Oncology*. abril de 2024;53:102063.
9. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol*. março de 2014;25(3):651–7.
10. Kondo T, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Shigeta K, Kitagawa Y. The impact of hepatic fibrosis on the incidence of liver metastasis from colorectal cancer. *Br J Cancer*. junho de 2016;115(1):34–9.
11. Lash TL, Riis AH, Ostensfeld EB, Erichsen R, Vyberg M, Thorlacius-Ussing O. A validated algorithm to ascertain colorectal cancer recurrence using registry resources in Denmark. *Intl Journal of Cancer*. maio de 2015;136(9):2210–5.
12. Lemmens V, Steenberghe LV, Janssen-Heijnen M, Martijn H, Rutten H, Coebergh JW. Trends in colorectal cancer in the south of the Netherlands 1975–2007: Rectal cancer survival levels with colon cancer survival. *Acta Oncologica*. agosto de 2010;49(6):784–96.
13. Leo E, Belli F, Miceli R, Mariani L, Gallino G, Battaglia L, et al. Distal clearance margin of 1 cm or less: a safe distance in lower rectum cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. março de 2009;24(3):317–22.
14. Lezoche E, Guerrieri M, De Sanctis A, Campagnacci R, Baldarelli M, Lezoche G, et al. Long-term results of laparoscopic versus open colorectal resections for cancer in 235 patients with a minimum follow-up of 5 years. *Surg Endosc*. abril de 2006;20(4):546–53.
15. Liu C, Wang T, Yang J, Zhang J, Wei S, Guo Y, et al. Distant Metastasis Pattern and Prognostic Prediction Model of Colorectal Cancer Patients Based on Big Data Mining. *Front Oncol*. 22 de abril de 2022;12:878805.

16. Meyer Y, Olthof PB, Grünhagen DJ, De Hingh I, De Wilt JHW, Verhoef C, et al. Treatment of metachronous colorectal cancer metastases in the Netherlands: A population-based study. *European Journal of Surgical Oncology*. maio de 2022;48(5):1104–9.
17. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 1º de outubro de 2010;59(10):1383–8.
18. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, De Wilt JHW, Ouwendijk RJTh, Kuipers EJ, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: A Dutch population-based study. *Cancer Epidemiology*. outubro de 2011;35(5):442–7.
19. Nozawa H, Ishihara S, Kawai K, Sasaki K, Muro K, Otani K, et al. Brain Metastasis from Colorectal Cancer: Predictors and Treatment Outcomes. *Oncology*. 2017;93(5):309–14.
20. Omranipour R, Abasahl A. Ovarian Metastases in Colorectal Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. dezembro de 2009;19(9):1524–8.
21. Polat F, Willems LH, Dogan K, Rosman C. The oncological and surgical safety of robot-assisted surgery in colorectal cancer: outcomes of a longitudinal prospective cohort study. *Surg Endosc*. novembro de 2019;33(11):3644–55.
22. Qian X, Long G, Wang Q, Zhang K, Liu Y, Zhang L, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the incidence of metachronous liver metastases from TNM stage 0–II colorectal cancer. *Hepatol Int [Internet]*. 8 de agosto de 2025 [citado 7 de outubro de 2025]; Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s12072-025-10870-y>
23. Ratto C, Ricci R, Valentini V, Castri F, Parelo A, Gambacorta MA, et al. Neoplastic Mesorectal Microfoci (MMF) Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Clinical and Prognostic Implications. *Ann Surg Oncol*. novembro de 2006;13(11):1393–402.
24. Ravn S, Heide-Jørgensen U, Christiansen CF, Verwaal VJ, Hagemann-Madsen RH, Iversen LH. Overall risk and risk factors for metachronous peritoneal metastasis after colorectal cancer surgery: a nationwide cohort study. *BJS Open*. 24 de março de 2020;4(2):284–92.
25. Reboux N, Jooste V, Goungounga J, Robaszkiewicz M, Nousbaum JB, Bouvier AM. Incidence and Survival in Synchronous and Metachronous Liver Metastases From Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 14 de outubro de 2022;5(10):e2236666.
26. Tan WJ, Tan HJ, Dorajoo SR, Foo FJ, Tang CL, Chew MH. Rectal Cancer Surveillance—Recurrence Patterns and Survival Outcomes from a Cohort Followed up Beyond 10 Years. *J Gastrointest Canc*. dezembro de 2018;49(4):422–8.
27. Thomassen I, Van Gestel YR, Lemmens VE, De Hingh IH. Incidence, Prognosis, and Treatment Options for Patients With Synchronous Peritoneal Carcinomatosis and Liver Metastases from Colorectal Origin. *Diseases of the Colon & Rectum*. dezembro de 2013;56(12):1373–80.
28. Yang H, Yao Z, Cui M, Xing J, Zhang C, Zhang N, et al. Influence of tumor location on short- and long-term outcomes after laparoscopic surgery for rectal cancer: a propensity score matched cohort study. *BMC Cancer*. dezembro de 2020;20(1):761.
29. Yeo SG, Kim MJ, Kim DY, Chang HJ, Kim MJ, Baek JY, et al. Patterns of failure in patients with locally advanced rectal cancer receiving pre-operative or post-operative chemoradiotherapy. *Radiat Oncol*. dezembro de 2013;8(1):114.
30. Zong XY, Shi YQ. An audit of outcomes in colorectal cancer in China. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. março de 2007;33(2):169–73.

