MINISTÉRIO DA SAÚDE

Parecer Técnico-Científico

PTC 13/2012

Eficácia e segurança do bevacizumab no tratamento do câncer colorretal metastático

Brasília – DF

Dezembro/2012

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Ciência e Tecnologia

PTC 13/2012

Parecer Técnico-Científico:

Eficácia e segurança do bevacizumab no tratamento do câncer colorretal metastático

Brasília – DF

Dezembro/2012

2012. Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Este estudo foi financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/MS) e não expressa decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Departamento de Ciência e Tecnologia
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8° andar, sala 852
CEP: 70058-900, Brasília – DF
Tel.: (61) 3315-3633
E-mail: ats.decit@saude.gov.br
rebrats@saude.gov.br
Home Page: http://www.saude.gov.br/rebrats

Elaboração:
Rodrigo Antonini Ribeiro (IATS)
Guilherme Geib (IATS)
Carisi Anne Polanczyk (IATS)

Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse:
Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído em estudos clínicos e que possa representar potencial conflito de interesse.

Índice

1. Resumo executivo 5
2. Contexto 7
3. Pergunta 7
4. Introdução 8
5. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais 8
6. Descrição da tecnologia avaliada e das alternativas 9
   6.1. Alternativas terapêuticas 9
   6.2. Bevacizumab 10
7. Bases de dados e estratégia de busca 11
8. Critérios de seleção e exclusão de artigos 12
9. Avaliação da qualidade da evidência 12
10. Resultados dos estudos selecionados 13
   10.1. Revisões sistemáticas 13
   10.2. Ensaios clínicos 17
   10.3. Recomendações de Agências Internacionais de ATS 19
11. Interpretação dos resultados ..... **Erro! Indicador não definido.**
12. Recomendações 22
13. Referências bibliográficas 23

1. Resumo executivo

Tecnologia: Bevacizumab

Indicação: Tratamento de câncer colorretal metastático.

Caracterização da tecnologia: O bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe o fator de crescimento vascular endotelial tipo A (VEGF-A), o qual é expresso em cerca de 50% dos casos de câncer colorretal. Através da inibição do VEGF, o bevacizumab poderia levar ao bloqueio da angiogênese tumoral, fator importante no desenvolvimento neoplásico. O bevacizumab foi inicialmente aprovado pelo FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) em 2004 para o tratamento do câncer colorretal metastático, em combinação com quimioterapia. O medicamento foi registrado na ANVISA em 2005, para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático. As doses recomendadas são de 5 mg/Kg, por via intravenosa a cada 14 dias ou 7,5 mg/Kg a cada 21 dias.

Pergunta: O bevacizumab, adicionado a esquema convencional de quimioterapia, é eficaz e seguro no tratamento do câncer colorretal metastático, em pacientes em 1ª ou 2ª linha de tratamento?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e MEDLINE via Pubmed, objetivando-se encontrar revisões sistemáticas (RS) ou avaliações de tecnologias em saúde (ATS) elaboradas a partir de RS ou de ensaios clínicos randomizados (ECR). Foram selecionados somente os estudos publicados em inglês, português ou espanhol, que incluíssem pacientes em tratamento de 1ª ou 2ª linha para câncer colorretal metastático.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foi encontrada uma revisão sistemática que reuniu seis estudos de 1ª linha de tratamento e um ensaio clínico de 2ª linha de tratamento. No tratamento de pacientes em 1ª linha, a razão de chances para sobrevida livre de progressão foi de 0,72 (IC 95%: 0,66 – 0,78) favorecendo o bevacizumab, e para sobrevida global, a razão de chances (RC) de 0,84 (IC 95% 0,77 – 0,91). Nos pacientes em 2ª linha de tratamento, a sobrevida livre de progressão foi superior no grupo bevacizumab (7,3 vs 4,7 meses, RC 0,61, $p < 0,01$). A sobrevida global média também foi maior no grupo bevacizumab (12,9 meses) do que na quimioterapia convencional apenas (10,8 meses), com uma RC de 0,75 ($p < 0,01$). Por outro lado, em ambas as situações, os efeitos adversos foram significativamente maiores no grupo bevacizumab, com chances de 7,8 para desenvolvimento de hipertensão arterial, 5,57 para surgimento de proteinúria, 1,78 para sangramentos e 1,30 para eventos trombóticos. Em outra metanálise, incluindo também pacientes

com outras neoplasias além da colorretal tratadas com bevacizumab, o bevacizumab teve taxa de eventos adversos fatais de 2,5%, correspondendo a um incremento de quase 50% em relação ao grupo utilizando somente quimioterapia.

Recomendações: A associação de bevacizumab com quimioterapia convencional para manejo de 1ª. linha de câncer colorretal mostrou aumento significativo da sobrevida livre de progressão e sobrevida global, embora o ganho absoluto em média foi de 3-5 meses com aumento na incidência de eventos adversos. O benefício parece ser maior com combinações de esquemas quimioterápicos baseados em irinotecano. As evidências são menos consistentes para aqueles que falharam a um esquema de tratamento prévio.

2. Contexto

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado a pedido do Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (DECIT/SCTIE/MS), em demanda da CONITEC, ao Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS). Em carta acordo BR/LOA/1100112.001, entre OPAS e IATS, para avaliação de tecnologias em doenças não-transmissíveis.

A elaboração deste PTC é fundamental para avaliar se as evidências científicas disponíveis atualmente confirmam tal alegação com o objetivo de embasar a tomada de decisão da CONITEC e dos demais gestores em saúde, visando ao bem comum e à eficiência do SUS. O mesmo não expressa a decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação.

A este PTC atribuiu-se a pesquisa por evidências de eficácia e segurança de bevacizumab no tratamento câncer colorretal metastático.

3. Pergunta

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso de bevacizumab no tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se apresentada no Quadro 1.

Pergunta: O bevacizumab, adicionado ao esquema convencional de quimioterapia, é eficaz e seguro no tratamento do câncer colorretal metastático, em pacientes em 1ª ou 2ª linha de tratamento?

Quadro 1: Pergunta estruturada para elaboração do PTC

População	Pacientes com câncer colorretal metastático
Intervenção (tecnologia)	Bevacizumab, adicionado a esquemas convencionais de quimioterapia em 1ª ou 2ª linha de tratamento
Comparação	Esquemas convencionais de quimioterapia em 1ª ou 2ª linha de tratamento
Desfechos	Eficácia (sobrevida global e livre de progressão) e segurança (incidência de efeitos adversos graves)

4. Introdução

O câncer colorretal é um dos mais frequentes tipos de câncer na população mundial. Em termos globais, ocupa a terceira posição em termos de incidência de câncer em homens e o segundo lugar nas mulheres, com mais de 1,2 milhões de novos casos por ano, levando a mais de 600 mil óbitos[1]. As taxas de incidência sofrem importante variação conforme a região geográfica, refletindo a heterogeneidade em termos de fatores ambientais, dietéticos e a sua relação com a suscetibilidade genética[1].

