

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Abril /2022

Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático

Brasília – DF

2022



Conitec

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS

Laura Augusta Barufaldi – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS

Bruno Rodrigues Rosa – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS

Raphael Duarte Chança – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS

Aline do Nascimento - NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS

Mirian Carvalho de Souza – DIPEP/CONPREV/INCA/MS

Luís Felipe Leite Martins – DIPEP/CONPREV/INCA/MS

Cristiano Guedes Duque - Oncologia Clínica/Hospital do Câncer I/INCA/MS

Gélcio Luiz Quintella Mendes – Coordenador de Assistência/INCA/MS

Liz Maria de Almeida – Coordenadora de prevenção e Vigilância/INCA/MS

Ivan Ricardo Zimmermann – DSC/FS/UnB

Revisão

Stéfani Sousa Borges – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina – CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro I que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro I – Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.



Monitoramento do Horizonte Tecnológico

a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos.	25
Figura 2 – Estados de transição do modelo econômico.	46
Figura 3 – Custo e efetividade das tecnologias avaliadas.	49
Figura 4 – Diagramas de tornado das tecnologias avaliadas.	51
Figura 5 – Análise de sensibilidade probabilística da efetividade incremental em relação ao custo incremental, segundo tecnologias avaliadas.	52
Figura 6 – Curvas de aceitabilidade das tecnologias avaliadas.	53
Figura 7 – Etapas da estimação da população alvo.	54
Figura 8 – Impacto orçamentário total em três anos, segundo tecnologia avaliada.	55
Figura 9 – Distribuição percentual do impacto orçamentário por itens de custo, segundo tecnologia avaliada.	56
Figura 10 – Análise de cenários, segundo tecnologia avaliada.	57

LISTA DE QUADROS

Quadro I – Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	ii
Quadro 1 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia: Bevacizumabe.	14
Quadro 2 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia: Cetuximabe.	18
Quadro 3 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia: Panitumumabe.	19
Quadro 4 – Acrônimo PICOS.	23
Quadro 5 – Estratégias de busca empregadas, segundo plataforma de busca.	24
Quadro 6 – Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.	27
Quadro 7 – Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE, para cada pergunta estudada.	34
Quadro 8 – Características do modelo de análise de custo-efetividade.	39
Quadro 9 – Alternativas de disponibilidade terapêutica em comparação no modelo.	40
Quadro 10 – Medicamentos em ensaio clínico de fase 3 para o tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático.	59
Quadro 11 – Recomendação das Agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde para tratamento de primeira linha no CCR metastático.	63



LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tempo mediano de sobrevida com o uso de anticorpos monoclonais em associação a quimioterapia com FOLFIRI em comparação a QT com FOLFIRI isolada..... 32

Tabela 2 – Estimativas de utilidade média nos estados de saúde relacionados ao CCRm..... 41

Tabela 3 – Valores de HR para SLP e SG comparado à quimioterapia isolada, segundo opções alternativas de tratamento estudadas..... 41

Tabela 4 – Percentuais dos principais eventos adversos (graus 3 e 4), segundo opções de tratamento estudadas..... 42

Tabela 5 – Valores de custos unitários e as fontes de informação. 43

Tabela 6 – Custos do manejo dos eventos adversos, em Reais..... 45

Tabela 7 – Custos mensais dos itens de tratamento, acompanhamento e manejo de EA considerados no modelo..... 45

Tabela 8 – Razão de custo efetividade incremental dos tratamentos alternativos em comparação com QT com FOLFIRI isolada..... 48

Tabela 9 – Razão de custo efetividade incremental dos tratamentos alternativos em comparação com QT com FOLFIRI isolada..... 49

Tabela 10 – Meta de preço unitário para atingir cada limiar (PIB *per capita* em R\$). 52

Tabela 11 – Estimativa da população tratada por ano e tecnologia avaliada. 55

Tabela 12 – Impacto orçamentário incremental por ano (R\$) e tecnologia avaliada. 56

Tabela 13 – Impacto orçamentário incremental de acordo com o percentual de usuários do SUS, segundo tecnologia avaliada..... 58



1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO	12
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2.	Tratamento recomendado.....	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	23
6.1.	Pergunta de pesquisa	23
6.2.	Busca por evidência	24
6.3.	Seleção dos estudos.....	25
6.4.	Síntese das evidências	26
6.5.	Avaliação do risco de vieses dos estudos	33
6.6.	Qualidade geral das evidências (GRADE).....	33
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	39
7.1.	Avaliação econômica	39
7.1.1.	População-alvo.....	39
7.1.2.	Perspectiva.....	40
7.1.3.	Comparadores.....	40
7.1.4.	Horizonte temporal.....	40
7.1.5.	Taxa de desconto	41
7.1.6.	Desfechos de saúde	41
7.1.7.	Estimativa de recursos e custos.....	42
7.1.8.	Abordagem Analítica.....	46
7.1.9.	Análise de sensibilidade.....	47
7.1.10.	Resultados.....	47
7.2.	Impacto orçamentário	53
7.2.1.	Perspectiva.....	53
7.2.2.	Horizonte Temporal.....	53
7.2.3.	População	54
7.2.4.	Abordagem Analítica.....	54
7.2.5.	Resultados.....	55
8.	ACEITABILIDADE.....	58
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	58
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	59
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGENCIAS DE ATS.....	61
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	65
14.	REFERÊNCIAS	66
15.	APÊNDICE.....	71

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação de anticorpos monoclonais para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde (SUS), demandado e elaborado pelo Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde (INCA/MS). Os estudos que compõem este relatório têm como objetivo avaliar a eficácia, a segurança, o custo-efetividade e o impacto orçamentário de bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe associados à quimioterapia.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: anticorpos monoclonais direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico – Anti-*EGFR* (cetuximabe e panitumumabe) e direcionados ao receptor do fator de crescimento endotelial vascular – Anti-*VEGF* (bevacizumabe).

Indicação: tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático (CCRm) irressecável (estágio IV), em associação à quimioterapia (QT).

Demandante: Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS).

Introdução: O câncer colorretal (CCR) é a segunda neoplasia maligna mais incidente entre homens e mulheres no Brasil, desconsiderando tumores de pele não melanoma. Para cada ano do triênio de 2020-2022 foram estimadas taxas brutas de incidências de 19,64 e 19,03 casos novos para cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente. Para cerca de 20 a 30% dos pacientes acometidos, a doença terá se espalhado do local primário para outras partes do corpo antes da detecção; esses indivíduos apresentam câncer colorretal metastático (CCRm) irressecável no momento do diagnóstico do câncer primário. O prognóstico médio de portadores de CCRm não tratado é de 3 a 6 meses de vida. O tratamento do CCRm pode ser realizado com quimioterapia (QT) citotóxica em monoterapia ou em associação (com outros quimioterápicos ou terapias alvo, como por exemplo com anticorpos monoclonais), em várias combinações e esquemas.

Pergunta: O uso de anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe) associados à quimioterapia, é mais eficaz, seguro e custo-efetivo do que a quimioterapia isolada (QT) para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático (CCRm) irressecável?

Evidências clínicas: Pacientes com CCRm *KRAS* selvagem tratados com panitumumabe ou cetuximabe associados a QT apresentaram maior sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação aos que receberam QT isolada (HR=0,79; IC_{95%}: 0,66-0,94). Em pacientes com CCRm (independente das mutações) a associação de bevacizumabe a QT *versus* QT isolada aumentou a SLP (HR=0,61; IC_{95%}: 0,51-0,74) e a SG (HR=0,86; IC_{95%}: 0,75-0,98). Os eventos adversos (EA) graus 3 e 4 mais reportados foram diarreia, hipertensão, proteinúria, perfuração gastrointestinal, evento tromboembólico e sangramento para bevacizumabe associado a QT. Para a associação de QT a inibidores de *EGFR* (cetuximabe ou panitumumabe), os EA graus 3 e 4 mais relatados foram: toxicidade, diarreia, *rash* cutâneo e neutropenia.

Avaliação econômica: Todas as estratégias terapêuticas apresentaram ganhos incrementais em comparação ao tratamento padrão com FOLFIRI (5-fluorouracil associado a leucovorina ou ácido folínico e irinotecano), sendo a disponibilidade das terapias com FOLFIRI + panitumumabe + bevacizumabe ou FOLFIRI + cetuximabe + bevacizumabe as que apresentaram melhores resultados de efetividade, ambas com incremento de 1,72 QALY. A avaliação de custo-efetividade demonstrou que a disponibilidade dos tratamentos com FOLFIRI + panitumumabe e FOLFIRI + panitumumabe + bevacizumabe são as alternativas com melhores razões de custo-efetividade incremental (ICER) em relação à quimioterapia com FOLFIRI isolada: R\$145.479/QALY e R\$184.262/QALY, respectivamente. Na análise de sensibilidade probabilística, após 1.000 simulações de Monte Carlo, observa-se que há certa sobreposição da incerteza entre as alternativas, entretanto, o tratamento com FOLFIRI + panitumumabe se destaca como mais custo-efetivo do que os demais. Para atingir um limiar de até 3 PIB *per capita*, seria necessária uma redução de 61,7% no preço do bevacizumabe, 63,5% no cetuximabe e 30,2% no panitumumabe. Como pressuposto e simplificação do modelo, foi utilizada apenas uma opção de tratamento convencional (FOLFIRI), o que pode ser diferente da prática clínica. Nesse sentido, as avaliações econômicas e de impacto orçamentário se referem apenas a opção de quimioterapia com FOLFIRI e podem não representar as outras opções terapêuticas de quimioterapia.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental em 3 anos variou de cerca de 230 milhões para a disponibilidade do tratamento com FOLFIRI + panitumumabe a 630 milhões para a disponibilidade das opções de tratamento com FOLFIRI + cetuximabe + bevacizumabe. O modelo buscou considerar além dos custos com os medicamentos, os custos diretos relacionados aos tratamentos e tratamento dos eventos adversos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas sete tecnologias potenciais para primeira linha de tratamento do CCRm. Na classe de inibidores *checkpoint* imunológico PD-1 destacam-se os anticorpos monoclonais serplulimabe e sintilimabe, além da terapia avançada com imunoterapia de células autólogas. Na classe de inibidores *EGFR* destaca-se o cetuximabe biossimilar. O fruqintinibe (administração por via oral) age inibindo a angiogênese tumoral e é um novo inibidor *VEGF*. Outra classe de medicamentos com indicação de administração por via oral são os

inibidores de múltiplos receptores de tirosina quinase (anlotinibe e sunitinibe), que atuam no crescimento tumoral, na angiogênese patológica e na progressão metastática do câncer.

Recomendações internacionais: O *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) recomenda o uso do cetuximabe e do panitumumabe como opções para o tratamento de primeira linha para pacientes com CCRm *KRAS* selvagem em combinação com FOLFOX (5-fluorouracil associado a leucovorina ou ácido folínico e oxaliplatina) ou FOLFIRI desde 2017 e manteve sua recomendação negativa para a utilização de bevacizumabe para o tratamento de primeira linha. O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) aconselha que a escolha do tratamento de primeira linha considere as condições do paciente (comorbidades e objetivo global do tratamento). Para pacientes com bom desempenho dos órgãos, as opções recomendadas são: FOLFOX ou capecitabina e FOLFIRI. O bevacizumabe não é recomendado para nenhum paciente com CCRm. O cetuximabe não é recomendado para pacientes refratários à QT, sendo recomendado apenas em pacientes com *KRAS* do tipo selvagem em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI. Cetuximabe em combinação com oxaplatina e capecitabina não é recomendado. O panitumumabe não é recomendado como monoterapia para pacientes com CCRm *KRAS* mutado após falha com QT. A agência canadense (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*) propõe QT como tratamento de primeira linha, geralmente FOLFOX e FOLFIRI, em combinação com bevacizumabe desde 2014. Bevacizumabe também é recomendado em associação a capecitabina para pacientes não elegíveis à QT com oxaliplatina ou irinotecano. O cetuximabe tem seu uso limitado à terceira linha em pacientes *KRAS* selvagem refratário a QT. O panitumumabe é recomendado como primeira linha em associação à QT para pacientes *KRAS* selvagem com contra-indicação ao bevacizumabe. A agência australiana (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC*) subsidia o uso de bevacizumabe desde 2020. O cetuximabe e o panitumumabe também são recomendados como tratamento inicial e continuado do CCRm para: paciente *KRAS* selvagem; situação *funcional* ≤ 2 ; falha no tratamento com QT de primeira linha ou progressão após tratamento de primeira linha com pembrolizumabe, em casos de CCRm com deficiência das proteínas dMMR – *mismatch repair-deficient*; e em monoterapia ou associado a QT.

Considerações finais: A evidência clínica de eficácia e segurança mostra uma tendência de superioridade da associação de anticorpos monoclonais à QT isolada. Em termos de efetividade, as alternativas de tratamento com maior ganho em QALY (0,27) foram FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe e FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe. As alternativas com menor razão de custo-efetividade foram FOLFIRI + Panitumumabe e FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe. Sendo assim, a opção terapêutica de FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe é uma das alternativas com maior ganho em efetividade e segunda com menor custo-efetividade. Além disso, inclui a associação de anticorpos monoclonais para todos os pacientes, com e sem mutação *KRAS*.

Recomendação Preliminar: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 107ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, anticorpos monoclonais direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico – Anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e direcionados ao receptor do fator de crescimento endotelial vascular – Anti-VEGF (bevacizumabe) para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático (CCRm) irressecável (estágio IV), em associação à quimioterapia (QT). Os membros do Plenário consideraram que a evidência científica aponta benefícios marginais, com um ganho em termos de sobrevida global inexistente ou pouco significativo, não justificando o impacto orçamentário estimado para o tratamento com a associação dos anticorpos monoclonais. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.



4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer colorretal (CCR) é a segunda neoplasia maligna mais incidente entre homens e mulheres no Brasil, desconsiderando os tumores de pele não melanoma. Para cada ano do triênio de 2020-2022, um total de 41.010 casos foi estimado, com uma taxa bruta de incidência de 19,64 e 19,03 casos novos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente (1). Em 2019, aproximadamente 20 mil mortes por câncer colorretal foram registradas no Brasil (2).

Embora o aumento da idade tenha demonstrado consistente associação com a incidência da doença, o CCR vem acometendo pessoas mais jovens, à medida que a sua incidência tem diminuído em grupos de pessoas acima de 50 anos de idade (3,4). Fatores de risco hereditários e ambientais desempenham um papel relevante no seu desenvolvimento, onde apenas o histórico familiar positivo parece ter uma participação em aproximadamente 10-20% de todos os casos de CCR. Entre os fatores ambientais amplamente modificáveis, o tabagismo, a ingestão excessiva de álcool, o aumento do peso corporal e o consumo de carnes vermelha e processada aumentam o seu risco de ocorrência (5).

Muitos CCR provavelmente já terão se espalhado do local onde se formaram para outras partes do corpo, antes que o tumor primário tenha sido detectado. Ou seja, cerca de 20-30% dos pacientes com CCR apresentam doença metastática irremediável no momento do diagnóstico do câncer primário (6). O câncer colorretal metastático (CCRm) tem como sítios mais comuns o fígado (por disseminação hematogênica, em razão da drenagem venosa do trato intestinal se dar através do sistema porta hepático); os pulmões (também por disseminação hematogênica, devido à drenagem direta da veia retal inferior para a veia cava inferior); e os linfonodos regionais (3). A sobrevida global dos pacientes com CCR varia de acordo com o estadiamento da doença, sendo menor em pacientes com doença metastática (7). Historicamente, o prognóstico de portadores de CCRm não tratado é de três a seis meses de vida (7). Por outro lado, pacientes elegíveis para o tratamento puderam experimentar avanços importantes, tanto em relação à terapia propriamente dita, quanto em relação aos desfechos da doença, que em conjunto, significam a elevação da sobrevida média e melhoria da qualidade de vida dos pacientes (3).

4.2. Tratamento recomendado

Para a maioria dos portadores de CCRm, o tratamento não será curativo, e sim paliativo, onde os seus objetivos consistem em prolongar a sobrevida e manter a qualidade de vida pelo maior tempo possível (3). A quimioterapia citotóxica continua sendo o pilar do tratamento paliativo do CCRm, seja em monoterapia ou em associação (com outros quimioterápicos ou terapias alvo – por exemplo, anticorpos monoclonais), em várias combinações e esquemas (3,8).

Instituída na década de 1980, uma associação entre o 5-fluorouracil (5-FU) e a leucovorina ou ácido folínico (LV) se consolidou, por anos, como o único esquema quimioterápico eficaz para o tratamento do CCRm, pois melhoraram a sobrevida global mediana em cerca de 12 meses (3). Com a introdução do irinotecano (IR) no final dos anos 90, foi criado um novo esquema quimioterápico, conhecido como IFL (irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorina). A nova terapia

apresentou melhora nas taxas de resposta objetiva, na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global mediana, (este último, que foi de 14,8 meses). Ou seja, pela primeira vez, uma nova associação de quimioterápicos melhorava a sobrevida em relação à terapia-padrão da época (9).

Contudo, embora esse avanço tenha representado um salto na eficácia do tratamento do CCRm, o perfil de toxicidade desfavorável do IFL levou ao desenvolvimento de um regime de infusão composto de IFL, conhecido como FOLFIRI (5-FU em *bolus* e infusional, associado à LV + IR) (3,7,10). Finalmente, na mesma época, surgiu também a oxaliplatina, um agente com mecanismo de ação semelhante aos derivados da platina. A associação da oxaliplatina ao esquema 5-FU/LV infusional deu origem a outro esquema, o FOLFOX (7,9,10). Como esquemas mais comuns no cenário de primeira linha, empregados nas últimas duas décadas, FOLFOX (regime sobreposto usando oxaliplatina em vez de irinotecano) e FOLFIRI (geralmente ácido folínico intravenoso, irinotecano intravenoso e fluorouracil intravenoso no dia 1 e infusão contínua durante 44-46hs quinzenalmente) demonstraram ganhos importantes na sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) *versus* monoterapia com fluorouracil (11).

Infelizmente, esses avanços não foram maiores em razão aos inconvenientes da toxicidade das drogas, que persistiam década após década (3). Em uma tentativa de concentrar os efeitos do tratamento nas células neoplásicas, nos últimos 15 anos, houve um maior desenvolvimento das terapias "direcionadas" (também conhecidas como terapias-alvo) ou biológicas (7). Esses agentes atuam influenciando as vias celulares específicas que impulsionam o crescimento do tumor. As principais classes de terapias-alvo são os anticorpos monoclonais, que se ligam aos receptores do fator de crescimento da membrana ou seus ligantes (as proteínas que se ligam aos receptores), e pequenas moléculas (incluindo inibidores da tirosina quinase), que atravessam a membrana celular e interagem com os componentes intracelulares para diminuir os processos relacionados ao crescimento ou sobrevivência celular (7).

Nessa direção, duas classes de anticorpos monoclonais indicadas para o tratamento do CCRm foram registradas nas agências sanitárias *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e passaram a agir em combinação com a quimioterapia: 1) Anticorpos direcionados ao fator de crescimento endotelial vascular (*anti-VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor*), como o bevacizumabe; e 2) Anticorpos direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico (*anti-EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor*), como o cetuximabe e o panitumumabe (12). A ligação do anticorpo ao receptor *VEGF* (*anti-VEGF*) inibe a angiogênese induzida pelo tumor, enquanto a ligação ao receptor *EGFR* (*anti-EGFR*) bloqueia a cadeia de proliferação celular ligada ao proto-oncogene *RAS*, ambos inibindo uma disseminação tumoral (10,13).