Revisão 3. Proporção de pacientes com CCRm e com mutação BRAF

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos sobre a frequência da mutação BRAF em pacientes com CCRm, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 23. Qual a incidência da mutação BRAF em pacientes com câncer colorretal metastático?

Quadro 23. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) da mutação BRAF em pacientes com câncer colorretal metastático.

P – População	Pacientes com câncer colorretal metastático e mutação BRAF
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> Incidência
Desenho de estudo (<i>study</i>)	Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 6 de outubro de 2025 na base eletrônica MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 24. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica.

Quadro 24. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da mutação BRAF V600E em pacientes com câncer colorretal metastático.

Plataformas de busca	Estratégia de busca (6 de outubro de 2025)	Resultados
MEDLINE (Via Pubmed)	#1: Pacientes Colonic Neoplasm OR Neoplasm, Colonic OR Neoplasms, Colonic OR Colon Neoplasms OR Colon Neoplasm OR Neoplasm, Colon OR Neoplasms, Colon OR Cancer of Colon OR Colon Cancers OR Colon Cancer OR Cancer, Colon OR Cancers, Colon OR Cancer of the Colon OR Colonic Cancer OR Cancer, Colonic OR Cancers, Colonic OR Colonic Cancers OR Colon Adenocarcinoma OR Adenocarcinoma, Colon OR Adenocarcinomas, Colon OR Colon Adenocarcinomas OR Colorectal Neoplasm OR Neoplasm, Colorectal OR Neoplasms, Colorectal OR Colorectal Tumors OR Colorectal Tumor OR Tumor, Colorectal OR Tumors, Colorectal OR Colorectal Cancer OR Cancer, Colorectal OR Cancers, Colorectal OR Colorectal Cancers OR Colorectal Carcinoma OR Carcinoma, Colorectal OR Carcinomas, Colorectal OR Colorectal Carcinomas AND ("BRAF protein, human" [Supplementary Concept]) OR (v-raf murine	9.575

	sarcoma viral oncogene homolog B1, human OR B-Raf protein, human)	
	#2: Estudos de incidência (("Incidence"[Mesh]) OR (Incidence[Text Word] OR Incidences[Text Word] OR Incidence Proportion[Text Word] OR Incidence Proportions[Text Word] OR Proportion, Incidence[Text Word] OR Cumulative Incidence[Text Word] OR Cumulative Incidences[Text Word] OR Incidence, Cumulative[Text Word] OR Incidence Rate[Text Word] OR Incidence Rates[Text Word] OR Rate, Incidence[Text Word] OR Person-time Rate[Text Word] OR Person time Rate[Text Word] OR Person-time Rates[Text Word] OR Rate, Person-time[Text Word]))	1.183.780
	#1 AND #2	539
Total		539

Resultados

Foram recuperados 539 registros na base de dados consultada. Durante a triagem inicial, 516 registros foram excluídos. Na etapa seguinte, 23 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Ao final do processo, 14 registros foram excluídos e 9 incluídos, visto que se trata de coortes (prospectivas ou retrospectivas) que atenderam aos critérios da pergunta POS (**Figura 10**). As características dos estudos incluídos estão mostradas no Quadro 25. Os estudos excluídos com os motivos da exclusão estão mostrados no Quadro 26. A meta-análise de proporção realizada com a partir desses estudos está mostrada e descrita no corpo do documento (seção 1.2.2.5).