O câncer colorretal pode ser do tipo esporádico, responsável pela grande maioria dos casos, ou hereditário, quando parte de uma síndrome genética de risco bastante aumentado a este tipo de câncer, que representa cerca de 5-10% das ocorrências[2]. As síndromes genéticas de câncer colorretal hereditário mais importantes são a polipose adenomatosa familiar e a síndrome de Lynch[2].

A idade é um importante fator de risco para o câncer colorretal, sendo infrequentes os casos esporádicos abaixo dos 40 anos[3]. A incidência começa a aumentar progressivamente a partir da quinta década de vida, com 90% dos casos ocorrendo após os 50 anos de idade[4]. Nos Estados Unidos, a incidência é 25% maior em homens em relação às mulheres e 20% superior em afro americanos em relação aos caucasianos[4].

São fatores de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal esporádico: história familiar[5], a presença de doença inflamatória intestinal[6], radioterapia abdominal prévia (principalmente durante a infância)[7], imunossupressão devido a transplante de órgãos sólidos[8], diabete mélito[9], consumo de álcool[10], obesidade[11-13], tabagismo[14], entre outros.

5. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

Para o Brasil, no ano de 2012, são estimados 14.180 novos casos em homens e 15.960 em mulheres, correspondendo a um risco de 15 casos a cada 100.000 homens e 16 a cada 100.000 mulheres[15]. A taxa de mortalidade por câncer de cólon no Brasil vem aumentando. Passou de 4,68 óbitos por 100.000 homens e 4,39 óbitos por 100.000 mulheres em 2000 para 6,0 óbitos por 100.000 homens e 5,13 óbitos por 100.000 mulheres em 2010[16].

A doença costuma ser assintomática nas suas fases iniciais, vindo a manifestar-se clinicamente através de sintomas decorrentes do crescimento da lesão no lúmen intestinal ou

estruturas adjacentes, como hematoquezia, dor abdominal, alterações do hábito intestinal, anemia por deficiência de ferro e emagrecimento[17]. O câncer colorretal pode disseminar-se sistemicamente através das vias linfática, hematogênica e transperitoneal. Os linfonodos regionais costumam ser os primeiros sítios de acometimento metastático, configurando doença localmente avançada. As metástases à distância costumam envolver o fígado, pulmões e peritônio, ocasionalmente havendo acometimento ósseo ou encefálico. Dados norte-americanos demonstram que 20% dos casos são diagnosticados com doença metastática[18].

O câncer colorretal é uma doença potencialmente letal, sendo o prognóstico intimamente relacionado com o estágio clínico da doença. A sobrevida em cinco anos é em torno de 90-95% nos pacientes com doença no estágio I e de apenas 6-9% nos pacientes com doença no estágio IV[19].

6. Descrição da tecnologia avaliada e das alternativas

6.1. Alternativas terapêuticas

A maioria dos pacientes com câncer colorretal metastático possui doença incurável, cujo objetivo do tratamento será paliativo. No subgrupo de pacientes com doença metastática de pequeno volume, restrita a um órgão ou estrutura, a ressecção cirúrgica poderá ainda ser curativa, combinada ou não a tratamento sistêmico.

O tratamento paliativo do câncer colorretal envolve o tratamento clínico de suporte, buscando aliviar os sintomas relacionados à doença, e o uso de quimioterapia, com vistas a aumentar a sobrevida e preservar a qualidade de vida do paciente. A sobrevida mediana de pacientes com câncer colorretal avançado, irressecável, submetidos a suporte clínico isolado é de apenas 5-6 meses[20,21]. Por outro, naqueles pacientes tratados com quimioterapia, a sobrevida mediana aproxima-se dos 24 meses[22,23].

Os agentes quimioterápicos ativos no tratamento do câncer colorretal são as fluoropirimidinas (5-fluorouracil e capecitabina), oxaliplatina e irinotecano.

As fluoropirimidinas são a base do tratamento do câncer colorretal, sendo utilizadas nesse contexto há cerca de 40 anos. O 5-fluorouracil (5-FU) é usualmente combinado com o ácido folínico (leucovorin) a fim de potencializar seu efeito[24]. Quando comparada com o suporte clínico, a quimioterapia com 5-FU/leucovorin oferece um importante benefício em

termos de ganho de sobrevida e de controle da doença[20]. Existem diferentes regimes de administração do 5-FU/leucovorin, seja com uso em bolus[25,26] ou com esquemas infusionais[27], tendo estes a vantagem de menor toxicidade e pequeno ganho adicional em termos de controle da doença[27]. A capecitabina é uma fluoropirimidina oral, com eficácia semelhante ao 5-FU/leucovorin, diferindo no perfil de efeitos adversos[28,29].

A oxaliplatina apresenta sinergia com o 5-FU levando a um melhor controle de doença do que o uso isolado de fluoropirimidina[30]. A combinação de uma fluoropirimidina com oxaliplatina (FOLFOX – com 5-FU/leucovorin ou XELPOX – com capecitabina) é considerada uma das opções de tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. O uso isolado de oxaliplatina não é recomendado.

O irinotecano é outro agente quimioterápico com eficácia demonstrada no tratamento do câncer colorretal, seja em monoterapia ou combinado a 5-FU/leucovorin. Pode ser utilizado tanto em primeira linha de tratamento associado a 5-FU/leucovorin (FOLFIRI)[31] ou em segunda linha de tratamento em monoterapia[32] ou combinado com 5-FU/leucovorin[33].

Não parece haver uma sequencia ideal de tratamento, podendo ser utilizado um regime baseado em oxaliplatina ou irinotecano em primeira linha, ou mesmo uma fluoropirimidina isolada. O mais importante parece ser expor o paciente aos diferentes agentes ativos contra o câncer colorretal, independentemente da ordem utilizada[34,35]. Esses agentes estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).

Outros medicamentos ativos no tratamento do câncer colorretal avançado, mas indisponíveis no SUS são os anticorpos monoclonais anti-EGFR (cetuximab e panitumumab). Seu uso, porém, é restrito a pacientes sem mutações em K-Ras, uma vez que a presença das mesmas determina resistência e ineficácia ao tratamento[36,37]. O cetuximab é o agente mais estudado, com benefício em termos de sobrevida quando combinado à quimioterapia (especialmente em combinações envolvendo irinotecano), seja em primeira ou segunda linha[36,38].