A presença de mutações no proto-oncogene *RAS*, no entanto, pode resultar na ativação da via *RAS* independente da ligação do anticorpo ao receptor *EGFR*, configurando uma resistência inerente à inibição do *EGFR* (14). Mutações *KRAS* foram encontradas em 30-50% dos CCRm, com evidências de que essas mutações são preditoras de pior resposta ao tratamento com cetuximabe e panitumumabe (7,14,15). Portanto, o cetuximabe e o panitumumabe são indicados apenas para pacientes com CCRm com expressão de *EGFR* e sem mutação do gene *KRAS* (também chamado de *KRAS* do tipo selvagem). Esses dois medicamentos podem ser utilizados em combinação com QT, ou como agente único em pacientes que tenham falhado à QT baseada em oxaliplatina e irinotecano, e que sejam intolerantes ao irinotecano. O

bevacizumabe, por não apresentar este tipo de restrição, é indicado para o tratamento de pacientes com CCRm em combinação com QT (16).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O presente relatório avalia anticorpos monoclonais do receptor do fator de crescimento epidérmico – *EGFR* (cetuximabe e panitumumabe) e do receptor do fator de crescimento endotelial vascular – *VEGF* (bevacizumabe), aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento do CCRm. As informações sobre as tecnologias avaliadas foram obtidas a partir da bula de cada medicamento, conforme descrição nos quadros 1, 2 e 3.

Quadro 1 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia: Bevacizumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Bevacizumabe
Nome comercial	Avastin®
Apresentação	Solução para diluição para infusão. Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL)
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Roche Diagnostics GmbH (Alemanha) ou F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Suíça) ou Genentech Inc. (EUA)
Indicação aprovada na Anvisa	Em combinação com QT à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com CCRm
Indicação proposta	Tratamento de primeira linha, em combinação com QT, para pacientes com CCRm irrissecável
Posologia e Forma de Administração	Quando administrado em combinação com 5-fluorouracil/leucovorin; 5-fluorouracil/leucovorin e irinotecano ou 5-fluoracil/leucovorin e oxaliplatina, a dose recomendada de bevacizumabe é de 5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada duas semanas, mantido continuamente até a progressão da doença de base ou até que ocorra a toxicidade inaceitável. Quando administrado em combinação com capecitabina e oxaliplatina, a dose recomendada de bevacizumabe é de 7,5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada três semanas, mantido continuamente até a progressão da doença de base ou até que ocorra a toxicidade inaceitável. Retirar a quantidade necessária de bevacizumabe e diluir em um volume necessário para administração com 0,9% de uma solução de cloreto de sódio. A faixa de concentração da solução final deve ser mantida entre 1,4 e 16,5 mg/mL.

Fonte: Bula do medicamento Avastin® aprovada pela Anvisa.

Contraindicações: em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto, a produtos de células de ovário de *hamster* chinês ou a outros anticorpos recombinantes humanos ou humanizados. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A administração de bevacizumabe pode causar resultado adverso na gravidez, visto que os anticorpos IgGs cruzam a barreira placentária e o produto pode inibir a angiogênese no feto. Medidas contraceptivas adequadas devem ser utilizadas durante o tratamento e, pelo menos, seis meses depois da última dose. Também é contraindicado para uso por lactantes, pois não se sabe se bevacizumabe é



excretado no leite humano. Portanto, mulheres devem ser orientadas a interromper o aleitamento materno durante o tratamento e a não amamentar durante, pelo menos, seis meses após a última dose.

Cuidados e Precauções:

Hipertensão – foi observada incidência aumentada de hipertensão em pacientes tratados com bevacizumabe. Dados de segurança clínica sugerem que a hipertensão é, provavelmente, dose dependente. Hipertensão preexistente deve ser adequadamente controlada antes de se iniciar o tratamento. Não existem informações sobre seu efeito em pacientes com hipertensão não controlada no início do tratamento. O tratamento com o produto deve ser permanentemente interrompido se a hipertensão não puder ser adequadamente controlada com medicamentos anti-hipertensivos ou se o paciente desenvolver crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva.

Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR) – houve raros relatos de pacientes tratados com bevacizumabe que tenham desenvolvido sinais e sintomas consistentes com a SEPR. O diagnóstico requer confirmação por imagem cerebral, preferencialmente por ressonância magnética (RM). Em pacientes que desenvolvem SEPR, o tratamento de sintomas específicos, incluindo controle de hipertensão, é recomendado juntamente à descontinuação do produto. A segurança da retomada do tratamento em pacientes que anteriormente tenham apresentado SEPR não é conhecida.

Tromboembolismo arterial – em estudos clínicos, a incidência de tromboembolismo arterial, incluindo acidente vascular cerebral (AVC), ataque isquêmico transitório (AIT) e infarto agudo do miocárdio (IAM), foi maior em pacientes que receberam bevacizumabe em combinação com QT, em comparação aos pacientes que receberam apenas QT. O uso de bevacizumabe deve ser definitivamente interrompido em pacientes que desenvolverem eventos tromboembólicos arteriais.

Tromboembolismo venoso – pacientes em tratamento com bevacizumabe podem desenvolver eventos tromboembólicos venosos, incluindo embolia pulmonar. Seu uso deve ser descontinuado em pacientes com eventos tromboembólicos venosos grau 4 (risco de morte), incluindo embolia pulmonar. Pacientes com eventos tromboembólicos venosos grau ≤ 3 necessitam de monitoramento rigoroso.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) – relatos de eventos consistentes com ICC em estudos clínicos. Os sintomas variaram de declínios assintomáticos na fração da ejeção ventricular esquerda à ICC sintomática, exigindo tratamento ou hospitalização.

Neutropenia – aumento de neutropenia grave, neutropenia febril ou infecção com neutropenia grave (incluindo óbito) foram observados em pacientes tratados com alguns regimes mielotóxicos de QT associados a bevacizumabe, em comparação à QT isolada.

Cicatrização – relatos de graves complicações na cicatrização com consequências fatais. O tratamento com bevacizumabe não deve ser iniciado durante o prazo de, no mínimo, 28 dias depois de cirurgia de grande porte ou até que a ferida cirúrgica esteja completamente cicatrizada. Em pacientes com complicações na cicatrização de feridas durante o tratamento com bevacizumabe, o produto deve ser suspenso até que a ferida esteja completamente cicatrizada. O tratamento com bevacizumabe também deve ser suspenso antes de cirurgia eletiva.

Fasciíte necrosante (casos fatais incluídos) tem sido raramente relatada em pacientes tratados com bevacizumabe, sendo geralmente secundária a complicações na cicatrização, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula. Em pacientes que desenvolvam fasciíte necrosante, deve-se iniciar prontamente o tratamento adequado e interromper o tratamento com bevacizumabe.

Proteinúria – em estudos clínicos, a incidência de proteinúria foi maior em pacientes que receberam bevacizumabe em combinação com QT, quando comparado àqueles que receberam apenas QT. Proteinúria grau 4 (síndrome nefrótica) foi observada em até 1,4% dos pacientes tratados com bevacizumabe. Nesses casos, o tratamento deve ser permanentemente descontinuado.

Genotoxicidade /carcinogenicidade – não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico e mutagênico do bevacizumabe.

Fertilidade – não foram realizados estudos experimentais específicos para avaliar o efeito de bevacizumabe sobre a fertilidade. Não foi observado nenhum efeito adverso sobre os órgãos reprodutivos masculinos em estudos de toxicidade com doses repetidas em macacos *cynomolgus*. Entretanto, inibição da função ovariana, caracterizada por reduções no peso ovariano e/ou uterino e no número de corpos lúteos, redução na proliferação endometrial e inibição da maturação folicular foi verificada em macacas *cynomolgus* tratadas com Avastin® durante 13 ou 26 semanas.

Bevacizumabe pode prejudicar a fertilidade feminina. É provável que a inibição da angiogênese após a administração do produto resulte em efeito adverso sobre a fertilidade feminina. Portanto, antes de iniciar o tratamento com Avastin®, estratégias de preservação da fertilidade devem ser discutidas com mulheres com potencial de engravidar.

Um subgrupo com 295 mulheres pré-menopausadas demonstrou alta incidência de novos casos de insuficiência ovariana no grupo Avastin®, comparado ao grupo controle. Após descontinuação do tratamento com bevacizumabe, as funções ovarianas foram recuperadas na maioria das pacientes. Os efeitos do tratamento com bevacizumabe a longo prazo são desconhecidos.

Toxicidade reprodutiva – foi demonstrado que Avastin® é embriotóxico e teratogênico quando administrado a coelhas. Os efeitos observados incluíram reduções de peso materno e fetal, número aumentado de reabsorções fetais e incidência



aumentada de alterações macroscópicas e esqueléticas fetais específicas. As evoluções fetais adversas foram observadas em todas as doses testadas, de 10 a 100 mg/kg.

No período pós-comercialização, foram observados casos de anormalidades fetais em mulheres tratadas com bevacizumabe isolado ou em combinação com QT embriotóxica já conhecida.

Reações de hipersensibilidade e à infusão – pacientes podem ter risco de desenvolver reações à infusão e hipersensibilidade. Por isso, o paciente precisa ser observado cuidadosamente durante e após a administração de bevacizumabe, como esperado para qualquer infusão de anticorpo monoclonal humanizado em uso terapêutico. Caso alguma reação ocorra, a infusão deve ser interrompida, e medidas clínicas apropriadas devem ser aplicadas.

Uso geriátrico – idade acima de 65 anos está associada a risco aumentado de problemas vasculares arteriais, incluindo AVC e IAM.

Uso pediátrico – não foram estabelecidas a eficácia e a segurança em pacientes pediátricos e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Avastin® não é aprovado para uso em pacientes abaixo de 18 anos.

Pacientes com insuficiência hepática ou renal – não foram estudadas a eficácia e a segurança de bevacizumabe em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas – não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, não existe nenhuma evidência de que o tratamento com bevacizumabe resulte em aumento dos eventos adversos que possam prejudicar a capacidade mental ou levar ao comprometimento da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Eventos adversos – os eventos adversos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos de pacientes que receberam bevacizumabe foram: hipertensão, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal. Os eventos adversos mais graves foram: perfurações gastrintestinais; hemorragia e tromboembolismo arterial. Reações adversas ao uso de bevacizumabe em combinação com diferentes regimes de QT incluem a síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (reação de pele em que surgem pápulas, descamação e edema, geralmente na palma das mãos e planta dos pés); com doxorubicina lipossomal peguilada ou capecitabina, a neuropatia sensorial periférica (acometimento dos nervos periféricos que pode causar alterações de sensibilidade); com paclitaxel ou oxaliplatina, desordens nas unhas ou queda de cabelo; com erlotinibe, paroníquia (infecção da pele ao redor da unha).



Quadro 2 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia: Cetuximabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Cetuximabe
Nome comercial	Erbitux®
Apresentação	5mg/mL Solução injetável CT FA INC X 20 mL.
Detentor do registro	Merck S/A.
Fabricante	Merck KgaA – Darmstadt Alemanha.
Indicação aprovada na Anvisa	É indicado para o tratamento de pacientes com CCRm <i>RAS</i> não mutado e com expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (<i>EGFR</i>): 1) Em combinação com QT à base de irinotecano ou com oxaliplatina mais 5-fluoruracila e ácido folínico em infusão contínua; 2) Como agente único em pacientes que tenham falhado à terapia baseada em oxaliplatina e irinotecano, e que sejam intolerantes ao irinotecano.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com CCRm <i>RAS</i> selvagem com doença limitada ao fígado.
Posologia e Forma de Administração	Deve ser administrado uma vez por semana. A dose inicial é de 400 mg de cetuximabe por m ² de superfície corporal. Todas as doses semanais subsequentes são de 250 mg por m ² de superfície corporal. A dose inicial deve ser administrada lentamente e a velocidade de infusão não deve exceder 5 mg/min. O período de infusão recomendado é de 120 minutos. Para as administrações semanais subsequentes o período de infusão recomendado é de 60 minutos. A velocidade de infusão não deve exceder 10 mg/min. Em pacientes com CCRm, cetuximabe é utilizado em combinação à QT ou como agente isolado. Para dosagem ou modificações de dosagem de agentes quimioterápicos utilizados concomitantemente, utilize também como referência as informações específicas destes produtos. Eles não devem ser administrados até 1 hora após o término da infusão de cetuximabe. A duração do tratamento pode variar, conforme sua doença, assim como de pessoa para pessoa. O médico definirá a duração do tratamento.

Fonte: Bula do medicamento Erbitux® aprovada pela Anvisa.

Contraindicações – é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade grave (grau 3 ou 4; *US National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) ao cetuximabe. Antes do início do tratamento em combinação, deve se considerar as contraindicações do uso concomitante de agentes quimioterápicos ou radioterápicos. A combinação de Erbitux® com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada em pacientes com CCRm *RAS* mutado com base nos testes disponíveis ou cuja situação do *RAS* seja desconhecida.

Cuidados e Precauções – podem ocorrer frequentemente reações graves relacionadas com a infusão, incluindo reações anafiláticas, em alguns casos com desfecho fatal. Algumas destas reações podem ser de natureza anafilática ou anafilactoide ou representarem uma síndrome de liberação de citocinas (SLC). Os sintomas podem incluir broncospasmo, urticária, hipo ou hipertensão, perda de consciência ou choque. Em casos raros, angina pectoris, infarto do miocárdio ou parada cardíaca foram observados. Reações anafiláticas podem ocorrer poucos minutos após a primeira infusão, por exemplo, devido à reação cruzada de anticorpos IgE pré-formados com o cetuximabe. Estas reações estão frequentemente associadas com broncospasmo e urticária, podendo ocorrer apesar da utilização de pré-medicação. O

risco de reações anafiláticas aumenta muito em pacientes com histórico de alergia à carne vermelha, ou à picadas de carrapato ou com resultados positivos de testes para detecção de anticorpos IgE contra o cetuximabe (α -1-3-galactose). Nestes pacientes, o cetuximabe deve ser administrado somente após avaliação cuidadosa da relação benefício/risco, incluindo tratamentos alternativos, e apenas sob a supervisão cuidadosa de pessoal com treinamento adequado e equipamento de reanimação disponível. Avaliação cuidadosa da relação benefício/risco deve ser efetuada antes de ser administrada uma infusão subsequente, levando em consideração a possibilidade de o paciente ter anticorpos IgE pré-formados.

Eventos adversos – distúrbios do sistema nervoso; distúrbios oculares; distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino; distúrbios gastrintestinais; distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos; distúrbios do metabolismo e da nutrição; distúrbios vasculares; distúrbios gerais e condições do local de administração; distúrbios hepatobiliares. Reações cutâneas podem se desenvolver em mais de 80% dos pacientes e se apresentam principalmente na forma de *rash* cutâneo (similar à acne) e/ou, menos frequentemente, prurido, pele seca, descamação, hipertricose ou alterações nas unhas (paroníquia). Aproximadamente 15% das reações de pele são graves, incluindo casos isolados de necrose cutânea. A maioria das reações cutâneas se desenvolvem dentro das três primeiras semanas de tratamento. Elas geralmente se resolvem, sem sequelas, com o tempo, após a interrupção do tratamento com o Erbitux®, caso os ajustes recomendados em regime de dose sejam seguidos. Lesões cutâneas induzidas por Erbitux® podem predispor pacientes a superinfecções (por exemplo, com *S. aureus*), que podem levar a complicações subsequentes como, por exemplo, celulite, erisipela ou, como resultado potencialmente fatal, síndrome estafilocócica da pele escaldada, fasciíte necrosante ou sepse.

Quadro 3 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia: Panitumumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Panitumumabe
Nome comercial	Vectibix®
Apresentação	Solução para diluição para infusão 20 mg/mL em frascos de 5 mL.
Detentor do registro	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.
Fabricante	Bergamo/Amgen.
Indicação aprovada na Anvisa	VECTIBIX é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CCRm RAS tipo selvagem: 1) Em primeira linha em combinação com oxaliplatina ou irinotecano com 5-fluoruracila (5-FU) e leucovorina; 2) Em segunda linha em combinação com irinotecano, 5-fluoruracila (5-FU) e leucovorina para pacientes que receberam QT de primeira linha à base de fluoropirimidina (excluindo irinotecano); 3) Como monoterapia após falha com regimes de QT contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.
Indicação proposta	Tratamento de primeira linha, em combinação com QT para pacientes com CCRm irressecável.



Posologia e Forma de Administração

A dose recomendada de VECTIBIX é de 6 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada duas semanas.
O VECTIBIX deve ser administrado via intravenosa por meio de uma bomba de infusão.

Fonte: Bula do medicamento Vectibix® aprovada pela Anvisa.

Contraindicações – com base em uma análise de todos os pacientes com CCRm em estudos clínicos recebendo VECTIBIX em monoterapia e em combinação com QT (n=2.224), as reações adversas mais frequentemente relatadas são reações cutâneas, ocorrendo em aproximadamente 94% dos pacientes. Estas reações estão relacionadas com os efeitos farmacológicos de VECTIBIX, e a maioria são de natureza leve a moderada, com 23% grave (NCI-CTC grau 3) e < 1% com risco à vida (NCI-CTC grau 4). As reações adversas mais frequentemente relatadas, ocorrendo em 20% ou mais dos pacientes, foram distúrbios gastrointestinais [diarreia (46%), náusea (39%), vômito (26%), obstipação (23%) e dor abdominal (23%)]; distúrbios gerais [fadiga (35%), febre (21%)]; distúrbios metabólicos e de nutrição [diminuição do apetite (30%)]; infecções e infestações [paroníquia (20%)]; e distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo [exantema (47%), dermatite acneiforme (39%), prurido (36%), eritema (33%) e pele seca (21%)].

Cuidados e Precauções:

Toxicidade dermatológica e dos tecidos moles – reações dermatológicas, um efeito farmacológico observado com inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*), são apresentadas por quase todos os pacientes (aproximadamente 94%) tratados com VECTIBIX. Reações severas na pele (NCI-CTC grau 3) foram reportadas em 23% dos casos e reações na pele com risco de vida (NCI-CTC grau 4) em < 1% dos pacientes que receberam VECTIBIX em monoterapia e em combinação com QT (n=2.224).

Complicações pulmonares – pacientes com histórico ou evidência de pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar foram excluídos dos estudos clínicos. Casos de doença pulmonar intersticial (DPI), fatal e não fatal, foram reportados, principalmente pela população japonesa. Em caso de acesso agudo ou agravamento de sintomas pulmonares, o tratamento com VECTIBIX deve ser interrompido e deve ser realizada uma investigação destes sintomas. Se a DPI for diagnosticada, VECTIBIX deve ser descontinuado permanentemente e o paciente deve ser tratado apropriadamente. Em pacientes com histórico de pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar, os benefícios da terapia com VECTIBIX em comparação com o risco de complicações pulmonares devem ser cuidadosamente considerados.

Distúrbios eletrolíticos – foram observados em alguns pacientes uma diminuição progressiva dos níveis séricos de magnésio levando a uma hipomagnesemia grave (grau 4). Os pacientes devem ser periodicamente monitorados para hipomagnesemia e hipocalcemia antes de iniciarem um tratamento com VECTIBIX, e depois periodicamente até oito semanas após o término do tratamento. Recomenda-se a reposição de magnésio, conforme necessário. Foram também observados outros distúrbios eletrolíticos, incluindo hipocalcemia. Recomenda-se também a monitorização como descrito acima e reposição destes eletrólitos, conforme apropriado.



Reações relacionadas à infusão – nos estudos clínicos em monoterapia ou terapia combinada para CCRm (n=2.224), foram relatadas reações relacionadas à infusão (ocorrendo em até 24 horas após a infusão) em pacientes tratados com VECTIBIX, incluindo reações graves relacionadas à infusão (NCI-CTC grau 3 e grau 4). Na fase de pós-comercialização, foram relatadas reações graves relacionadas à infusão, incluindo raros relatos com um resultado fatal. Se ocorrer uma reação grave ou que coloque a vida em risco durante a infusão ou em qualquer momento após a infusão [por exemplo: presença de broncoespasmo, angioedema, hipotensão, necessidade de tratamento parenteral ou anafilaxia], VECTIBIX deve ser permanentemente descontinuado.

Insuficiência renal aguda – foi observada insuficiência renal aguda em pacientes que desenvolveram diarreia severa e desidratação. Pacientes que sofrerem diarreia severa devem ser instruídos a consultar um profissional de saúde com urgência.