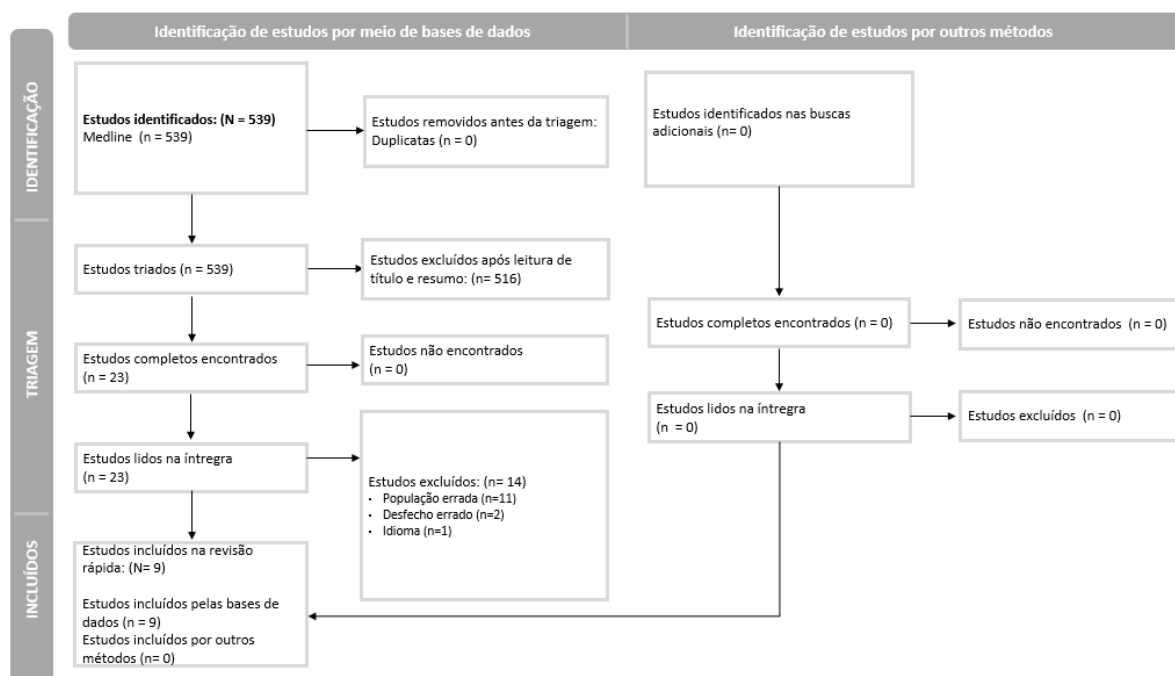


Figura 10. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos para o câncer colorretal metastático com a mutação BRAF usados na elaboração da análise de impacto orçamentário do uso associado de encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, deste tipo de câncer.

Quadro 25. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a proporção de pacientes com CCR e mutação BRAF.

Autor, ano	Tipo de estudo	Número de participantes	Número de pacientes com BRAF	Proporção de pacientes com BRAF
Benedix et al., 2012 (46)	Observacional retrospectivo	208	34	16,3%
Rako et al., 2012 (45)	Observacional prospectivo	71	6	8,5%
Siraj et al., 2014 (47)	Observacional retrospectivo	770	19	2,5%
Kim et al., 2014 (48)	Observacional retrospectivo	141	11	7,8%
Jauhri et al., 2017 (49)	Observacional retrospectivo	112	8	7,1%
Chang et al., 2021 (50)	Observacional retrospectivo	410	17	4,1%
Martianov et al., 2023 (44)	Observacional prospectivo	8.355	560	6,7%
Hassan et al., 2024 (52)	Observacional retrospectivo	115	18	15,7%
Rhead et al., 2024 (51)	Observacional retrospectivo	8.454	473	5,6%

Quadro 26. Estudos excluídos após a análise do texto completo, com seu respectivo motivo para a exclusão para a pergunta relativa à incidência de mutação BRAF em pacientes com CCRm.