6.2. Bevacizumab

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe o fator de crescimento vascular endotelial tipo A (VEGF-A). O VEGF-A é um fator de crescimento relacionado com a neoformação vascular (angiogênese) em diversas condições, dentre elas o

câncer. A angiogênese é um dos passos essenciais no desenvolvimento do câncer, motivo pelo qual passou a ser estudada como alvo terapêutico em diferentes tipos de câncer. Cerca de 50% dos casos de câncer colorretal expressam VEGF. A densidade de vasos sanguíneos no tumor correlaciona-se com recidiva de doença, probabilidade de metástases e sobrevida[39]. Através da inibição do VEGF, o bevacizumab poderia levar ao bloqueio da angiogênese tumoral.

O bevacizumab foi inicialmente aprovado pelo FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) em 2004 para o tratamento do câncer colorretal metastático, em combinação com quimioterapia. O medicamento foi registrado na ANVISA em 2005, para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático.

O produto encontra-se disponível na forma injetável, nas apresentações de frasco-ampola de 100 mg (4ml) e 400 mg (16ml). As doses recomendadas são de 5 mg/Kg, por via intravenosa a cada 14 dias ou 7,5 mg/Kg a cada 21 dias. A primeira infusão deve ser realizada em 90 minutos, com as subsequentes podendo ser administradas em 30 minutos na ausência de reações infusionais. O preço da medicação no mercado (frasco de 400mg) varia entre R$5.500 a R$7.500 (novembro de 2012).

Além das reações de hipersensibilidade relacionadas à infusão, o fabricante alerta para a possibilidade de ocorrência de hipertensão arterial, proteinúria, hemorragias, perfuração intestinal, eventos tromboembólicos arteriais e venosos, alterações na cicatrização, neutropenia, entre outros[40].

7. Bases de dados e estratégia de busca

Foram buscadas revisões sistemáticas e avaliações de tecnologias em saúde de agências internacionais de ATS. As buscas foram realizadas no início de outubro de 2012, nas bases MEDLINE – acessada através do portal PubMed –, biblioteca Cochrane e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). As estratégias de busca, assim como o número de artigos retornados nas mesmas, são mostradas no quadro abaixo.

Quadro 2: Estratégias de busca empregadas e número de artigos retornados

Base (tipo de estudo buscado)	Estratégia de busca	Número retornado
MEDLINE (AE)	((cost effectiveness) OR (cost utility) OR (health technology assessment) OR (economic analysis)) AND bevacizumab AND ((rectal cancer) OR (bowel cancer) OR (colon cancer) OR (cancer of the large intestine) OR (colorectal cancer))	35

MEDLINE (RS)	systematic[sb] AND bevacizumab AND ((rectal cancer) OR (bowel cancer) OR (colon cancer) OR (cancer of the large intestine) OR (colorectal cancer))	74
CRD (AE e RS)	bevacizumab AND ((rectal cancer) OR (bowel cancer) OR (colon cancer) OR (cancer of the large intestine) OR (colorectal cancer))	45
Cochrane (AE e RS)	bevacizumab AND ((rectal cancer) OR (bowel cancer) OR (colon cancer) OR (cancer of the large intestine) OR (colorectal cancer))	14

AE = avaliações econômicas, RS = revisões sistemáticas

8. Critérios de seleção e exclusão de artigos

Foram selecionados para avaliação revisões sistemáticas que tivessem incluído ensaios clínicos randomizados comparando esquemas de tratamento em 1ª ou 2ª linha de câncer colorretal, onde um dos grupos recebesse o bevacizumab em adição à quimioterapia convencional. Os estudos deveriam obrigatoriamente ter sido desenhados para avaliar o efeito isolado do bevacizumab, isto é, a única diferença entre os grupos em avaliação era a presença deste fármaco em um dos grupos. Além disto, os estudos deveriam ter avaliado no mínimo o desfecho de sobrevida livre de doença para avaliação da efetividade e efeitos adversos grau 3 e 4 para avaliação de segurança. Finalmente, foram buscadas apenas revisões sistemáticas publicadas em inglês, português ou espanhol. Também foram selecionadas avaliações de tecnologia em saúde que apresentassem dados econômicos e que tivessem sido conduzidas por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde.

9. Avaliação da qualidade da evidência

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizaram-se os modelos para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas e ensaios clínicos propostos por Guyatt e colaboradores e adaptados pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde[41,42]. O Quadro 3, na próxima seção, mostra o resultado da avaliação da qualidade da evidência.

10. Resultados dos estudos selecionados

Foram encontradas cinco revisões sistemáticas avaliando especificamente o uso de bevacizumab em câncer colorretal[43-47]. A revisão mais recente era de boa qualidade e incluiu todos os estudos encontrados nas demais[46], exceto por um ensaios clínico de tratamento em 2ª linha[48], que não estava no escopo da revisão, a qual se propunha avaliar apenas pacientes em 1ª linha de tratamento. Como julgamos mais adequado separar estudos de 1ª e 2ª linha, optamos por descrever separadamente a revisão sistemática que incluiu todos os estudos de 1ª linha publicados até o momento e o estudo de 2ª linha. Também foram encontradas oito revisões sistemáticas de avaliação de efeitos adversos do bevacizumab em geral (ou seja, não somente em câncer colorretal), as quais são descritas sucintamente [49-56]. Finalmente, também foram encontrados um documento da agência argentina de ATS (IECS) e três da agência britânica (NICE), que também são apresentados.

10.1. Revisões sistemáticas

10.1.1 Bevacizumab em 1ª. linha de tratamento

A revisão mais recente sobre o assunto foi conduzida por Macedo e colaboradores, tendo sido publicada em 2012, com inclusão de trabalhos publicados até março de 2011[46]. As bases de dados utilizadas foram MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL e LILACS, além de 3 endereços eletrônicos com resumos de trabalhos apresentados nos principais congressos de oncologia. O objetivo da revisão era incluir apenas pacientes sem uso prévio de quimioterapia, isto é, em 1ª linha de tratamento. A avaliação de qualidade deste trabalho é mostrada na Tabela 1.

Foram encontrados sete ensaios clínicos randomizados, sendo que um destes não foi incluído por ter sido publicado em chinês[57]. Dos demais, quatro eram de fase III e os demais, de fase II. O total de pacientes incluídos pelos seis estudos foi de 3.060. Os esquemas quimioterápicos de base variaram entre os ECRs: o maior trabalho (N = 1.400) era com regime contendo oxaliplatina, outros dois estudos (N total = 1.035) utilizaram esquemas baseados em irinotecano, e os demais, esquemas apenas com 5-fluorouracil (onde a população predominante era de idosos). Os esquemas de bevacizumab tinham doses variando entre 5 e 10 mg/kg e intervalos entre doses de 14 a 21 dias; todos os trabalhos mantinham o tratamento até a doença progredir, exceto um dos estudos de fase II que interrompia o tratamento em um

tempo fixo de 48 semanas. Destes seis estudos, quatro utilizaram análise por intenção de tratamento e cegamento.