VECTIBIX em combinação com QT baseada em irinotecano, 5-fluoruracila em *bolus* e leucovorina (IFL) – pacientes que receberem VECTIBIX em combinação com o regime IFL [5-fluoruracila em *bolus* (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecano (125 mg/m²)] tiveram uma alta incidência de diarreia grave. Portanto, deve-se evitar a administração de VECTIBIX em combinação com IFL.

VECTIBIX em combinação com bevacizumabe e regimes de QT – observou-se uma diminuição do tempo de sobrevida livre de progressão e um aumento das mortes em pacientes recebendo VECTIBIX em combinação com bevacizumabe e QT. Observou-se também uma maior frequência de embolia pulmonar, infecções (predominantemente de origem dermatológica), diarreia, distúrbios eletrolíticos, náusea, vômitos e desidratação nos braços de tratamento que utilizaram VECTIBIX em combinação com bevacizumabe e QT. VECTIBIX não deve ser administrado em combinação com QT contendo bevacizumabe.

VECTIBIX em combinação com QT baseada em oxaliplatina em pacientes com CCRm *RAS* mutante ou para quem a situação do *RAS* é desconhecida – a combinação de VECTIBIX com QT contendo oxaliplatina é contraindicada para pacientes com CCRm *RAS* mutante ou para quem a situação do CCRm *RAS* é desconhecida. Foi observada uma diminuição da probabilidade de sobrevida livre de doença e global nos pacientes com tumores *KRAS* mutado (exon 2) e mutações adicionais de *RAS* (*KRAS* [exons 3 e 4] ou *NRAS* [exons 2, 3, 4]) que receberam VECTIBIX em combinação com 5 fluoruracila, leucovorina e oxaliplatina infusional (FOLFOX) *versus* FOLFOX isolado. A situação mutacional de *RAS* deve ser determinada usando um método validado por um laboratório experiente.

Toxicidades oculares – casos graves de ceratite e ceratite ulcerativa foram raramente relatados na fase de pós-comercialização. Pacientes apresentando sinais e sintomas sugestivos de ceratite aguda ou piorada: inflamação ocular, lacrimação, sensibilidade à luz, visão turva, dor nos olhos e/ou olhos vermelhos, devem ser encaminhados imediatamente

a um especialista em oftalmologia. Se o diagnóstico de ceratite ulcerativa for confirmado, o tratamento com VECTIBIX deve ser interrompido ou descontinuado. Se a ceratite for diagnosticada, os riscos e benefícios de se continuar o tratamento devem ser cuidadosamente considerados. VECTIBIX deve ser usado com precaução em pacientes com histórico de ceratite, ceratite ulcerativa ou secura severa do olho. Uso de lentes de contato também é um fator de risco para a ceratite e ulceração.

Pacientes com índice de capacidade funcional ECOG 2 tratados com VECTIBIX em combinação com QT – para pacientes com situação funcional ECOG 2, recomenda-se a avaliação de risco-benefício antes de iniciar VECTIBIX em combinação com QT para tratamento de CCRm.

Pacientes idosos – não foram observadas diferenças gerais de segurança e eficácia em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) tratados com monoterapia de VECTIBIX. No entanto, foi relatado um número maior de reações adversas sérias em pacientes idosos tratados com VECTIBIX em combinação com QT com FOLFIRI ou FOLFOX em comparação com QT isolada.

Avisos para excipientes – este produto medicinal contém 3,45 mg de sódio por ml, equivalente a 0,017% da ingestão diária máxima recomendada de 2g de sódio para um adulto recomendada pela Organização Mundial da Saúde.

Gravidez – não existem dados suficientes sobre o uso de VECTIBIX em mulheres grávidas.

Amamentação – não se sabe se VECTIBIX é excretado no leite materno de seres humanos. Como a IgG humana é secretada para o leite materno, VECTIBIX poderá ser também. Desconhece-se o potencial de absorção e de danos para o bebê após a ingestão. Recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento com VECTIBIX e até dois meses após a última dose.

Fertilidade – estudos em animais demonstraram efeitos reversíveis no ciclo menstrual e redução da fertilidade feminina em macacos. VECTIBIX pode ter impacto na capacidade de a mulher engravidar.

Populações especiais – a segurança e eficácia do VECTIBIX não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas – a influência do VECTIBIX é mínima na capacidade de dirigir e de usar máquinas. Se os pacientes apresentarem sintomas relacionados ao tratamento que afetem sua visão e/ou capacidade de concentração e reação, recomenda-se que não dirijam veículos ou usem máquinas até o desaparecimento do efeito.

Eventos adversos – com base em uma análise de todos os pacientes com CCRm em estudos clínicos recebendo VECTIBIX em monoterapia e em combinação com QT (n=2.224), as reações adversas mais frequentemente relatadas foram reações cutâneas, ocorrendo em aproximadamente 94% dos pacientes. Estas reações estão relacionadas com os efeitos farmacológicos de VECTIBIX, e a maioria são de natureza leve a moderada, com 23% grave (NCI-CTC grau 3) e < 1% com risco à vida (NCI-CTC grau 4). As reações adversas mais frequentemente relatadas, ocorrendo em 20% ou mais dos pacientes, foram distúrbios gastrointestinais [diarreia (46%), náusea (39%), vômito (26%), obstipação (23%) e dor abdominal (23%)]; distúrbios gerais [fadiga (35%), febre (21%)]; distúrbios metabólicos e de nutrição [diminuição do apetite (30%)]; infecções e infestações [paroníquia (20%)]; e distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo [exantema (47%), dermatite acneiforme (39%), prurido (36%), eritema (33%) e pele seca (21%)].

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

6.1. Pergunta de pesquisa

Neste relatório, as principais evidências científicas disponíveis na literatura sobre eficácia e segurança da utilização de bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe associados à quimioterapia para o tratamento de primeira linha de CCRm irressecável, foram identificadas, avaliadas e sumarizadas.

A seguinte pergunta foi estabelecida: O uso de anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) em associação a quimioterapia é mais eficaz e seguro do que quimioterapia isolada para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático irressecável?

A estrutura da pergunta conforme os componentes do acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, *Outcomes* / Desfechos, *Study* / Desenho de estudo), encontra-se detalhada no Quadro 4.

Quadro 4 – Acrônimo PICOS.

População	Pacientes com CCRm irressecável (estágio IV) em tratamento de primeira linha
Intervenção (tecnologia)	QT associada a anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe)
Comparador	QT isolada
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos e/ou toxicidade grau 3-4
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR)

6.2. Busca por evidência

Em 22 de outubro de 2020, foi realizada busca nas bases MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O Quadro 5 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas. Não foram feitas restrições quanto à data das publicações.

Em julho de 2021, uma nova busca nas mesmas bases de dados foi realizada com o objetivo de atualizar a busca e verificar se novas revisões sistemáticas haviam sido publicadas entre outubro de 2020 e julho de 2021. Assim, as mesmas estratégias de busca citadas no Quadro 5 foram utilizadas, incluindo-se apenas um filtro para o período de interesse.

Quadro 5 – Estratégias de busca empregadas, segundo plataforma de busca.

Plataformas de busca	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	(colorectal cancer metasta*[tiab] OR colorectal tumor metasta*[tiab] OR colorectal carcinoma metasta*[tiab] OR metastatic colorectal cancer*[tiab] OR metastatic colorectal tumor*[tiab] OR metastatic colorectal carcinoma*[tiab] OR metastatic colorectal tumour*[tiab] OR colorectal adenocarcinoma metasta*[tiab] OR metastatic colorectal adenocarcinoma[tiab] OR colorectal metasta*[tiab] OR colorectal liver metasta*[tiab]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[sb])	502
EMBASE	('colorectal cancer metasta*':ti,ab OR 'colorectal tumor metasta*':ti,ab OR 'colorectal carcinoma metasta*':ti,ab OR 'metastatic colorectal cancer'/exp OR 'metastatic colorectal cancer':ti,ab OR 'metastatic colorectal cancer*':ti,ab OR 'metastatic colorectal tumor*':ti,ab OR 'metastatic colorectal carcinoma*':ti,ab OR 'metastatic colorectal tumour*':ti,ab OR 'colorectal adenocarcinoma metasta*':ti,ab OR 'metastatic colorectal adenocarcinoma':ti,ab OR 'colorectal metasta*':ti,ab OR 'colorectal liver metastasis'/exp OR 'colorectal liver metastasis':ti,ab OR 'colorectal liver metasta*':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR 'systematic review':ti OR 'meta analysis':ti)	450
The Cochrane Library	("colorectal cancer metastasis":ti,ab OR "colorectal tumor metastasis":ti,ab OR "colorectal carcinoma metastasis":ti,ab OR "colorectal cancer metastases":ti,ab OR "colorectal tumor metastases":ti,ab OR "colorectal carcinoma metastases":ti,ab OR "metastatic colorectal cancer":ti,ab OR "metastatic colorectal cancers":ti,ab OR "metastatic colorectal tumor":ti,ab OR "metastatic colorectal tumors":ti,ab OR "metastatic colorectal carcinoma":ti,ab OR "metastatic colorectal tumour":ti,ab OR "metastatic colorectal tumours":ti,ab OR "colorectal adenocarcinoma metastasis":ti,ab OR "metastatic colorectal adenocarcinoma":ti,ab OR "colorectal metastasis":ti,ab OR "colorectal metastases":ti,ab OR "colorectal liver metastasis":ti,ab OR "colorectal liver metastases":ti,ab)	22
LILACS	("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasms" OR "colorectal neoplasm" OR "colorectal carcinoma" OR "colorectal tumors" OR "colorectal tumor" OR "colorectal tumour" OR "colorectal tumours" OR "cancer colorretal" OR "tumor colorretal" OR "tumores colorretais" OR "carcinoma colorretal" OR "carcinomas colorretais" OR "neoplasia colorretal" OR "neoplasias colorretais" OR "colorectal liver" OR "cancer colorrectal" OR "tumor colorrectal" OR "tumores colorrectales" OR "carcinoma colorrectal" OR "carcinomas colorrectales" OR "neoplasia colorrectal" OR "neoplasias colorrectales") AND (metasta*) AND (db:("LILACS")) AND (type_of_study:("systematic_reviews" OR "health_technology_assessment" OR "policy_brief"))	22
Total		996

6.3. Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso com um terceiro pesquisador. Inicialmente, título e resumo das publicações foram analisados com o auxílio do *software* Rayyan (17). Nos casos em que as informações metodológicas necessárias não estivessem disponíveis nessa seção, o texto completo do artigo foi analisado.

Foram considerados inelegíveis os estudos que não se enquadrassem em qualquer um dos componentes da pergunta PICOS. Também foram excluídos artigos duplicados ou que relatavam dados duplicados e outros tipos de publicações (editorial, artigo de opinião, protocolo, informes regulatórios). O fluxograma do processo de seleção é apresentado na Figura 1.

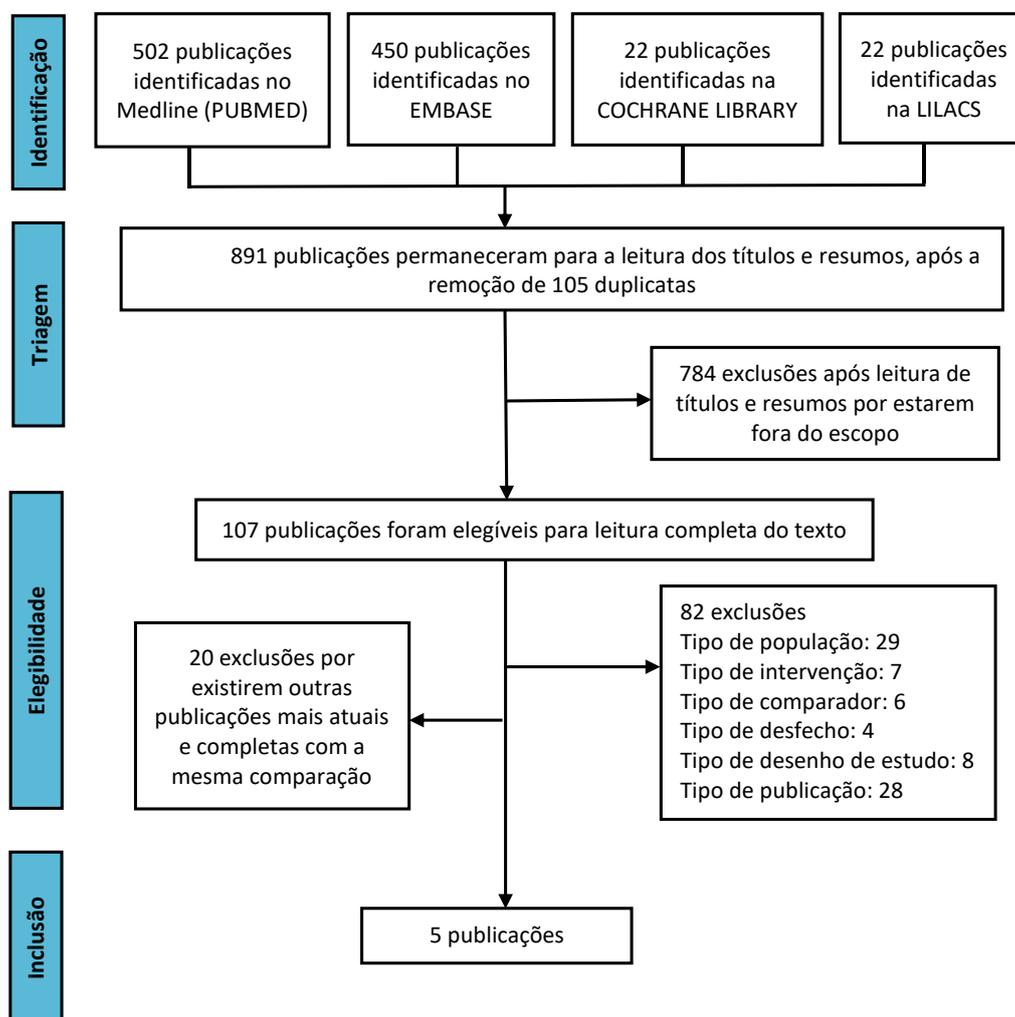


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão: revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR) de fases II e III, com metanálise, que tenham avaliado pelo menos um anticorpo monoclonal (bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe) em um dos braços terapêuticos. Foram excluídos outros desenhos de estudo (revisões narrativas, estudos pré-clínicos) e outros formatos de publicações (resumos de congresso, comentários, cartas ao editor).



A partir das estratégias de busca que foram aplicadas, cinco revisões sistemáticas com metanálise foram incluídas na síntese de evidências. Todos os estudos foram identificados na primeira busca, realizada em outubro de 2020. Por outro lado, na segunda busca (julho de 2021) que recuperou 87 citações, após seleção independente por dois pesquisadores, nenhuma nova publicação foi adicionada.

6.4. Síntese das evidências

No Quadro 6 são apresentadas as principais características das cinco RS selecionadas para análises conduzidas neste relatório: período de realização das buscas e bases de dados pesquisadas, desenho dos estudos, população e tipos de amostra analisadas, intervenções e desfechos que respondem à pergunta de pesquisa. Vale destacar que não foram apresentados os resultados de outros desfechos não incluídos no acrônimo PICOS, como taxa de resposta e taxa de redução do tumor, dentre outros.

Quadro 6 – Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo	População	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados de eficácia	Principais resultados de segurança	Avaliação da qualidade metodológica (AMSTAR 2)
<p>Wu et al, 2020 (18)</p> <p>RS com metanálise em rede, 15 ECR</p> <p>Bases: PubMed, Embase e Cochrane Library;</p> <p>Período da busca: até março de 2018.</p>	<p>Pacientes com CCRm <i>KRAS/BRAF WT</i> em primeira linha de tratamento.</p> <p>A localização do tumor primário também foi considerada.</p>	<p>QT isolada vs. QT + bevacizumabe vs. QT + cetuximabe vs. QT + panitumumabe</p>	<p>Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, redução precoce do tumor, taxa de ressecção R0 (curativa), tempo de resposta, duração da resposta, EA de grau 3-5</p>	<p>CCRm <i>KRAS WT</i></p> <p>QT + bevacizumabe vs. QT: SG: HR=1,17 (IC_{95%}: 0,93-1,48) SLP: HR=0,81 (IC_{95%}: 0,66-1,00)</p> <p>QT + cetuximabe vs. QT: SG: HR=0,88 (IC_{95%}: 0,74-1,04) SLP: HR=0,79 (IC_{95%}: 0,67-0,93)</p> <p>QT + panitumumabe vs. QT: SG: HR=0,80 (IC_{95%}: 0,61-1,04) SLP: HR=0,70 (IC_{95%}: 0,54-0,91)</p>	<p>Apesar de constar EA como desfecho de interesse os resultados sobre isso não estão claros, nem no artigo, nem no material complementar.</p>	Baixa
<p>Botrel et al, 2016 (19)</p> <p>RS com metanálise, 9 ECR</p> <p>Bases: EMBASE, LILACS, MEDLINE, SCI, CENTRAL, The National Cancer Institute Clinical Trials e The Clinical Trials Register</p> <p>Período da busca: NI</p>	<p>Pacientes ≥ 18 anos com diagnóstico citológico ou histológico de CCRm sem QT anterior (primeira linha de tratamento)</p>	<p>Quimioterapia padrão (5-FU, capecitabina, irinotecano ou oxaliplatina) isolada ou associada a bevacizumabe</p>	<p>Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, tempo de progressão ou sobrevida livre de eventos, taxa de resposta geral (resposta completa + resposta parcial), EA hematológicos e não hematológicos (grau ≥ 3)</p>	<p>QT + bevacizumabe vs. QT</p> <p>SG: HR=0,86 (IC_{95%}: 0,75-0,98)</p> <p>SLP: HR=0,61 (IC_{95%}: 0,51-0,74)</p>	<p>Diarreia grau >3: RR: 1,21 (IC_{95%}: 1,03-1,41)</p> <p>Hipertensão grau >3: RR: 3,56 (IC_{95%}: 2,58-4,92)</p> <p>Proteinúria grau > 3: RR: 1,89 (IC_{95%}: 1,26-2,84)</p> <p>Perfuração gastrointestinal: RR: 3,63 (IC_{95%}: 1,31-10,09)</p> <p>Qualquer evento tromboembólico: RR: 1,44 (IC_{95%}: 1,20-1,73)</p> <p>Sangramento: RR: 1,81 (IC_{95%}: 1,22-2,67)</p> <p>* Para os EA hematológicos, não foi encontrada diferença entre os grupos.</p>	Baixa

Estudo	População	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados de eficácia	Principais resultados de segurança	Avaliação da qualidade metodológica (AMSTAR 2)
<p>Baraniskin et al, 2019 (20) RS com metanálise, 7 ECR</p> <p>Bases: EMBASE, MEDLINE e Cochrane Library</p> <p>Período da busca: janeiro de 2016 com atualização em abril de 2018</p>	<p>Pacientes ≥ 18 anos com diagnóstico citológico ou histológico de CCRm sem QT anterior (primeira linha de tratamento)</p>	<p>Quimioterapia isolada ou associada a bevacizumabe</p>	<p>Sobrevida livre de progressão e sobrevida global.</p>	<p>*QT (todos os regimes) + bevacizumabe vs. QT</p> <p>SG: HR=0,85 (IC_{95%}: 0,78-0,94); p=0,0008</p> <p>SLP: HR=0,71 (IC_{95%}: 0,65-0,77); p <0,00001</p>	<p>NI</p>	<p>Baixa</p>
<p>Chan et al, 2017 (7)</p> <p>RS com metanálise, 33 ECR, sendo 6 para a comparação de interesse</p> <p>Bases: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Clinical Trials Register, Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS ICTRP)</p> <p>Período da busca: até março de 2017</p>	<p>Pacientes diagnosticados com CCRm irressecável.</p>	<p>Inibidores de <i>EGFR</i> (cetuximabe ou panitumumabe) intravenosos ou orais administrados sozinhos ou em combinação com quimioterapia ou outros agentes antiangiogênicos (ou uma combinação dessas modalidades de tratamento).</p>	<p>Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta do tumor, e eventos adversos</p>	<p>QT (todas) + anti-<i>EGFR</i> vs. QT em pacientes <i>KRAS</i> selvagem</p> <p>SLP: HR=0,79 (IC_{95%}: 0,66-0,94)</p> <p>SG: HR=0,87 (IC_{95%}: 0,75-1,02)</p>	<p>Toxicidade graus 3 e 4: OR: 2,55 (IC_{95%}: 2,01-3,25)</p> <p>Diarreia graus 3 e 4: OR: 1,95 (IC_{95%}: 1,43-2,67)</p> <p><i>Rash</i> graus 3 e 4: OR: 20,29 (IC_{95%}: 5,99-68,67)</p> <p>Neutropenia graus 3 e 4: OR: 1,2 (IC_{95%}: 0,97-1,49)</p>	<p>Alta</p>

Estudo	População	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados de eficácia	Principais resultados de segurança	Avaliação da qualidade metodológica (AMSTAR 2)
<p>Chen et al, 2018 (21)</p> <p>RS com metanálise, 5 ECR</p> <p>Bases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library</p> <p>Período da busca: outubro de 2017</p>	<p>Pacientes com CCRm do tipo <i>RAS</i> selvagem para o tratamento de primeira linha. A localização do tumor primário também foi considerada.</p>	<p>Quimioterapia à base de oxaliplatina com ou sem anti-<i>EGFR</i> (panitumumabe ou cetuximabe). O regime FOLFOXIRI foi excluído por conter irinotecano.</p>	<p>Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta global</p>	<p>QT (todas) + anti-<i>EGFR</i> vs. QT em pacientes <i>RAS/BRAF</i> selvagem</p> <p>SLP: HR=0,83 (IC_{95%}: 0,73-0,95); p=0,007</p> <p>SG: HR=0,85 (IC_{95%}: 0,70-1,04); p=0,11</p>	<p>NI</p>	<p>Criticamente baixa</p>

Legenda: anti-*EGFR*: anticorpo monoclonal do receptor do fator de crescimento anti-epidérmico; CCRm: câncer colorretal metastático; EA: eventos adversos; HR: *Hazard Ratio*; IC: intervalo de confiança; *KRAS/BRAF WT*: sem mutação dos genes *KRAS/BRAF* (tipo selvagem/*wild type* - WT); NI: não informado; QT: quimioterapia, SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão.