Autor e ano da publicação	Título da publicação	Motivo da exclusão
Berg <i>et al.</i> , (2010) (1)	DNA Sequence Profiles of the Colorectal Cancer Critical Gene Set KRAS-BRAF-PIK3CA-PTEN-TP53 Related to Age at Disease Onset	População errada
Cushman-Vokoun <i>et al.</i> , (2013) (2)	Clinical Utility of KRAS and BRAF Mutations in a Cohort of Patients with Colorectal Neoplasms Submitted for Microsatellite Instability Testing	População errada
Saridaki <i>et al.</i> , (2013) (3)	BRAF V600EE Mutation Analysis in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in Daily Clinical Practice: Correlations with Clinical Characteristics, and Its Impact on Patients' Outcome	População errada
Chaiyapan <i>et al.</i> , (2013) (4)	Somatic Mutations of K-Ras and BRAF in Thai Colorectal Cancer and their Prognostic Value	População errada
Bidinotto <i>et al.</i> , (2016) (5)	Low mutation percentage of KRAS and BRAF genes in Brazilian anal tumors	População errada
Atreya <i>et al.</i> , (2016) (6)	Differential Radiographic Appearance of BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer in Patients Matched by Primary Tumor Location	População errada
English <i>et al.</i> , (2018) (7)	Ethnicity and Risk for Colorectal Cancers Showing Somatic BRAF V600E Mutation or CpG Island Methylator Phenotype	População errada
Alshenaifi <i>et al.</i> , (2025) (8)	Mutational and co-mutational landscape of early onset colorectal cancer	População errada
Freckelton <i>et al.</i> , (2025) (9)	Clinical and Molecular Profiling of Colorectal Cancer: A Comprehensive Cohort Study of BRAF-Mutated Cases from a Tertiary Centre	Desfecho errado

Pretta <i>et al.</i> , (2025) (10)	Early onset metastatic colorectal cancer patients as a distinctive clinical and molecular phenomenon	População errada
Zhang <i>et al.</i> , (2024) (11)	Incidence of common gene mutations in early-onset colorectal cancer and the association with cancer survival: a meta-analysis	Idioma
Gkekas <i>et al.</i> , (2024) (14)	Sporadic deficient mismatch repair in colorectal cancer increases the risk for non-colorectal malignancy: A European multicenter cohort study	Desfecho errado
Li <i>et al.</i> , (2023) (12)	The role of heavy metals in the development of colorectal cancer	População errada
Marturet Fendt <i>et al.</i> , (2025) (13)	From gaps to compliance: a 12-year retrospective cohort study of trends in mismatch repair protein testing and Lynch syndrome identification in colorectal cancer in Central Switzerland	População errada

Referências dos estudos excluídos

1. Marianne Berg, Stine A. Danielsen, Terje Ahlquist, Marianne A. Merok THAG, Morten H. Vatn et al. DNA Sequence Profiles of the Colorectal Cancer Critical Gene Set KRAS-BRAF-PIK3CA-PTEN-TP53 Related to Age at Disease Onset. PLoS ONE. 2010;5(11):e13978.
2. Allison M. Cushman-Vokoun, Daniel G. Stover ZZ, Elizabeth A. Koehler, Jordan D. Berlin CLVJ. Clinical Utility of KRAS and BRAF Mutations in a Cohort of Patients With Colorectal Neoplasms Submitted for Microsatellite Instability Testing. Clin Colorectal Cancer. 2013;12(3):168–78.
3. Zacharenia Saridaki, Maria Tzardi, Maria Sfakianaki, Chara Papadaki, Alexandra Voutsina A, Kalykaki et al. BRAFV600E Mutation Analysis in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in Daily Clinical Practice: Correlations with Clinical Characteristics, and Its Impact on Patients' Outcome. PLoS ONE. 2013;8(12):e84604.
4. Welawee Chaiyapan, Pongsanae Duangpakdee TB, Samornmas Kanngern SS. Somatic Mutations of K-Ras and BRAF in Thai Colorectal Cancer and their Prognostic Value. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(1):329–32.
5. Lucas Tadeu Bidinotto, Carlos A R Véio, Edgar Aleman Loaiza, Alessandra Paulino Santos De França, Adriana Tarla Lorenzi LARR et al. Low mutation percentage of KRAS and BRAF genes in Brazilian anal tumors. Mol Med Rep 14 3791-3797 2016. 2016;14(3791–3796).
6. Chloe E. Atreya, Claire Greene, Ryan M. McWhirter, Nabia S. Ikram, I. Elaine Allen KVL et al. Differential Radiographic Appearance of BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer in Patients Matched by Primary Tumor Location. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(12):1536–43.
7. Dallas R. English, Joanne P. Young, Julie A. Simpson MAJ, Melissa C. Southey MDW et al. Ethnicity and Risk for Colorectal Cancers Showing Somatic BRAF V600E Mutation or CpG Island Methylator Phenotype. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2008;17(7):1774–80.
8. Alshenaifi JY, Vetere G, Maddalena G, Yousef M, White MG, Shen JP, et al. Mutational and co-mutational landscape of early onset colorectal cancer. Biomarkers. 2 de janeiro de 2025;30(1):64–76.
9. Freckelton J, Mencil J, Levink I, Rao S, Fribbens C, Proszek P, et al. Clinical and Molecular Profiling of Colorectal Cancer: A Comprehensive Cohort Study of BRAF-Mutated Cases from a Tertiary Centre. Curr Oncol. 12 de setembro de 2025;32(9):507.