Tabela 1: Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática de Macedo e col.

Parâmetros	Macedo e col[46]
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Não
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	Sim
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim

O *hazard ratio* para sobrevida livre de progressão foi de 0,72 (IC 95%: 0,66 – 0,78) favorecendo o bevacizumab. A o bevacizumab. A heterogeneidade desta análise foi alta (I^2 = 69%), causada possivelmente pela diferença entre pela diferença entre os esquemas de quimioterapia de base. Abaixo, são mostrados os forest plots estratificados plots estratificados por tipo de quimioterapia de base (Figura 1) e tipo de administração da fluoropirimidina (

Figura 2). Todos os esquemas quimioterápicos de base proveram benefício, apesar de menos marcado com oxaliplatina. O pequeno número de estudos remanescentes em cada subgrupo, entretanto, não autoriza conclusões definitivas se esta diferença é real ou espúria. Na análise por tipo de administração da fluoropirimidina, somente o 5-FU em infusão contínua não mostrou benefício estatisticamente significativo; porém, somente um estudo utilizou esta administração, diminuindo consideravelmente o poder da análise.

Para o desfecho de sobrevida global, também foi visto benefício do bevacizumab, com *hazard ratio* de 0,84 (IC *hazard ratio* de 0,84 (IC 95% 0,77 – 0,91). Novamente, significativa heterogeneidade foi detectada (I^2 = 60%). Os detectada (I^2 = 60%). Os autores realizaram análises de subgrupo estratificando os resultados por tipo de por tipo de quimioterapia de base (

Figura 3) e por tipo de administração de fluoropirimidina (

Figura 4). O benefício foi mantido somente no subgrupo do irinotecano na análise do tipo de quimioterapia; na avaliação por tipo de administração, o maior benefício foi com 5-FU em bolus, com a capecitabina mostrando resultados limítrofes e o 5-FU em infusão contínua sem benefícios. Novamente, o pequeno número de estudos sugere que estas análises sejam vistas com cautela.

Figura 1: Sobrevida livre de progressão na comparação de bevacizumab + quimioterapia usual vs somente quimioterapia, de acordo com tipo de quimioterapia de base.

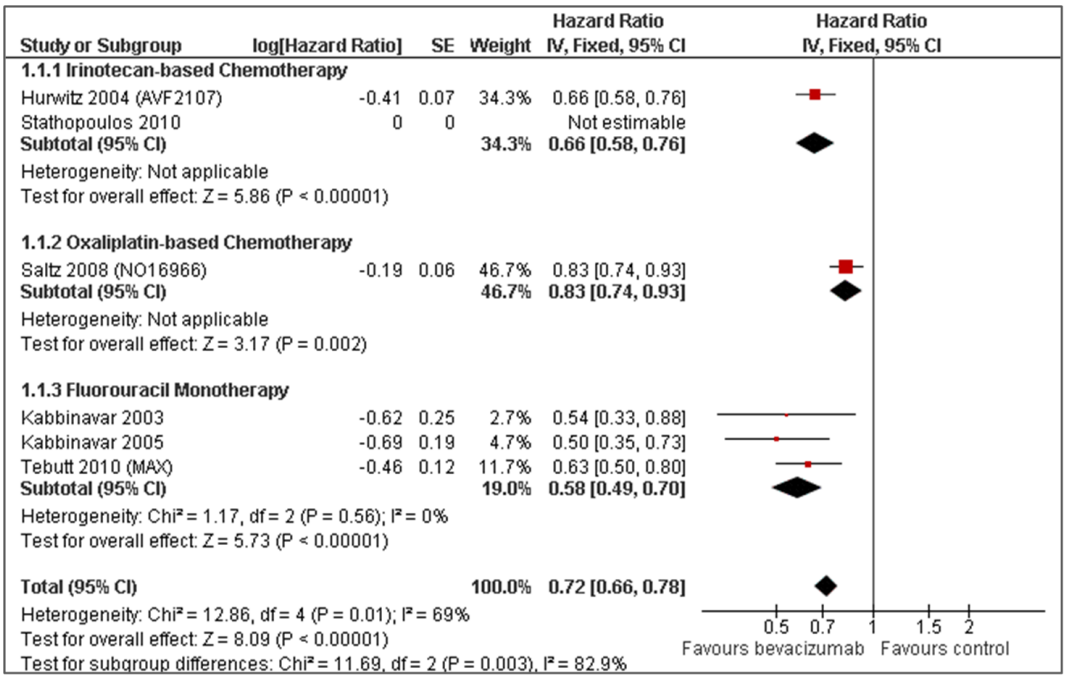


Figura 2: Sobrevida livre de progressão na comparação de bevacizumab + quimioterapia vs somente quimioterapia, de acordo com tipo de administração da fluoropirimidina.

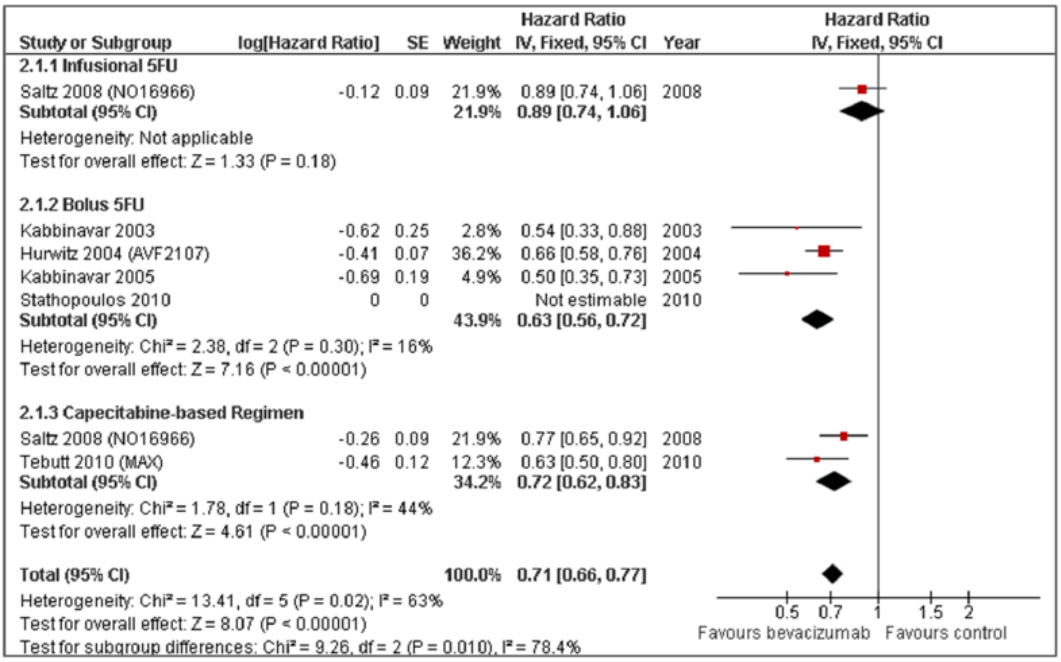


Figura 3: Sobrevida global na comparação de bevacizumab + quimioterapia vs somente quimioterapia, de acordo com tipo de quimioterapia de base.