*Um ECR (Hurwitz et al, 2004) foi excluído do cálculo da medida sumário para o desfecho de SLP por falta de informações sobre HR e IC.



Na RS com metanálise em rede publicada por Wu e colaboradores (2020) (18) foram avaliadas a eficácia e segurança da adição de anticorpos monoclonais bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe à quimioterapia para o tratamento de primeira linha, em pacientes com CCRm *RAS*, *KRAS* e *BRAF* do tipo selvagem, considerando a localização do tumor. Os pacientes *KRAS* selvagem tratados com adição de panitumumabe ou cetuximabe à QT apresentaram melhores resultados de sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação aos que receberam QT isolada. Para bevacizumabe não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Nesse mesmo estudo, nas comparações entre panitumumabe *versus* bevacizumabe e cetuximabe *versus* bevacizumabe, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para SLP e SG (dados não apresentados no Quadro 6).

As RS com metanálise de Botrel e colaboradores de 2016 (19) e Baraniskin e colaboradores de 2019 (20), avaliaram a eficácia da associação de bevacizumabe à QT, comparando com a QT isolada, nos pacientes com CCRm independente das mutações. Ambas as RS encontram aumento na SLP e SG para o grupo com bevacizumabe. O estudo de Botrel e colaboradores de 2016 (19) avaliou ainda os eventos adversos (EA) graus 3 ou mais, encontrando maior risco de diarreia, hipertensão, proteinúria, perfuração gastrointestinal, evento tromboembólico e sangramento no grupo com bevacizumabe associado à QT. Para os EA hematológicos, não foi encontrada diferença entre os grupos.

Duas RS com metanálise avaliaram a adição de anti-*EGFR* (panitumumabe ou cetuximabe) à QT em pacientes com CCRm *RAS* e *KRAS* selvagem, sendo que no estudo de Chen e colaboradores de 2018 (21) a QT era à base de oxaliplatina e no estudo de Chan e colaboradores de 2017 (7) foi considerada qualquer QT. Ambos os estudos encontraram aumento da SLP no grupo na qual a QT estava associada com o anti- *EGFR* (panitumumabe ou cetuximabe) e não foi encontrada diferença significativa na SG. Os EA (graus 3 e 4) para essa comparação foram avaliados no estudo de Chan e colaboradores de 2017 (7), que observou maior chance de apresentar toxicidade, diarreia, *rash* cutâneo e neutropenia no grupo intervenção.

As RS que serviram de base para a construção do modelo econômico foram Botrel e colaboradores de 2016 (19) e Chan e colaboradores de 2017 (7) por serem mais completas e melhor responderem à pergunta de pesquisa. Para garantir que os dados utilizados eram os mais recentes, foi realizada uma atualização das buscas por ECR, a partir das estratégias disponibilizadas nas duas RS, para as bases PubMed e EMBASE.

Na atualização da RS de Chan e colaboradores de 2017 (7), foram identificadas 197 referências (117 no PubMed e 80 no EMBASE). Após exclusão de duplicatas, 184 referências passaram pelo processo de seleção, de forma independente, por uma dupla de pesquisadores e as divergências foram resolvidas por consenso. Após seleção, um artigo atendeu aos critérios de inclusão (22). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, de fase II que investigou a adição de panitumumabe à quimioterapia com FOLFOXIRI em pacientes com CCRm tipo *RAS* selvagem, não tratados previamente. Apesar do desfecho primário ser taxa de resposta objetiva, o estudo apresenta resultados para sobrevida livre de progressão e sobrevida global, não tendo encontrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos para esses desfechos. Considerou-se desnecessário refazer a metanálise do estudo de Chan e colaboradores de 2017, visto que o ECR encontrado tem uma amostra pequena, com apenas 63 pacientes no grupo experimental e 33 no controle.

Na atualização da RS de Botrel e colaboradores de 2016 (19) foram identificadas 166 referências (164 no PubMed e duas no EMBASE), que foram selecionadas, de forma independente, por uma dupla de pesquisadores e as divergências foram resolvidas por consenso. Após seleção, um artigo atendeu aos critérios de inclusão (23). Trata-se de ECR com objetivo de avaliar os efeitos de bevacizumabe associado à quimioterapia com FOLFOX comparado com FOLFOX isolado, no tratamento de primeira linha de metástases hepáticas irresssecáveis em pacientes com câncer colorretal *RAS* mutante. O desfecho primário foi taxa de conversão para ressecção, mas o estudo apresenta também resultados de tempo mediano de sobrevida livre de progressão (9,5 *versus* 5,6 meses; $p < 0,01$) e tempo mediano de sobrevida global (25,7 *versus* 20,5 meses; $p = 0,03$). Da mesma forma, considerou-se desnecessário refazer a metanálise, visto que o ECR encontrado tem uma amostra (241 pacientes) que provavelmente não iria alterar significativamente os resultados.

Medianas de SLP e de SG foram avaliadas nos ECR referenciados nas RS que serviram de base para esse estudo (24–28), conforme a Tabela 1. A utilização de bevacizumabe associado a FOLFIRI aumentou a SG em cerca de cinco meses e a SLP em aproximadamente quatro meses (24–26). Com relação a utilização de cetuximabe associado a QT, o estudo observou aumento de aproximadamente quatro meses em SG e um mês na SLP (28).

Tabela 1 – Tempo mediano de sobrevida com o uso de anticorpos monoclonais em associação a quimioterapia com FOLFIRI em comparação a QT com FOLFIRI isolada.

ECR (autor, ano)	Terapias sistêmicas	SG (mediana em meses)	p-valor	SLP (mediana em meses)	p-valor
Hurwitz 2004/2005 (24,25)	FOLFIRI	15,6	<0,001	6,2	<0,001
	FOLFIRI + Bevacizumabe	20,3		10,6	
Guan 2011 (26)	FOLFIRI	13,4 (IC _{95%} : 9,7-17,2)	0,014	4,2 (IC _{95%} : 3,7-4,9)	<0,001
	FOLFIRI + Bevacizumabe	18,7 (IC _{95%} : 15,8-19,6)		8,3 (IC _{95%} : 7,4-8,9)	
Stathopoulos 2010 (27)	FOLFIRI	25,0 (IC _{95%} : 18,1–31,9)	0,139		
	FOLFIRI + Bevacizumabe	22,0 (IC _{95%} : 18,1–25,9)			
Van Cutsem 2009** (28)	FOLFIRI	21,0 (IC _{95%} : 19,2-25,7)	NI	8,7 (IC _{95%} : 7,4-9,9)	NI
	FOLFIRI + Cetuximabe	24,9 (IC _{95%} : 22,2-27,8)		9,9 (IC _{95%} : 8,7-14,6)	

NI: não informado; ** Pacientes *KRAS* selvagem



6.5. Avaliação do risco de vieses dos estudos

As cinco RS selecionadas tiveram avaliação da qualidade realizada pela ferramenta AMSTAR 2 (29). Os resultados da avaliação da qualidade dos estudos são apresentados no Quadro 6 e a avaliação completa encontra-se no apêndice. Apenas um estudo teve a qualidade metodológica considerada alta (7), três foram considerados com baixa qualidade (18–20) e uma RS foi avaliada com qualidade criticamente baixa (21).

Os principais fatores que influenciaram para a baixa qualidade metodológica da RS foram não estabelecimento da metodologia previamente, estratégia de busca pouco abrangente, descrição pouco detalhada dos estudos incluídos e/ou excluídos, falta de discussão sobre qualidade e heterogeneidade dos estudos e sobre risco de viés de publicação.

6.6. Qualidade geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), que é uma ferramenta desenvolvida para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

Quadro 7 – Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE, para cada pergunta estudada.

Pergunta: Bevacizumabe associado a quimioterapia comparado a quimioterapia isolada para pacientes com CCRm irresssecável (estágio IV) em tratamento de primeira linha.

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Bevacizumabe associado a quimioterapia	Quimioterapia isolada	Relativo (IC _{95%})	Absoluto (IC _{95%})		
Sobrevida global												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	NA	NA	HR 0,86 (0,75-0,98)	1 menos /1000 (de 1 menos para 1 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	muito grave ^{1,c}	não grave	não grave	nenhum	NA	NA	HR 0,61 (0,51-0,74)	1 menos /1000 (de 1 menos para 1 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Diarreia graus >3												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	não grave	não grave	não grave	nenhum	273/1.976 (13,8%)	205/1.875 (10,9%)	RR 1,20 (1,03-1,38)	22 mais /1000 (de 3 mais para 42 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Hipertensão graus >3												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	não grave	não grave	não grave	nenhum	160/1.976 (8,1%)	44/1.875 (2,3%)	RR 3,45 (2,53-4,70)	57 mais /1000 (de 36 mais para 87 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Proteinúria graus >3												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	não grave	não grave	não grave	nenhum	273/1.976 (13,8%)	205/1.875 (10,9%)	RR 1,80 (1,24-2,56)	87 mais /1000 (de 26 mais para 171 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Bevacizumabe associado a quimioterapia	Quimioterapia isolada	Relativo (IC _{95%})	Absoluto (IC _{95%})		
Perfuração gastrointestinal >3												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	não grave	não grave	grave ^{1,d}	nenhum	16/1.976 (0,8%)	3/1.875 (0,2%)	RR 3,62 (1,31-10,02)	4 mais /1000 (de 0 menos para 14 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Náusea/vômito graus >3												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	não grave	não grave	não grave	nenhum	47/1.976 (2,4%)	34/1.875 (1,8%)	RR 1,14 (0,74-1,73)	3 mais /1000 (de 5 menos para 13 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos tromboembólicos graus >3												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	não grave	não grave	não grave	nenhum	240/1.976 (12,1%)	167/1.875 (8,9%)	RR 1,41 (1,19-1,67)	37 mais /1000 (de 17 mais para 60 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Sangramento graus >3												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	não grave	não grave	não grave	nenhum	66/1.976 (3,3%)	36/1875 (1,9%)	RR 1,80 (1,22-1,66)	15 mais /1000 (de 4 mais para 13 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Anemia												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	não grave	não grave	não grave	nenhum	8/1.976 (0,4%)	6/1875 (0,3%)	RR 1,00 (0,31-3,17)	0 menos /1000 (de 2 menos para 7 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Bevacizumabe associado a quimioterapia	Quimioterapia isolada	Relativo (IC _{95%})	Absoluto (IC _{95%})		
Neutropenia												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	não grave	não grave	não grave	nenhum	270/1.976 (13,7%)	229/1875 (12,2%)	RR 1,11 (0,97-1,28)	13 mais /1000 (de 4 menos para 34 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Neutropenia febril												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	não grave	não grave	não grave	nenhum	8/1.976 (0,4%)	9/1875 (0,5%)	RR 0,74 (0,28-1,94)	1 menos /1000 (de 3 menos para 5 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Trombocitopenia												
9	ensaios clínicos randomizados	grave ^{1,a}	não grave	não grave	não grave	nenhum	8/1.976 (0,4%)	5/1875 (0,3%)	RR 1,16 (0,40-3,34)	0 menos /1000 (de 2 menos para 6 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risk ratio

Explicações:

- a. Muitos incertos na avaliação do risco de viés dos estudos.
- b. Inconsistência: I² de 54%, estudos heterogêneos.
- c. Inconsistência: I² de 75%, estudos heterogêneos.
- d. Intervalo de confiança amplo.

Referência: 1. Botrel TEA, Clark LGO, Paladini L, Clark OAC. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer; 2016.

Pergunta: Cetuximabe ou panitumumabe associados a quimioterapia comparado a quimioterapia isolada para pacientes com CCRm irresssecável (estágio IV) em tratamento de primeira linha.

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cetuximabe ou panitumumabe associados a quimioterapia	Quimioterapia isolada	Relativo (CI _{95%})	Absoluto (CI _{95%})		
Sobrevida global												
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^{1,a}	não grave	não grave	nenhum	NA	NA	HR 0,87 (0,75-1,02)	1 menos /1000 (de 1 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Sobrevida Livre de Progressão												
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^{1,b}	não grave	não grave	nenhum	NA	NA	HR 0,79 (0,66-0,94)	1 menos /1000 (de 1 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Toxicidade graus 3/4												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	594/721 (82,4%)	500/774 (64,6%)	RR 1,44 (1,36-1,50)	284 mais /1000 (de 233 mais para 323 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Diarreia graus 3/4												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	122/791 (15,4%)	72/842 (8,6%)	RR 1,87 (1,40-2,48)	74 mais /1000 (de 34 mais para 127 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Rash graus 3/4												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^{1,c}	não grave	muito grave ^{1,d}	nenhum	186/791 (23,5%)	9/842 (1,1%)	RR 18,33 (5,83-48,83)	185 mais /1000 (de 52 mais para 511 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cetuximabe ou panitumumabe associados a quimioterapia	Quimioterapia isolada	Relativo (CI _{95%})	Absoluto (CI _{95%})		
Neutropenia graus 3/4												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	270/791 (34,1%)	254/842 (30,2%)	RR 1,16 (0,97-1,37)	48 mais /1000 (de 9 menos para 112 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

NA: não se aplica

CI: Confidence interval; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risk ratio

Explicações:

a. Inconsistência: I² de 53,31%, estudos heterogêneos

b. Inconsistência: I² de 66,2%, estudos heterogêneos

c. Inconsistência: I²=48,95%

d. Intervalo de confiança muito amplo: 5,99-68,67

Referência: 1. Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, Tebbutt N, Price T, Pavlakis N. Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) inhibitors for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2017.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-utilidade incremental do uso de anticorpos monoclonais direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico – Anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e direcionados ao receptor do fator de crescimento endotelial vascular – Anti-VEGF (bevacizumabe) associados à quimioterapia com FOLFIRI comparado à quimioterapia com FOLFIRI isolada, para o tratamento de primeira linha do CCRm. O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (30).

Os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (31) (Quadro 8).

Quadro 8 – Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Tipo de estudo	Custo-utilidade
População-alvo	Pacientes com CCRm irresssecável (estágio IV) em tratamento de primeira linha
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Disponibilidade das opções terapêuticas com: <ul style="list-style-type: none"> • QT com FOLFIRI isolada • FOLFIRI + Bevacizumabe • FOLFIRI + Cetuximabe • FOLFIRI + Cetuximabe ou Bevacizumabe • FOLFIRI + Panitumumabe • FOLFIRI + Panitumumabe ou Bevacizumabe
Horizonte temporal	10 anos
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>quality adjusted life years - QALY</i>)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos, custos do acompanhamento e custos de manejo dos eventos adversos.
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Markov
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas

7.1.1. População-alvo

Para esta análise, foram considerados pacientes com CCRm irresssecável em tratamento de primeira linha.

7.1.2. Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados apenas custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

7.1.3. Comparadores

O modelo adota uma abordagem baseada na comparação de estratégias de disponibilidade de múltiplas tecnologias e não apenas tecnologias isoladas. A divisão da população-alvo entre cada opção terapêutica considerou as estimativas de mutação do gene *KRAS*, sendo que os medicamentos cetuximabe e panitumumabe são indicados apenas para a população *KRAS* selvagem (cerca de 60% dos pacientes). Como quimioterapia convencional (QT), adota-se aqui a referência do tratamento com o esquema terapêutico FOLFIRI (5-FU e leucovorina com irinotecano), visto que as opções de quimioterapia mais utilizadas são FOLFOX e FOLFIRI e estudos não apontam diferenças significativas nos desfechos com essas duas terapias (32,33). As estratégias de comparação inseridas no modelo estão apresentadas no Quadro 9.

Quadro 9 – Alternativas de disponibilidade terapêutica em comparação no modelo.

Tratamento Padrão vigente no SUS	
Quimioterapia isolada com regime FOLFIRI	100% dos pacientes
Tratamentos Alternativos	
FOLFIRI + Bevacizumabe	100% dos pacientes
FOLFIRI + Cetuximabe	FOLFIRI + Cetuximabe (60% dos pacientes) e FOLFIRI isolada (40% dos pacientes)
FOLFIRI + Cetuximabe ou Bevacizumabe	FOLFIRI + Cetuximabe (60% dos pacientes) e FOLFIRI + Bevacizumabe (40% dos pacientes)
FOLFIRI + Panitumumabe	FOLFIRI + Panitumumabe (60% dos pacientes) e FOLFIRI isolada (40% dos pacientes)
FOLFIRI + Panitumumabe ou Bevacizumabe	FOLFIRI + Panitumumabe (60% dos pacientes) e FOLFIRI + Bevacizumabe (40% dos pacientes)

7.1.4. Horizonte temporal

Baseado na história natural de sobrevida dos pacientes com CCRm, a coorte hipotética do modelo foi simulada por um horizonte temporal de 10 anos. Esse horizonte temporal é considerado suficiente para captar os custos e consequências relacionados à população-alvo.

7.1.5. Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e benefícios, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde (30).

7.1.6. Desfechos de saúde

O desfecho de efetividade utilizado na análise foi o cálculo dos anos de vida ajustados por qualidade (*quality adjusted life years* - QALY) acumulados por cada estratégia ao longo do horizonte em análise. As informações relativas à utilidade nos estados de sobrevida livre de progressão e progressão da doença foram extraídas da literatura internacional (34). As informações inseridas no modelo estão dispostas na Tabela 2.

Tabela 2 – Estimativas de utilidade média nos estados de saúde relacionados ao CCRm.