10. Pretta A, Ziranu P, Perissinotto E, Ghelardi F, Marmorino F, Giampieri R, et al. Early onset meta-static colorectal cancer patients as a distinctive clinical and molecular phenomenon. *Br J Cancer*. 10 de fevereiro de 2025;132(2):188–94.
11. Zhang RQ, Li SH, Hu TJ, Xu LY, Zhu YS, Li X. [Incidence of common gene mutations in early-onset colorectal cancer and the association with cancer survival: a meta-analysis]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin J Gastrointest Surg*. 25 de maio de 2024;27(5):495–506.
12. Li Y, Lou J, Hong S, Hou D, Lv Y, Guo Z, et al. The role of heavy metals in the development of colorectal cancer. *BMC Cancer*. 3 de julho de 2023;23(1):616.
13. Marturet Fendt B, Geiss C, Elhai M, Diebold J, Vogetseder A. From gaps to compliance: a 12-year retrospective cohort study of trends in mismatch repair protein testing and Lynch syndrome identification in colorectal cancer in Central Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 14 de julho de 2025;155(7):4345.
14. Gkekas I, Jan N, Kaprio T, Beilmann-Lehtonen I, Fabian P, Tavelin B, et al. Sporadic deficient mismatch repair in colorectal cancer increases the risk for non-colorectal malignancy: A European multicenter cohort study. *J Surg Oncol*. junho de 2024;129(7):1295–304

Revisão 4. Mutação BRAF V600E em pacientes com câncer colorretal metastático

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos sobre a proporção de pacientes com a mutação V600E entre os pacientes com CCRm e BRAF mutado, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 27. Qual a incidência da mutação V600E em pacientes com câncer colorretal metastático BRAF mutado?

Quadro 27. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) da mutação V600E em pacientes com câncer colorretal metastático e BRAF mutado.

P – População	Pacientes com câncer colorretal metastático e mutação BRAF V600E
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Desfechos Primários: Incidência
Desenho de estudo (<i>study</i>)	Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação e estratégia de busca

A proporção da mutação V600E em pacientes com CCR BRAF mutado foi estabelecida com base na revisão rápida sobre a proporção de pacientes com CCRm e mutação BRAF, cujo método foi apresentado na Revisão 3 deste Anexo. Em linhas gerais, com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 6 de outubro de 2025, no banco de dados MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 28. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica.

Quadro 28. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da mutação V600E em pacientes com câncer colorretal metastático BRAF mutado.