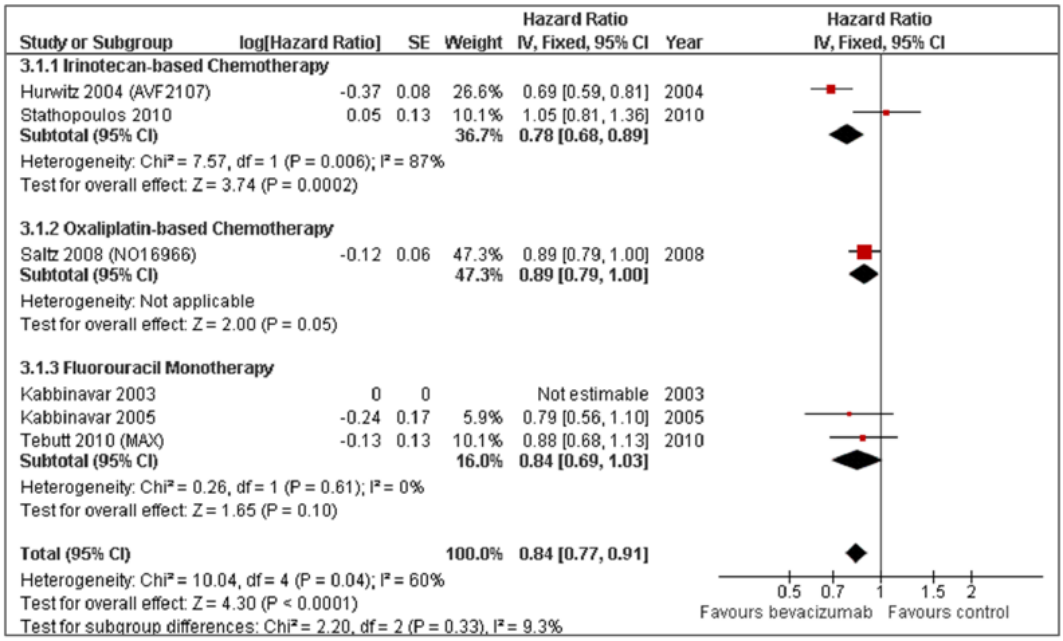
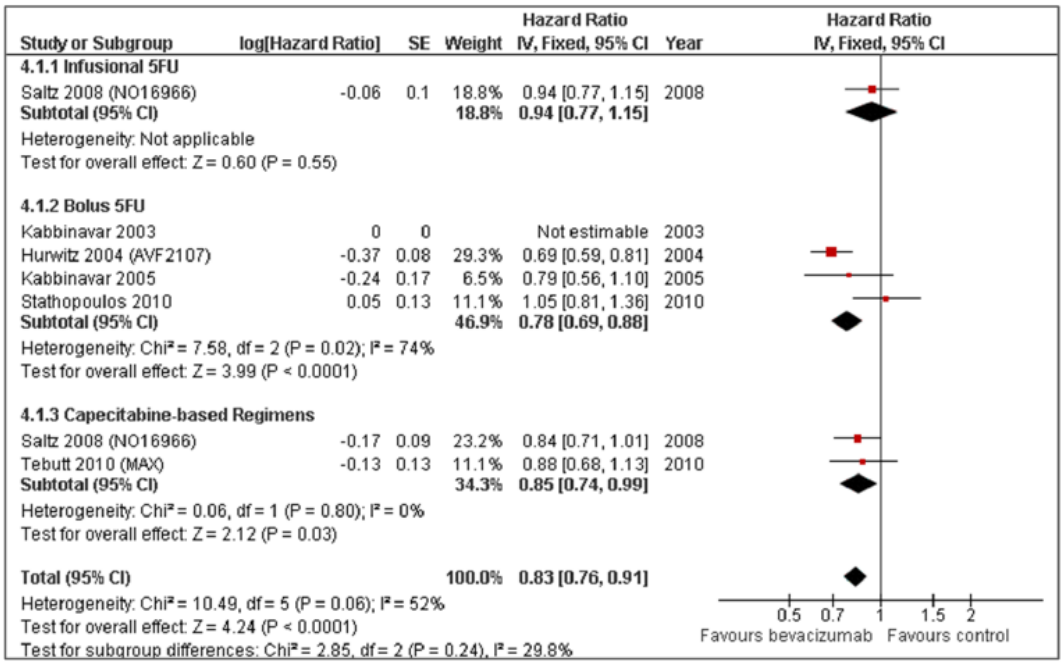


Figura 4: Sobrevida global na comparação de bevacizumab + quimioterapia vs somente quimioterapia, de acordo com tipo de administração da fluoropirimidina.



No último desfecho de efetividade avaliado, não foi visto diferença na taxa de resposta global, com *odds ratio* (OR) de 1,12 (IC 95%: 0,94 – 1,33). Nos desfechos de toxicidade, houve heterogeneidade menor que nas análises de efetividade (todos os valores de I^2 abaixo de 20%). Foi visto aumento de hipertensão arterial (OR = 7,8), proteinúria (OR = 5,57), sangramentos (OR = 1,78) e eventos trombóticos (OR = 1,30) nos pacientes recebendo bevacizumab. Outros efeitos adversos não mostraram associação estatisticamente significativa ao uso do bevacizumab.

Os efeitos adversos do bevacizumab foram avaliados também em pacientes em geral (não somente com câncer colorretal), em um conjunto de oito revisões sistemáticas conduzidas por Wu e col[49-56]. O primeiro trabalho da série incluiu 7 estudos e um total de 1.850 pacientes, e o último, 16 ECRs com mais de 12.000 pacientes. Foi visto nestes trabalhos, na comparação de bevacizumab versus somente quimioterapia, aumento de:

- eventos adversos fatais, com risco relativo (RR) de 1,46 (IC 95% 1,09 – 1,94), correspondendo a uma taxa de eventos no bevacizumab de 2,5%[53];
- proteinúria, com RR de 4,79 (IC 95%: 2,71 – 8,46) , sendo a taxa de eventos no grupo bevacizumab de 2,2% [55];
- hipertensão arterial, com RR de 5,28 (IC 95%: 4,15 – 6,71), sendo taxa de eventos de 23,6% (sendo um terço destes graus 3-4) no bevacizumab;

- eventos tromboembólicos arteriais, RR de 1,44 (IC 95%: 1,08 – 1,91) com taxa de eventos de 3,3% no grupo bevacizumab;
- eventos hemorrágicos, RR de 2,48 (IC 95% 1,93 – 3,18), com taxa de eventos de 30% no bevacizumab[50];
- perfuração gastrointestinal, RR de 2,14 (IC 95% 1,19 – 3,85), com taxa de eventos de 0,9% no bevacizumab[49].