Estados de Saúde	Valor	IC _{95%}	Fonte
Sobrevida livre de progressão	0,820	0,783-0,858	Farkkila et al, 2013 (34)
Progressão de doença	0,643	0,546-0,747	Farkkila et al, 2013 (34)

As informações relativas à sobrevida dos pacientes foram obtidas a partir dos dados de curvas de SLP e SG extraídos para os pacientes utilizando quimioterapia com FOLFIRI, tanto para população total, como para o grupo de *KRAS* selvagem (28). As estimativas das curvas foram extraídas por meio de digitalização com auxílio da ferramenta *WebPlotDigitizer* (35). Os resultados de HR de cada terapia em relação à quimioterapia isolada foram extraídos das duas RS com metanálise selecionadas (7,19) e estão descritos na Tabela 3. Os dados para riscos de eventos adversos (Graus 3 e 4) foram obtidos em publicações de ECR e são apresentados na Tabela 4.

Tabela 3 – Valores de HR para SLP e SG comparado à quimioterapia isolada, segundo opções alternativas de tratamento estudadas.

Tratamentos	SLP (HR)	IC _{95%}	SG (HR)	IC _{95%}
FOLFIRI + Bevacizumabe	0,61	0,51-0,74	0,86	0,75-0,98
FOLFIRI + Cetuximabe	0,79	0,66-0,94	0,87	0,75-1,02
FOLFIRI + Panitumumabe	0,79	0,66-0,94	0,87	0,75-1,02

Tabela 4 – Percentuais dos principais eventos adversos (graus 3 e 4), segundo opções de tratamento estudadas.

Tratamento / Eventos adversos	n	%	IC _{95%}	Fonte
FOLFIRI isolado				
Diarreia	530	10	7,4-12,6	Peeters et al, 2010 (36)
Hematoxicidade	530	20,5	17,1-23,9	Peeters et al, 2010
Reações cutâneas	530	1,6	0,5-2,7	Peeters et al, 2010
FOLFIRI + Bevacizumabe				
Diarreia	295	13,6	9,7-17,5	Heinemann et al, 2014 (37)
Hematoxicidade	295	20,7	16,1-25,3	Heinemann et al, 2014
Reações cutâneas	295	2,0	0,4-3,6	Heinemann et al, 2014
FOLFIRI + Cetuximabe				
Diarreia	297	11,4	7,8-15,1	Heinemann et al, 2014
Hematoxicidade	297	24,6	19,7-29,5	Heinemann et al, 2014
Reações cutâneas	297	25,9	20,9-30,9	Heinemann et al, 2014
FOLFIRI + Panitumumabe				
Diarreia	91	19,8	11,6-28,0	Hecht et al, 2015 (38)
Hematoxicidade	91	23,1	14,4-31,7	Hecht et al, 2015
Reações cutâneas	91	29,7	20,3-39,1	Hecht et al, 2015

7.1.7. Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos médicos relacionados ao cuidado de pacientes com CCRm foram estimados a partir da identificação, mensuração e valoração dos recursos em saúde utilizados nas diferentes terapias avaliadas.

Os recursos relacionados a cada componente de cuidado incluem: teste *KRAS*, necessário para seleção dos pacientes candidatos a receber a terapia anti-*EGFR* (cetuximabe e panitumumabe), esquemas terapêuticos e recursos para acompanhamento dos pacientes e manejo dos eventos adversos.

A identificação e a mensuração dos recursos em saúde foram realizadas a partir da revisão de estudos publicados na literatura científica, consulta às bulas dos medicamentos, aos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia do Ministério da Saúde, a especialistas em oncologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e às informações das bases de dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS).

A valoração dos recursos em saúde foi realizada por meio de consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP), ao Banco de Preços em Saúde (BPS) e a farmácia central do INCA (onde foram obtidos os valores das últimas compras dos medicamentos). O preço do teste genético para identificação do *KRAS* foi obtido por meio de uma solicitação de orçamento a laboratórios privados, uma vez que não é disponibilizado no SUS, tendo sido utilizada a média de três orçamentos disponíveis no momento.

Os valores unitários desses custos e as fontes de informação são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Valores de custos unitários e as fontes de informação.

Itens	Custo unitário	R\$	Observações	Fonte
Pesquisa de mutação do gene <i>KRAS</i> e/ou <i>NRAS</i>	R\$ 746,67		Valor médio utilizado no modelo	
Diagnose (Caxias do Sul)	R\$ 910,00			Diagnose
REDE DASA (Lâmina e Sergio Franco)	R\$ 700,00			Dasa
Delboni (SP)	R\$ 630,00			Delboni
Custo do frasco de medicamento				
Bevacizumabe	R\$ 1.397,77	R\$ 13,98	Valor por mg	INCA
Cetuximabe	R\$ 744,24	R\$ 7,44		INCA
Panitumumabe	R\$ 846,00	R\$ 8,46		INCA
Cloridrato de irinotecano	R\$ 34,86	R\$ 0,35		INCA
Fluoruracila	R\$ 4,60	R\$ 0,01		INCA
Leucovorin (Folinato de Cálcio)	R\$ 92,62	R\$ 0,31		INCA
Oxaliplatina	R\$ 82,50	R\$ 0,83		INCA
Itens do acompanhamento do paciente	R\$ 580,15	R\$ 144,31		
02.06.02.003-1 - TC de tórax	R\$ 136,41	R\$ 22,74	1 a cada 6 meses nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.06.03.001-0 - TC de abdômen superior	R\$ 138,63	R\$ 23,11	1 a cada 6 meses nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.06.03.003-7 - TC de pelve/ bacia/ abdômen inferior	R\$ 138,63	R\$ 23,11	1 a cada 6 meses nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.09.01.002-9 - Colonoscopia	R\$ 112,66	R\$ 9,39	1 a cada 12 meses nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina	R\$ 1,85	R\$ 1,85	Mensal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia	R\$ 1,85	R\$ 1,85	Mensal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio	R\$ 1,85	R\$ 1,85	Mensal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.01.056-2 - Dosagem de magnésio	R\$ 2,01	R\$ 2,01	Mensal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio	R\$ 1,85	R\$ 1,85	Mensal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.03.096-2 - Pesquisa de antígeno carcinoembrionário (CEA)	R\$ 13,35	R\$ 4,45	1 a cada 3 meses nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.02.038-0 - Hemograma completo	R\$ 4,41	R\$ 8,82	Quinzenal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.01.042-2 - Dosagem de fosfatase alcalina	R\$ 2,01	R\$ 4,02	Quinzenal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.01.061-9 - Dosagem de proteínas totais	R\$ 1,40	R\$ 2,80	Quinzenal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
Itens do acompanhamento do paciente	R\$ 2,01	R\$ 4,02	Quinzenal nos dois primeiros anos.	SIGTAP

Itens	Custo unitário	R\$	Observações	Fonte
02.02.01.065-1 - Dosagem de transaminase pirúvica (TGP)				
02.02.01.064-3 - Dosagem de transaminase oxalacética (TGO)	R\$ 2,01	R\$ 4,02	Quinzenal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.01.046-5 - Dosagem de gama glutamil transpeptidase	R\$ 3,51	R\$ 7,02	Quinzenal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.01.020-1 - Dosagem de bilirrubina total e frações	R\$ 2,01	R\$ 4,02	Quinzenal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
02.02.05.001-7 - Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina (EAS)	R\$ 3,70	R\$ 7,40	Quinzenal nos dois primeiros anos.	SIGTAP
03.01.01.007-2 - Consulta medica em atenção especializada	R\$ 10,00	R\$ 10,00	A cada 28 dias nos dois primeiros anos.	SIGTAP

Para estimar os custos do tratamento dos principais eventos adversos, um oncologista clínico auxiliou com a listagem dos procedimentos e medicamentos utilizados. Todos os custos foram estimados em reais (R\$) considerando o ano corrente de 2021.

Os valores desses procedimentos e medicamentos foram consultados nas tabelas de referência, conforme apresentado nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6 – Custos do manejo dos eventos adversos, em Reais.

Itens	Custo unitário (R\$)	Fonte	R\$
Manejo da diarreia - Graus 3 ou 4			184,19
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	10,00	SIGTAP	10,00
03.04.10.001-3 - Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (diária)	45,93	SIGTAP	137,79
Cloreto de sódio	4,15	BPS	20,75
Cloreto de potássio	0,88	BPS	8,80
Cloridrato de loperamida	0,15	BPS	1,80
Cloridrato de ciprofloxacino	0,29	BPS	4,06
Metronidazol	0,09	BPS	0,99
Manejo da hematotoxicidade - Graus 3 ou 4			156,18
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	10,00	SIGTAP	10,00
03.04.10.001-3 - Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (diária)	45,93	SIGTAP	137,79
03.06.02.006-8 - Transfusão de concentrado de hemácias	8,39	SIGTAP	8,39
Reações cutâneas - Graus 3 ou 4			16,50
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	10,00	SIGTAP	10,00
Doxiciclina	0,24	BPS	3,36
Dexametasona creme	3,14	BPS	3,14

Tabela 7 – Custos mensais dos itens de tratamento, acompanhamento e manejo de EA considerados no modelo.

Item	doses/ mês	Dose (mg/m ² ou kg)	mg/ dose	Custo mensal (R\$)
1ª linha de tratamento				
Bevacizumabe	2,0	5	350	9.784,00
Cetuximabe				15.091,00
Primeiro mês				
Dose 1	1,0	400	705	5.249,00
Demais doses	3,0	250	441	9.842,00
Meses seguintes	4,0	250	441	13.122,00
Panitumumabe	2,0	6	420	7.106,00
FOLFIRI	2,0			748,00
Cloridrato de irinotecano		180	317	221,00
Leucovorin (Folinato de Cálcio)		400	705	435,00
Fluoruracila		2.800	4.937	91,00
2ª linha de tratamento				
FOLFOX	1,4			598,00
Oxaliplatin		100	176	208,00
Leucovorin (Folinato de Cálcio)		400	705	311,00
Fluoruracila		3.400	5.995	79,00
Acompanhamento				
Do 1º ao 24º mês				144,00
Do 25º ao 60º mês (Semestral)				97,00

Item	doses/ mês	Dose (mg/m ² ou kg)	mg/ dose	Custo mensal (R\$)
Do 61º ao 120º mês (Anual)				48,00
Manejo de efeitos adversos				
Diarreia				184,00
Hematotoxicidade				156,00
Reações cutâneas				17,00

7.1.8. Abordagem Analítica

Para análise de custo-utilidade, foi construído um modelo de transição de estados de Markov convencional (em coorte), no *software* Excel, comparando as seis estratégias de opções terapêuticas e tendo como linha de base a quimioterapia isolada com FOLFIRI. O modelo é constituído de três estados de transição mutuamente exclusivos: (a) Sobrevida livre de progressão, (b) Progressão e (c) Morte (Figura 2).

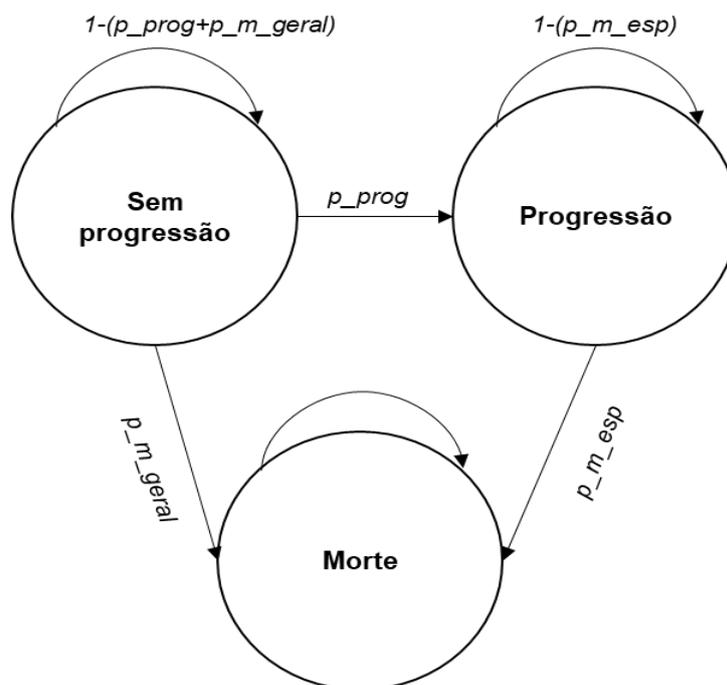


Figura 2 – Estados de transição do modelo econômico.

A partir dos dados de SLP e SG da quimioterapia com FOLFIRI, para a população total e para o grupo *KRAS* selvagem (28), foram ajustados os parâmetros (*lambda* e *gama*) que construíram a curva de sobrevida no formato de uma função *Weibull* a fim de possibilitar a extrapolação dos dados da pesquisa clínica ao maior horizonte temporal do modelo.

Os dados de SG e a SLP das outras estratégias de tratamento foram estimadas considerando os valores de HR de cada terapia em relação quimioterapia com FOLFIRI. Seguindo as características do dado de HR, suas estimativas foram inseridas no modelo no formato de distribuição log-normal. Esses dados permitiram construir a curva de SLP e SG de todas as outras estratégias de acordo com uma distribuição *Weibull*. A partir das distribuições, foram calculadas as probabilidades de transição tempo-dependentes no modelo de Markov nos ciclos mensais da simulação.



Os pressupostos do modelo foram: mortalidade geral de acordo com a idade no estado sem progressão; não retorno ao estado sem progressão; a utilidade depende apenas do estado de saúde; e todos pacientes em progressão fazem uso de FOLFOX.

Para a estimativa dos custos dos esquemas terapêuticos das intervenções, a posologia dos medicamentos foi calculada com base em um peso médio de 70 kg e na altura média de 164 cm (39) e considerando que os tratamentos são realizados até a progressão da doença ou morte do paciente, por no máximo 6 meses. Foi considerado o uso de uma segunda opção de quimioterapia (FOLFOX) nos casos de progressão.

7.1.9. Análise de sensibilidade

Para determinar quais parâmetros têm maior influência no resultado de RCEI ou ICER do modelo, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística (diagrama de tornado) para cada uma das comparações de tratamento.

Para avaliar a incerteza paramétrica das estimativas adotadas na análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística com uso de 1.000 simulações de Monte Carlos. Além da análise da dispersão dos dados no plano de custo-efetividade, foram construídas curvas de aceitabilidade. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade de cada uma das opções de tratamento ser custo-efetivas quando comparadas à QT isolada (FOLFIRI), considerando a incerteza dos parâmetros incluídos. Para cada parâmetro considerado na análise de sensibilidade do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis.

7.1.10. Resultados

Caso Base

Os dados permitiram avaliar os custos e os resultados em saúde para as intervenções e compará-las. A partir dos resultados da avaliação determinística foi possível verificar que as estratégias não dominadas correspondem à QT com FOLFIRI associada ao Panitumumabe e à QT com FOLFIRI associada ao Panitumumabe e ao Bevacizumabe. Todas as estratégias apresentaram ganhos incrementais em comparação ao tratamento padrão com FOLFIRI (Tabela 8), sendo as terapias associadas a QT com Panitumumabe e Bevacizumabe e QT associada a Cetuximabe e Bevacizumabe as que apresentaram melhores resultados de efetividade, ambas com 1,72 QALY. A combinação de FOLFIRI e Panitumumabe foi a estratégia com melhor custo-efetividade com R\$ 145.479,00/QALY, seguida pela estratégia de FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe com ICER de R\$184.262/QALY.

Tabela 8 – Razão de custo efetividade incremental dos tratamentos alternativos em comparação com QT com FOLFIRI isolada.

Coortes hipotéticas	Custos médios por pessoa (R\$)	QALY	Efetividade incremental	Custo incremental (R\$)	RCEI* (R\$)
FOLFIRI (Referência)	15.264	1,45			
FOLFIRI + Bevacizumabe	73.465	1,67	0,22	58.201	267.058
FOLFIRI + Cetuximabe	64.859	1,63	0,19	49.596	266.495
FOLFIRI + Panitumumabe	42.338	1,63	0,19	27.074	145.479
FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe	88.140	1,72	0,27	72.876	266.674
FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe	65.618	1,72	0,27	50.355	184.262

* RCEI: *incremental cost-effectiveness ratio* ou razão de custo efetividade incremental

Ao considerarmos a abordagem da fronteira da eficiência, dado que são todas alternativas mutuamente exclusivas, é possível obter o perfil incremental das opções analisadas. Conforme apresentado na Tabela 9, observa-se que as estratégias de incorporação de FOLFIRI + Cetuximabe; FOLFIRI + Bevacizumabe e FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe foram dominadas (custos maiores sem ganhos em efetividade) pelas demais estratégias em análise. Assim, os cenários analisados mostram que as melhores escolhas seriam direcionadas a incorporação de FOLFIRI + Panitumumabe com uma RCEI de R\$ 145.479/QALY em relação à disponibilidade isolada de FOLFIRI, seguida da incorporação de FOLFIRI + Panitumumabe com uma RCEI de R\$ 267.058/QALY. Destaca-se que esta última seria a opção com maior ganho em efetividade. A Figura 3 apresenta a fronteira de eficiência no plano de custo-efetividade.

Tabela 9 – Razão de custo efetividade incremental dos tratamentos alternativos em comparação com QT com FOLFIRI isolada.

Coortes hipotéticas	Custos médios por pessoa (R\$)	QALY	Efetividade incremental	Custo incremental (R\$)	RCEI* (R\$)
FOLFIRI (Referência)	R\$ 15.264	1,45			
FOLFIRI + Bevacizumabe	R\$ 42.338	1,63	0,18	R\$ 27.074	R\$145.479
FOLFIRI + Cetuximabe	R\$ 64.859	1,63	-	R\$ 22.521	Dominado
FOLFIRI + Panitumumabe	R\$ 65.618	1,72	0,09	R\$ 23.280	R\$ 267.058
FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe	R\$ 73.465	1,67	-0,05	R\$ 7.847	Dominado
FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe	R\$ 88.140	1,72	-	R\$ 14.675	Dominado

* RCEI: *incremental cost-effectiveness ratio* ou razão de custo efetividade incremental

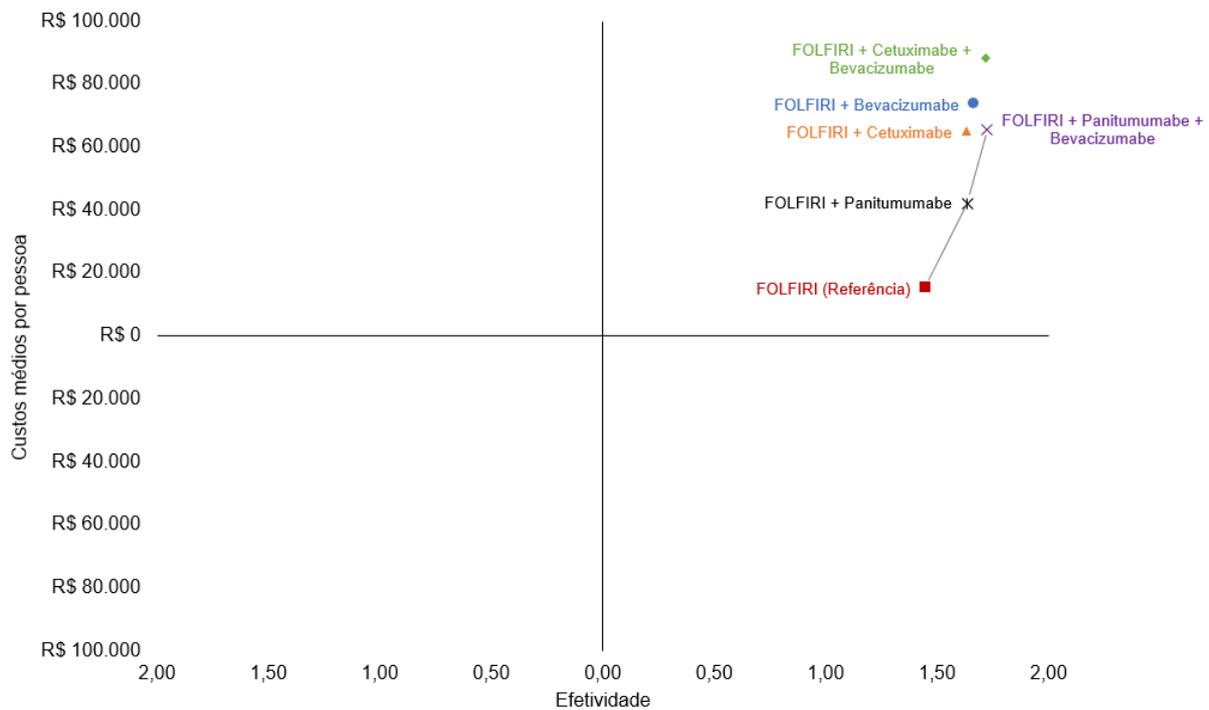


Figura 3 – Custo e efetividade das tecnologias avaliadas.