Plataformas de busca	Estratégia de busca (6 de outubro de 2025)	Resultados
MEDLINE (Via Pubmed)	#1: Pacientes Colonic Neoplasm OR Neoplasm, Colonic OR Neoplasms, Colonic OR Colon Neoplasms OR Colon Neoplasm OR Neoplasm, Colon OR Neoplasms, Colon OR Cancer of Colon OR Colon Cancers OR Colon Cancer OR Cancer, Colon OR Cancers, Colon OR Cancer of the Colon OR Colonic Cancer OR Cancer, Colonic OR Cancers, Colonic OR Colonic Cancers OR Colon Adenocarcinoma OR Adenocarcinoma, Colon OR Adenocarcinomas, Colon OR Colon Adenocarcinomas OR Colorectal Neoplasm OR Neoplasm, Colorectal OR Neoplasms, Colorectal OR Colorectal Tumors OR Colorectal Tumor OR Tumor, Colorectal OR Tumors, Colorectal OR Colorectal Cancer OR Cancer, Colorectal OR Cancers, Colorectal OR Colorectal Cancers OR Colorectal Carcinoma OR Carcinoma, Colorectal OR Carcinomas, Colorectal OR Colorectal Carcinomas	9.575

	AND ("BRAF protein, human" [Supplementary Concept]) OR (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, human OR B-Raf protein, human)	
	#2: Estudos de incidência (("Incidence"[Mesh]) OR (Incidence[Text Word] OR Incidences[Text Word] OR Incidence Proportion[Text Word] OR Incidence Proportions[Text Word] OR Proportion, Incidence[Text Word] OR Cumulative Incidence[Text Word] OR Cumulative Incidences[Text Word] OR Incidence, Cumulative[Text Word] OR Incidence Rate[Text Word] OR Incidence Rates[Text Word] OR Rate, Incidence[Text Word] OR Person-time Rate[Text Word] OR Person time Rate[Text Word] OR Person-time Rates[Text Word] OR Rate, Person-time[Text Word]))	1.183.780
	#1 AND #2	539
Total		539

Resultados

Foram recuperados 539 registros na base de dados consultada. Durante a triagem inicial, 516 registros foram excluídos. Na etapa seguinte, 23 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Ao final do processo, 14 registros foram excluídos e 5 incluídos, visto que se trata de coortes (prospectivas ou retrospectivas) que atenderam aos critérios da pergunta POS (**Figura 11**). As características dos estudos incluídos estão mostradas no Quadro 29. Os estudos excluídos com os motivos da exclusão estão mostrados no Quadro 30. A meta-análise de proporção realizada a partir desses estudos está mostrada e descrita no corpo do documento (seção 1.2.2.6).