10.2. Ensaios clínicos – 2ª. linha de tratamento

O estudo de Giantonio e col. comparou três esquemas em 2ª linha de tratamento: apenas FOLFOX (Oxaliplatina, 5-FU e leucovorin, N = 291), FOLFOX + bevacizumab (N = 289), ou somente bevacizumab (N = 243)[48]. A dose utilizada de bevacizumab foi de 10 mg/kg. Todos os tratamentos do estudo eram administrados a cada 14 dias. A Tabela 2 mostra a avaliação da qualidade metodológica deste estudo.

Tabela 2: Avaliação da qualidade metodológica

Parâmetros	**Giantonio e col.**
O estudo é randomizado?	Sim
A alocação foi sigilosa?	Não claro
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados?	Não*
Os grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos?	Sim
O estudo foi cego?	Não
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	Não claro
As perdas foram significativas?	Não
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	Sim
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	Sim
Os desfechos apresentados pelo estudo são clinicamente relevantes?	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim

** 9 pacientes que receberam tratamento foram posteriormente considerados inelegíveis para o estudo, sendo então excluídos.*

A duração média do tratamento foi de 10 ciclos para o regime combinado, 7 ciclos para somente FOLFOX e 4 ciclos para somente bevacizumab. A sobrevida global média foi maior no grupo combinado (12,9 meses) do que no FOLFOX apenas (10,8 meses), com um *hazard ratio* de 0,75 (p <0,01). O grupo de bevacizumab somente teve sobrevida média de 10,2 meses. A sobrevida livre de progressão também foi superior na terapia combinada (7,3 vs 4,7 meses, *hazard ratio* 0,61, p <0,01) quando comparada ao grupo FOLFOX. O grupo bevacizumab teve sobrevida livre de progressão de 2,7 meses. A terapia combinada ocasionou maior incidência de efeitos adversos grau 3-4 do que o FOLFOX apenas (75% vs 61%). Dentre os eventos que tiveram maior incidência no grupo combinado, os principais foram hipertensão, sangramentos e neuropatia (p < 0,05 para todos).

10.3. Recomendações de Agências Internacionais de ATS

O Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) da Argentina avaliou em 2008 o uso do bevacizumab no tratamento do câncer colorretal avançado. A avaliação incluiu uma metanálise e uma revisão sistemática descrevendo dois ensaios clínicos. A agência concluiu que a adição de bevacizumab à quimioterapia baseada em irinotecano ou oxaliplatina resultava em ganho de sobrevida seja em primeira ou segunda linha de tratamento. Contudo, o seu elevado custo em relação ao benefício obtido levou a agência a não recomendar o seu uso[58].

O National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) do Reino Unido avaliou em 2007 e 2010 o uso do bevacizumab em primeira linha e, em 2012, o seu uso em segunda linha de tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático[59-61].

O uso do bevacizumab combinado à quimioterapia de primeira linha do tratamento do câncer colorretal avançado foi avaliado pelo NICE inicialmente em 2007. A agência evidenciou um aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão com o uso do bevacizumab, bem como um maior número de efeitos adversos grau 3 e 4. A avaliação de custo-efetividade demonstrou uma relação de custo-efetividade incremental de £ 88.364 do bevacizumab combinado ao 5-FU/irinotecano (IFL) em relação ao IFL isoladamente, e de £ 56.628 do bevacizumab combinado com 5-FU/leucovorin, em relação ao uso isolado deste. Desta forma, o NICE postulou que o uso de bevacizumab em combinação com as alternativas de quimioterapia vigentes à época não era recomendado no tratamento do câncer colorretal metastático[61].

Tendo em vista que os esquemas de tratamento baseados em oxaliplatina (FOLFOX e XELOX) ganharam espaço em relação aqueles baseados em irinotecano, tornando-se a opção de tratamento mais utilizada na primeira linha de tratamento do câncer colorretal metastático, o NICE realizou em 2010 avaliação do uso do bevacizumab em combinação com esquemas baseados em platina nesse cenário. Avaliando dados submetidos pelo fabricante, a agência evidenciou ganhos de sobrevida livre de progressão (9,4 meses vs 7,7 meses) e de sobrevida global (21,2 meses vs 18,9 meses) com bevacizumab associado a FOLFOX ou XELOX em comparação com ao tratamento com estes esquemas sem bevacizumab. A avaliação de custo-efetividade apontou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de £ 105.000/QALY com bevacizumab + XELOX em relação ao XELOX e £ 108.000/QALY com bevacizumab + FOLFOX6 em relação ao FOLFOX6. Tais resultados levaram o NICE a não recomendar o uso de bevacizumab combinado a regimes baseados em oxaliplatina na primeira linha de tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático[59].

O uso de bevacizumab associado a esquema de quimioterapia não baseado em oxaliplatina no tratamento de segunda linha de pacientes com câncer colorretal metastático foi objeto de nova avaliação pelo NICE em 2012. Os estudos submetidos pelo fabricante foram considerados fora do escopo da avaliação pela agência por se tratar de estudos com uso de bevacizumab em primeira linha, uso combinado a regimes baseados em oxaliplatina ou por se tratarem de estudos não controlados. Desta forma, o NICE manteve a posição anterior de não recomendar o uso de bevacizumab no tratamento de pacientes com câncer colorretal avançado que falharam a uma primeira linha de tratamento[60].