A análise de cenário, sem o custo do teste de identificação do gene *KRAS*, teve pouco impacto sobre os resultados, optou-se por trabalhar com os valores do caso base mantendo a inclusão do teste.

Análises de sensibilidade

Os resultados das análises determinísticas são apresentados na Figura 4. Os diagramas de tornado indicaram que os componentes que mais impactaram na RCEI, para todas as combinações de intervenções em comparação com o tratamento padrão com QT a base de FOLFIRI foram: o risco de óbito, o risco de progressão e o custo mensal do tratamento.

Com o resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações de Monte Carlo foi possível realizar o gráfico de dispersão das alternativas, conforme apresentado na Figura 5. Observa-se que há certa sobreposição entre a maioria das alternativas, entretanto, a disponibilização do tratamento com FOLFIRI + Panitumumabe claramente se destaca como a opção mais custo-efetiva do que as demais alternativas, com pouco impacto das incertezas. Da forma semelhante, destaca-se a disponibilidade de FOLFIRI + panitumumabe + bevacizumabe como opção mais efetiva, porém com uma sobreposição significativa da incerteza paramétrica.

Apesar de não haver uma definição formal de limiar de custo-efetividade no cenário brasileiro, centros de pesquisa na economia da saúde e suas propostas metodológicas tem direcionado a priorização de escolhas com razões incrementais de até 1 PIB *per capita* (40). Contudo, é igualmente importante ressaltar que, debate-se neste mesmo contexto de tomada de decisão, a adoção ou não de limiares alternativos em situações de maior vulnerabilidade às métricas do QALY, como é o caso do cenário de fim de vida na oncologia com doenças avançadas e metastáticas (41,42). Assim, considerando como limiares de 1 PIB *per capita* e as faixas alternativas de 3 PIB e 5 PIB *per capita* (40), a maioria dos cenários das alternativas de FOLFIRI + Bevacizumabe; FOLFIRI + Cetuximabe e FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe ficam acima de 5 PIB. Para a alternativa de FOLFIRI + Panitumumabe, a maioria dos cenários se concentra entre 3 e 5 PIB, e uma parcela fica abaixo de 3 PIB *per capita*. Para a alternativa de FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe, os pontos se concentram nas faixas de 3 a 5 PIB com muita baixa probabilidade de ficar abaixo de 3 PIB *per capita*.

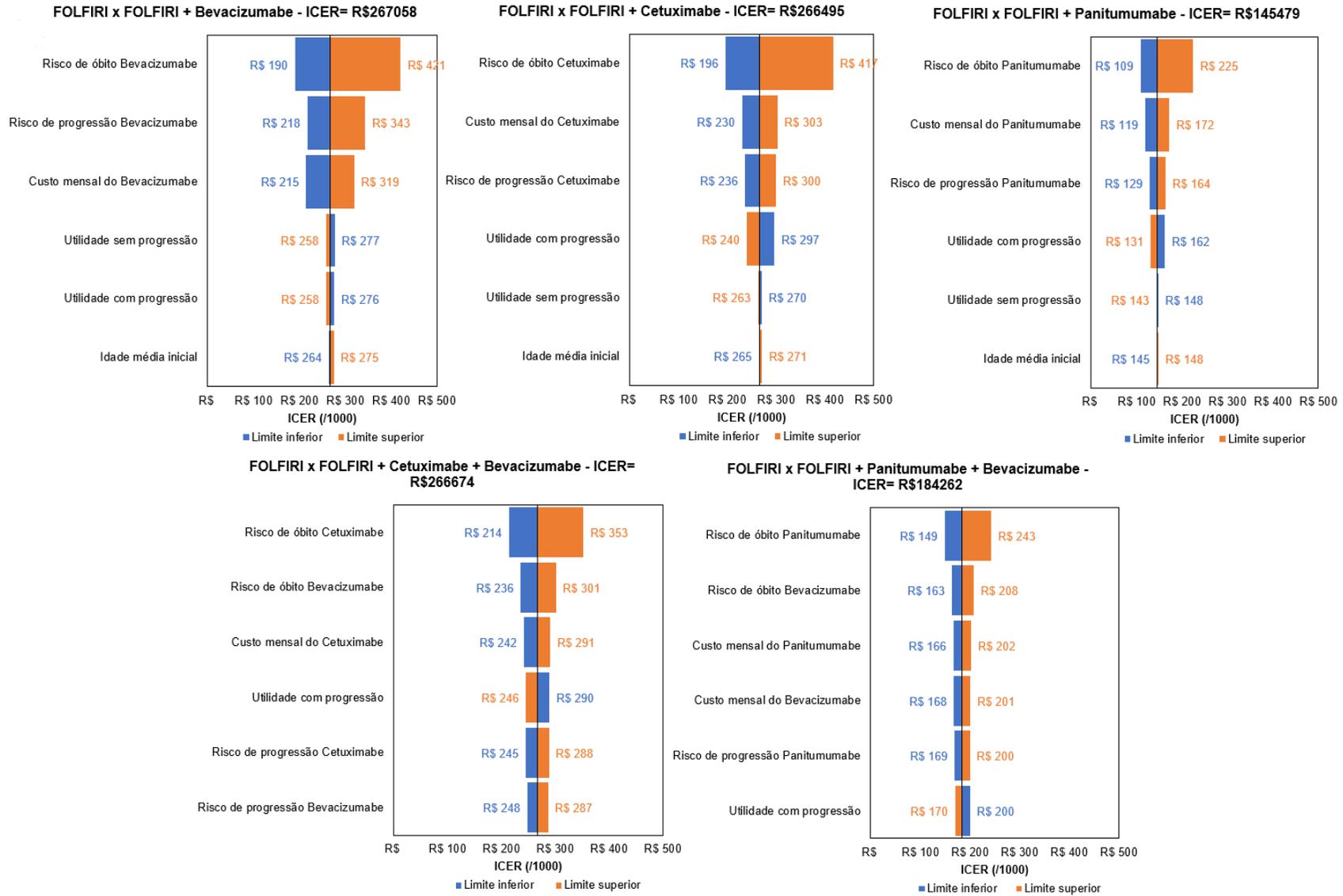


Figura 4 – Diagramas de tornado das tecnologias avaliadas.

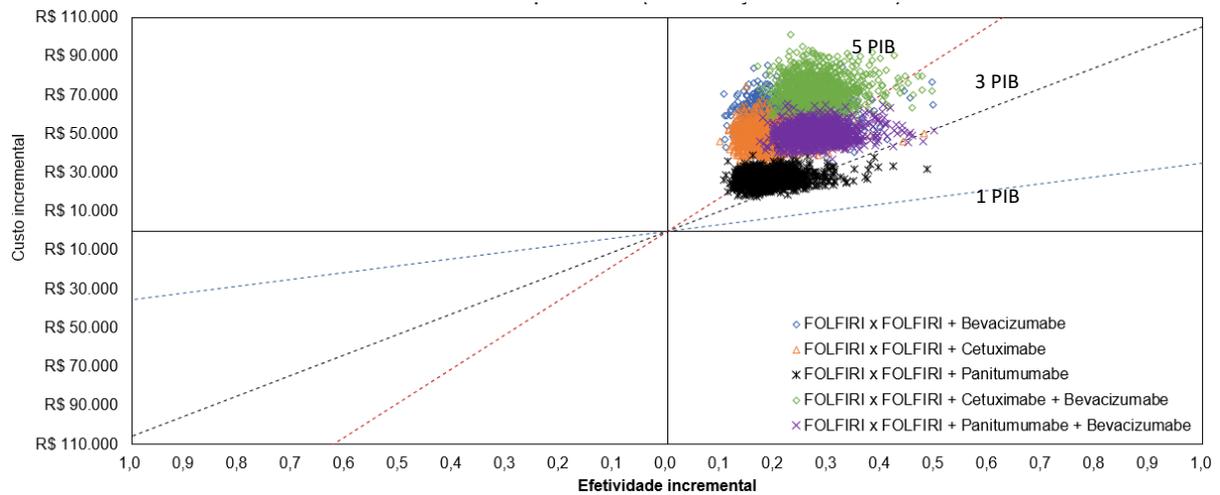


Figura 5 – Análise de sensibilidade probabilística da efetividade incremental em relação ao custo incremental, segundo tecnologias avaliadas.

Considerando os mesmos limiares do gráfico anterior, foi realizada uma análise de meta de preço unitário (análise de limiar) dos medicamentos necessária para atingir os limiares propostos. Para atingir o limiar de 3 PIB *per capita*, seria necessária uma redução de 61,7% no preço do bevacizumabe; 63,5% no cetuximabe e 30,2% no panitumumabe (Tabela 10).

Tabela 10 – Meta de preço unitário para atingir cada limiar (PIB *per capita* em R\$).

Medicamento	Preço atual (R\$)	Limiar PIB <i>per capita</i> (R\$)			Percentual de redução de preço para atingir cada limiar (%)		
		Um	Três	Cinco	Um	Três	Cinco
Bevacizumabe	1.398	159	535	911	88,6	61,7	34,8
Cetuximabe	744	65	271	478	91,3	63,5	35,8
Panitumumabe	846	140	590	1.041	83,5	30,2	NA

NA: não se aplica

Ainda em relação à análise da incerteza paramétrica, as curvas de disposição a pagar dos tratamentos alternativos comparados com QT com FOLFIRI isolada são apresentadas na Figura 6. As alternativas com valores de disposição a pagar mais baixos no ponto em que o tratamento alternativo passa a ser mais custo-efetivo do que o de referência são FOLFIRI+ panitumumabe e FOLFIRI + panitumumabe + bevacizumabe

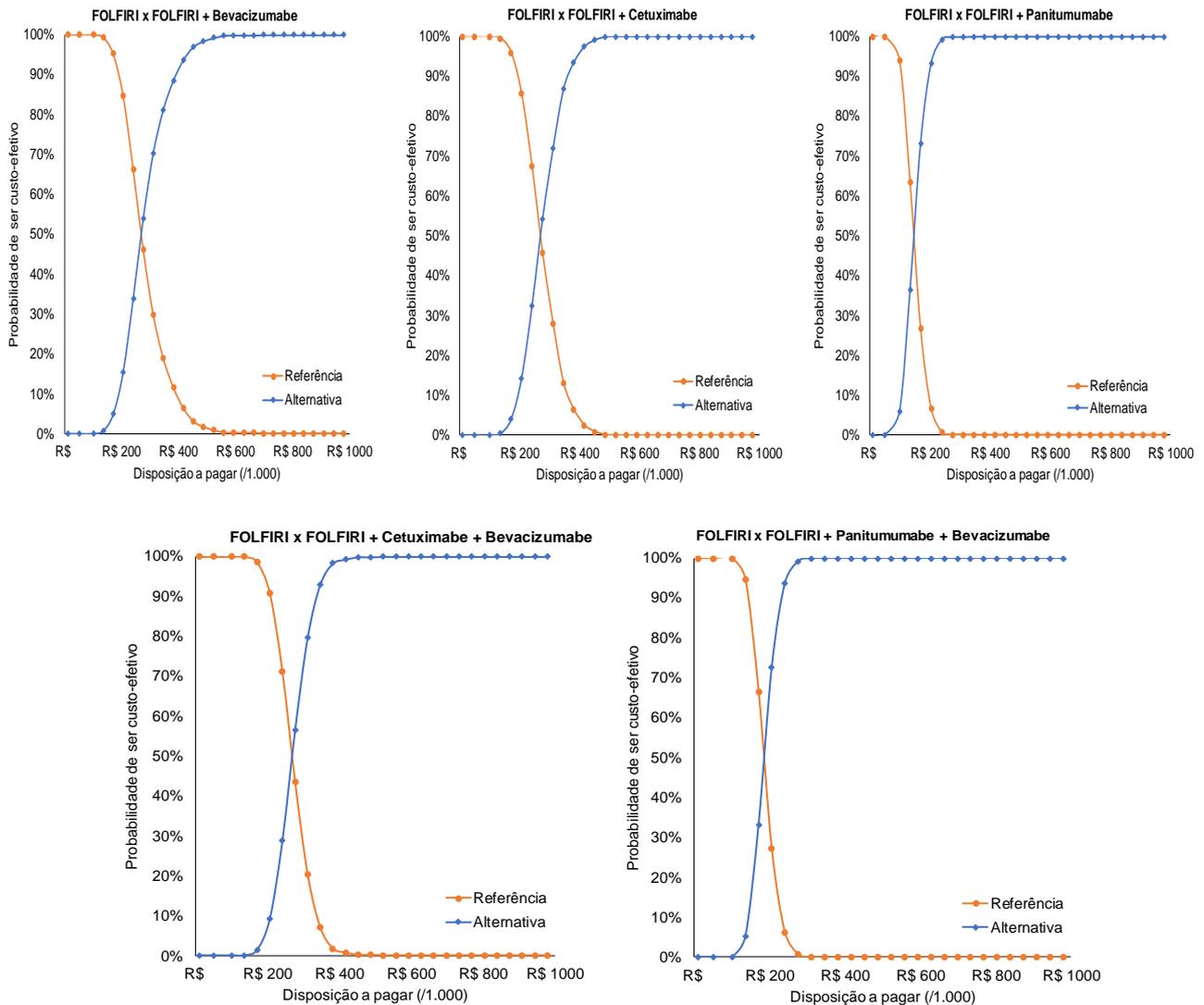


Figura 6 – Curvas de aceitabilidade das tecnologias avaliadas.

7.2. Impacto orçamentário

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com simulação de incorporação no SUS, de cada tecnologia isolada (bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe) e em combinações (bevacizumabe + cetuximabe ou bevacizumabe + panitumumabe), comparados à QT isolada com FOLFIRI, no tratamento de pacientes com CCRm.

7.2.1. Perspectiva

A análise do impacto orçamentário (AIO) adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (43).

7.2.2. Horizonte Temporal

Foi considerado apropriado o horizonte temporal de três anos para essa avaliação de impacto orçamentário, considerando que se trata de doença metastática, com expectativa de vida reduzida, e estando dentro do proposto pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (43).

7.2.3. População

A estimativa da população alvo para uso das tecnologias foi calculada a partir de dados epidemiológicos nacionais e informações de projeção da população brasileira, conforme apresentado na Figura 7.

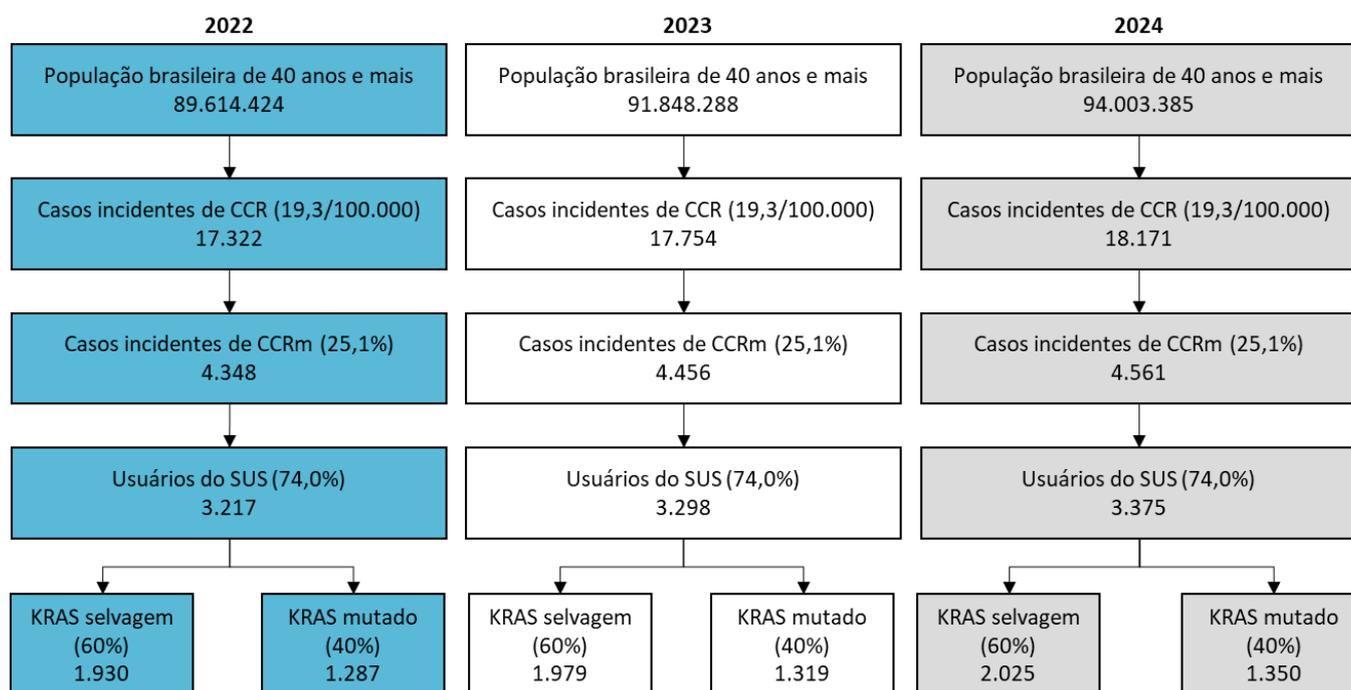


Figura 7 – Etapas da estimativa da população alvo.

Fonte: IBGE (44) e Estimativas INCA (1).

Considerando que uma rápida difusão no mercado é esperada para inovações com maior eficácia e que já constam nas diretrizes de tratamento, não foi adotada uma taxa progressiva de difusão e *market-share*, prevendo-se a pronta disponibilização no sistema das opções incorporadas.

7.2.4. Abordagem Analítica

Com base na estrutura de coortes de Markov do modelo de custo-efetividade, adotou-se a abordagem analítica de um modelo dinâmico (coorte aberta), onde o número de casos incidentes ajustado a cada ciclo mensal do modelo, entram no estado sem progressão. Essa coorte dinâmica se comportou da mesma maneira do modelo de custo-efetividade em relação à SLP e SG.

Foram considerados os custos diretos médicos estimados (tratamento, acompanhamento e manejo de eventos adversos) no modelo de custo-efetividade, desprovidos de taxa de desconto, conforme preconizado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (43).

7.2.5. Resultados

Caso Base

Considerando o cálculo da população descrito na Figura 7, a estimativa do número de pacientes tratados por ano e por tratamento está apresentado na Tabela 11.

Tabela 11 – Estimativa da população tratada por ano e tecnologia avaliada.

Ano	Referência FOLFIRI isolado	Cenários				
		Alternativos (N)				
		FOLFIRI + Bevacizumabe	FOLFIRI + Cetuximabe	FOLFIRI + Panitumumabe	FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe	FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe
2022	3.215	3.215	3.215	3.215	3.215	3.215
2023	6.023	6.194	6.134	6.134	6.202	6.202
2024	7.669	8.189	8.052	8.052	8.260	8.260

O impacto orçamentário total para três anos (2022-2024) é apresentado na Figura 8, onde é observado que a estratégia com menor impacto orçamentário foi FOLFIRI + panitumumabe (338 milhões) e a de maior impacto foi FOLFIRI + cetuximabe + bevacizumabe (737 milhões).