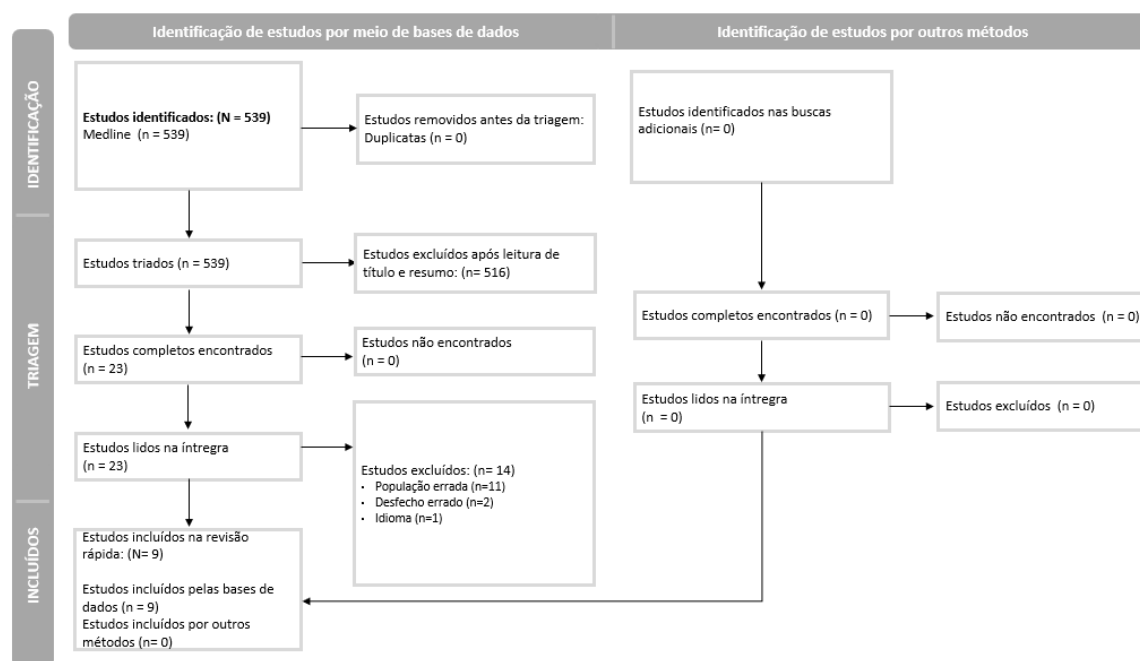


Figura 11. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos para o câncer colorretal metastático com a mutação BRAF V600E usados na elaboração da análise de impacto orçamentário do uso associado de encorafenibe mais cetuximabe e mFOLFOX6 no tratamento, em primeira linha, deste tipo de câncer.

Quadro 29. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a proporção de pacientes com a mutação V600E entre os pacientes com CCRm BRAF mutados.

Autor, ano	Tipo de estudo	Número de participantes	Número de pacientes com BRAF V600E	Proporção de pacientes com BRAF V600E
Siraj et al., 2014 (47)	Observacional retrospectivo	770	693	90,0%
Jauhri et al., 2017 (49)	Observacional retrospectivo	112	84	75,0%
Chang et al., 2021 (50)	Observacional retrospectivo	410	410	100,0%
Martianov et al., 2023 (44)	Observacional prospectivo	8355	7662	91,7%
Hassan et al., 2024 (52)	Observacional retrospectivo	115	90	78,3%

Quadro 30. Estudos excluídos após a análise do texto completo, com seu respectivo motivo para a exclusão.

Autor e ano da publicação	Título da publicação	Motivo da exclusão
Berg <i>et al.</i> , (2010) (1)	DNA Sequence Profiles of the Colorectal Cancer Critical Gene Set KRAS-BRAF-PIK3CA-PTEN-TP53 Related to Age at Disease Onset	População errada
Cushman-Vokoun <i>et al.</i> , (2013) (2)	Clinical Utility of KRAS and BRAF Mutations in a Cohort of Patients with Colorectal Neoplasms Submitted for Microsatellite Instability Testing	População errada
Saridaki <i>et al.</i> , (2013) (3)	BRAF V600EE Mutation Analysis in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in Daily Clinical Practice: Correlations with Clinical Characteristics, and Its Impact on Patients' Outcome	População errada
Chaiyapan <i>et al.</i> , (2013) (4)	Somatic Mutations of K-Ras and BRAF in Thai Colorectal Cancer and their Prognostic Value	População errada
Bidinotto <i>et al.</i> , (2016) (5)	Low mutation percentage of KRAS and BRAF genes in Brazilian anal tumors	População errada
Atreya <i>et al.</i> , (2016) (6)	Differential Radiographic Appearance of BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer in Patients Matched by Primary Tumor Location	População errada
English <i>et al.</i> , (2018) (7)	Ethnicity and Risk for Colorectal Cancers Showing Somatic BRAF V600E Mutation or CpG Island Methylator Phenotype	População errada
Alshenaifi <i>et al.</i> , (2025) (8)	Mutational and co-mutational landscape of early onset colorectal cancer	População errada
Freckelton <i>et al.</i> , (2025) (9)	Clinical and Molecular Profiling of Colorectal Cancer: A Comprehensive Cohort Study of BRAF-Mutated Cases from a Tertiary Centre	Desfecho errado
Pretta <i>et al.</i> , (2025) (10)	Early onset metastatic colorectal cancer patients as a distinctive clinical and molecular phenomenon	População errada
Zhang <i>et al.</i> , (2024) (11)	Incidence of common gene mutations in early-onset colorectal cancer and the association with cancer survival: a meta-analysis	Idioma
Gkekas <i>et al.</i> , (2024) (14)	Sporadic deficient mismatch repair in colorectal cancer increases the risk for non-colorectal malignancy: A European multicenter cohort study	Desfecho errado
Li <i>et al.</i> , (2023) (12)	The role of heavy metals in the development of	População errada

	colorectal cancer	
Marturet Fendt <i>et al.</i> , (2025) (13)	From gaps to compliance: a 12-year retrospective cohort study of trends in mismatch repair protein testing and Lynch syndrome identification in colorectal cancer in Central Switzerland	População errada