Ano, país e agência	**Foco, metodologia básica, principais achados e conclusões, e recomendações**
2008, Argentina, IECS	**Objetivo:** Avaliar o uso do bevacizumab combinado à quimioterapia no tratamento de pacientes com câncer colorretal avançado. **Metodologia:** Realizada busca de evidências nas principais bases de dados (MEDLINE, Cochrane, DARE, NHS EED), em mecanismos gerais de busca na Internet e em Agências de Avaliação de Tecnologia. **Resultados:** Identificada uma metanálise e uma revisão sistemática de dois ensaios clínicos randomizados. Adicionalmente, seis políticas de cobertura e três avaliações de

	tecnologia em saúde foram encontradas. Um ECR incluiu 813 pacientes com câncer colorretal avançado para tratamento de primeira linha com IFL (5-FU/leucovorin/irinotecano) com bevacizumab ou IFL + placebo. O grupo que recebeu bevacizumab apresentou ganho de sobrevida de 5 meses (20,3 meses vs 15,6 meses), HR 0,66 (IC95% 0,54-0,81). O segundo ensaio clínico incluiu pacientes previamente tratados com 5-FU/irinotecano, avaliando o tratamento de segunda linha com bevacizumab associado a quimioterapia baseada em oxaliplatina (FOLFOX). A mediana de sobrevida no grupo que recebeu FOLFOX+bevacizumab foi de 12,9 meses, enquanto no grupo FOLFOX 10,2 meses, HR 0,75 (IC95% 0,63-0,89). Em ambos os estudos, ocorreram mais eventos adversos grau 3 ou 4 nos grupos tratados com bevacizumab. Políticas de cobertura: as políticas analisadas foram heterogêneas nos diferentes países. Custos: o custo médio do esquema FOLFOX na Argentina é de 40.000 pesos argentinos. A adição do bevacizumab a esse esquema leva a um custo adicional de aproximadamente 136.000 pesos argentinos por paciente. **Conclusões:** A adição de bevacizumab aos esquemas tradicionais baseados em irinotecano ou oxaliplatina leva a aumento de sobrevida de pacientes com câncer colorretal metastático, tanto em primeira como segunda linha. Contudo, o seu alto custo em relação aos seus benefícios não favorece a sua cobertura de uso.
2007, Reino Unido, NICE	**Objetivo:** Avaliar o uso do bevacizumab combinado à quimioterapia baseada em irinotecano (IFL) ou 5-FU/Leucovorin na primeira linha de tratamento de pacientes com câncer colorretal avançado. **Metodologia:** Avaliação crítica de ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas submetidos pelo fabricante. Busca de evidências nas principais bases de dados. **Resultados:** Três ensaios clínicos randomizados foram identificados: um comparando IFL+bevacizumab contra IFL+placebo e outros dois comparando 5-FU/leucovorin+bevacizumab contra 5-FU/leucovorin. No primeiro estudo (n=813) o uso do IFL+bevacizumab levou a aumento de sobrevida (20,3 vs 15,6 meses) em comparação com IFL+placebo. Em um dos estudos menores (n=71), a sobrevida foi prolongada pelo uso do bevacizumab (17,7 meses contra 13,6 meses) em relação ao grupo controle. O outro estudo não avaliou sobrevida. Houve maior sobrevida livre de progressão do tumor e regressão tumoral com uso do bevacizumab nos 3 estudos. A taxa de efeitos adversos grau 3 e 4 foi maior com uso de bevacizumab. Avaliação de custo-efetividade: A razão de custo-efetividade incremental foi de £ 88.654/QALY com o uso do bevacizumab associado a IFL em relação ao IFL. Em associação com 5-FU/leucovorin, o uso do bevacizumab teve uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de £ 56.628 em relação ao 5-FU/leucovorin.

	Conclusões: O uso do bevacizumab combinado a esquema baseado em irinotecano ou em 5-FU/leucovorin não é recomendado no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal avançado.
2010, Reino Unido, NICE	**Objetivo:** Avaliar o uso do bevacizumab em combinação com esquema baseado em oxaliplatina (FOLFOX ou XELOX) na primeira linha de tratamento de pacientes com câncer colorretal avançado. **Metodologia:** Avaliação crítica de ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas submetidos pelo fabricante. Busca de evidências nas principais bases de dados. **Resultados:** O fabricante realizou revisão sistemática da literatura e identificou dois ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de bevacizumab combinado a esquema baseado em oxaliplatina. Um estudo (n=2035) no tratamento de primeira linha, com desenho fatorial 2x2, comparando XELOX ou FOLFOX associados ou não a bevacizumab. O uso de bevacizumab combinado a XELOX ou FOLFOX associou-se a ganho de sobrevida livre de progressão (9,4 meses contra 7,7 meses; HR 0,79 [IC95% 0,72-0,87]) e sobrevida global (21,2 meses contra 18,9 meses; HR 0,83 [IC95% 0,74-0,93]) em relação a XELOX ou FOLFOX sem bevacizumab. O outro estudo (n=829) comparou o uso de FOLFOX, FOLFOX+bevacizumab ou bevacizumab isoladamente no tratamento de segunda linha de pacientes que falharam a esquema baseado em irinotecano. O braço do bevacizumab isolado (n=244) foi descontinuado após análise interina demonstrando baixa eficácia. A sobrevida global foi de 13 meses no grupo bevacizumab+FOLFOX e de 10,8 meses no grupo FOLFOX (HR 0,75; IC95% 0,33-0,89). A avaliação de custo-efetividade do uso do bevacizumab em primeira linha demonstrou uma RCEI de £ 105.000/QALY para bevacizumab combinado com XELOX e £ 108.000/QALY para bevacizumab combinado com FOLFOX6. **Conclusões:** O uso de bevacizumab combinado a FOLFOX ou XELOX não é recomendado no tratamento de pacientes com câncer colorretal avançado.
2012, Reino Unido, NICE	**Objetivo:** Avaliar o uso do bevacizumab no tratamento de segunda linha de pacientes com câncer colorretal avançado em combinação com esquema não baseado em oxaliplatina. **Metodologia:** Avaliação crítica de ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas submetidos pelo fabricante. Busca de evidências nas principais bases de dados. **Resultados:** O comitê de avaliação julgou que todos os estudos submetidos pelo fabricante estavam fora do escopo da avaliação, seja por se tratar de estudo em primeira linha de tratamento, por avaliar bevacizumab em combinação com esquema baseado em oxaliplatina ou por se tratar de estudo não controlado. **Conclusões:**

	O uso do bevacizumab não é recomendado no tratamento de pacientes com câncer colorretal que falharam a uma linha de tratamento.

11. Conclusões e Recomendações

As evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados demonstram que o bevacizumab em combinação com 5-FU/FA ou IFL é clinicamente efetivo em aumentar a sobrevida em comparação com terapia usual como primeira linha de terapia em pacientes com câncer colorretal metastático. Importante destacar que existe importante heterogeneidade entre os resultados dos ensaios clínicos, e não pode ser excluída uma relação entre efeitos citotóxicos e interação entre quimioterápicos usados no grupo controle (irinotecan vs. oxaliplatina) e a resposta ao bevacizumab. Esquemas baseados em irinotecano parecem ter efetividade melhor. Os ensaios clínicos randomizados conduzidos para avaliar a melhor combinação com bevacizumab (por exemplo, bevacizumab + droga X vs bevacizumab + droga Y) não foram selecionados para esta revisão por fugirem do escopo na medida em que ambos os grupo de comparação continham bevacizumab, mas os mesmos devem ser considerados para protocolo clínico de manejo do câncer colorretal.