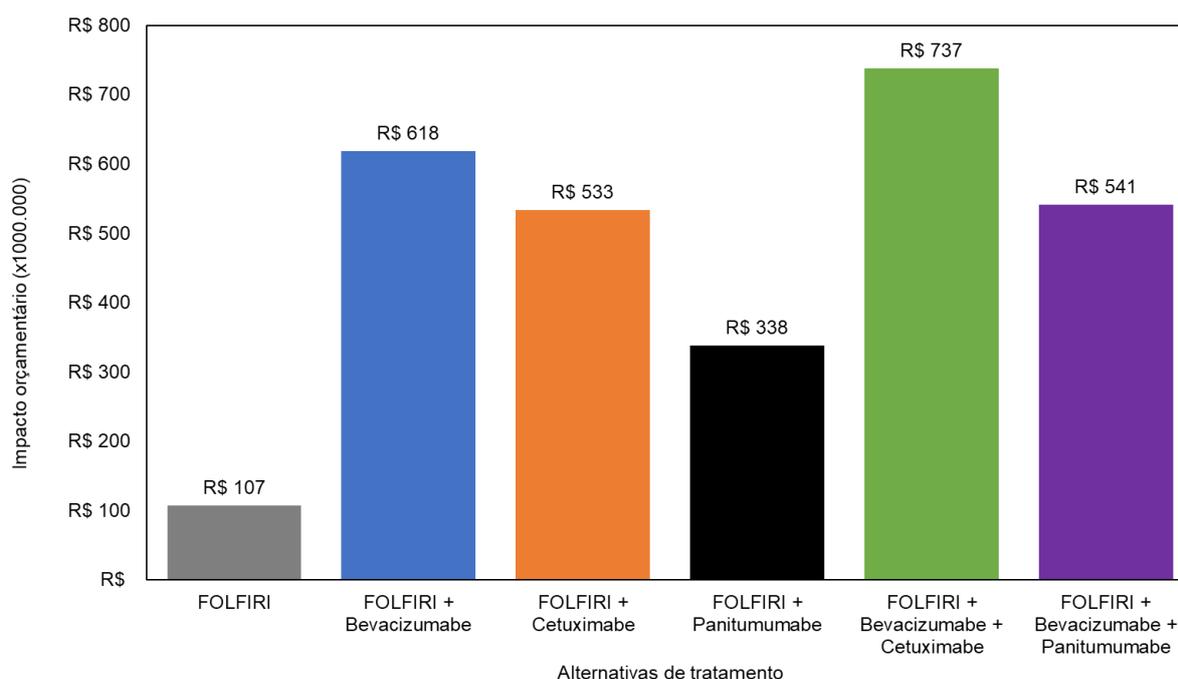


Figura 8 – Impacto orçamentário total em três anos, segundo tecnologia avaliada.

Na Tabela 12, são apresentados os valores de impacto orçamentário incremental de cada alternativa de tratamento, comparadas com a terapia padrão (QT com FOLFIRI isolada), por ano. O impacto orçamentário incremental total variou de cerca de 230 milhões de reais para o tratamento com FOLFIRI + Panitumumabe a 630 milhões de reais para o tratamento com FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe.

Tabela 12 – Impacto orçamentário incremental por ano (R\$) e tecnologia avaliada.

Ano	Cenários Alternativos (R\$)				
	FOLFIRI + Bevacizumabe	FOLFIRI + Cetuximabe	FOLFIRI + Panitumumabe	FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe	FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe
2022	169.465.462	141.340.309	75.722.156	209.126.494	143.508.341
2023	167.155.136	139.163.919	75.014.673	206.025.973	141.876.728
2024	174.318.134	145.569.252	79.914.830	214.823.109	148.160.671
Total	510.938.732	426.073.480	230.651.659	629.975.577	433.545.740

O impacto orçamentário total foi calculado por itens de custo: teste genético (*KRAS*), tratamento, acompanhamento e manejo de efeitos adversos. Conforme se observa no gráfico da Figura 9, o item de tratamento foi o que apresentou maior impacto para todas as alternativas.

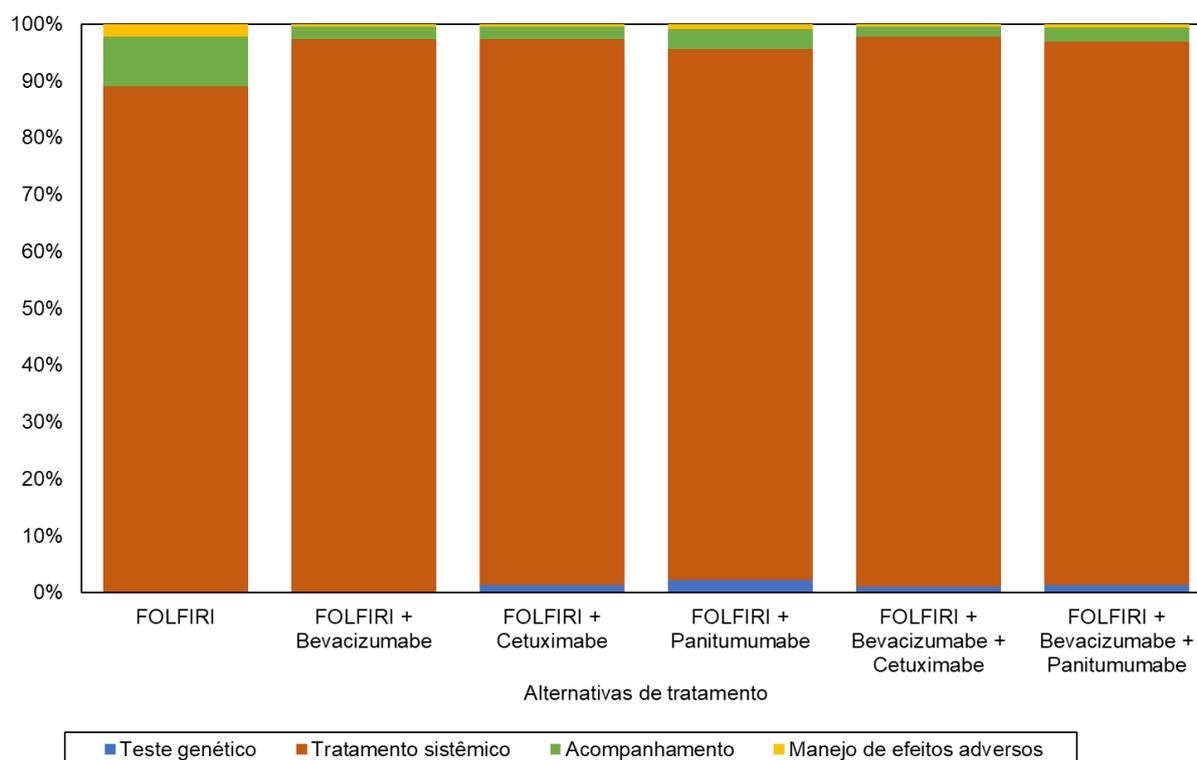


Figura 9 – Distribuição percentual do impacto orçamentário por itens de custo, segundo tecnologia avaliada.

Análise de cenários

A análise das incertezas da Avaliação do Impacto Orçamentário (AIO) foi realizada pela análise de cenários e está apresentada no gráfico da Figura 10. Três cenários foram considerados para todas as alternativas de tratamento: Aumento

de 20% da demanda; Redução de 20% da demanda; e redução de 50% no preço dos medicamentos. Para as alternativas que incluem cetuximabe ou panitumumabe, foram considerados mais três cenários: Redução para 30% de KRAS mutado; Aumento para 50% de KRAS mutado; e exclusão do valor do teste genético.

Por fim, foi realizada uma análise univariada com modificação nos percentuais de cobertura do SUS, conforme apresentado na Tabela 13.

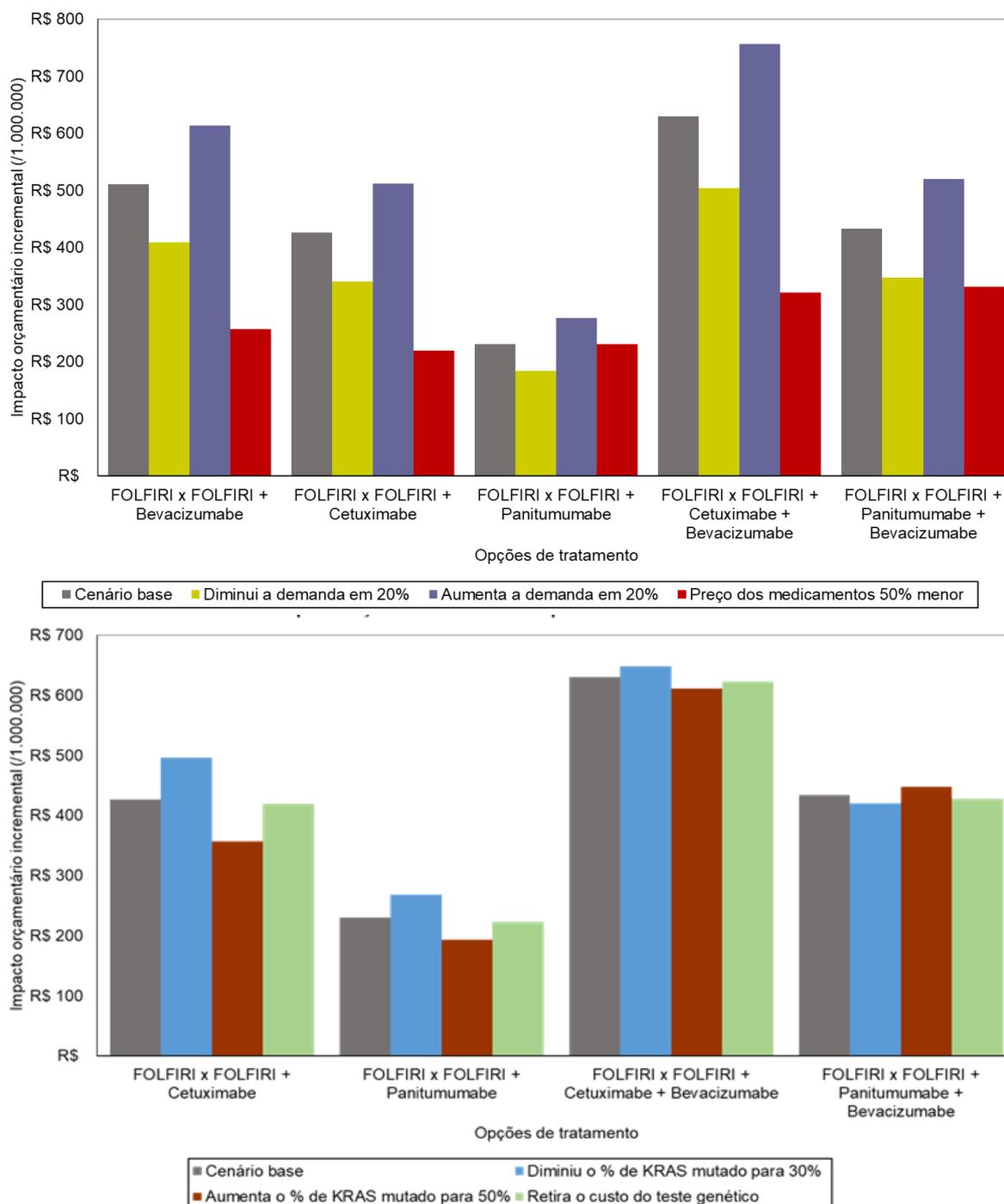


Figura 10 – Análise de cenários, segundo tecnologia avaliada.

Tabela 13 – Impacto orçamentário incremental de acordo com o percentual de usuários do SUS, segundo tecnologia avaliada.

Percentual de usuários do SUS	Impacto Orçamentário Incremental dos Cenários Alternativos (R\$)				
	FOLFIRI + Bevacizumabe	FOLFIRI + Cetuximabe	FOLFIRI + Panitumumabe	FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe	FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe
74% (base)	630.008.760	426.089.982	230.668.161	630.008.760	433.578.923
75%	517.886.141	431.847.955	233.785.299	638.522.392	439.438.097
80%	552.411.884	460.637.819	249.370.985	681.090.551	468.733.970
85%	586.937.627	489.427.683	264.956.672	723.658.711	498.029.844
90%	621.463.370	518.217.546	280.542.358	766.226.870	527.325.717
95%	655.989.112	547.007.410	296.128.045	808.795.030	556.621.590
100%	690.514.855	575.797.274	311.713.732	851.363.189	585.917.463

8. ACEITABILIDADE

Em termos de via de administração, considerando que tanto a terapia padrão, como as alternativas, são de administração intravenosa, essa não seria uma característica que diminuiria a aceitabilidade dos medicamentos. Por outro lado, a aceitabilidade poderia ser reduzida, pela perspectiva dos pacientes, em virtude do aumento dos riscos de eventos adversos com a associação de anticorpos monoclonais à QT.

Acredita-se que pela perspectiva dos médicos e dos serviços de saúde, a aceitabilidade seria alta, visto que, na prática, esses medicamentos já são utilizados com essa indicação nos atendimentos pelos planos de saúde, e mesmo em alguns serviços do SUS, por rotina ou por processos de judicialização.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Os medicamentos avaliados nesse relatório (bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe), são de administração intravenosa, assim, necessitam ser administrados em ambiente de média ou alta complexidade. Entretanto, em termos de implementação, isso não é um problema, já que a terapia disponível no SUS para tratamento dos pacientes com CCRm é a quimioterapia sistêmica, que também é administrada pela mesma via.

Os pacientes submetidos a esses tratamentos devem receber a assistência em serviço de saúde habilitado como CACON, UNACON, UNACON com serviço de hematologia, UNACON com serviço de radioterapia ou Serviço de Oncologia Clínica de Complexo Hospitalar.

Por outro lado, as estimativas apontam para um impacto orçamentário considerável, que podem implicar na viabilidade da incorporação.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e Cortellis™, para localizar potenciais novos medicamentos para o tratamento de primeira linha do CCRm. Em ambas as bases foi utilizado o termo “*metastatic colorectal cancer*”, com filtros para ensaios clínicos de intervenção em fase 3 em andamento.

A fim de obter informações sobre os resultados dos ensaios clínicos em andamento foram realizadas outras buscas estruturadas nas bases: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Periódicos Capes) e BVS/LILACS. Em todas as bases foram considerados os estudos cujas características estavam de acordo com os critérios: pacientes com CCRm, indicação de tratamento de primeira linha e tecnologia sem registro para a indicação terapêutica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Para os dados de situação regulatória foram consultados os sítios eletrônicos das agências: ANVISA (45), *European Medicines Agency* (46), *Health Canadá* (47) e *U.S. Food and Drug Administration* (48).

No Quadro 10 são apresentados os oito medicamentos identificados, suas características e situação regulatória em relação ao registro para CCRm. Entre os ensaios clínicos em fase 3 com esses medicamentos serão avaliados os seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de controle da doença, eventos adversos e qualidade de vida. Os ensaios clínicos de todos os medicamentos identificados ainda estão em andamento com previsão de finalização até 2025; e não foram identificados resultados parciais publicados, até o momento.

Maiores detalhes podem ser buscados no Informe de Monitoramento do Horizonte Tecnológico sobre Medicamentos para Tratamento do Câncer Colorretal Metastático(49).

Quadro 10 – Medicamentos em ensaio clínico de fase 3 para o tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático.

Mecanismo de ação	Nome do princípio ativo	Via de administração	Aprovação para a CCR metastático
Inibidor <i>checkpoint</i> Imunológico PD-1	Imunoterapia de Células Autólogas	intravenoso	Não necessita de registro ^a
	Atezolizumabe	intravenoso	Anvisa, EMA, FDA e Health Canada: sem registro para CCR metastático
	Nivolumabe	intravenoso	EMA e FDA: registro para câncer colorretal com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (dMMR).
	Serplulimabe Sintilimabe	intravenoso intravenoso	
Inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico	Cetuximabe biossimilar	intravenoso	Anvisa, EMA, FDA e Health Canada: sem registro para CCR metastático
Inibidor multi-tirosina quinase	Anlotinibe	oral	
Inibidor de BRAF V600	Encorafenibe	oral	EMA, FDA e Health Canada: registro para câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E. Anvisa: sem registro.

Fontes: www.clinicaltrials.gov; *Cortellis™* da *Clarivate Analytics*; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 30/08/2021.

Legenda: CCR – câncer colorretal; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

a – de acordo com a RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018 (50), as células humanas somente poderão ser disponibilizadas para terapia mediante a comprovação de que o respectivo procedimento terapêutico se encontra autorizado pelos Conselhos de Classe Profissional.

Na classe de inibidores checkpoint imunológico PD-1 destacam-se cinco tecnologias (atezolizumabe, nivolumabe, serplulimabe, sintilimabe e imunoterapia com células autólogas). Os quatro primeiros são anticorpos monoclonais humanizados direcionados ao receptor de morte programada-1 (PD-1). O receptor PD-1 é uma proteína transmembrana da superfamília de imunoglobulinas que é expressa nas células T. Ele funciona como um ponto de verificação imunológico regulando negativamente a ativação das células T e sua função efetora. Após sua ligação, o anticorpo monoclonal age como um imunorregulador negativo, inibindo o receptor PD-1 e suas vias de sinalização. Desse modo, a função imunológica das células T é restaurada (50,51).

O nivolumabe é registrado no FDA e EMA para pacientes com CCRm com a presença confirmada de instabilidade de microssatélites elevada (*MSI-H – microsatellite instability-high*) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (*dMMR – mismatch repair deficient*). O registro baseou-se nos resultados do ensaio clínico de fase 2, NCT02060188 (CheckMate142) e outros ensaios clínicos de fase 3 para essa mesma indicação ainda estão em andamento (46,52). O atezolizumabe também está sendo estudado para os pacientes com CCRm e presença de MSI-H e dMMR, sem resultados publicados até o momento. O serplulimabe e sintilimabe, ambos iniciaram o ensaio clínico de fase 3 recentemente, em 2020 e 2021, respectivamente e não apresentam resultados parciais publicados. A imunoterapia de células autólogas é uma terapia avançada na qual os linfócitos T autólogos são retirados e ativados para ter como alvo o receptor de morte programada-1 e assim retornam ao mesmo paciente para desempenhar melhor seu papel imunológico de modo direcionado ao tumor. Seus resultados de fase 3 também não foram publicados até o momento da busca.

Na classe de inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR – epidermal growth factor receptor*) destaca-se o cetuximabe biossimilar, um anticorpo monoclonal quimérico IgG1. O *EGFR* faz parte da via de sinalização envolvida no controle de sobrevivência da célula, progressão do ciclo celular, angiogênese, migração celular e invasão celular ou metástase. O cetuximabe age bloqueando a ligação dos receptores endógenos do *EGFR*, resultando em sua inibição e consequente sobrevivência da célula. Com a quebra de patente do medicamento de referência Erbitux® alguns ensaios clínicos foram iniciados com o cetuximabe biossimilar, com o objetivo de demonstrar sua não inferioridade com relação ao medicamento de referência (52).

Outra classe de medicamentos que se destaca são os inibidores de múltiplos receptores de tirosina quinase que implicam no crescimento tumoral, na angiogênese patológica e na progressão metastática do câncer. O anlotinibe atua, especificamente, no receptor do fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF – vascular endothelial growth factor*); no receptor A do fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGFR – platelet-derived growth factor receptor A* ou α); no receptor do fator de crescimento de fibroblastos (*FGFR – fibroblast growth factor receptor*) e no KIT (também conhecido

como CD117 ou receptor do fator de células-tronco) (46,52). O ensaio clínico de fase 3 do anlotinibe está em andamento com previsão de finalização em 2022.

Por fim, foi identificado o medicamento encorafenibe, pertencente à classe de inibidor da proteína quinase BRAF, que possui resultados promissores em estudos de fase 2, tendo sido registrado, recentemente, nas agências EMA e FDA para os pacientes com CCR metastático com gene BRAFV600E mutado que apresentaram progressão com tratamentos anteriores (52). Motivados por esses resultados promissores em linhas posteriores de tratamento o esquema terapêutico com o encorafenibe associado a outros medicamentos vem sendo testado na população de pacientes com CCRm BRAFV600 mutado sem tratamento prévio.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGENCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas por avaliações dos anticorpos monoclonais bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm irressecável, nas agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde: *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido; *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália. O Quadro 11.1 apresenta o resumo das recomendações das agências.