Referências dos estudos excluídos

1. Marianne Berg, Stine A. Danielsen, Terje Ahlquist, Marianne A. Merok THAG, Morten H. Vatn et al. DNA Sequence Profiles of the Colorectal Cancer Critical Gene Set KRAS-BRAF-PIK3CA-PTEN-TP53 Related to Age at Disease Onset. PLoS ONE. 2010;5(11):e13978.
2. Allison M. Cushman-Vokoun, Daniel G. Stover ZZ, Elizabeth A. Koehler, Jordan D. Berlin CLVJ. Clinical Utility of KRAS and BRAF Mutations in a Cohort of Patients With Colorectal Neoplasms Submitted for Microsatellite Instability Testing. Clin Colorectal Cancer. 2013;12(3):168–78.
3. Zacharenia Saridaki, Maria Tzardi, Maria Sfakianaki, Chara Papadaki, Alexandra Voutsina A, Kalykaki et al. BRAFV600E Mutation Analysis in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in Daily Clinical Practice: Correlations with Clinical Characteristics, and Its Impact on Patients' Outcome. PLoS ONE. 2013;8(12):e84604.
4. Welawee Chaiyapan, Pongsanae Duangpakdee TB, Samornmas Kanngern SS. Somatic Mutations of K-Ras and BRAF in Thai Colorectal Cancer and their Prognostic Value. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(1):329–32.
5. Lucas Tadeu Bidinotto, Carlos A R Véio, Edgar Aleman Loaiza, Alessandra Paulino Santos De França, Adriana Tarla Lorenzi LARR et al. Low mutation percentage of KRAS and BRAF genes in Brazilian anal tumors. Mol Med Rep 14 3791-3797 2016. 2016;14(3791–3796).
6. Chloe E. Atreya, Claire Greene, Ryan M. McWhirter, Nabia S. Ikram, I. Elaine Allen KVL et al. Differential Radiographic Appearance of BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer in Patients Matched by Primary Tumor Location. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(12):1536–43.
7. Dallas R. English, Joanne P. Young, Julie A. Simpson MAJ, Melissa C. Southey MDW et al. Ethnicity and Risk for Colorectal Cancers Showing Somatic BRAF V600E Mutation or CpG Island Methylator Phenotype. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2008;17(7):1774–80.
8. Alshenaifi JY, Vetere G, Maddalena G, Yousef M, White MG, Shen JP, et al. Mutational and computational landscape of early onset colorectal cancer. Biomarkers. 2 de janeiro de 2025;30(1):64–76.
9. Freckelton J, Mencil J, Levink I, Rao S, Fribbens C, Proszek P, et al. Clinical and Molecular Profiling of Colorectal Cancer: A Comprehensive Cohort Study of BRAF-Mutated Cases from a Tertiary Centre. Curr Oncol. 12 de setembro de 2025;32(9):507.
10. Pretta A, Ziranu P, Perissinotto E, Ghelardi F, Marmorino F, Giampieri R, et al. Early onset metastatic colorectal cancer patients as a distinctive clinical and molecular phenomenon. Br J Cancer. 10 de fevereiro de 2025;132(2):188–94.
11. Zhang RQ, Li SH, Hu TJ, Xu LY, Zhu YS, Li X. [Incidence of common gene mutations in early-onset colorectal cancer and the association with cancer survival: a meta-analysis]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin J Gastrointest Surg. 25 de maio de 2024;27(5):495–506.

12. Li Y, Lou J, Hong S, Hou D, Lv Y, Guo Z, et al. The role of heavy metals in the development of colorectal cancer. *BMC Cancer*. 3 de julho de 2023;23(1):616.
13. Marturet Fendt B, Geiss C, Elhai M, Diebold J, Vogetseder A. From gaps to compliance: a 12-year retrospective cohort study of trends in mismatch repair protein testing and Lynch syndrome identification in colorectal cancer in Central Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 14 de julho de 2025;155(7):4345.
14. Gkekas I, Jan N, Kaprio T, Beilmann-Lehtonen I, Fabian P, Tavelin B, et al. Sporadic deficient mismatch repair in colorectal cancer increases the risk for non-colorectal malignancy: A European multicenter cohort study. *J Surg Oncol*. junho de 2024;129(7):1295–304