Os ganhos absolutos em sobrevida livre de recorrência e sobrevida global são pequenos, em média 3-5 meses, com uso de bevacizumab em comparação com quimioterapia padrão. Os estudos também demonstram um aumento significativo de eventos adversos graves e fatais com uso desta medicação.

Em relação ao uso do bevacizumab em pacientes que falharam o esquema de primeira linha, os dados são menos consistentes. O uso isolado do bevacizumab foi muito inferior a combinação de outros esquemas com oxaliplatina e 5-FU. O benefício foi significativo com o esquema combinado, mas em termos absolutos foi menor que em primeira linha (2,1 meses). Outros ensaios clínicos fase III estão em andamento para testar esta hipótese [por exemplo FOLFIRI mais bevacizumab 5 mg/kg versus 10 mg/kg como terapia de segunda linha em pacientes com câncer colorretal metastático que falharam primeira linha com bevacizumab mais oxaliplatina – um estudo de fase 3 (estudo EAGLE)].

Não foram encontrados estudos econômicos para o cenário brasileiro com o uso bevacizumab. Como o fármaco é adicional ao esquema convencional, pode ser assumido pelo menos o incremento do valor mensal da medicação ~R$ 6.000 – 8.000 (por um longo tempo,

eventualmente mais de 6 meses), com ganho em 0,2 a 0,3 anos de vida. Nos estudos para o sistema de saúde inglês, a custo-efetividade da adição do bevacizumab ao esquema quimioterápico usual foi considerado muito desfavorável (>£ 50.000/QALY), sendo um dos motivos para sua não aprovação pelo NICE.

Inúmeros ensaios clínicos estão em andamento ou em fase de conclusão avaliando o uso de bevacizumab em combinação com diversos esquemas quimioterápicos como primeira linha ou para doença avançada. Importante destacar a natureza dinâmica dessas evidências, onde outros resultados podem modificar as conclusões apresentadas e necessitam ser atualizados periodicamente.

13. Referências bibliográficas

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
2. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. Annu Rev Med 1995;46:371-9.
3. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. Ann Intern Med 1990 Sep 1;113(5):373-84.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010 Sep-Oct;60(5):277-300.
5. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med 1998 Jun 1;128(11):900-5.
6. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med 1990 Nov 1;323(18):1228-33.
7. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. Ann Intern Med 2012 Jun 5;156(11):757-66, W-260.
8. Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. Am J Transplant 2010 Sep;10(9):2043-50.
9. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? Am J Gastroenterol 2011 Nov;106(11):1911-21; quiz 22.
10. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. Ann Oncol 2011 Sep;22(9):1958-72.
11. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. J Natl Cancer Inst 1997 Jul 2;89(13):948-55.
12. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. Ann Intern Med 1995 Mar 1;122(5):327-34.
13. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008 Feb 16;371(9612):569-78.
14. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. JAMA 2008 Dec 17;300(23):2765-78.
15. Incidência de Câncer no Brasil. Câncer INd. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde do Brasil; 2011.
16. Mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde do Brasil; 2012 [cited 2012 10/11/2012]; Available from: http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/.
17. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. South Med J 1991 May;84(5):575-8.

18. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
19. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst 2004 Oct 6;96(19):1420-5.
20. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. BMJ 1993 Mar 20;306(6880):752-5.
21. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ 2000 Sep 2;321(7260):531-5.
22. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. J Clin Oncol 2008 Dec 10;26(35):5721-7.
23. Renouf DJ, Lim HJ, Speers C, Villa D, Gill S, Blanke CD, et al. Survival for metastatic colorectal cancer in the bevacizumab era: a population-based analysis. Clin Colorectal Cancer 2011 Jun;10(2):97-101.
24. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. J Clin Oncol 2004 Sep 15;22(18):3766-75.
25. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989 Oct;7(10):1407-18.
26. Jager E, Heike M, Bernhard H, Klein O, Bernhard G, Lautz D, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. J Clin Oncol 1996 Aug;14(8):2274-9.
27. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 1997 Feb;15(2):808-15.
28. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 2001 Apr 15;19(8):2282-92.
29. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001 Nov 1;19(21):4097-106.
30. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000 Aug;18(16):2938-47.

31. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000 Mar 25;355(9209):1041-7.
32. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998 Oct 31;352(9138):1413-8.
33. Bidard FC, Tournigand C, Andre T, Mabro M, Figer A, Cervantes A, et al. Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5-FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study. Ann Oncol 2009 Jun;20(6):1042-7.
34. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet 2007 Jul 14;370(9582):135-42.
35. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Lancet 2007 Jul 14;370(9582):143-52.
36. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
37. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008 Oct 23;359(17):1757-65.
38. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008 May 10;26(14):2311-9.
39. Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. Oncologist 2004;9 Suppl 1:11-8.
40. Hutchison TA, Shahan DR. DRUGDEX® System. Thomson Reuters; 2011 [cited 2012 10/11/2012]; Available from: www.periodicos.capes.gov.br.
41. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. Users' Guide to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. 2nd edition ed. American Medical Association. 2008.
42. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 3a ed. Brasília - DF2011.
43. Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2009 Jun;24(6):677-85.
44. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2011 Apr;43(4):286-94.
45. Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, Cuppone F, Milella M, Carlini P, et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic

colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. J Exp Clin Cancer Res 2010;29:58.
46. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. BMC Cancer 2012;12:89.
47. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol 2010 Jun;21(6):1152-62.
48. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
49. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. Lancet Oncol 2009 Jun;10(6):559-68.
50. Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. Oncology 2010;79(1-2):27-38.
51. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008 Nov 19;300(19):2277-85.
52. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol 2010 Apr;49(3):287-97.
53. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2011 Feb 2;305(5):487-94.
54. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. Am J Hypertens 2010 May;23(5):460-8.
55. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. J Am Soc Nephrol 2010 Aug;21(8):1381-9.
56. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2007 Feb;49(2):186-93.
57. Cui F, Chen JZ, Wan C, Chen B, Luo RC, Zheng H. [Clinical research of bevacizumab in combination with irinotecan, fluorouracil and leucovorin for advanced metastatic colorectal cancer]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2009 Jul;12(4):374-7.
58. Bevacizumab for the Treatment of Patients with Advanced Colorectal Cancer. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2008 [cited 2012 09/10/2012]; Available from: www.iecs.org.ar.
59. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence2010.
60. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy. London: National Institute for Health and Excellence2012.

61. P Tappenden, R Jones, S Paisley and C Carroll. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence2007; HTA vol 11: 12.