A agência *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomenda o uso do cetuximabe e panitumumabe como opções para o tratamento de primeira linha dos pacientes com CCRm com gene *KRAS* do tipo selvagem, em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI, desde 2017. As recomendações estão associadas a descontos no tratamento acordados com os fabricantes (53). Para o bevacizumabe, o NICE mantém a não recomendação de seu uso para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm desde 2010, com revisão das evidências em 2013 (54).

A agência *Scottish Medicines Consortium* (SMC) por meio do *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) publicou o *guideline* para diagnóstico e tratamento do câncer colorretal em dezembro de 2011, com revisão em agosto de 2016 (55). De acordo com o *guideline* a escolha de quimioterapia de primeira linha para pacientes com CCRm dependerá das condições do paciente, como comorbidades e o objetivo global do tratamento. Para os pacientes com boa situação funcional as opções de tratamentos são: FOLFOX ou capecitabina e FOLFIRI (55).

Apesar do *guideline* relatar que os medicamentos da classe de anticorpos monoclonais bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe estão associados a melhoras nos desfechos em pacientes com CCRm, nem todos são recomendados (55).

O bevacizumabe não é recomendado pelo SMC para nenhum paciente com CCRm. O cetuximabe não é recomendado para os casos de pacientes refratários à quimioterapia, sendo recomendado apenas como tratamento de primeira linha em pacientes com *KRAS* do tipo selvagem no esquema em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI. O esquema do cetuximabe com oxaplatina e capecitabina não é recomendado. E no caso do panitumumabe, esse não é recomendado

como monoterapia no tratamento de pacientes com CCRm com gene *KRAS* do tipo mutado após falha com quimioterapia (55).

Na *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) a recomendação para o tratamento de primeira linha dos pacientes com CCRm irressecável é a quimioterapia (geralmente FOLFOX e FOLFIRI) em combinação com bevacizumabe, desde 2014 (56). O bevacizumabe também é recomendado em associação a capecitabina para os pacientes que não são elegíveis para a terapia baseada em oxaliplatina ou irinotecano (57).

O cetuximabe não é recomendado como tratamento de primeira linha do CCRm, sendo seu uso limitado à terceira linha em pacientes com *KRAS* selvagem refratário a quimioterapia (56). Essa recomendação dada pelo comitê científico se deve a incerteza no benefício clínico do uso de cetuximabe + FOLFIRI comparado ao uso de bevacizumabe + FOLFIRI ou FOLFOX (58).

O panitumumabe é recomendado como primeira linha em associação à quimioterapia no tratamento de pacientes com *KRAS* selvagem naqueles pacientes com contraindicação ao bevacizumabe, somente na condição do custo-efetividade ser melhorado para um nível aceitável, de acordo com o CADTH. Essa recomendação se deve ao fato de uma melhora moderada na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global, e nenhuma diferença na qualidade de vida com o panitumumabe + FOLFOX comparado ao FOLFOX isolado (59).

A agência australiana – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) por meio do PBS - *Pharmaceutical Benefits Scheme* subsidia o uso do bevacizumabe (tanto o medicamento referência - Avastin®, como os biossimilares - Abevmy®, Mvasi® e Zirabev®) para o tratamento de pacientes com CCRm, desde 2020 (60).

O cetuximabe e o panitumumabe também são recomendados pela agência australiana para uso como tratamento inicial e continuado do CCRm em determinadas condições. Para tratamento inicial o paciente deve ter gene *KRAS* selvagem; ter situação funcional menor ou igual a dois; ter falhado na resposta ao tratamento com quimioterapia de primeira linha ou doença ter progredido após tratamento de primeira linha com pembrolizumabe nos casos de CCRm com deficiência das proteínas responsáveis pelo reparo de DNA (*dMMR*, do inglês *mismatch repair-deficient*); e ter tratamento em monoterapia ou em combinação com quimioterapia (60).

O PBS subsidia somente um dos anticorpos anti-EGF, sendo sua intercambialidade autorizada somente naqueles pacientes que desenvolverem intolerância de forma grave a um dos medicamentos que necessitem interromper o tratamento. Essa substituição não é recomendada nos casos em que houver progressão com o uso de um dos anticorpos (60).

Quadro 11 – Recomendação das Agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde para tratamento de primeira linha no CCR metastático.

Medicamentos	Recomendação das Agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde para tratamento de primeira linha no CCR metastático			
	NICE	SMC	CADTH	PBAC
Bevacizumabe	Não	Não	Sim ^{a,b}	Sim ^c
Cetuximabe	Sim ^a	Sim ^a	Não	Sim
Panitumumabe	Sim ^a	Não	Sim ^a	Sim

Legenda: NICE – *National Institute for Clinical Excellence*; SMC – *Scottish Medicines Consortium*; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.

a – associado a FOLFOX ou FOLFIRI e pacientes com *KRAS* do tipo selvagem; b – em associação com capecitabina para os pacientes não elegíveis para terapia baseada em oxaplatina ou irinotecano; c – medicamento de referência e biossimilar.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relatório reporta a avaliação da adição de anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe) à QT para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático, em relação à QT isolada, terapia sistêmica padrão utilizada no SUS. O estudo incluiu o levantamento das evidências clínicas de eficácia e segurança das terapias e as avaliações econômicas de custo-efetividade e impacto orçamentário.

Todas as terapias apresentaram maior sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação a QT isolada. A sobrevida global (SG) também foi, estatisticamente, maior para a associação de QT com bevacizumabe.

Quanto à segurança, os eventos adversos (EA) graus 3 e 4 mais reportados foram diarreia, hipertensão, proteinúria, perfuração gastrointestinal, evento tromboembólico e sangramento para bevacizumabe associado a QT. Para a associação de QT a inibidores de *EGFR* (cetuximabe ou panitumumabe), os EA graus 3 e 4 mais relatados foram: toxicidade, diarreia, *rash* cutâneo e neutropenia.

Na avaliação econômica observou-se que todas as estratégias apresentaram ganhos incrementais em comparação ao tratamento padrão com FOLFIRI. A avaliação de custo-efetividade demonstrou que o tratamento com FOLFIRI + Panitumumabe e FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe são as alternativas com menores razões de custo-efetividade incremental (RCEI) em relação à quimioterapia com FOLFIRI isolada, com RCEI nos valores de R\$145.479 e R\$184.262, respectivamente.

O impacto orçamentário incremental em três anos variou de cerca de 230 milhões de reais para o tratamento com FOLFIRI + Panitumumabe a 630 milhões de reais para o tratamento com FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe.

A evidência clínica de eficácia e segurança mostra uma tendência de superioridade da associação de anticorpos monoclonais à QT isolada. Em termos de efetividade, as alternativas de tratamento com maior ganho em QALY (0,27) foram FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe e FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe. As alternativas com menor razão de custo-efetividade foram FOLFIRI + Panitumumabe e FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe.

Sendo assim, a opção terapêutica de FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe é uma das alternativas com maior ganho em efetividade e segunda com menor custo-efetividade. Além disso, inclui a associação de anticorpos monoclonais para todos os pacientes, com e sem mutação *KRAS*.

Cabe ressaltar que como pressuposto e simplificação do modelo, foi utilizada apenas uma opção de tratamento convencional (FOLFIRI), o que pode ser diferente da prática clínica. Nesse sentido, as avaliações econômicas e de impacto orçamentário se referem apenas a opção de quimioterapia com FOLFIRI e podem não representar as outras opções terapêuticas de quimioterapia.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 107ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, anticorpos monoclonais direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico – Anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e direcionados ao receptor do fator de crescimento endotelial vascular – Anti-VEGF (bevacizumabe) para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático (CCRm) irresssecável (estágio IV), em associação à quimioterapia (QT).

Os membros do Plenário consideraram que a evidência científica aponta benefícios marginais, com um ganho em termos de sobrevida global inexistente ou pouco significativo, não justificando o impacto orçamentário estimado para o tratamento com a associação dos anticorpos monoclonais.

A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.

14.REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2019 [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>
3. Carvalho AC de. Avaliação farmacoeconômica dos programas de quimioterapia antineoplásica para pacientes com câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Universidade Estadual de Campinas; 2016. Available from: http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/321668/1/Carvalho_AdrianaCamargode_D.pdf
4. Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*. 2019;68(10):gutjnl-2018-317592.
5. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* [Internet]. 2019 Oct 19;394(10207):1467–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619323190>
6. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Jul 15;6(1):29765. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep29765>
7. Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
8. Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello P, Sforza V, Ciardiello D, et al. Present and future of metastatic colorectal cancer treatment: A review of new candidate targets. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jul 14;23(26):4675. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i26/4675.htm>
9. Tonon LM, Secoli SR, Caponero R. Câncer colorretal: uma revisão da abordagem terapêutica com bevacizumabe. *Rev Bras Cancerol* 2007; [Internet]. 2007;53(2):173–82. Available from: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/1813/1097>
10. da Silva WC, de Araujo VE, Lima EM e A, dos Santos JBR, Silva MRR da, Almeida PHRF, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs* [Internet]. 2018 Dec 30;32(6):585–606. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40259-018-0322-1>
11. Ron DA, Vera R, Labandeira CM, Manrique MCA, Núñez MÁ, Cid NG, et al. Maintenance treatment in metastatic colorectal cancer: in search of the best strategy. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2020 Aug 2;22(8):1205–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-019-02267-9>
12. Egelund EF, Peloquin CA. Rifapentine for the treatment of latent tuberculosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2016 Oct 2;9(10):1253–61. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2016.1222270>

13. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 Jan 1;70:87–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095980491632490X>
14. Bos JL. Review ras Oncogenes in Human Cancer: A Review1. *Cancer Res*. 1989;49:4682–9.
15. Bekaii-Saab T, Bupathi M, Ahn D. Spotlight on bevacizumab in metastatic colorectal cancer: patient selection and perspectives. *Gastrointest Cancer Targets Ther* [Internet]. 2016 Jun;Volume 6:21–30. Available from: <https://www.dovepress.com/spotlight-on-bevacizumab-in-metastatic-colorectal-cancer-patient-selec-peer-reviewed-article-GICTT>
16. Agência de Vigilância Sanitária. ANVISA. Bulário eletrônico [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: https://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
18. Wu C-C, Wang J-H, Lin P-C, Liang C-A, Huang C-Y, Lien H-C, et al. Tumor sidedness and efficacy of first-line therapy in patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2020;145:102823. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842819301945>
19. Botrel TEA, Clark LG de O, Paladini L, Clark OAC. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Dec 24;16(1):677. Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2734-y>
20. Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, Graeven U, Holch JW, Schmiegel W, et al. Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019 Jan;106:37–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804918314370>
21. Chen D, Li L, Zhang X, Gao G, Shen L, Hu J, et al. FOLFOX plus anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (mAb) is an effective first-line treatment for patients with RAS-wild left-sided metastatic colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Mar;97(10):e0097. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201803090-00027>
22. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Dec 10;37(35):3401–11. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01340>
23. Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Sep 20;38(27):3175–84. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.01.1340>

24. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Jun 3;350(23):2335–42. Available from: www.nejm.org
25. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 May 20;23(15):3502–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.10.017>
26. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in chinese patients with metastatic colorectal cancer:A randomized phase iii artist trial. *Chin J Cancer*. 2011;30(10):682–9.
27. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J, et al. Treatment of Colorectal Cancer with and without Bevacizumab: A Phase III Study. *Oncology* [Internet]. 2010 Sep;78(5–6):376–81. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/320520>
28. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Apr 2;360(14):1408–17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0805019>
29. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília; 2014. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
31. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013 Apr;29(2):117–22.
32. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T, Murata K, et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27(8):1539–46. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw206>
33. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(5):1018–25. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu088>
34. Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Järvinen H, Hänninen J, Taari K, et al. Health-related quality of life in colorectal cancer. *Color Dis*. 2013 May;15(5):e215–22.
35. Ankit Rohatgi. WebPlotDigitizer version 4.4 [Internet]. Pacifica, California, USA. [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>

36. Marc Peeters, Timothy Jay Price, Andre's Cervantes, Alberto F. Sobrero, Michel Ducreux, Yevhen Hotko, Thierry Andre', Emily Chan, Florian Lordick, Cornelis J.A. Punt, Andrew H. Strickland, Gregory Wilson, Tudor-Eliade Ciuleanu, Laslo Roman, Eric Van Cutse and JG. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4706–13.
37. Volker Heinemann, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, J SS. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065–75.
38. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, Saleh M, Piperdi B, Cline-Burkhardt M, et al. SPIRITT: A randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Jun 1;14(2):72–80.
39. Economia M da, Estatística IB de G e. Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2020. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101704.pdf>
40. IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Produto Interno Bruto. [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>
41. Pinto-Prades JL, Sánchez-Martínez FI, Corbacho B, Baker R. Valuing QALYs at the end of life. *Soc Sci Med*. 2014;113:5–14.
42. Bovenberg J, Penton H, Buyukkaramikli N. 10 Years of End-of-Life Criteria in the United Kingdom. *VALUE Heal* [Internet]. 2021;24(5):691–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.05.008>
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. [Internet]. Brasília, DF; 2014. Available from: www.saude.gov.br
44. IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estimativas de população. Tabelas de estimativas populacionais para os municípios e para as Unidades da Federação brasileiros. [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=o-que-e>
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Registro de Medicamentos. [Internet]. [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>
46. European Medicines Agency. Opdivo (nivolumab) [Internet]. [cited 2021 Sep 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_en.pdf
47. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. The Drug and Health Product Register [Internet]. [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://hpr-rps.hres.ca/index.php?lang=en>

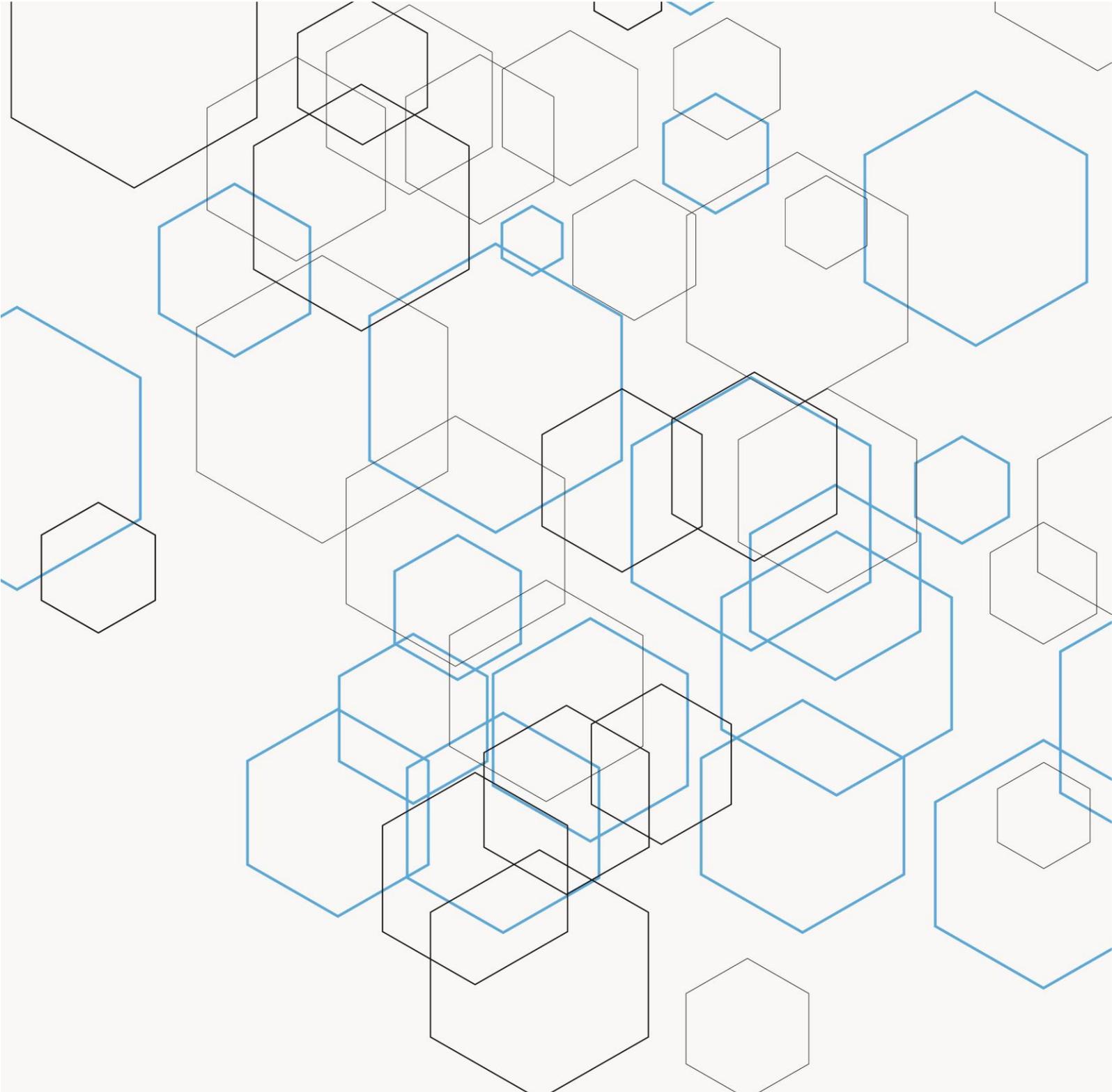
48. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration. [Internet]. [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://www.fda.gov/>
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. MHT: MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DO CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO [Internet]. 2022. Available from: http://conitec.gov.br/images/Radar/2022/InformeMHT_CancerColorretalMetastatico_final_022022.pdf
50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. RDC N° 214, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2018. Vol. 36, RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC N° 214. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. . 2018. p. 56–65.
51. National Cancer Institute (NCI). Serplulimab [Internet]. [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/serplulimab>
52. Food and Drug Administration. OPDIVO (nivolumab) [Internet]. [cited 2021 Sep 28]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s034lbl.pdf
53. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance [TA439]. [Internet]. [cited 2021 Aug 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta439>
54. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance [TA212]. [Internet]. [cited 2021 Aug 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA212>
55. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer (SIGN publication no. 126). [Internet]. Edinburgh, Scotland; 2011 [cited 2021 Aug 4]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/media/1064/sign126.pdf>
56. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Reviews - Cetuximab. [Internet]. [cited 2021 Aug 25]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-erbitux-mcrc-fn-cgr.pdf>
57. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Reviews - Bevacizumab. [Internet]. [cited 2021 Aug 25]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_avastin_capecitabine_mcrc_fn_cgr.pdf
58. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Cetuximabe – final recommendation. [Internet]. [cited 2021 Aug 25]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-erbitux-mcrc-fn-rec.pdf>
59. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Reviews – Panitumumab [Internet]. [cited 2021 Aug 25]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_panitumumab_vectibix_mcrc_fn_rec.pdf
60. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 25]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf>

15. APÊNDICE

Avaliação do risco de viés das RS selecionadas com a ferramenta AMSTAR-2.

Dimensões / perguntas	Estudos				
	Botrel 2016	Baraniskin 2019	Chan 2017	Chen 2018	Wu 2020
Classificação da qualidade	Baixa	Baixa	Alta	Criticamente Baixa	Baixa
1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	Não	Não	Sim	Não	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	Parcialmente sim	Parcialmente sim	Sim	Não	Parcialmente sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em dupla?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em dupla?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Sim	Parcialmente sim	Sim	Não	Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Parcialmente sim	Parcialmente sim	Sim	Parcialmente Sim	Parcialmente Sim
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Parcialmente sim	Sim	Não	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim	Sim	Não	Não
11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	Sim	Não	Sim	Sim	Sim

12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
13. Os autores da revisão foram responsáveis pelo RoB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Não	Sim	Sim	Sim	Não
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não	Não	Sim	Não	Não
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Não	Sim	Não	Sim
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL