

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título

Bevacizumabe em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina para o tratamento de câncer colorretal metastático

NATS-UNIFESP-D

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp – Diadema

Agosto de 2023

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Bevacizumabe em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina para o tratamento de câncer colorretal metastático.

Local e data: São Paulo, 16 de agosto de 2023.

Nome do NATS elaborador do PTC: Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp – Diadema (NUD).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS-UNIFESP-D declaram não possuir qualquer conflito de interesse para elaboração deste Parecer-Técnico Científico.

CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis riscos associados ao uso de uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	8
2. OBJETIVO.....	12
3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO.....	12
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	12
3.2. Tratamento recomendado atualmente para a condição de saúde	13
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	14
4.1 Descrição técnica	14
4.2 Tecnologias comparadoras	17
4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS	18
4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores	18
5. MÉTODOS.....	19
5.1 Pergunta estruturada	19
5.2. Critérios de elegibilidade	20
5.3 Desfechos de interesse.....	21
5.4 Busca por estudos.....	21
5.5 Seleção dos estudos	22
5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos.....	23
5.8 Apresentação e interpretação dos resultados	23
5.9 Avaliação da certeza da evidência	24
6. RESULTADOS.....	24
6.1 Resultados da busca	24
6.2 Características dos estudos incluídos	25
6.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	32
6.4 Resultados dos estudos incluídos	49
6.5 Avaliação da certeza da evidência	59
8. CONCLUSÕES	63
9. REFERÊNCIAS	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer
AMSTAR-2: A Measurement Tool to Assess systematic Reviews
ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar
anti-VEGF: anti-fator de crescimento endotelial vascular
Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS: Biblioteca Virtual em Saúde
CADTH: Canada's Drug and Health Technology Agency
CCR: Câncer colorretal
CCRM: Câncer colorretal metastático
Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
ECR: Ensaio clínico randomizado
EMA: European Medicines Agency
FACT-C: Avaliação Funcional da Terapia do Câncer Colorretal
FDA: Food and Drug Administration
FTD/TPI: trifluridina/tipiracila
GRADE: Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
HR: *Hazard ratio*
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%: Intervalo de confiança de 95%
ICHOM: International Consortium for Health Outcomes Measurement
LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MS: Ministério da Saúde
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
NIHR: National Institute for Health Research
PDP: Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PICOS: acrônimo para população, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos), *study design* (tipo de estudo)
PTC: Parecer Técnico-Científico
RoB: *Risk of bias* (risco de viés)
RR: Risco relativo
Sistema TNM: *tumor – node – metastasis* (Tumor, Linfonodo e Metástase)

SUS: Sistema Único de Saúde

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.....	25
Figura 2. Forest plot para sobrevida global no tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático (CCRm).....	51
Figura 3. Forest plot para sobrevida livre de progressão no tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático (CCRm).	52
Figura 4. Forest plot para eventos adversos graves no tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático (CCRm).....	55
Figura 5. Forest plot para qualquer evento adverso no tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático (CCRm).....	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia.....	15
Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores.....	19
Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.....	19
Quadro 4. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos (n= 9).....	27
Quadro 5. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados de primeira linha de tratamento, de acordo com a ferramenta <i>Risk of Bias (RoB) da Cochrane</i>	33
Quadro 6. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados de segunda linha de tratamento, de acordo com a ferramenta <i>Risk of Bias (RoB) da Cochrane</i>	47
Quadro 7. Resultados para os desfechos de interesse dos estudos de primeira linha do tratamento do Câncer Colorretal metastático (CCRm) incluídos	50
Quadro 8. Resultados para os desfechos de interesse dos estudos de segunda linha do tratamento do Câncer Colorretal metastático (CCRm) incluídos	59
Quadro 9. Avaliação da certeza das evidências referente aos estudos com bevacizumabe na primeira linha de tratamento do Câncer Colorretal (CCRm).	60
Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências referente aos estudos com bevacizumabe na segunda linha de tratamento do Câncer Colorretal (CCRm).....	60

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I	70
ANEXO II	72
ANEXO III	75
ANEXO IV	77
ANEXO V	78
ANEXO VI	79
ANEXO VII	81

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: o bevacizumabe em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina é eficaz e seguro no tratamento do câncer colorretal metastático (CCRm), em qualquer linha de cuidado?

Contextualização sobre a condição: o câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais frequente no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma. Em 2020 foram registrados no país cerca de 20 mil óbitos decorrentes do CCR. Em uma escala global, cerca de 33% das pessoas com CCR desenvolverão metástases na apresentação ou durante o acompanhamento da doença. O tratamento do CCRm inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia à base de fluoropirimidinas. Mais recentemente foram adicionados ao tratamento do CCRm terapias-alvo, como o bevacizumabe.

Caracterização da tecnologia: o bevacizumabe é um anticorpo monoclonal anti-fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) humanizado. Ele atua inibindo seletivamente o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), uma proteína que estimula a proliferação e a sobrevivência das células endoteliais e leva à formação de novos vasos sanguíneos e angiogênese. Essa ação é especialmente relevante para suportar demandas metabólicas dos tumores em crescimento. O bevacizumabe tem sido estudado como uma importante opção terapêutica em diferentes tipos de câncer, visando inibir o crescimento microvascular e a angiogênese, limitando assim a disseminação e progressão da doença. Tanto o medicamento de referência (Avastin®) quanto os quatro biossimilares (Abevmy®, Elovie®, Mvasi®, Zirabev®) de bevacizumabe possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com indicação para tratamento de CCRm, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina.

Comparadores: no contexto de elaboração deste Parecer Técnico-Científico, foram considerados como comparadores alternativas farmacológicas incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do CCRm, placebo ou nenhuma intervenção. A tecnologia está disponível na saúde suplementar.

Avaliações prévias da tecnologia: em 2022, o bevacizumabe passou pela avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para primeira linha de tratamento do CCRm. No entanto, a comissão optou por não recomendar sua incorporação ao SUS. A recomendação, que avaliou a incorporação tanto do bevacizumabe quanto do cetuximabe e panitumumabe, foi fundamentada pelos membros com base nos benefícios marginais

percebidos, os quais não foram considerados suficientes para justificar o impacto orçamentário estimado. Na saúde suplementar o bevacizumabe já está disponível.

Delineamento de estudos elegíveis: foram priorizadas revisões sistemáticas da literatura que abordassem a pergunta de pesquisa deste parecer. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas e que atendessem integralmente à pergunta de pesquisa, seriam considerados os seguintes desenhos de estudo, listados em ordem de prioridade: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados ou estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

Processo de busca e análise de evidências científicas: foi realizada uma busca sistematizada da literatura direcionada a revisões sistemáticas, nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, LILACS (via BVS) e Epistemonikos, em 12 de julho de 2023. Como não foram localizadas revisões sistemáticas abrangentes e atualizadas para responder à pergunta de pesquisa, procedeu-se com uma nova busca, em 31 de julho de 2023, nas bases MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, LILACS (via BVS) com filtro para ensaios clínicos randomizados, e na base de registros de ensaios clínicos em andamento, ClinicalTrials.gov. Adicionalmente, foram realizadas buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR), identificadas na primeira busca. A avaliação de elegibilidade dos estudos foi realizada por dois revisores independentes. Os desfechos primários são sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves; enquanto os desfechos secundários são quaisquer eventos adversos, taxa de resposta tumoral e qualidade de vida. Na presença de dados homogêneos e disponíveis, foram realizadas metanálises para os desfechos avaliados. Desfechos dicotômicos foram descritos como risco relativo (RR) e os desfechos de sobrevida como *Hazard ratio* (HR), apresentados com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando o instrumento *Risk of bias* (RoB) da Colaboração Cochrane. A certeza da evidência foi avaliada empregando a ferramenta Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Estudos incluídos: foram incluídos nove ECR, oito avaliando o bevacizumabe combinado a quimioterapia à base de fluoropirimidinas para o tratamento de primeira linha do CCRm, e um para segunda linha. Ambos comparados à quimioterapia isolada. Os resultados para o tratamento de primeira linha mostraram que a adição do bevacizumabe à quimioterapia, comparada a quimioterapia isolada:

- Pode reduzir a mortalidade em 17% (tempo até o evento), com efeito compatível com redução de 4% a 28% (HR 0,83; IC 95% 0,72 a 0,96; sete ECR; 3600 participantes; baixa certeza da evidência);
- Pode reduzir o risco de progressão (tempo até o evento) em 38%, com efeito compatível com redução de 24% a 49% (HR 0,62; IC 95% 0,51 a 0,76; sete ECR; 3600 participantes; baixa certeza da evidência);
- Provavelmente aumenta a incidência de eventos adversos graves (RR 1,14 IC 95% 1,07 a 1,22; sete ECR; 3284 participantes; moderada certeza da evidência);
- Provavelmente não aumenta ou diminui a incidência de quaisquer eventos adversos (RR 0,99 IC 95% 0,97 a 1,02; sete ECR; 3284 participantes; moderada certeza da evidência);
- Em relação à taxa de resposta tumoral e qualidade de vida, os estudos incluídos que avaliaram estes desfechos não forneceram dados numéricos suficientes para o cálculo da estimativa de efeito. Quatro ECR relataram aumento das taxas de resposta no grupo intervenção, e nos outros quatro não foi possível observar se o bevacizumabe aumenta, diminui ou apresenta as mesmas taxas.
- Somente dois ECR avaliaram a qualidade de vida. O uso de bevacizumabe foi associado a redução do risco de deteriorização da qualidade de vida, avaliada pelo questionário Avaliação Funcional da Terapia do Câncer Colorretal (FACT-C), quando comparado ao fluoracil e leucovorin. Quando comparado à capecitabina isolada, a adição de bevacizumabe não mostrou diferença na classificação de qualidade de vida da escala EORTC QLQ-30.

Os resultados relatados pelo ECR para o tratamento de segunda linha mostraram que a adição do bevacizumabe à quimioterapia, comparado a quimioterapia isolada:

- Pode reduzir a mortalidade (tempo até o evento) em 25% (HR 0,75; IC 95% não relatado; 577 participantes; baixa certeza da evidência);
- Pode reduzir o risco de progressão (tempo até o evento) em 39% (HR 0,61; IC 95% não relatado; 577 participantes; baixa certeza da evidência);
- Provavelmente resulta no aumento da incidência de eventos adversos graves (RR 1,23 IC 95% 1,09 a 1,38; 577 participantes; moderada certeza da evidência);
- Quanto a taxa de resposta tumoral, 22,7% dos participantes apresentaram resposta completa no grupo intervenção em comparação com 8,6% no grupo controle ($p < 0,0001$);

- Os desfechos quaisquer eventos adversos e qualidade de vida não foram avaliados.

Conclusão: em adultos com CCRm, a adição do bevacizumabe à quimioterapia a base de fluoropirimidina pode resultar em aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão em ambas as linhas de tratamento (baixa certeza da evidência). Entretanto, provavelmente aumenta a incidência de eventos adversos graves na primeira e segunda linha de tratamento (moderada certeza da evidência). A escassez de dados e a heterogeneidade na apresentação dos desfechos secundários de eficácia limitam as conclusões acerca do impacto do bevacizumabe na qualidade de vida e na taxa de resposta tumoral.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do bevacizumabe associado à quimioterapia com fluopirimidina para o tratamento do câncer colorretal metastático (CCRm), em qualquer linha de cuidado. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do bevacizumabe associado à quimioterapia com fluopirimidina quando comparado à quimioterapia isolada, outra intervenção quimioterápica disponível no SUS, placebo ou nenhuma intervenção.

Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e segurança do bevacizumabe especificamente para o CCRm, devendo considerar-se que a avaliação do bevacizumabe para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICOS) deste parecer.

3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

O câncer colorretal (CCR), também denominado como câncer de cólon e de reto, é uma das neoplasias mais comuns em todo o mundo³. No Brasil, o CCR é a terceira neoplasia mais frequente entre homens e mulheres, excluindo o câncer de pele não melanoma⁴. Em 2020 foram registrados no país cerca de 20 mil óbitos decorrentes do CCR⁵. Estima-se que para cada ano do triênio de 2023 a 2025 surgirão 45.630 casos novos de CCR somente no Brasil, correspondendo a um risco estimado de 21,10 casos novos a cada 100 mil habitantes⁴.

O estadiamento do CCR é determinado com base no sistema TNM, desenvolvido pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC), levando em consideração o tamanho e a disseminação do tumor na parede colorretal (letra T; do inglês, *tumor*), a disseminação da neoplasia para os linfonodos regionais (letra N; do inglês, *node*) e a presença de metástases (letra M; do inglês, *metastasis*). Com base no resultado do TNM, a doença é classificada em estágios que variam de 0 a IV. Nos estágios 0 a II, o tumor é considerado localizado, sem disseminação para os linfonodos regionais e sem metástases. No estágio III, a doença é classificada como localmente avançada, caracterizada pela disseminação para os linfonodos regionais sem metástases. No estágio IV, chamado de CCRm, a neoplasia se espalhou para outros órgãos distantes, independentemente do tamanho do tumor ou da presença nos linfonodos regionais⁶.

Em uma escala global, cerca de 33% das pessoas com CCR desenvolverão metástases na apresentação ou durante o acompanhamento da doença³. Os locais mais comuns de metástases são fígado, pulmão e peritônio⁷. O prognóstico do CCR está diretamente relacionado ao estágio da doença. Para o estágio I, a taxa de sobrevida em cinco anos é de 92% e 88% para câncer de cólon e reto, respectivamente. No entanto, a sobrevida diminui significativamente para 12% nos casos de câncer de cólon metastático e 13% para câncer de reto metastático⁸.

A etiologia do CCR é multifatorial, envolvendo tanto fatores ambientais e estilo de vida quanto genéticos^{9,10}. A idade é considerada um dos principais fatores de risco para o CCR. A incidência começa a aumentar em indivíduos com idade entre 40 e 50 anos e tende a aumentar ainda mais com o decorrer dos anos¹¹. Quase 90% dos casos novos de CCR são detectados em pessoas com mais de 50 anos¹⁰. Também são considerados fatores de risco o consumo de álcool, alta ingestão de carne vermelha e alimentos processados, tabagismo, obesidade, sedentarismo, histórico familiar de CCR, doenças inflamatórias intestinais e pólipos intestinais^{9,10}.

3.2. Tratamento recomendado atualmente para a condição de saúde

Em 2014, o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o tratamento do CCR, as quais estão em processo de atualização^{12,13}. De acordo com a DDT vigente, a abordagem terapêutica recomendada varia com base na extensão, localização e estágio da doença. As opções incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia¹².

A ressecção cirúrgica do tumor e dos linfonodos regionais geralmente é recomendada como tratamento curativo para pessoas com doença localizada ou localmente avançada. Nos casos em que há presença de metástases, a cirurgia tem como objetivo proporcionar alívio paliativo. A radioterapia é indicada nos estágios II ou III, muitas vezes combinada com cirurgia ou quimioterapia. A quimioterapia pode ser usada nos estágios II a IV, antes da cirurgia, como tratamento pré-operatório ou após a cirurgia, como tratamento adjuvante¹².

Existem diferentes esquemas terapêuticos disponíveis de quimioterapia para o CCR, utilizando agentes antineoplásicos citotóxicos. O esquema quimioterápico paliativo para pessoas com CCRm é baseado em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina e irinotecano¹². Também podem ser acrescentados ao tratamento do CCRm, agentes biológicos direcionados ao EGFR (cetuximabe e panitumumabe), ao VEGF (bevacizumabe e ramucirumabe) e/ou

imunomoduladores (pembrolizumabe) com o objetivo de melhorar a eficácia do tratamento¹⁴. Cetuximabe, panitumumabe e bevacizumabe receberam recomendação de não incorporação ao SUS para CCRm pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), em 2022, uma vez que os benefícios marginais percebidos, não foram considerados suficientes para justificar o impacto orçamentário estimado¹⁵. Quanto ao imunomodulador pembrolizumabe, destinado ao tratamento em primeira linha de adultos com CCRm, devido a sua apresentação de alta instabilidade de microssatélites e deficiência em enzimas de reparo, seu processo de avaliação junto à Conitec ainda está em andamento¹⁶.

Em casos de falha no tratamento quimioterápico de primeira e segunda linha do CCRm, pode-se considerar como opções de tratamento de terceira linha um esquema terapêutico com os inibidores de quinase regorafenibe ou encorafenibe, e o medicamento trifluridina/tipiracila (FTD/TPI), que combina um análogo de nucleosídeo e um inibidor de timidina fosforilase^{14,17,18}.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde (municipais e estaduais) não são responsáveis pela padronização e fornecimento direto de medicamentos oncológicos a hospitais e usuários do SUS, exceto para casos previamente definidos. Essa responsabilidade fica a cargo dos hospitais credenciados e habilitados em oncologia que, livremente, padronizam, adquirem e fornecem os medicamentos oncológicos, recebendo ressarcimento pelo procedimento “quimioterapia”¹².

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1 Descrição técnica

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal anti-fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) humanizado. Ele é um medicamento de terapia-alvo, que atua diretamente no VEGF, inibindo-o seletivamente. O VEGF é uma proteína que estimula a proliferação e a sobrevivência das células endoteliais, levando à formação de novos vasos sanguíneos e angiogênese, e desempenhando um papel fundamental na regeneração dos tecidos, mas também no desenvolvimento de tumores, uma vez que a formação de novos vasos sanguíneos aumenta o aporte de nutrientes e oxigênio para as células cancerígenas¹⁹.

O bevacizumabe tem sido estudado como uma importante opção terapêutica em diferentes tipos de câncer, visando inibir o crescimento microvascular e a angiogênese, limitando assim a

disseminação e progressão da doença²⁰. O **Quadro 1** apresenta a ficha técnica da tecnologia em avaliação.

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia

Item		Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Tecnologia	Bevacizumabe
3	Nome comercial	<u>Medicamento de referência:</u> Avastin® <u>Biossimilares:</u> (a) Abevmy®; (b) Elovie®; (c) Mvasi®; (d) Zirabev®
4	Fabricantes	<u>Medicamento de referência:</u> Roche Diagnostics GmbH <u>Biossimilares:</u> (a) Biocon Biologics Limited; (b) Universal Farma, S.L; (c) Amgen Inc; (d) Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
5	Detentor do registro	<u>Medicamento de referência:</u> Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A <u>Biossimilares:</u> (a) Mylan Laboratórios LTDA; (b) Libbs Farmacêutica LTDA; (c) Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA; (d) Pfizer Brasil LTDA
6	Data e validade do registro	<u>Medicamento de referência</u> Avastin® (101000637) Data do registro: 16/05/2005; validade do registro: 05/2030 <u>Biossimilares</u> (a) Abevmy® (188300094): Data do registro: 31/10/2022; Validade do registro: 10/2032 (b) Elovie® (100330214): Data do registro: 04/05/2022; Validade do registro: 05/2032 (c) Mvasi® (102440012): Data do registro: 11/02/2019; Validade do registro: 02/2029 (d) Zirabev® (121100474): Data do registro: 02/03/2020; Validade do registro: 03/2030
6	Apresentação	<ul style="list-style-type: none"> Solução para diluição para infusão - Frasco ampola com 100 mg em 4 mL (25 mg/mL); Solução para diluição para infusão - Frasco ampola com 400 mg em 16 mL (25 mg/mL).
7	Indicação aprovada na Anvisa	Câncer colorretal metastático (CCRm) - em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina; Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente - em combinação com quimioterapia à base de platina ou em combinação com erlotinibe;

		<p>Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM) - em combinação com paclitaxel ou em combinação com capecitabina;</p> <p>Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC) - em combinação com alfainterferona 2a;</p> <p>Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário - em combinação com carboplatina e paclitaxel ou em combinação com carboplatina e gencitabina ou em combinação com paclitaxel, topotecana ou doxorubicina lipossomal peguilada;</p> <p>Câncer de colo do útero - em combinação com paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecana.</p>
8	Indicação avaliada no PTC	Câncer colorretal metastático, indicação prevista em bula.
9	Posologia e forma de administração	<p>Posologia para câncer colorretal metastático descrita em bula:</p> <p>Tratamento de primeira linha:</p> <ul style="list-style-type: none"> Em combinação com 5-fluorouracil/leucovorin; 5-fluorouracil/leucovorin e irinotecano ou 5-fluoracil/leucovorin e oxaliplatina: 5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada duas semanas; Em combinação com capecitabina e oxaliplatina: 7,5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada três semanas. <p>Tratamento de segunda linha sem utilização prévia de bevacizumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Em combinação com 5-fluorouracil e leucovorin, seguido de 5-fluorouracil com oxaliplatina: 10 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada duas semanas ou 15 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada três semanas. <p>Tratamento de segunda linha com utilização prévia de bevacizumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Em combinação com fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/oxaliplatina: 5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada duas semanas ou 7,5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada três semanas.
11	Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicado para pessoas 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 é aprovado para uso em pessoas abaixo de 18 anos. A eficácia e a segurança em crianças e adolescentes com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas. Contraindicado para uso por lactantes. Não se sabe se bevacizumabe é excretado no leite humano. Como a IgG materna é excretada no leite, o bevacizumabe pode prejudicar o crescimento e o desenvolvimento do lactente. Portanto, as mulheres devem ser orientadas a interromper o aleitamento materno durante o tratamento e a não amamentar durante, pelo menos, seis meses depois da última dose de bevacizumabe.
12	Precauções	<ul style="list-style-type: none"> Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Em mulheres com potencial para engravidar, medidas contraceptivas adequadas devem ser utilizadas durante o tratamento. O bevacizumabe pode prejudicar a fertilidade feminina. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre estratégias de preservação da fertilidade antes de iniciar o tratamento.

		<ul style="list-style-type: none"> A idade acima de 65 anos está associada a risco aumentado de problemas vasculares arteriais, incluindo derrame cerebral e infarto, durante o tratamento.
13	Riscos associados	Entre os riscos associados estão prejuízo na fertilidade feminina, toxicidade reprodutiva, reações de hipersensibilidade anafiláticas e relacionadas à infusão, além de efeitos adversos que podem variar de leves a graves.
14	Eventos adversos	Os eventos adversos mais comuns incluem neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, hipertensão, artralgia e proteinúria. Dentre os eventos adversos graves estão perfuração intestinal, fístulas não gastrointestinais, hemorragia associada ao tumor, tromboembolismo arterial e venoso. Dentre eventos adversos incomuns ou raros estão angioedema, erupção facial (<i>rash</i>), prurido no olho, blefarite, ceratite, olho seco, reações anafiláticas, da doença do soro ou semelhantes à doença do soro.
15	Patente	O Avastin® não está sob proteção de patente no Brasil (WO1998045331/PI9809387) desde junho de 2021.

Fonte: sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); Patentscope; Instituto Nacional da Propriedade Intelectual.

O bevacizumabe foi registrado no Food and Drug Administration (FDA)²¹ em 2004 e na Anvisa²² e European Medicines Agency (EMA)²³ em 2005. O medicamento é aprovado para o tratamento de adultos com CCRm, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, pelas três agências.

Em 2022, o bevacizumabe passou pela avaliação da Conitec para o tratamento de primeira linha do CCRm. No entanto, a comissão optou por não recomendar sua incorporação ao SUS¹⁵. Já na saúde suplementar, o bevacizumabe está disponível, uma vez que os antineoplásicos administrados por infusão são automaticamente incorporados ao rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) após aprovação da Anvisa.

4.2 Tecnologias comparadoras

De acordo com a DDT do Câncer de Cólon e Reto vigente do MS¹², o tratamento quimioterápico do CCRm é baseado em fluoropirimidinas, sendo as mais comuns a 5-fluorouracila ou a capecitabina. A DDT cita a possibilidade de adição da oxaliplatina ao regime quimioterápico do CCR em estágio III. Para o estágio IV, a DDT cita que na quimioterapia paliativa empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina e

irinotecano^{12,24}. A DDT de Câncer de Cólon e Reto foi publicada em 2014 e encontra-se em atualização¹³.

Outros anticorpos monoclonais, como cetuximabe e panitumumabe, não estão disponíveis para o tratamento do CCRm no SUS¹⁵. Uma vez que o bevacizumabe faz parte do rol da ANS, não foram elencados comparadores disponíveis na saúde suplementar.

4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

Não há um equivalente para o bevacizumabe no tratamento do CCRm no SUS^{19,20,25}. No tratamento do CCRm, conforme previsto em bula, o bevacizumabe deve ser associado à quimioterapia com fluoropirimidina. Este quimioterápico já é uma parte estabelecida do tratamento oferecido às pessoas com CCRm no SUS. Ao associar o bevacizumabe a essa terapia, espera-se potencializar o efeito do tratamento e melhorar os resultados clínicos para as pessoas com CCRm. Apesar dos possíveis benefícios, as preocupações com a segurança deste medicamento são frequentemente alvo de discussão²⁰. Por fim, o custo do bevacizumabe pode ser um obstáculo significativo, dificultando a viabilidade e o acesso ao medicamento²⁶.

4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

Os custos para a tecnologia avaliada, utilizando o medicamento de referência, foram levantados e apresentados no **Quadro 2** (preço da apresentação, do ciclo de tratamento e do tratamento anual). Estas informações foram coletadas do Banco de Preços em Saúde referentes aos preços praticados no último ano.

O bevacizumabe está incluído na lista de medicamentos que possuem Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) em fase II, a qual se encontra suspensa até a data de publicação deste parecer²⁷.

Uma vez que o bevacizumabe está incorporado na saúde suplementar através do rol da ANS e não há equivalente no SUS para essa tecnologia no tratamento do câncer colorretal, não foram apresentados custos para comparadores. Destaca-se ainda que o bevacizumabe deve ser associado à quimioterapia com fluoropirimidina, já disponível na saúde pública e suplementar.

Considerando que sua incorporação não altera o regime quimioterápico, não foram apresentados os custos do tratamento padrão.

Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores

Medicamento	Dose por ciclo de tratamento ^a	Número de frascos de 100 mg/4 mL por ciclo de tratamento ^{b,c}	Preço da apresentação de 100 mg/4 mL (R\$) ^d	Custo por ciclo de tratamento (R\$)	Custo do tratamento anual (R\$)
Bevacizumabe	5 mg/kg a cada 2 semanas	4	R\$ 1.341,63	R\$ 5.366,52	R\$ 139.529,52
	7,5 mg/kg a cada 3 semanas	5		R\$ 6.708,15	R\$ 116.272,36
	10 mg/kg a cada 2 semanas	7		R\$ 9.391,41	R\$ 244.176,66
	15 mg/kg a cada 3 semanas	10		R\$ 13.416,30	R\$ 232.544,73

a. as doses utilizadas para estimar os custos de tratamento foram retiradas da bula do medicamento; b. o peso médio dos indivíduos foi determinado considerando a média de peso de brasileiros acima de 18 anos de acordo com o IBGE²⁷; c. Foi considerado o tratamento de um paciente sem compartilhamento de dose e com desperdício, conforme especificação em bula; d. foi considerado o frasco de 100 mg/4 mL para o cálculo e não o de 400 mg/16 mL pelo menor custo de tratamento.

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta estruturada

O bevacizumabe em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina é eficaz e seguro para o tratamento de pessoas com câncer colorretal metastático (CCRm), em qualquer linha de cuidado?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos) e *study design* (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

P (população)	Pessoas de qualquer idade diagnosticadas com câncer colorretal metastático (CCRm)
I (intervenção)	Bevacizumabe (Avastin ^{®a} , Abevmy [®] , Elovie [®] , Mvasi [®] , Zirabev [®]) associado à fluoropirimidina em qualquer linha de cuidado

C (comparadores)	Fluoropirimidina isolada, qualquer quimioterapia isolada, qualquer outra intervenção quimioterápica disponível no SUS, placebo ou nenhuma intervenção.
O (desfechos – outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Desfechos primários: <ul style="list-style-type: none"> (I) Sobrevida global. (II) Sobrevida livre de progressão. (III) Eventos adversos graves. • Desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> (IV) Quaisquer eventos adversos. (V) Taxa de resposta tumoral. (VI) Qualidade de vida.
S (tipo de estudo)	Revisões sistemáticas. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas e abrangentes, seriam considerados, em ordem de prioridade: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos <i>quasi</i> -randomizados, ensaios clínicos não-randomizados ou estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

a. Medicamento de referência.

5.2. Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas de qualquer idade com diagnóstico de câncer colorretal metastático (CCRm), tendo ou não recebido alguma forma de tratamento prévio.
- **Intervenção:** bevacizumabe associado à fluoropirimidina em qualquer linha de cuidado, incluindo ou não oxaliplatina ou irinotecano (por exemplo, esquemas FOLFIRI [Folinato de cálcio + fluorouracil + irinotecano] e FOLFOX [Folinato de cálcio + fluorouracil + oxaliplatina]), com doses/esquemas de administração aprovados em bula, sem restrições quanto ao tempo de tratamento.
- **Comparador(es):** considerando que (1) o bevacizumabe é indicado para o tratamento do CCRm em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina e (2) o bevacizumabe está disponível na saúde suplementar, foram considerados os seguintes comparadores: quimioterapia à base de fluoropirimidina, incluindo ou não oxaliplatina ou irinotecano, qualquer quimioterapia isolada, qualquer outra intervenção quimioterápica disponível no SUS, placebo, ou nenhuma intervenção. Não foram estabelecidas restrições quanto à dose e tempo de tratamento.

- **Tipo de estudo incluído no PTC:** para inclusão dos estudos, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma ou mais revisões sistemáticas recentes e que contemplassem o PICOS deste PTC, os resultados do PTC seriam embasados nas revisões sistemáticas mais recentes e de melhor qualidade metodológica, de acordo com a ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews – 2 (AMSTAR-2)*²⁸. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS e os critérios de elegibilidade deste PTC, seriam considerados os resultados de ECR.

5.3 Desfechos de interesse

Os desfechos de interesse deste PTC estão alinhados com o que foi estabelecido pelo International Consortium for Health Outcomes Measurement (*ICHOM*), em uma iniciativa voltada para a definição de desfechos centrados no paciente para o CCR²⁹. Portanto, para este PTC foram considerados os seguintes desfechos:

Primários

- Sobrevida global.
- Sobrevida livre de progressão.
- Eventos adversos graves.

Secundários

- Quaisquer eventos adversos.
- Taxa de resposta tumoral.
- Qualidade de vida.

5.4 Busca por estudos

Fontes e bases de dados

- Busca eletrônica

Foi realizada uma busca sistematizada da literatura nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane

Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]) e Epistemonikos. As buscas foram realizadas em 12 de julho de 2023. A estratégia combinou a população (CCR), a intervenção (bevacizumabe) e filtro para tipo de estudo (revisão sistemática). Não foram aplicados filtros de data, idioma ou tipo de publicação. As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, estão apresentadas no **Anexo I**.

Não sendo localizadas revisões sistemáticas atualizadas e que atendessem integralmente à pergunta de pesquisa, uma nova busca por ensaios clínicos randomizados foi realizada em 31 de julho de 2023, nas bases MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, LILACS (via BVS) com filtros para ensaios clínicos randomizados e na base de registros de ensaios clínicos em andamento, ClinicalTrials.gov. Também não foram aplicados filtros de data e idioma de publicação (**Anexo II**).

Adicionalmente, foram realizadas buscas manuais por estudos incluídos nas revisões sistemáticas identificadas na primeira busca.

5.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas, ambas por dois revisores independentes. A primeira etapa de seleção consistiu na avaliação dos títulos e resumos de cada um dos estudos obtidos através das estratégias de busca, utilizando a plataforma Rayyan QCRI³⁰. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo dos estudos incluídos na fase anterior de seleção. As divergências foram resolvidas por meio de consenso nas duas etapas de seleção.

5.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes. Divergências foram resolvidas por meio de consenso. Foi utilizada uma planilha padronizada no programa Microsoft Excel® para extração das seguintes informações:

- a) **Participantes:** condição clínica apresentada; idade dos participantes incluídos; características demográficas.
- b) **Grupos:** número de participantes em cada um dos grupos; linha de tratamento; intervenção, dose da intervenção; comparador utilizado, dose do comparador.

- c) **Desfechos:** medida de efeito sumário e medida de dispersão para cada um dos desfechos.
- d) **Estudo:** autor, ano, delineamento e fontes de financiamento.

5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés da revisão sistemática incluída neste PTC foi realizada utilizando o AMSTAR-2²⁸, e a dos ensaios clínicos randomizados foi realizada por meio da versão original da ferramenta Cochrane *Risk of Bias* (RoB)³¹. Essa etapa foi conduzida por dois revisores, de forma independente, e as discrepâncias foram resolvidas por meio de consenso.

5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

Existindo uma ou mais revisões sistemáticas recentes que contemplassem o PICO do PTC, os resultados do PTC seriam embasados na revisão mais recente, preferencialmente classificada como de alta qualidade metodológica de acordo com a ferramenta AMSTAR-2²⁸, e que incluísse maior número de estudos em relação às outras revisões sistemáticas. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS, seria realizada nova busca na literatura e seriam considerados os resultados dos ECR.

Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos incluídos neste PTC. Quando disponíveis e homogêneos, os dados dos ECR foram agrupados em metanálise, por meio do programa Review Manager. Para os dicotômicos foi calculado o risco relativo (RR) e para os contínuos, diferença de média (DM). Ambos com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A heterogeneidade estatística entre os estudos incluídos foi avaliada através do teste I^2 , ou seja, $I^2 = 0$ a 40% indica que a heterogeneidade pode não ser importante; 30% a 60% pode indicar heterogeneidade moderada; 50 a 90% pode representar heterogeneidade substancial e 75 a 100% indica heterogeneidade considerável. Um valor de $p < 0,05$ foi interpretado como estatisticamente significativo. Estudos que não forneceram dados suficientes para serem incluídos nas metanálises foram discutidos de forma narrativa.

5.9 Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a abordagem The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)³² para a avaliação da certeza das evidências obtidas para os desfechos primários ao final do PTC. A avaliação foi apresentada como uma tabela de resumo dos achados (Summary of Finding Table), disponível por meio da ferramenta GRADEpro GDT.

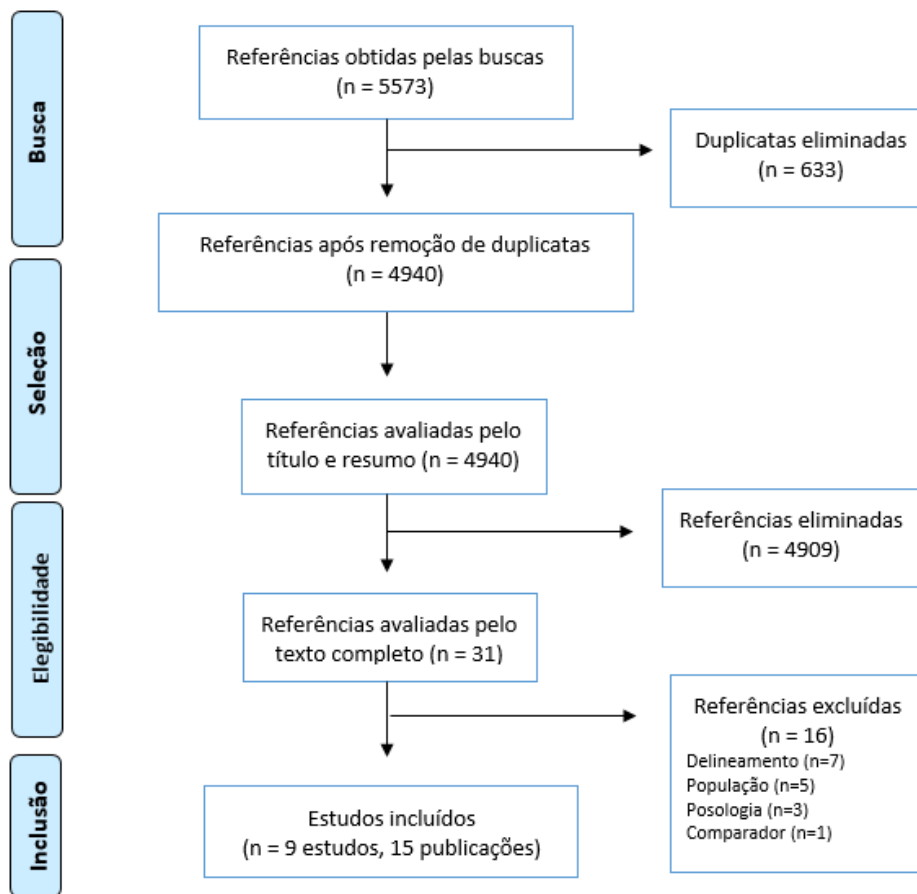
6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Inicialmente, foram identificadas 664 referências na busca por revisões sistemáticas. Após a eliminação de 118 duplicatas e triagem pela leitura de títulos e resumos, 30 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Destas, seis foram identificadas apenas em resumo de congresso e foram classificadas como “aguardando classificação”. Vinte e três revisões sistemáticas foram excluídas e as razões para a exclusão estão apresentadas no **Anexo III**. Por fim, uma revisão sistemática foi considerada elegível para este PTC para análise dos efeitos do bevacizumabe para primeira linha de tratamento³³. Entretanto, após avaliação da qualidade metodológica por meio da ferramenta AMSTAR-2, a revisão foi categorizada como de qualidade criticamente baixa (**Anexo IV**). Além disso, após busca piloto por ensaios clínicos randomizados (ECR), foi identificado um estudo³⁴ que cumpre com os critérios de elegibilidade deste PTC, não incluído na revisão sistemática. O **Anexo V** apresenta o fluxograma do processo de seleção das revisões sistemáticas.

A busca por ensaios clínicos identificou 5.573 referências. Após a eliminação de 633 duplicatas e triagem pela leitura de títulos e resumos, 31 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Após análise, 16 foram excluídas por não preencherem os critérios de inclusão. O **Anexo VI** apresenta a lista de ensaios clínicos excluídos e as justificativas para exclusão. Ao final, foram incluídos nove ECR, oito para o tratamento de primeira linha (publicados em 14 referências), e um para segunda linha³⁴⁻⁴². O fluxograma do processo de seleção dos ensaios clínicos está apresentado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos



6.2 Características dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos e que são de interesse para este PTC estão apresentadas no **Quadros 4**.

- **Primeira linha de tratamento**

Dos oito ECR com análise para primeira linha de tratamento, dois são de fase II^{34,36} e seis são estudos de fase III^{35,37-41}. O conjunto dos estudos totalizou 3.671 participantes, dos quais 1.856 foram alocados no grupo intervenção que recebeu bevacizumabe em combinação com quimioterapia, e 1.812 no grupo controle que recebeu apenas quimioterapia.

- **Segunda linha de tratamento**

Para avaliação do bevacizumabe associado à quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamento de segunda linha para o CCRm foi encontrado um ECR de fase III⁴².

Quadro 4. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos (n= 9).

Autor, ano	Delineamento do estudo	Participantes	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
Kabbinavar et al, 2003 ³⁴	Ensaio clínico randomizado aberto fase II Local: estudo multicêntrico conduzido em 36 centros (países não informados)	Participantes com idade ≥ 18 anos com CCRm, não tratados previamente, ECOG de 0 ou 1 e expectativa de vida ≥ 3 meses. (n = 104)	Bevacizumabe + 5-fluorouracil e leucovorin Grupo dose baixa^a: Infusão de bevacizumabe 5 mg/kg a cada 2 semanas + 5-fluorouracil 500 mg/m ² e leucovorin 500 mg/m ² semanalmente durante as primeiras 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (n = 35) Grupo dose alta: Infusão de bevacizumabe 10 mg/kg a cada 2 semanas + 5-fluorouracil 500 mg/m ² e leucovorin 500 mg/m ² semanalmente durante as primeiras 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (n = 33)	5-fluorouracil e leucovorin isolados Infusão de 5-fluorouracil 500 mg/m ² e leucovorin 500 mg/m ² semanalmente durante as primeiras 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (n = 36)	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos graves Taxa de resposta tumoral Quaisquer eventos adversos <p>Desfechos avaliados até a semana 48</p>	Genentech, Inc.
Hurwitz et al, 2004 ³⁵	Ensaio clínico randomizado fase III Local: estudo multicêntrico (EUA, Austrália e Nova Zelândia)	Participantes com idade ≥ 18 anos com CCRm, não tratados previamente, ECOG de 0 ou 1 e expectativa de vida ≥ 3 meses. (n = 813)	Bevacizumabe + IFL Infusão de bevacizumabe 5 mg/kg a cada 2 semanas + Irinotecano 125 mg/m ² , 5-fluorouracil 500 mg/m ² e leucovorin 20 mg/m ² uma vez por semana durante 4 semanas a cada 6 semanas (n = 402)	Placebo + IFL Infusão de placebo a cada 2 semanas + Irinotecano 125 mg/m ² , 5-fluorouracil 500 mg/m ² e leucovorin 20 mg/m ² uma vez por semana durante 4 semanas a cada 6 semanas (n = 411)	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos graves Taxa de resposta tumoral <p>Desfechos avaliados até a semana 96</p>	Genentech, Inc.
Kabbinavar et al, 2005 ³⁶	Ensaio clínico randomizado fase II	Participantes com idade ≥ 65 anos com CCRm, não tratados previamente e ECOG de 0 ou 1	Bevacizumabe + 5-fluorouracil e leucovorin Infusão de bevacizumabe 5 mg/kg a cada 2 semanas + 5-fluorouracil 500	Placebo + 5-fluorouracil e leucovorin Infusão de placebo a cada 2 semanas + 5-fluorouracil 500 mg/m ² e leucovorin 500 mg/m ² semanalmente	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão 	Genentech, Inc.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Participantes	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
	Local: estudo multicêntrico conduzido em 60 centros (Austrália, Nova Zelândia e EUA)	(n = 209)	mg/m ² e leucovorin 500 mg/m ² semanalmente durante as primeiras 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (n = 104)	durante as primeiras 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (n = 105)	<ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos graves Taxa de resposta tumoral Qualidade de vida <p>Desfechos avaliados até a semana 96</p>	
Saltz et al, 2008 ³⁷	Ensaio clínico randomizado fase III (NCT00069095) Local: não informado.	Participantes com idade ≥ 18 anos com CCRm, não tratados previamente, ECOG de 0 ou 1 e expectativa de vida ≥ 3 meses. (n = 1401)	<p>Bevacizumabe + XELOX ou FOLFOX-4</p> <p>Bevacizumabe + XELOX Infusão de bevacizumabe 7,5 mg/kg a cada 3 semanas + oxaliplatina intravenosa 130 mg/m² no dia 1 e capecitabina oral 1000 mg/m² 2 vezes por dia nos dias 1 a 14 em ciclos de 3 semanas (n = 350)</p> <p>Bevacizumabe + FOLFOX-4 Infusão de bevacizumabe 5 mg/kg a cada 2 semanas + oxaliplatina 85 mg/m² no dia 1 com leucovorin 200 mg/m² seguido de 5-fluorouracil 400 mg/m² em bolus e 600 mg/m² em perfusão intravenosa de 22 horas durante 2 dias em ciclos de 2 semanas (n = 350)</p>	<p>Placebo + XELOX ou FOLFOX-4</p> <p>Placebo + XELOX Infusão de placebo a cada 3 semanas + oxaliplatina intravenosa 130 mg/m² no dia 1 e capecitabina oral 1000 mg/m² 2 vezes por dia nos dias 1 a 14 em ciclos de 3 semanas (n = 350)</p> <p>Placebo + FOLFOX-4 Infusão de placebo a cada 2 semanas + oxaliplatina 85 mg/m² no dia 1 com leucovorin 200 mg/m² seguido de 5-fluorouracil 400 mg/m² em bolus e 600 mg/m² em perfusão intravenosa de 22 horas durante 2 dias em ciclos de 2 semanas (n = 351)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos graves Taxa de resposta tumoral <p>Desfechos avaliados até a semana 48</p>	Roche
Tebbutt et al, 2010 ³⁸	Ensaio clínico randomizado fase III (NCT00294359) Local: estudo multicêntrico	Participantes com idade ≥ 18 anos com CCRm, não tratados previamente, ECOG de 0 a 1 e	<p>Bevacizumabe + capecitabina ou capecitabina e mitomicina</p> <p>Bevacizumabe + Capecitabina^a Infusão de bevacizumabe 7,5 mg/kg a cada 3 semanas + capecitabina oral</p>	<p>Capecitabina isolada</p> <p>Capecitabina oral 1000 ou 1250 mg/m² 2 vezes por dia nos dias 1 a 14 a cada 3 semanas (n = 156)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Mortalidade 	Roche Products Pty Ltd

Autor, ano	Delineamento do estudo	Participantes	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
	conduzido em 43 centros (Austrália, Nova Zelândia e Reino Unido).	expectativa de vida ≥ 3 meses. (n = 471)	1000 ou 1250 mg/m ² 2 vezes por dia nos dias 1 a 14 a cada 3 semanas (n = 157) Bevacizumabe + Capecitabina e mitomicina^b Infusão de bevacizumabe 7,5 mg/kg a cada 3 semanas + capecitabina oral 1000 ou 1250 mg/m ² 2 vezes por dia nos dias 1 a 14 a cada 3 semanas + mitomicina 7 mg/m ² a cada 6 semanas (n = 158)		<ul style="list-style-type: none"> Taxa de resposta tumoral Desfechos avaliados até o mês 36	
Guan et al, 2011 ³⁹	Ensaio clínico randomizado aberto fase III (NCT00642577) Local: estudo multicêntrico conduzido em 12 centros (China).	Participantes com idade ≥ 18 anos com CCRm, não tratados previamente, ECOG de 0 ou 1 e expectativa de vida ≥ 3 meses. (n = 214)	Bevacizumabe + IFL modificado (mIFL) Infusão de 5 mg/kg a cada 2 semanas + Irinotecano 125 mg/m ² , 5-fluorouracil 500 mg/m ² e leucovorin 20 mg/m ² 1 vez por semana durante 4 semanas a cada 6 semanas (n = 142)	IFL modificado (mIFL) Irinotecano 125 mg/m ² , 5-fluorouracil 500 mg/m ² e leucovorin 20 mg/m ² 1 vez por semana durante 4 semanas a cada 6 semanas (n = 72)	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos graves Taxa de resposta tumoral Quaisquer eventos adversos Desfechos avaliados até resposta completa, progressão da doença ou óbito	Shanghai Roche Pharmaceuticals Ltd
Cunningham et al, 2013 ⁴⁰	Ensaio clínico randomizado aberto fase III (NCT00484939) Local: estudo multicêntrico conduzido em 40	Participantes com idade ≥ 70 anos com CCRm, não tratados previamente, ECOG de 0 a 2 e expectativa de vida ≥ 3 meses. (n = 280)	Bevacizumabe + capecitabina Infusão de bevacizumabe 7,5 mg/kg a cada 3 semanas + capecitabina oral 1000 ou 1250 mg/m ² 2 vezes por dia nos dias 1 a 14 a cada 3 semanas (n = 140)	Capecitabina isolada Capecitabina oral 1000 ou 1250 mg/m ² 2 vezes por dia nos dias 1 a 14 a cada 3 semanas (n = 140)	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos graves Taxa de resposta tumoral 	F Hoffmann-La Roche

Autor, ano	Delineamento do estudo	Participantes	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
	centros (Áustria, Canadá, Hungria, Itália, México, Polônia, Eslovênia, Coreia do Sul, Espanha e Reino Unido).				<ul style="list-style-type: none"> Quaisquer eventos adversos <p>Desfechos avaliados até o mês 36</p>	
Passardi et al, 2015 ⁴¹	<p>Ensaio clínico randomizado aberto fase III (NCT01878422)</p> <p>Local: estudo multicêntrico conduzido em 17 centros (Itália).</p>	Participantes com idade ≥ 18 anos com CCRm, não tratados previamente, ECOG de 0 a 2 (1 ≤ se idade ≥ 70) e expectativa de vida ≥ 3 meses. (n= 370)	<p>Bevacizumabe + FOLFOX-4 ou FOLFIRI</p> <p>Bevacizumabe + FOLFOX-4 Infusão de bevacizumabe 5 mg/kg a cada 2 semanas + oxaliplatina 85 mg/ m² no dia 1 com leucovorin 200 mg/ m² seguido de 5-fluorouracil 400 mg/ m² em bolus e 600 mg/ m² em perfusão intravenosa de 22 horas durante 2 dias em ciclos de 2 semanas (n = 103)</p> <p>Bevacizumabe + FOLFIRI Infusão de bevacizumabe 5 mg/kg a cada 2 semanas + irinotecano 180 mg/ m² no dia 1 com leucovorin 200 mg/ m² seguido de 5-fluorouracil 400 mg/ m² em bolus e 600 mg/ m² em perfusão intravenosa de 22 horas durante 2 dias em ciclos de 2 semanas (n = 73)</p>	<p>FOLFOX-4 ou FOLFIRI</p> <p>FOLFOX-4 Oxaliplatina 85 mg/ m² no dia 1 com leucovorin 200 mg/ m² seguido de 5-fluorouracil 400 mg/ m² em bolus e 600 mg/ m² em perfusão intravenosa de 22 horas durante 2 dias em ciclos de 2 semanas (n = 118)</p> <p>FOLFIRI Irinotecano 180 mg/ m² no dia 1 com leucovorin 200 mg/ m² seguido de 5-fluorouracil 400 mg/ m² em bolus e 600 mg/ m² em perfusão intravenosa de 22 horas durante 2 dias em ciclos de 2 semanas (n = 76)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos graves Taxa de resposta tumoral Quaisquer eventos adversos <p>Desfechos avaliados até o mês 36</p>	Agência Italiana de Medicamentos (AIFA)
Giantonio et al, 2007 ⁴²	<p>Ensaio clínico randomizado aberto fase III (NCT00025337)</p> <p>Local: estudo multicêntrico</p>	Participantes com idade ≥ 18 anos com CCRm, tratados previamente com irinotecano ou fluoropirimidina e ECOG de 0 a 2	<p>Bevacizumabe Infusão de bevacizumabe 10 mg/kg a cada 2 semanas (n = 243)</p> <p>Bevacizumabe + FOLFOX-4^a</p>	<p>FOLFOX-4 Oxaliplatina 85 mg/ m² no dia 1 com leucovorin 200 mg/ m² seguido de 5-fluorouracil 400 mg/ m² em bolus e 600 mg/ m² em perfusão intravenosa</p>	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos graves 	Serviço de Saúde Pública, Instituto Nacional do Câncer, Instituto Nacional de

Autor, ano	Delineamento do estudo	Participantes	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
	conduzido em 221 centros (EUA e África do Sul).	(n = 820)	Infusão de bevacizumabe 10 mg/kg a cada 2 semanas + oxaliplatina 85 mg/m ² no dia 1 com leucovorin 200 mg/m ² seguido de 5-fluorouracil 400 mg/m ² em bolus e 600 mg/m ² em perfusão intravenosa de 22 horas durante 2 dias em ciclos de 2 semanas (n = 286)	de 22 horas durante 2 dias em ciclos de 2 semanas (n = 291)	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de resposta tumoral <p>Desfechos avaliados até resposta completa, progressão da doença ou óbito</p>	Saúde, Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos

Legenda: CCRm: Câncer colorretal metastático; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IFL: Irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorin; XELOX: Capecitabina e oxaliplatina; FOLFOX: 5-fluorouracil, Leucovorin e oxaliplatina; FOLFIRI: 5-fluorouracil, Leucovorin e irinotecano; **a.** grupo incluído na avaliação dos desfechos deste PTC; **b.** No estudo Tebbutt et al, 2010³⁸, o grupo que recebeu mitomicina não foi incluído na análise, uma vez que todos os registros do medicamento na Anvisa estão caducos ou cancelados.

6.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos estudos que investigaram os efeitos do bevacizumabe na primeira linha de tratamento para CCRm estão disponíveis no **Quadro 5**, e na segunda linha, no **Quadro 6**.

Quadro 5. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados de primeira linha de tratamento, de acordo com a ferramenta *Risk of Bias (RoB)* da Cochrane

Estudo	Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
Geração da sequência de randomização	<p>Risco incerto</p> <p>Citação: “Eligible patients were randomly assigned to one of the following three treatment arms: one control arm (FU/LV alone) and two bevacizumab plus FU/LV arms.”</p> <p>Comentário: o método para geração da sequência de alocação não foi descrito</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Eligible patients were assigned to treatment with the use of a dynamic randomization algorithm that was designed to achieve overall balance between groups.”</p> <p>Comentário: método de geração da sequência de randomização julgado como adequado</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “An interactive voice response system was used to randomly assign eligible patients to one of two treatment groups (...)”</p> <p>Comentário: método de geração da sequência de randomização julgado como adequado</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned to treatment using an interactive voice response system.”</p> <p>Comentário: método de geração da sequência de randomização julgado como adequado</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned to capecitabine; or capecitabine plus bevacizumab (CB); or capecitabine, bevacizumab, and mitomycin (CBM).”</p> <p>Comentário: o método para geração da sequência de alocação não foi descrito</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Citação: “Patients were assigned by central dynamic randomization in a ratio of 2:1.”</p> <p>Comentário: os autores descrevem um método de randomização dinâmico, mas não informam quais variáveis foram levadas em consideração para a alocação dos participantes</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio via an interactive voice-response system to each treatment group (...)”</p> <p>Comentário: método de geração da sequência de randomização julgado como adequado</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Citação: “All eligible patients were randomized to either CT plus B (arm A) or CT alone (arm B).”</p> <p>Comentário: o método para geração da sequência de alocação não foi descrito</p>
Sigilo de alocação	<p>Risco incerto</p> <p>Citação: “Eligible patients were randomly assigned to one of the following three</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Citação: “Eligible patients were assigned to treatment with the use of a dynamic</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “An interactive voice response system was used to randomly assign</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned to treatment using an interactive</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned to capecitabine; or capecitabine plus</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Citação: “Patients were assigned by central dynamic randomization in a ratio of 2:1.”</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio via an interactive voice-</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Citação: “All eligible patients were randomized to either CT plus B</p>

Estudo		Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
		<p><i>treatment arms: one control arm (FU/LV alone) and two bevacizumab plus FU/LV arms.</i></p> <p>Comentário: o estudo não menciona as medidas tomadas para garantir o sigilo de alocação</p>	<p><i>randomization algorithm that was designed to achieve overall balance between groups.</i></p> <p>Comentário: o estudo não menciona as medidas tomadas para garantir o sigilo de alocação</p>	<p><i>eligible patients to one of two treatment groups (...)</i></p> <p>Comentário: método de sigilo de alocação julgado como adequado</p>	<p><i>voice response system.</i></p> <p>Comentário: método de sigilo de alocação julgado como adequado</p>	<p><i>bevacizumab (CB); or capecitabine, bevacizumab, and mitomycin (CBM).</i></p> <p>Comentário: o estudo não menciona as medidas tomadas para garantir o sigilo de alocação</p>	<p>Comentário: o estudo não menciona as medidas tomadas para garantir o sigilo de alocação</p>	<p><i>response system to each treatment group (...)</i></p> <p>Comentário: método de sigilo de alocação julgado como adequado</p>	<p><i>(arm A) or CT alone (arm B).</i></p> <p>Comentário: o estudo não menciona as medidas tomadas para garantir o sigilo de alocação</p>
Mascaramento dos participantes e equipe	Sobrevida global	<p>Baixo risco</p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"Initially, patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive IFL plus placebo, IFL plus bevacizumab, or fluorouracil and leucovorin plus bevacizumab."</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a falta de clareza</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"This randomized, phase II trial compared bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin (FU/LV) versus placebo plus FU/LV as first-line"</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto às medidas</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"Bevacizumab or placebo (bevacizumab vehicle) was administered as a 30- to 90-minute intravenous infusion before oxaliplatin (...)"</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a falta de clareza</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"The MAX (Mitomycin, Avastin, Xeloda) study was an investigator-initiated, open-label, multicenter, phase III, randomized study"</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"This was a prospective, multicenter, randomized, open-labelled, phase III trial."</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"The allocated study treatment was not masked from the patients or the investigators."</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"We designed an academic, multicenter, open-label randomized trial (...)"</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto</p>

Estudo	Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
		quanto às medidas para garantir o mascaramento e quanto às partes cegas não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	para garantir o mascaramento e quanto às partes cegas não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	quanto às medidas para garantir o mascaramento e, sobretudo, quanto às partes cegas não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	um impacto substancial neste desfecho	substancial neste desfecho	substancial neste desfecho	substancial neste desfecho
Sobrevida livre de progressão	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>
Eventos adversos graves	Alto risco Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: <i>“Initially, patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive IFL plus placebo, IFL plus bevacizumab, or fluorouracil and leucovorin plus bevacizumab”.</i> Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto às medidas	Alto risco Citação: <i>“This randomized, phase II trial compared bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin (FU/LV) versus placebo plus FU/LV as first-line”</i> Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto às medidas para garantir o	Alto risco Citação: <i>“Bevacizumab or placebo (bevacizumab vehicle) was administered as a 30- to 90-minute intravenous infusion before oxaliplatin (...)”</i> Comentário: Considerou-se que a falta de clareza	Não avaliado pelo estudo	Alto risco Citação: <i>“This was a prospective, multicenter, randomized, open-labelled, phase III trial.”</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: <i>“The allocated study treatment was not masked from the patients or the investigators.”</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto	Alto risco Citação: <i>“We designed an academic, multicenter, open-label randomized trial (...)”</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho

Estudo	Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
		para garantir o mascaramento e, sobretudo, quanto às partes cegas pode exercer um impacto substancial neste desfecho	mascaramento e, sobretudo, quanto às partes cegas pode exercer um impacto substancial neste desfecho	para garantir o mascaramento e, sobretudo, quanto às partes cegas pode exercer um impacto substancial neste desfecho			substancial neste desfecho	
Quaisquer eventos adversos	Alto risco <i>Idem acima</i>	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Alto risco <i>Idem acima</i>	Alto risco <i>Idem acima</i>	Alto risco <i>Idem acima</i>
Taxa de resposta tumoral	Baixo risco Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Baixo risco Citação: <i>“Initially, patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive IFL plus placebo, IFL plus bevacizumab, or fluorouracil and leucovorin plus bevacizumab”.</i> Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto às medidas para garantir o	Baixo risco Citação: <i>“This randomized, phase II trial compared bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin (FU/LV) versus placebo plus FU/LV as first-line”</i> Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto às medidas para garantir o	Baixo risco Citação: <i>“Bevacizumab or placebo (bevacizumab vehicle) was administered as a 30- to 90-minute intravenous infusion before oxaliplatin (...)”</i> Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto às medidas para garantir o	Baixo risco Citação: <i>“The MAX (Mitomycin, Avastin, Xeloda) study was an investigator-initiated, open-label, multicenter, phase III, randomized study”</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto	Baixo risco Citação: <i>“This was a prospective, multicenter, randomized, open-labelled, phase III trial.”</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Baixo risco Citação: <i>“The allocated study treatment was not masked from the patients or the investigators.”</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho	Baixo risco Citação: <i>“We designed an academic, multicenter, open-label randomized trial (...)”</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho

Estudo	Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
		<p>mascamamento e quanto às partes cegadas não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>quanto às partes cegadas não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>mascamamento e, sobretudo, quanto às partes cegadas não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>substancial neste desfecho</p>			
Qualidade de vida	<p>Não avaliado pelo estudo</p>	<p>Não avaliado pelo estudo</p>	<p>Alto risco</p> <p>Citação: <i>“This randomized, phase II trial compared bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin (FU/LV) versus placebo plus FU/LV as first-line”</i></p> <p>Comentário:</p> <p>Considerou-se que a falta de clareza quanto às medidas para garantir o mascaramento e, sobretudo, quanto às partes cegadas pode exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Não avaliado pelo estudo</p>	<p>Não avaliado pelo estudo</p>	<p>Não avaliado pelo estudo</p>	<p>Não avaliado pelo estudo</p>	<p>Não avaliado pelo estudo</p>

Estudo		Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Sobrevida global	<p>Baixo risco</p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>“Interim analyses were conducted in an unblinded fashion by an independent data-monitoring committee.”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a falta de mascaramento na avaliação do comitê independente, assim como a falta de clareza quanto ao mascaramento nas coletas/análises feitas pelos investigadores não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>“Interim analyses were conducted by an unblinded, independent data monitoring committee.”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a falta de mascaramento na avaliação do comitê independente, assim como a falta de clareza quanto ao mascaramento nas coletas/análises feitas pelos investigadores não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto ao mascaramento nas coletas/análises feitas pelos investigadores não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>“The MAX (Mitomycin, Avastin, Xeloda) study was an investigator-initiated, open-label, multicenter, phase III, randomized study”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>“This was a prospective, multicenter, randomized, open-labelled, phase III trial.”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>“The allocated study treatment was not masked from the patients or the investigators.”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>“We designed an academic, multicenter, open-label randomized trial (...)”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>
	Sobrevida livre de progressão	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Estudo	Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
	<p>Citação: <i>“Time to progression was based on blinded independent review facility tumor assessments; investigator tumor assessments were used if an independent review facility assessment was not available.”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<i>Idem acima</i>	<p>Citação: <i>“Tumor response or progression was determined by both the investigator and an independent radiology facility (IRF) (...) The IRF assessment was performed without knowledge of the treatment assignment or investigator assessment.”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto às medidas para garantir o mascaramento e, sobretudo, quanto ao mascaramento na avaliação do investigador não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Citação: <i>“Tumor responses were assessed both by investigators and an independent response review committee.”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto ao mascaramento nas coletas/análises feitas pelos investigadores e pelo comitê independente não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<i>Idem acima</i>	<i>Idem acima</i>	<i>Idem acima</i>	<i>Idem acima</i>

Estudo		Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
	Eventos adversos graves	Alto risco Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: <i>“Interim analyses were conducted in an unblinded fashion by an independent data-monitoring committee.”</i> Comentário: Considerou-se que a falta de mascaramento na avaliação do comitê independente, assim como a falta de clareza quanto ao mascaramento nas coletas/análises feitas pelos investigadores pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: <i>“Interim analyses were conducted by an unblinded, independent data monitoring committee.”</i> Comentário: Considerou-se que a falta de mascaramento na avaliação do comitê independente, assim como a falta de clareza quanto ao mascaramento nas coletas/análises feitas pelos investigadores pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto ao mascaramento nas coletas/análises feitas pelos investigadores pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Não avaliado pelo estudo	Alto risco Citação: <i>“This was a prospective, multicenter, randomized, open-labelled, phase III trial.”</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: <i>“The allocated study treatment was not masked from the patients or the investigators.”</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Alto risco Citação: <i>“We designed an academic, multicenter, open-label randomized trial (...)”</i> Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho
	Quaisquer eventos adversos	Alto risco	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Alto risco	Alto risco	Alto risco

Estudo	Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
	<i>Idem</i> acima					<i>Idem</i> acima	<i>Idem</i> acima	<i>Idem</i> acima
Taxa de resposta tumoral	<p>Baixo risco</p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Interim analyses were conducted in an unblinded fashion by an independent data-monitoring committee.”</p> <p>Comentário: Considerou-se que a falta de mascaramento na avaliação do comitê independente, assim como a falta de clareza quanto ao mascaramento nas coletas/análises feitas pelos investigadores não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>Tumor response or progression was determined by both the investigator and an independent radiology facility (IRF) (...) The IRF assessment was performed without knowledge of the treatment assignment or investigator assessment.</i>”</p> <p>Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto às medidas para garantir o mascaramento e, sobretudo, quanto ao mascaramento na avaliação do investigador não deve exercer um impacto</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>Tumor responses were assessed both by investigators and an independent response review committee.</i>”</p> <p>Comentário: Considerou-se que a falta clareza quanto ao mascaramento nas coletas/análises feitas pelos investigadores e pelo comitê independente não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>The MAX (Mitomycin, Avastin, Xeloda) study was an investigator-initiated, open-label, multicenter, phase III, randomized study</i>”</p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>This was a prospective, multicenter, randomized, open-labelled, phase III trial.</i>”</p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>The allocated study treatment was not masked from the patients or the investigators.</i>”</p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>We designed an academic, multicenter, open-label randomized trial (...)</i>”</p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>

Estudo		Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
				substancial neste desfecho					
	Qualidade de vida	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Alto risco Comentário: Considerou-se que a falta de clareza quanto às medidas para garantir o mascaramento e, sobretudo, quanto às partes cegadas pode exercer um impacto substancial neste desfecho	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo
Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida global	Alto risco Citação: "A total of 104 patients were randomly assigned to three treatment Arms (...) Of the 102 treated patients 43 (42%) did not miss any chemotherapy infusions and 45 (44%) missed only one or two	Baixo risco Citação: "Efficacy analyses were performed according to the intention-to-treat principle." Comentário: Análises	Baixo risco Citação: "Efficacy analyses were performed on the intent-to-treat population, defined as all randomly assigned patients." Comentário: Análises	Baixo risco Citação: "The intent-to-treat (ITT) patient population included all patients who signed the informed consent form and underwent random assignment."	Baixo risco Citação: "All comparisons were by intention to treat." Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com	Alto risco Citação: "Three patients in the bevacizumab plus mFL group were excluded because they did not receive study treatment after randomization (n = 1) or did not have tumor assessment or survival information after	Baixo risco Citação: "All efficacy analyses were based on the intention-to-treat population." Comentário: Análises	Baixo risco Citação: "Arm A (...) 176 patients in ITT population." "Arm B (...) 194 patients in ITT population." Comentário: Análises

Estudo		Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
		<p><i>Infusions.</i></p> <p><i>"Patients who discontinued or completed the study were followed for survival information every 2 months until death or loss to follow-up."</i> (não fica claro quantos foram)</p> <p>Comentário: os autores não relataram o tratamento dos dados dos participantes que abandonaram o estudo ou que foram perdidos durante o acompanhamento</p>	adequadas foram planejadas para lidar com perdas	adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Comentário Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	perdas	<p><i>randomization (n = 2), and eight patients in the mFL group were excluded because they either did not receive study treatment (n = 2) or did not have tumor assessment or survival information (n = 6)."</i></p> <p>Comentário: os autores não relataram o tratamento dos dados dos participantes que abandonaram o estudo ou que foram perdidos durante o acompanhamento</p>	adequadas foram planejadas para lidar com perdas	adequadas foram planejadas para lidar com perdas
	Sobrevida livre de progressão	Alto risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Alto risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>

Estudo		Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
Eventos adversos graves		Alto risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco Citação: “Safety analyses included all patients who received at least one dose of study medication.” Comentário: 397/411 participantes do grupo controle e 393/402 participantes do grupo intervenção receberam tratamento; considerou-se que as perdas foram pequenas e não devem introduzir viés à análise dos desfechos	Baixo risco Citação: “Safety analyses included all patients who received at least one dose of study drug.” Comentário: 104/105 participantes do grupo controle e 100/104 participantes do grupo intervenção receberam tratamento; considerou-se que as perdas foram pequenas e não devem introduzir viés à análise dos desfechos	Baixo risco Citação: “The safety population was defined as all patients receiving at least one dose of study drug.” Comentário: 675/701 participantes do grupo controle e 694/700 participantes do grupo intervenção receberam tratamento; considerou-se que as perdas foram pequenas e não devem introduzir viés à análise dos desfechos	Não avaliado pelo estudo	Alto risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco Citação: “the safety population was defined as patients who received at least one dose of study treatment.” Comentário: 136/140 participantes do grupo controle e 134/140 participantes do grupo intervenção receberam tratamento; considerou-se que as perdas foram pequenas e não devem introduzir viés à análise dos desfechos	Baixo risco Citação: “Safety analysis was based on the population of all treated patients (at least one cycle).” Comentário: Todos os participantes receberam ao menos uma dose do tratamento
	Quaisquer eventos adversos	Alto risco <i>Idem acima</i>	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Alto risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Idem acima</i>

Estudo		Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
	Taxa de resposta tumoral	Alto risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Citação: "Efficacy analyses were performed according to the intention-to-treat principle."</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Baixo risco <i>Citação: "Efficacy analyses were performed on the intent-to-treat population (...)"</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Baixo risco <i>Citação: "The intent-to-treat patient population included all patients who (...) underwent random assignment."</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Baixo risco <i>Citação: "All comparisons were by intention to treat."</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Alto risco <i>Idem acima</i>	Baixo risco <i>Citação: "All efficacy analyses were based on the intention-to-treat population."</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas	Baixo risco <i>Citação: "Arm A (...) 176 patients in ITT population." "Arm B (...) 194 patients in ITT population."</i> Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas
	Qualidade de vida	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Baixo risco <i>Idem acima</i>	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo
Relato seletivo dos desfechos		Risco incerto Comentário: não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a	Risco incerto Comentário: não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a	Risco incerto Comentário: não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a	Baixo risco Comentário: todos os desfechos planejados no protocolo foram	Baixo risco Comentário: todos os desfechos planejados no protocolo foram	Baixo risco Comentário: todos os desfechos planejados no protocolo foram	Baixo risco Comentário: todos os desfechos planejados no protocolo foram	Baixo risco Comentário: todos os desfechos planejados no protocolo foram

Estudo	Kabbinavar, 2003 ³⁴	Hurwitz, 2004 ³⁵	Kabbinavar, 2005 ³⁶	Saltz, 2008 ³⁷	Tebbutt, 2010 ³⁸	Guan, 2011 ³⁹	Cunningham, 2013 ⁴⁰	Passardi, 2015 ⁴¹
	avaliação do relato seletivo dos desfechos	avaliação do relato seletivo dos desfechos	avaliação do relato seletivo dos desfechos	apresentados nos artigos localizados	apresentados nos artigos localizados	apresentados nos artigos localizados	apresentados nos artigos localizados	apresentados nos artigos localizados
Outros vieses	Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada	Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada	Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada	Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada	Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada	Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada	Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada	Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada

Quadro 6. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados de segunda linha de tratamento, de acordo com a ferramenta *Risk of Bias (RoB)* da Cochrane

Estudo		Giantonio, 2007 ⁴²
Geração da sequência de randomização		<p>Risco incerto</p> <p>Citação: <i>“Eligible patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio (...)”</i></p> <p>Comentário: o método para geração da sequência de alocação não foi descrito</p>
Sigilo de alocação		<p>Risco incerto</p> <p>Citação: <i>“Eligible patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio (...)”</i></p> <p>Comentário: o estudo não menciona as medidas tomadas para garantir o sigilo de alocação</p>
Mascaramento dos participantes e equipe	Sobrevida global	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>“This multi-institutional, cooperative group, open-label, randomized phase III study (...)”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>Baixo risco</p> <p><i>Idem acima</i></p>
	Eventos adversos graves	<p>Alto risco</p> <p>Citação: <i>“This multi-institutional, cooperative group, open-label, randomized phase III study (...)”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho</p>
	Quaisquer eventos adversos	Não avaliado pelo estudo
	Taxa de resposta tumoral	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>“This multi-institutional, cooperative group, open-label, randomized phase III study (...)”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>
	Qualidade de vida	Não avaliado pelo estudo
Sobrevida global		Baixo risco

Mascaramento dos avaliadores dos desfechos		<p>Citação: <i>“This multi-institutional, cooperative group, open-label, randomized phase III study (...)”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>Baixo risco</p> <p><i>Idem acima</i></p>
	Eventos adversos graves	<p>Alto risco</p> <p>Citação: <i>“This multi-institutional, cooperative group, open-label, randomized phase III study (...)”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento pode exercer um impacto substancial neste desfecho</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p>Não avaliado pelo estudo</p>
	Taxa de resposta tumoral	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>“This multi-institutional, cooperative group, open-label, randomized phase III study (...)”</i></p> <p>Comentário: Considerou-se que a ausência de mascaramento não deve exercer um impacto substancial neste desfecho</p>
	Qualidade de vida	<p>Não avaliado pelo estudo</p>
Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida global	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>“The intent-to-treat analysis of the primary end point of overall survival included 286 patients in the FOLFOX4-plus-bevacizumab arm, 291 patients in the FOLFOX4-alone arm, and 243 patients in the bevacizumab-alone arm.”</i></p> <p>Comentário: Análises adequadas foram planejadas para lidar com perdas</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>Risco incerto</p> <p>Citação: <i>“The intent-to-treat analysis of the primary end point of overall survival included (...)”</i></p> <p>Comentário: o estudo não é claro quanto a perda de dados para esse desfecho, nem quanto às medidas para lidar com essas perdas</p>
	Eventos adversos graves	<p>Risco incerto</p> <p>Citação: <i>“The intent-to-treat analysis of the primary end point of overall survival included (...)”</i></p>

		Comentário: Foram avaliados 287 participantes no grupo intervenção e 285 no grupo controle para este desfecho. Os autores não descrevem o tratamento de dados para o desfecho de segurança
	Quaisquer eventos adversos	Não avaliado pelo estudo
	Taxa de resposta tumoral	Risco incerto Citação: <i>“The intent-to-treat analysis of the primary end point of overall survival included (...)”</i> Comentário: o estudo não é claro quanto a perda de dados para esse desfecho, nem quanto às medidas para lidar com essas perdas
	Qualidade de vida	Não avaliado pelo estudo
Relato seletivo dos desfechos		Baixo risco Comentário: todos os desfechos planejados no protocolo foram apresentados nos artigos localizados
Outros vieses		Baixo risco Comentário: nenhuma outra fonte adicional de viés foi localizada.

6.4 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados dos estudos incluídos para cada desfecho estão apresentados no **Quadro 7**.

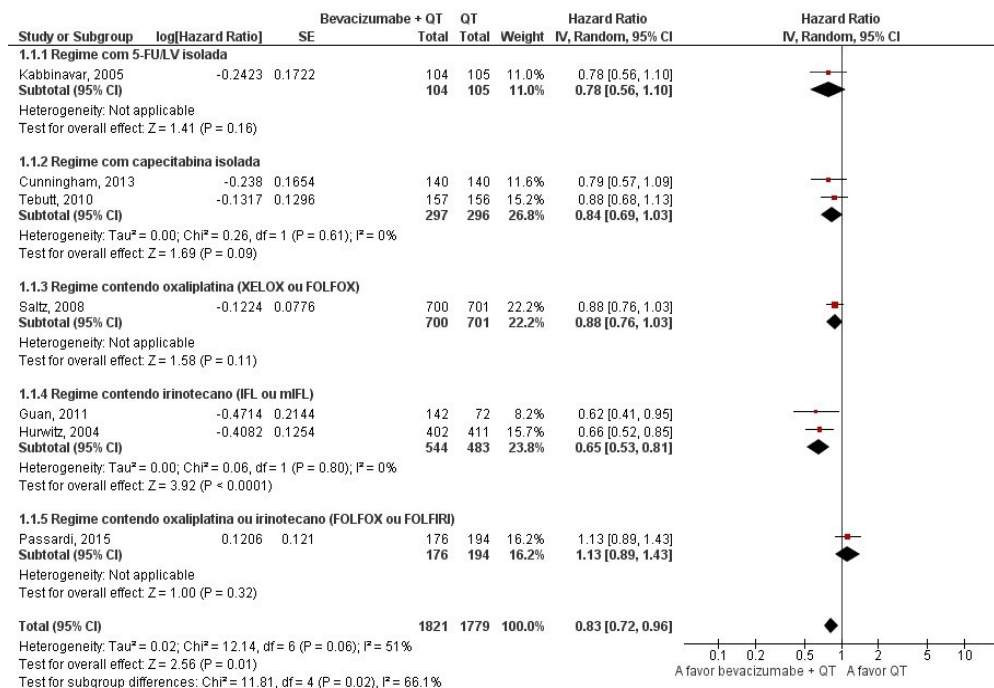
Primeira linha de tratamento

Dos oito estudos incluídos, sete foram incluídos em metanálise para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. O estudo conduzido por Kabbinavar et al (2003)³⁴ não foi incluído devido à falta de informações necessárias para o cálculo das estimativas de efeito. Diante da heterogeneidade substancial identificada entre os estudos incluídos, foram realizadas análises de subgrupo por tipo de esquema terapêutico.

Quadro 7. Resultados para os desfechos de interesse dos estudos de primeira linha do tratamento do Câncer Colorretal metastático (CCRm) incluídos

Desfechos de interesse	Resultados
<p>Sobrevida global</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumabe + quimioterapia versus quimioterapia isolada (5-FU/LV, XELOX, FOLFOX, IFL ou FOLFIRI) <ul style="list-style-type: none"> HR 0,83 (IC 95% 0,72 a 0,96); 7 ECR; 3600 participantes IC 95% compatível com redução na mortalidade de 4% a 28% com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia, entre 36 a 96 semanas de tratamento. ○ Versus 5-FU/LV: HR 0,78 (IC 95% 0,56 a 1,10); 1 ECR; 209 participantes <ul style="list-style-type: none"> IC 95% compatível com redução de 44% a um aumento de 10% no risco de morte com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia ○ Versus capecitabina isolada: HR 0,84 (IC 95% 0,69 a 1,03); 2 ECR; 593 participantes <ul style="list-style-type: none"> IC 95% compatível com redução de 31% a um aumento de 3% no risco de morte com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia ○ Versus regime contendo oxaliplatina (XELOX/FOLFOX): HR 0,88 (IC 95% 0,76 a 1,03); 1 ECR; 1401 participantes <ul style="list-style-type: none"> IC 95% compatível com redução de 24% a um aumento de 3% no risco de morte com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia ○ Versus regime contendo irinotecano (IFL/mIFL): HR 0,65 (IC 95% 0,53 a 0,81); 2 ECR; 1027 participantes <ul style="list-style-type: none"> IC 95% compatível com redução de 19% a 47% no risco de morte com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia ○ Versus regime contendo oxaliplatina ou irinotecano FOLFOX/FOLFIRI): HR 1,13 (IC 95% 0,89 a 1,43); 1 ECR; 370 participantes <ul style="list-style-type: none"> IC 95% compatível com redução de 11% a um aumento de 43% no risco de morte com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia

Figura 2. Forest plot para sobrevida global no tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático (CCRm).



Sobrevida livre de progressão

Bevacizumabe + quimioterapia versus quimioterapia isolada (5-FU/LV, XELOX, FOLFOX, IFL ou FOLFIRI)

HR 0,62 (IC 95% 0,51 a 0,76); 7 ECR; 1821 participantes

IC 95% compatível com redução de 49% a 24% do risco de progressão da doença com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia, entre 36 e 96 semanas

- Versus 5-FU/LV: HR 0,50 (IC 95% 0,34 a 0,73); 1 ECR; 209 participantes
IC 95% compatível com redução de 66% a 27% do risco de progressão da doença com uso de bevacizumabe associado a quimioterapia

- Versus capecitabina isolada: HR 0,58 (IC 95% 0,49 a 0,69); 2 ECR; 593 participantes
IC 95% compatível com redução de 51% a 31% do risco de progressão da doença com uso de bevacizumabe associado a quimioterapia
- Versus regime contendo oxaliplatina (XELOX/FOLFOX): HR 0,83 (IC 95% 0,72 a 0,95; 1 ECR; 1401 participantes
IC 95% compatível com redução de 5% a 28% do risco de progressão da doença com uso de bevacizumabe associado a quimioterapia
- Versus regime contendo irinotecano (IFL/mIFL): HR 0,48 (IC 95% 0,37 a 0,63); 2 ECR; 1027 participantes
IC 95% compatível com redução de 37% a 63% do risco de progressão da doença com uso de bevacizumabe associado a quimioterapia
- Versus regime contendo oxaliplatina ou irinotecano FOLFOX/FOLFIRI): HR 0,87 (IC 95% 0,70 a 1,07); 1 ECR; 370 participantes
IC 95% compatível com redução de 30% a um aumento de 7 % do risco de progressão da doença com uso de bevacizumabe associado a quimioterapia

Figura 3. *Forest plot* para sobrevida livre de progressão no tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático (CCRm).

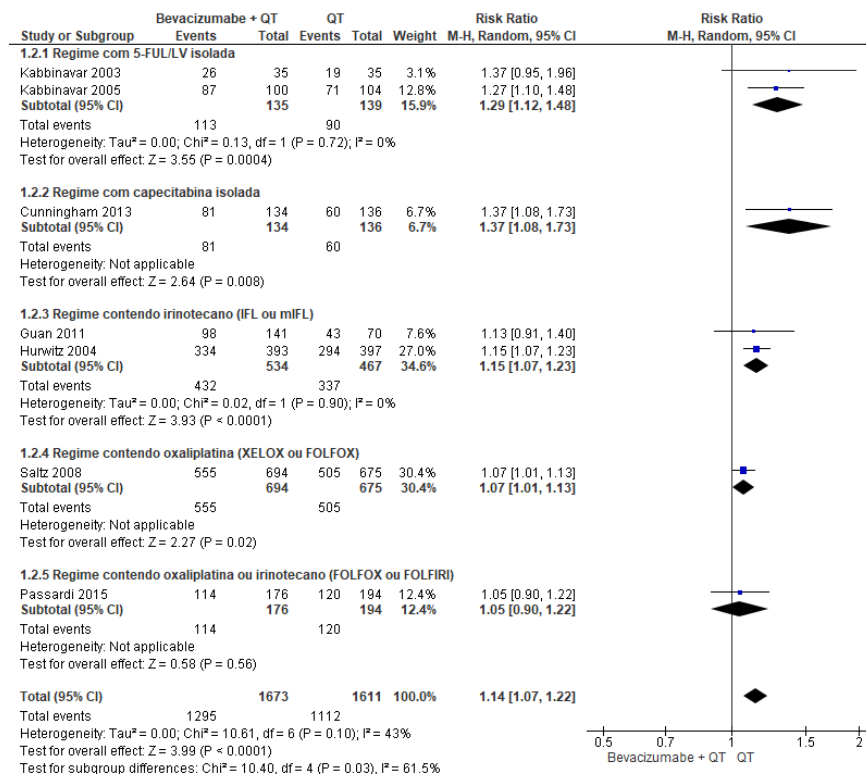
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Bevacizumabe + QT		QT		Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
			Total	Total	Total	Total			
1.2.1 Regime com 5-FU/LV isolada									
Kabbinavar, 2005	-0.6968	0.1949	104	105	11.4%		0.50 [0.34, 0.73]		
Subtotal (95% CI)			104	105	11.4%		0.50 [0.34, 0.73]		
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 3.58 (P = 0.0004)									
1.2.2 Regime capecitabina isolada									
Cunningham, 2013	-0.6313	0.1328	140	140	14.8%		0.53 [0.41, 0.69]		
Tebutt, 2010	-0.4644	0.1167	157	156	15.7%		0.63 [0.50, 0.79]		
Subtotal (95% CI)			297	296	30.5%		0.58 [0.49, 0.69]		
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.89, df = 1 (P = 0.35); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 6.13 (P < 0.00001)									
1.2.3 Regime contendo oxaliplatina (XELOX ou FOLFOX)									
Saltz, 2008	-0.1899	0.0707	700	701	18.1%		0.83 [0.72, 0.95]		
Subtotal (95% CI)			700	701	18.1%		0.83 [0.72, 0.95]		
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 2.69 (P = 0.007)									
1.2.4 Regime contendo irinotecano (IFL ou mIFL)									
Guan, 2011	-0.8166	0.1809	142	72	12.2%		0.44 [0.31, 0.63]		
Hurwitz, 2004	-0.6214	0.1903	402	411	11.7%		0.54 [0.37, 0.78]		
Subtotal (95% CI)			544	483	23.8%		0.48 [0.37, 0.63]		
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.55, df = 1 (P = 0.46); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 5.52 (P < 0.00001)									
1.2.5 Regime contendo oxaliplatina ou irinotecano (FOLFOX ou FOLFIRI)									
Passardi, 2015	-0.1445	0.1083	176	194	16.2%		0.87 [0.70, 1.07]		
Subtotal (95% CI)			176	194	16.2%		0.87 [0.70, 1.07]		
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.33 (P = 0.18)									
Total (95% CI)			1821	1779	100.0%		0.62 [0.51, 0.76]		
Heterogeneity: Tau ² = 0.05; Chi ² = 25.96, df = 6 (P = 0.0002); I ² = 77% Test for overall effect: Z = 4.68 (P < 0.00001) Test for subgroup differences: Chi ² = 24.52, df = 4 (P < 0.0001), I ² = 83.7%									

Eventos adversos graves

- Bevacizumabe + quimioterapia versus quimioterapia isolada (5-FU/LV, XELOX, FOLFOX, IFL ou FOLFIRI)
 - Ocorreram em 77,4% (n=1295/1673) dos pacientes no grupo intervenção e 69,0% (n=1112/1611) no grupo controle;
 - Risco Relativo (RR) 1,14 (IC 95% 1,07 a 1,22); 7 ECR
 - IC 95% compatível com um aumento de 7% a 22% no risco de eventos adversos graves com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia
- Versus 5-FU/LV: (RR) 1,29 (IC 95% 1,12 a 1,48); 2 ECR; 274 participantes
 - IC 95% compatível com um aumento de 12% a 48% no risco de eventos adversos graves com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia

- Versus capecitabina isolada: (RR) 1,37 (IC 95% 1,08 a 1,73); 1 ECR; 270 participantes
IC 95% compatível com um aumento de 8% a 73% no risco de eventos adversos graves com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia
- Versus regime contendo oxaliplatina (XELOX/FOLFOX): (RR) 1,07 (IC 95% 1,01 a 1,13); 1 ECR; 1369 participantes
IC 95% compatível com um aumento de 1% a 13% no risco de eventos adversos graves com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia
- Versus regime contendo irinotecano (IFL/mIFL): (RR) 1,15 (IC 95% 1,07 a 1,23); 2 ECR; 1001 participantes
IC 95% compatível com um aumento de 7% a 23% no risco de eventos adversos graves com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia
- Versus regime contendo oxaliplatina ou irinotecano FOLFOX/FOLFIRI): (RR) 1,05 (IC 95% 0,90 a 1,22); 1 ECR; 370 participantes
IC 95% compatível com redução de 10% a um aumento de 22% no risco de eventos adversos graves com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia

Figura 4. Forest plot para eventos adversos graves no tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático (CCRm).



Qualquer evento adverso

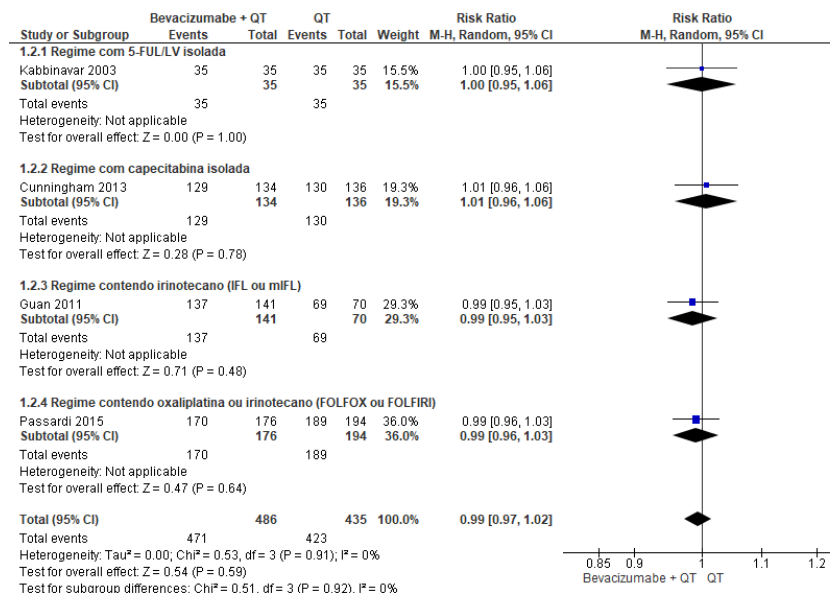
- Bevacizumabe + quimioterapia versus quimioterapia isolada (5-FU/LV, XELOX, FOLFOX, IFL ou FOLFIRI)

Ocorreram em 96,9% (n=471/486) dos pacientes no grupo intervenção e 97,2% (n=423/435) no grupo placebo, entre 36 e 96 semanas de tratamento.

RR 0,99 (IC 95% 0,97 a 1,02); 4 ECR; 1392 participantes

	<p>IC 95% compatível com uma redução de 3% a um aumento de 2% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Versus 5-FU/LV: RR 1,00 (IC 95% 0,95 a 1,06); 1 ECR; 70 participantes <p>IC 95% compatível com uma redução de 5% a um aumento de 6% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Versus capecitabina isolada: RR 1,01 (IC 95% 0,96 a 1,06); 1 ECR; 270 participantes <p>IC 95% compatível com uma redução de 4% a um aumento de 6% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Versus regime contendo oxaliplatina (XELOX/FOLFOX): dados numéricos não relatados no estudo. ○ Versus regime contendo irinotecano (IFL/mIFL): RR 0,99 (IC 95% 0,95 a 1,03); 1 ECR; 211 participantes <p>IC 95% compatível com uma redução de 5% a um aumento de 3% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Versus regime contendo oxaliplatina ou irinotecano FOLFOX/FOLFIRI): RR 0,99 (IC 95% 0,96 a 1,03); 1 ECR; 370 participantes <p>IC 95% compatível com uma redução de 4% a um aumento de 3% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia</p>
--	---

Figura 5. Forest plot para qualquer evento adverso no tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático (CCRm).



Taxa de resposta tumoral

- Versus 5-FU/LV: a taxa de resposta tumoral variou de 26% a 40% no grupo intervenção e 15,2% a 17% no grupo controle (p<0,05).
- Versus capecitabina isolada: a taxa de resposta tumoral variou de 19% a 38,1% no grupo intervenção e 10% a 30,3% no grupo controle.
- Versus regime contendo oxaliplatina (XELOX/FOLFOX): a taxa de resposta tumoral foi de 49% no grupo intervenção e 47% no grupo controle (p=0,31).
- Versus regime contendo irinotecano (IFL/mIFL): a taxa de resposta tumoral variou de 35,3 a 44,8% no grupo intervenção e 17,2% a 34,8% no grupo controle (p <0,05).
- Versus regime contendo oxaliplatina ou irinotecano (FOLFOX/FOLFIRI): a taxa de resposta tumoral foi de 50% tanto no grupo intervenção como no grupo controle (p= 0,865)

Não foram fornecidos dados numéricos para o cálculo da estimativa de efeito.

Qualidade de vida

Somente 2 ECR avaliaram qualidade de vida:

- Versus 5-FU/LV: uso de bevacizumabe associado a quimioterapia foi associado a redução do risco de deteriorização da qualidade de vida (FACT-C total: HR 0,66, p= 0,01)³⁶.

- Versus capecitabina isolada: as classificações de qualidade de vida (EORTC QLQ C30) geral foram semelhantes nos três grupos de tratamento no início do estudo, nas semanas 3 e 6, e da semana 3 até a progressão (todos $p > 0,1$)³⁸.

Não foram fornecidos dados numéricos para o cálculo da estimativa de efeito.

Legenda: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: *Hazard Ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR: Risco Relativo; FACT-C: Escala de Avaliação Funcional da Terapia do Câncer Colorretal; CCR: Câncer Colorretal; RR: Risco Relativo; QT: quimioterapia; 5-FU/LV: 5-fluorouracil e leucovorin; XELOX: Capecitabina e oxaliplatina; FOLFOX: 5-fluorouracil, Leucovorin e oxaliplatina; IFL: Irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorin; FOLFIRI: 5-fluorouracil, Leucovorin e irinotecano.

Segunda linha de tratamento

O estudo conduzido por Giantonini et al., 2013⁴² avaliou a eficácia e segurança do bevacizumabe na dose de 10 mg/kg a cada duas semanas, em associação com o regime quimioterápico com 5-fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina, em comparação com o regime quimioterápico isolado. Os resultados estão disponíveis no **Quadro 8**.

Quadro 8. Resultados para os desfechos de interesse dos estudos de segunda linha do tratamento do Câncer Colorretal metastático (CCRm) incluídos

Desfechos de interesse	Resultados Bevacizumabe + FOLFOX-4 versus FOLFOX-4
Sobrevida global	A sobrevida global mediana foi de 12,9 meses no grupo intervenção e de 10,8 meses no grupo controle HR 0,75 (p= 0,001); 1 ECR
Sobrevida livre de progressão	A sobrevida livre de progressão foi de 7,3 meses no grupo intervenção e de 4,7 meses no grupo controle HR 0,61 (p< 0,001); 1 ECR
Eventos adversos graves	Ocorreram em 75% (n=215/287) dos pacientes no grupo intervenção e 61% (n=174/285) no grupo controle HR 1,23 (IC 95% 1,09 a 1,38); 1 ECR IC 95% compatível com um aumento de 9% a 38% no risco de eventos adversos graves com o uso de bevacizumabe associado a quimioterapia
Qualquer evento adverso	Não avaliado.
Taxa de resposta tumoral	22,7% dos participantes apresentaram resposta tumoral global no grupo intervenção em comparação com 8,6% no grupo controle (p <0,0001)
Qualidade de vida	Não avaliado.

Legenda: HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR: Risco Relativo; CCR: Câncer Colorretal; QT: quimioterapia; FOLFOX: fluorouracil, Leucovorin e oxaliplatina.

6.5 Avaliação da certeza da evidência

Foi adotada a abordagem GRADE³² para avaliar a certeza das evidências relacionadas aos desfechos primários para primeira e segunda linhas de tratamento do CCRm (**Quadros 9 e 10**).

Quadro 9. Avaliação da certeza das evidências referente aos estudos com bevacizumabe na primeira linha de tratamento do Câncer Colorretal (CCRm).

Bevacizumabe na primeira linha de tratamento do Câncer Colorretal (CCRm)					
População: adultos com CCRm					
Intervenção: bevacizumabe + quimioterapia em primeira linha de tratamento					
Comparador: quimioterapia					
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)	Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Interpretação
Sobrevida global	-	HR 0,83 (0,72 a 0,96)	3600 (7 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ BAIXA ^{a,b}	Bevacizumabe pode resultar no aumento da sobrevida global quando comparado à quimioterapia isolada na primeira linha de tratamento
Sobrevida livre de progressão	-	HR 0.62 (0,51 a 0,76)	3600 (7 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ BAIXA ^{a,b}	Bevacizumabe pode resultar no aumento da sobrevida livre de progressão quando comparado à quimioterapia isolada na primeira linha de tratamento
Eventos adversos graves	97 por 1.000 (48 a 152)	RR 1.14 (1,07 a 1,22)	3284 (7 ECR)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA ^a	Bevacizumabe provavelmente resulta no aumento da incidência de eventos adversos graves quando comparado à quimioterapia isolada na primeira linha de tratamento
Eventos adversos	10 por 1.000 (29 menos a 19 mais)	RR 0,99 (0,97 a 1,02)	1392 (4 ECR)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA ^a	Bevacizumabe provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos. ~97% dos participantes nos dois grupos tiveram pelo menos um evento adverso.

QT: Quimioterapia; IC95%: intervalo de confiança de 95%; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risco Relativo; ECR: Ensaios Clínicos Randomizados.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

a. rebaixado um nível devido ao risco de viés;

b. rebaixado um nível por heterogeneidade.

Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências referente aos estudos com bevacizumabe na segunda linha de tratamento do Câncer Colorretal (CCRm).

Bevacizumabe na segunda linha de tratamento do Câncer Colorretal (CCRm)					
--	--	--	--	--	--

População: adultos com CCRm Intervenção: bevacizumabe + quimioterapia em segunda linha de tratamento Comparador: quimioterapia					
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)	Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Interpretação
Sobrevida global	-	HR 0,75* (p = 0,0011)	577 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ BAIXA ^{a,b,c}	Bevacizumabe pode resultar no aumento da sobrevida global quando comparado à quimioterapia isolada na segunda linha de tratamento
Sobrevida livre de progressão	-	HR 0,61* (p < 0,001)	577 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ BAIXA ^{a,b,c}	Bevacizumabe pode resultar no aumento da sobrevida livre de progressão quando comparado à quimioterapia isolada na segunda linha de tratamento
Eventos adversos graves	140 por 1000 (55 a 232)	RR 1,23 (1,09 a 1,38)	572 (1 ECR)	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA ^{a,b}	Bevacizumabe provavelmente resulta no aumento da incidência de eventos adversos graves quando comparado à quimioterapia isolada na segunda linha de tratamento

QT: Quimioterapia; IC95%: intervalo de confiança de 95%; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risco Relativo; ECRs: Ensaios Clínicos Randomizados.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

*Não foram disponibilizados IC 95% para estes desfechos.

a. rebaixado um nível devido ao risco de viés;

b. a Inconsistência não foi avaliada, uma vez que a análise é baseada em apenas um estudo;

c. rebaixado um nível devido ao pequeno tamanho amostral/número de eventos.

7. DISCUSSÃO

O CCRm apresenta desafios significativos no campo da oncologia, e a busca por abordagens terapêuticas eficazes continua a ser uma prioridade. Nesse contexto, o bevacizumabe emerge como um agente de interesse, suscitando discussões sobre seu papel potencial no tratamento de primeira e segunda linha dessa condição¹⁴. Com base em evidências de certeza baixa a moderada, os achados deste PTC mostraram que, em adultos com CCRm, a adição do bevacizumabe à quimioterapia a base de fluoropirimidina pode resultar em aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão em ambas as linhas de tratamento. Entretanto, provavelmente aumenta a incidência de eventos adversos graves na primeira e segunda linha de tratamento.

Apesar do número limitado de estudos, as análises de subgrupo para o tratamento de primeira linha sugerem que o regime quimioterápico pode ter resultados diferentes para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Enquanto apenas a associação de bevacizumabe a regimes com irinotecano parece apresentar ganhos na sobrevida global, para sobrevida livre de progressão, benefícios foram observados para a associação com todos os regimes, exceto em um estudo que usou oxaliplatina ou irinotecano. Com relação à incidência de quaisquer eventos adversos, parece não haver diferença entre os grupos comparadores.

De maneira geral, a terapia com bevacizumabe foi potencialmente associada principalmente a sangramentos, hipertensão, eventos tromboembólicos venosos, proteinúria, perfuração gastrointestinal e neutropenia variando em relação à gravidade (leve a grave) e à frequência entre os estudos.

Devido à inclusão de apenas um estudo para segunda linha de tratamento, não foi possível avaliar o impacto de diferentes regimes quimioterápicos nos resultados encontrados. Com base nas informações apresentadas, é possível concluir que, apesar dos benefícios clínicos adicionais potencialmente associados ao bevacizumabe, a tomada de decisão clínica acerca da adição deste medicamento ao tratamento do CCRm deve levar em consideração tanto o regime quimioterápico usado, quanto as características do paciente e acessibilidade ao tratamento.

Embora sete³⁴⁻⁴⁰ dos oito estudos tenham exibido taxas numericamente superiores de resposta tumoral no grupo tratado com bevacizumabe, somente quatro^{34,35,39,40} identificaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos. As conclusões do único estudo que avaliou

o efeito do bevacizumabe na qualidade de vida por meio de diferentes parâmetros não foram capazes de indicar um benefício claro da inclusão desse medicamento à quimioterapia.

Os resultados deste PTC estão de acordo com as conclusões de revisões sistemáticas identificadas que investigaram a eficácia do bevacizumabe no tratamento do CCRm^{33,43,44}. No entanto, a certeza no corpo de evidências para ambas as linhas de tratamento foi classificada como baixa. Cabe destacar que o bevacizumabe é recomendado para o tratamento do CCRm pelas agências Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá, com restrição referente à redução do preço do medicamento), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália), The Haute Autorité de santé (França) e Agency for Care Effectiveness (Singapura). Tanto a Conitec quanto o National Institute for Clinical Excellence (Estados Unidos) não recomendam o uso da tecnologia para o CCRm. Suas decisões são justificadas por benefícios clínicos modestos e alto impacto orçamentário ou falta de custo-efetividade. No entanto, o comitê do National Institute for Clinical Excellence²⁴ reconheceu a eficácia do medicamento no tratamento de segunda linha do CCRm. Mais informações sobre as recomendações dessas agências podem ser consultadas no **Anexo VI**.

O presente parecer foi realizado com base em uma busca sistematizada abrangente, sem restrições de idioma ou data. Apesar do rigor metodológico, algumas limitações podem estar presentes: (1) pequenas diferenças na população dos estudos, como a inclusão de participantes com diferentes estados funcionais (ECOG 0-2); (2) não foram realizadas avaliações de acordo com o status de mutações RAS/RAF ou localização do tumor primário e,¹⁴; (3) foi identificado apenas um estudo que avaliou o bevacizumabe na segunda linha de tratamento do CCRm e que atendeu aos critérios de inclusão, o que impede conclusões mais robustas para este cenário. Por fim, ainda que não faça parte do escopo deste parecer uma avaliação de impacto orçamentário e de custo-efetividade, vale ressaltar que recomendações de agências de avaliação de tecnologia em saúde citadas acima destacaram o custo do tratamento com bevacizumabe como um fator limitante para o acesso à tecnologia.

8. CONCLUSÕES

Os achados deste parecer mostraram que, em adultos com CCRm, a adição do bevacizumabe à quimioterapia a base de fluoropirimidina pode resultar em aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão em ambas as linhas de tratamento (baixa certeza da evidência).

Entretanto, provavelmente aumenta a incidência de eventos adversos graves na primeira e segunda linha de tratamento (moderada certeza da evidência). A escassez de dados e a heterogeneidade na apresentação dos desfechos secundários de eficácia limitam as conclusões acerca do impacto do bevacizumabe na qualidade de vida e na taxa de resposta tumoral.

9. REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, et al. Criteria for distinguishing effectiveness from efficacy trials in systematic reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville (MD) 2006 [published Online First: Rockville]
2. Palmer S, Torgerson DJ. Economics notes: Definitions of efficiency. *BMJ* 1999;318(7191):1136-36. doi: 10.1136/bmj.318.7191.1136
3. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022;41:678-700. doi: 10.1200/JCO.22
4. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer. - Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
5. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Atlas on-line de mortalidade. INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/centrais-de-conteudo/aplicativos/atlas-de-mortalidade-por-cancer>
6. American Joint Committee On Cancer – AJCC. Cancer Staging Manual. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia: 7ª edição. 2010. Disponível em: https://www.facs.org/media/j30havvf/ajcc_7thed_cancer_staging_manual.pdf
7. Hernandez Dominguez O, Yilmaz S, Steele SR. Stage IV Colorectal Cancer Management and Treatment. *J Clin Med.* 2023;12(5):2072. doi: 10.3390/jcm12052072. PMID: 36902858; PMCID: PMC10004676.
8. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89-103. doi: 10.5114/pg.2018.81072. Epub 2019 Jan 6. PMID: 31616522; PMCID: PMC6791134.
9. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>
10. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, et al. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers.* 2021;13(9):1-23. doi: 10.3390/cancers13092025
11. Macrae FA. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. Up to Date. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria 958, de 26 de setembro de 2014. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de cólon e reto. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_colorretal_26092014.pdf

13. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. PCDT em elaboração. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>
14. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307056.
15. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de S. Relatório de Recomendação nº 754 - Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220720_relatorio_antikorpos-monoclonais_cancer-colorretal_754_2022.pdf/view
16. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de S. Tecnologias demandadas. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>
17. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Trifluridine–tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer. 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/final-appraisal-determination-document-2>
18. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Regorafenib for previously treated metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance [TA866]. 2023. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta866>
19. Eelen G, Treps L, Li X, Carmeliet P. Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis Updated. *Circ Res*. 2020;127(2):310-329. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316851. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32833569.
20. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, Chinot OL. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102017. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102017. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32335505.
21. Food and Drug Administration. Drug Approval Package. Avastin (Bevacizum). Genetech, Inc. Data de aprovação: 26/02/2004. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/STN-125085_Avastin.cfm
22. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Consultas – Medicamentos: AVASTIN. 2005. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351255514200483/>
23. European Medicines Agency – EMA. Avastin. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>
24. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Colorectal cancer. NICE guideline [NG151]. 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151>
25. Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JH. Bevacizumab. *Oncologist*. 2010;15(8):819-25. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0317. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20688807; PMCID: PMC3228024.

26. Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. *Target Oncol.* 2017;12(5):599-610. doi: 10.1007/s11523-017-0518-1. PMID: 28801849; PMCID: PMC5610666.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/deciis/pdp/medicamentos-vacinas-e-hemoderivados>
28. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, 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;j4008-j08. doi: 10.1136/bmj.j4008
29. Zerillo JA, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, et al. An International Collaborative Standardizing a Comprehensive Patient-Centered Outcomes Measurement Set for Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):686-86. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0417
30. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210-10. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4
31. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011], 2011.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD. PMID: 18436948; PMCID: PMC2335261.
33. 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.* 2019;106:37-44. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.009. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30476731.
34. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):60-5. doi: 10.1200/JCO.2003.10.066. PMID: 12506171.
35. 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.* 2004;350(23):2335-42. doi: 10.1056/NEJMoa032691. PMID: 15175435.
- 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.* 2005;23(15):3502-8. doi: 10.1200/JCO.2005.10.017. PMID: 15908660.
36. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3697-705. doi: 10.1200/JCO.2005.05.112. Epub 2005 Feb 28. PMID: 15738537.
37. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013-9. doi:

10.1200/JCO.2007.14.9930. Erratum in: J Clin Oncol. 2008 Jun;26(18):3110. Erratum in: J Clin Oncol. 2009 Feb 1;27(4):653. Corrected and republished in: J Clin Oncol. 2023 Jul 20;41(21):3663-3669. PMID: 18421054.

38. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. J Clin Oncol. 2010;28(19):3191-8. doi: 10.1200/JCO.2009.27.7723. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20516443.

- Price et al. Safety analysis of an international multi-Centre randomised phase II/III study of capecitabine (CAP), bevacizumab (BEV) and mitomycin C (MMC) in metastatic colorectal cancer (MCRC): Agitg max trial. Ann Oncol 2008 19:S8 (viii127).
- Tebbutt et al. International randomised phase III study of capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev) and mitomycin C (MMC) in first line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the AGITG MAX trial. Eur J Cancer, Supplement 2009 7:2-3 (321).
- Tebbutt NC, Murphy F, Zannino D, et al. Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab. Annals Oncol. 2011;22(8):1834-38.
- Price T, Zannino D, Wilson K, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. Annals of oncology 2012;23(6):1531-36.

39. 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. doi: 10.5732/cjc.011.10188. PMID: 21959045; PMCID: PMC4012268.

- Guan et al. Bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: Efficacy and tolerability results from the artist study. Ann Oncol. 2010 21 (vi22) SUPPL. 6.

40. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1077-85. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2

41. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. Ann Oncol. 2015;26(6):1201-1207. doi: 10.1093/annonc/mdv130. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25735317.

42. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. 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;25(12):1539-44. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305. Corrected and republished in: J Clin Oncol. 2023;41(21):3670-3675. PMID: 17442997.

43. Rinaldi I, Winston K, Vincent LD, et al. Overall Survival and Progression-Free Survival Comparison of Bevacizumab Plus Chemotherapy Combination Regimen versus Chemotherapy Only Regimen in Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Access Maced J Med Scien.* 2022;10(F):269-77. doi: 10.3889/oamjms.2022.9375
44. Xu R, Xu C, Liu C, Cui C, Zhu J. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination therapy for treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther.* 2018;11:8605-8621. doi: 10.2147/OTT.S171724. PMID: 30584320; PMCID: PMC6287670.
45. National Institute for Health and Care 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]. 2010. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta212>
46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH. PROVINCIAL FUNDING SUMMARY Bevacizumab (Avastin) in combination with Capecitabine for metastatic colorectal cancer (pCODR 10055). 2019. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_provfund_avastin-capecitabine_mcrc.pdf
47. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes: Bevacizumab. 2021. Disponível em: <https://www.cfnz.org.nz/assets/e409dbd48e/march-2021-pbac-web-outcomes.pdf>
48. Haute Autorité de Santé - HAS. Avastin (Bevacizumab). 2017. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2803507/fr/avastin-bevacizumab
49. Agency for Care Effectiveness – ACE. Bevacizumab biosimilar for treating different types of cancers. 2022. Disponível em: <https://www.ace-hta.gov.sg/resources/archives/withdrawn-ace-technology-guidances/details/bevacizumab-biosimilar-for-treating-different-types-of-cancers>

ANEXO I

Estratégias de busca direcionada a revisões sistemáticas

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de resultados da busca
MEDLINE (via Pubmed)	("Bevacizumab"[Mesh] OR (Bevacizumab) OR (Mvasi) OR (Bevacizumab-awwb) OR (Bevacizumab awwb) OR (Avastin) AND ("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR (Colorectal Neoplasms) OR (Colorectal Neoplasm) OR (Neoplasm, Colorectal) OR (Neoplasms, Colorectal) OR (Colorectal Tumors) OR (Colorectal Tumor) OR (Tumor, Colorectal) OR (Tumors, Colorectal) OR (Colorectal Cancer) OR (Cancer, Colorectal) OR (Cancers, Colorectal) OR (Colorectal Cancers) OR (Colorectal Carcinoma) OR (Carcinoma, Colorectal) OR (Carcinomas, Colorectal) OR (Colorectal Carcinomas)) AND (systematic[sb])))	103
EMBASE (via Elsevier)	('bevacizumab'/syn) AND ('colorectal tumor'/syn) AND ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'integrated':ti,ab,kw OR 'integrative':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'narrative':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'narrative review':ti,ab,kw OR 'narrative reviews':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'Integrated review':ti,ab,kw OR 'integrated reviews':ti,ab,kw OR 'integrative review':ti,ab,kw OR 'integrative reviews':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR ('PRISMA':ti,ab,kw AND 'preferred':ti,ab,kw) OR 'PRISMA-P':ti,ab,kw OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid	305

	<p>review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'state of the art review':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic Medline':ti,ab,kw OR 'systematic PubMed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'Cochrane Database of Systematic Reviews'/jt) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Central (via Cochrane Library - Cochrane Reviews)	<p>#1 MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees</p> <p>#2 (Bevacizumab) OR (Mvasi) OR (Bevacizumab-awwb) OR (Bevacizumab awwb) OR (Avastin)</p> <p>3# MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees</p> <p>4# (Colorectal Neoplasms) OR (Colorectal Neoplasm) OR (Neoplasm, Colorectal) OR (Neoplasms, Colorectal) OR (Colorectal Tumors) OR (Colorectal Tumor) OR (Tumor, Colorectal) OR (Tumors, Colorectal) OR (Colorectal Cancer) OR (Cancer, Colorectal) OR (Cancers, Colorectal) OR (Colorectal Cancers) OR (Colorectal Carcinoma) OR (Carcinoma, Colorectal) OR (Carcinomas, Colorectal) OR (Colorectal Carcinomas)</p> <p>5# (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)</p>	29
LILACS (via BVS)	<p>(MH:Bevacizumab OR Bevacizumab OR Bévacizumab OR Avastin OR "Bevacizumab awwb" OR "Bevacizumab-awwb" OR Bevacizumabe OR Mvasi OR MH:D12.776.124.486.485.114.224.060.375 OR MH:D12.776.124.790.651.114.224.060.438 OR MH:D12.776.377.715.548.114.224.200.438) AND (MH:"Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Neoplasms" OR "Neoplasias Colorretais" OR "Neoplasias Colorrectales" OR "Tumeurs colorectales" OR "Câncer Colorretal" OR MH:C04.588.274.476.411.307 OR MH:C06.301.371.411.307 OR MH:C06.405.249.411.307 OR MH:C06.405.469.158.356 OR MH:C06.405.469.491.307 OR MH:C06.405.469.860.180)</p>	19
Epistemonikos	<p>(title:(Bevacizumab) OR abstract:(Bevacizumab)) AND (title:(Colorectal Cancer) OR abstract:(Colorectal Cancer)) + filtro tipo de publicação (revisões sistemáticas)</p>	208
Total		664

ANEXO II

Estratégias de busca direcionada a ensaios clínicos randomizados

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de resultados da busca
MEDLINE (via Pubmed)	("Bevacizumab"[Mesh] OR (Bevacizumab) OR (Mvasi) OR (Bevacizumab-awwb) OR (Bevacizumab awwb) OR (Avastin) AND ("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR (Colorectal Neoplasms) OR (Colorectal Neoplasm) OR (Neoplasm, Colorectal) OR (Neoplasms, Colorectal) OR (Colorectal Tumors) OR (Colorectal Tumor) OR (Tumor, Colorectal) OR (Tumors, Colorectal) OR (Colorectal Cancer) OR (Cancer, Colorectal) OR (Cancers, Colorectal) OR (Colorectal Cancers) OR (Colorectal Carcinoma) OR (Carcinoma, Colorectal) OR (Carcinomas, Colorectal) OR (Colorectal Carcinomas)) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1105
EMBASE (via Elsevier)	'bevacizumab'/exp OR 'abevmy' OR 'abp 215' OR 'abp215' OR 'ainex' OR 'altuzan' OR 'alymysys' OR 'ankeda' OR 'ask b1202' OR 'askb1202' OR 'avastin' OR 'avegra' OR 'aybintio' OR 'ba 1101' OR 'ba1101' OR 'bambevi' OR 'bat 1706' OR 'bat1706' OR 'bcd 021' OR 'bcd021' OR 'bevacizumab adcd' OR 'bevacizumab awwb' OR 'bevacizumab beta' OR 'bevacizumab bvzr' OR 'bevacizumab gamma' OR 'bevacizumab maly' OR 'bevacizumab-adcd' OR 'bevacizumab-awwb' OR 'bevacizumab-bvzr' OR 'bevacizumab-maly' OR 'bevagen' OR 'beventas' OR 'bevax' OR 'bevx 92' OR 'bevz92' OR 'bi 695502' OR 'bi695502' OR 'bow 030' OR 'bow030' OR 'boyounuo' OR 'bp 01' OR 'bp 102' OR 'bp01' OR 'bp102' OR 'bryxta' OR 'bs 503a' OR 'bs503a' OR 'bxt 2316' OR 'bxt2316' OR 'byvasda' OR 'cbt 124' OR 'cbt124' OR 'chs 305' OR 'chs 5217' OR 'chs305' OR 'chs5217' OR 'cizumab' OR 'ct p16' OR 'ctp16' OR 'equidacent' OR 'fkb 238' OR 'fkb238' OR 'gb 222' OR 'gb222' OR 'gbs 004' OR 'gbs004' OR 'hanbeitai' OR 'hd 204' OR 'hd204' OR 'hlx 04' OR 'hlx04' OR 'hot 1010' OR 'hot1010' OR 'ibi 305' OR 'ibi305' OR 'idb 0072' OR 'idb0072' OR 'intp 24' OR 'intp24' OR 'ipique' OR 'jhl 1149' OR 'jhl1149' OR 'js 501' OR 'js501' OR 'jy 028' OR 'jy028' OR 'kraveva' OR 'kyomarc' OR 'lextemy' OR 'lumiere (drug)' OR 'ly 01008' OR 'ly01008' OR 'mabionveg' OR 'mb 02' OR 'mb02' OR 'mil 60' OR 'mil60' OR 'mvasi' OR 'myl 14020' OR 'myl 1402o' OR 'myl14020' OR 'myl1402o' OR 'nsc 704865' OR 'nsc704865' OR 'onbevzi' OR 'ons 1045' OR 'ons 5010' OR 'ons1045' OR 'ons5010' OR 'oyavas' OR 'pf 06439535' OR 'pf 6439535' OR 'pf06439535' OR 'pf6439535' OR 'pmc 901' OR 'pmc901' OR 'pobevcy' OR 'pro 169' OR 'pro169' OR 'pusintin' OR 'ql 1101' OR 'ql1101' OR 'r 435' OR 'r tpr 023' OR 'r435' OR 'rg 435' OR 'rg435' OR 'rhumab-veg' OR 'ro 4876646' OR 'ro4876646' OR 'rph 001' OR 'rph001' OR 'rtp023' OR 'sb 8' OR 'sb8' OR 'sct 501' OR 'sct 510' OR 'sct501' OR 'sct510' OR 'stc 103' OR 'stc103' OR 'stivant' OR 'tab 008' OR 'tab 014' OR 'tab008' OR 'tab014' OR 'tot 102' OR 'tot102' OR 'trs 003' OR 'trs003' OR 'tx 16' OR 'tx16' OR 'vezelma' OR 'versavo' OR 'zirabev' OR 'zrc 113' OR 'zrc113' OR 'zybev' OR 'bevacizumab' AND 'colorectal cancer'/exp OR 'cancer of colon and rectum' OR 'cancer of rectum and colon' OR 'cancer of	1947

	<p>the colon and rectum' OR 'cancer of the colon and the rectum' OR 'cancer of the rectum and colon' OR 'cancer of the rectum and the colon' OR 'colo-rectal cancer' OR 'colo-rectal carcinogenesis' OR 'colo-rectal malignancies' OR 'colo-rectal malignancy' OR 'colorectal cancerogenesis' OR 'colorectal carcinogenesis' OR 'colorectal malignancies' OR 'colorectal malignancy' OR 'malignancies of the colon and rectum' OR 'malignancy of colon and rectum' OR 'malignancy of the colon and rectum' OR 'recto-colonic cancer' OR 'rectocolonic cancer' OR 'colorectal cancer' AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt) AND 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt OR (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
<p>Central (via Cochrane Library – trials)</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees</p> <p>#2 (Bevacizumab awwb) OR (Bevacizumab-awwb) OR (Mvasi) OR (Avastin) OR Bevacizumab</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees</p> <p>#5 (Colorectal Neoplasms) OR (Colorectal Neoplasm) OR (Neoplasm, Colorectal) OR (Neoplasms, Colorectal) OR (Colorectal Tumors) OR (Colorectal Tumor) OR (Tumor, Colorectal) OR (Tumors, Colorectal) OR (Colorectal Cancer) OR (Cancer, Colorectal) OR (Cancers, Colorectal) OR (Colorectal Cancers) OR (Colorectal Carcinoma) OR (Carcinoma, Colorectal) OR (Carcinomas, Colorectal) OR (Colorectal Carcinomas)</p> <p>#6 #4 OR #5</p> <p>#7 #3 AND #6</p>	<p>2061</p>

LILACS (via BVS)	(MH:Bevacizumab OR Bevacizumab OR Bévacizumab OR Avastin OR "Bevacizumab awwb" OR "Bevacizumab-awwb" OR Bevacizumabe OR Mvasi OR MH:D12.776.124.486.485.114.224.060.375 OR MH:D12.776.124.790.651.114.224.060.438 OR MH:D12.776.377.715.548.114.224.200.438) AND (MH:"Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Neoplasms" OR "Neoplasias Colorretais" OR "Neoplasias Colorrectales" OR "Tumeurs colorectales" OR "Câncer Colorretal" OR MH:C04.588.274.476.411.307 OR MH:C06.301.371.411.307 OR MH:C06.405.249.411.307 OR MH:C06.405.469.158.356 OR MH:C06.405.469.491.307 OR MH:C06.405.469.860.180)	19
Clinical Trials	Intervention: (Bevacizumab) OR (Mvasi) OR (Bevacizumab-awwb) OR (Bevacizumab awwb) OR (Avastin) Condition or disease: (Colorectal Neoplasms) OR (Colorectal Neoplasm) OR (Neoplasm, Colorectal) OR (Neoplasms, Colorectal) OR (Colorectal Tumors) OR (Colorectal Tumor) OR (Tumor, Colorectal) OR (Tumors, Colorectal) OR (Colorectal Cancer) OR (Cancer, Colorectal) OR (Cancers, Colorectal) OR (Colorectal Cancers) OR (Colorectal Carcinoma) OR (Carcinoma, Colorectal) OR (Carcinomas, Colorectal) OR (Colorectal Carcinomas) Filters: Phase 2 OR Phase 3 Interventional	441
Total		5573

ANEXO III

Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com o motivo de exclusão, para a busca direcionada a revisões sistemáticas.

	Estudo	Razão para exclusão
1	Alahmari 2016	Revisão desatualizada, novos ECR foram identificados após a data da busca apresentada na publicação.
2	Botrel 2016	Inclusão de estudo com dose do bevacizumabe não aprovada pela Anvisa.
3	Cao 2009	Revisão desatualizada, novos ECR foram identificados após a data da busca apresentada na publicação.
4	Cao 2019	Inclusão de estudos que não contemplam a PICOS do PTC (estudos retrospectivos).
5	Chen 2020	Revisão incluídos estudos comparando bevacizumabe versus “placebo/blank group”; considera somente o desfecho evento adverso fatal.
6	Chitkara 2023	Resumo congresso; não apresenta desfechos de interesse.
7	Dai 2013	Inclusão de estudos com bevacizumabe em monoterapia.
8	Galfrascoli 2011	Revisão desatualizada, novos ECR foram identificados após a data da busca apresentada na publicação.
9	You 2020	Inclusão de estudos que não contemplam a PICOS do PTC (estudos retrospectivos).
10	Kirstein 2014	Inclusão de estudos que não contemplam a PICOS do PTC (revisões sistemáticas).
11	Hoang 2022	Considerando que revisões com estudo de comparação direta foram identificadas, as metanálises em rede foram excluídas.
12	Li 2016	Estudo incluiu estudos fase 2 e 3 e avaliou diferentes anti-VEGF/VEGFR comparados somente a quimioterapia.
13	Loupakis 2010	Revisão desatualizada, novos ECR foram identificados após a data da busca apresentada na publicação.
14	Macedo 2012	Revisão desatualizada, novos ECR foram identificados após a data da busca apresentada na publicação.
15	Rinaldi 2022	Inclusão de estudos que não contemplam a PICOS do PTC (população e desenho de estudo diferentes).
16	Wagner 2009	Revisão desatualizada, novos ECR foram identificados após a data da busca apresentada na publicação.
17	Welch 2010	Revisão desatualizada, novos ECR foram identificados após a data da busca apresentada na publicação.
18	Xue 2023	Avalia terapias-alvo, sem diferenciar por medicamento.
19	Xu 2021	Considerando que revisões com estudo de comparação direta foram identificadas, as metanálises em rede foram excluídas.
20	Zhang 2015	Inclusão de estudos que não contemplam a PICOS do PTC (estudos observacionais).
21	Zhang 2021	Estudo avaliou efeito do bevacizumabe comparado somente ao uso de FOLFOX.
22	Zhou 2017	Avalia quimioterapia dupla ou tripla sozinha ou associada a terapia alvo, contudo não diferencia por tipo de terapia.

23	Zhu 2016	Atualização de revisão, inclusão de estudos que não contemplam a PICOS do PTC (bevacizumabe associado a outros esquemas de quimioterapia que não a fluoropirimidina).
----	----------	---

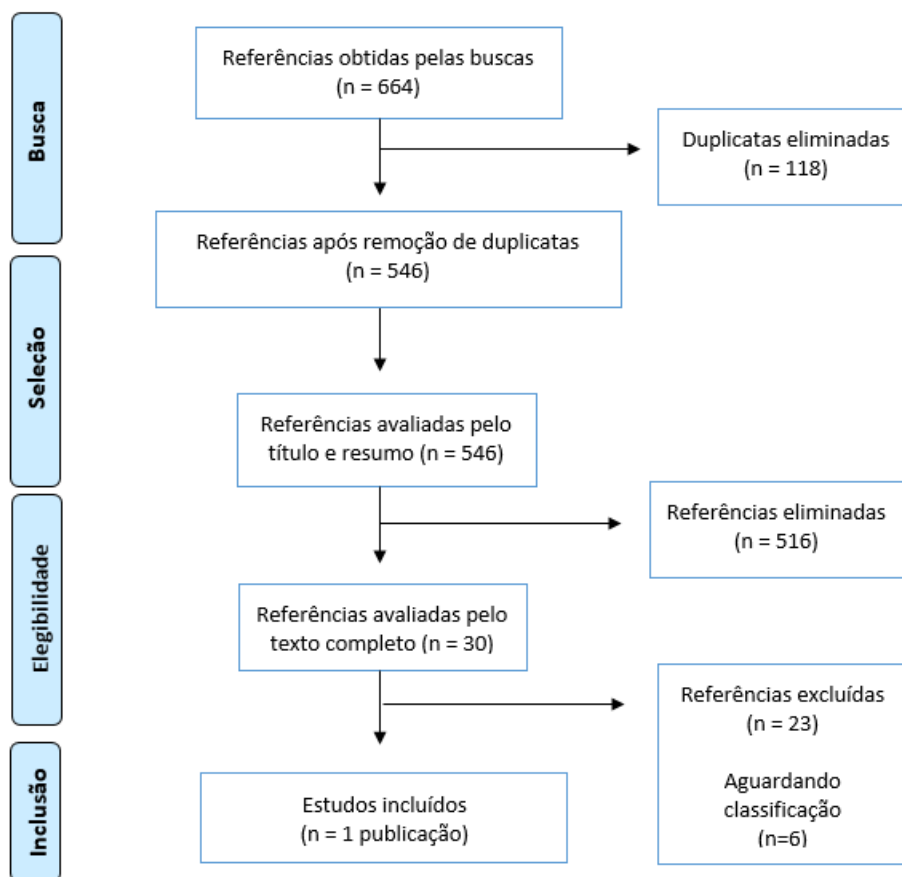
ANEXO IV

Qualidade metodológica da revisão sistemática identificada (AMSTAR-2)

Ferramenta AMSTAR-2	Baraniskin 2021
1. Pergunta da pesquisa (PICO)	Sim
2. Protocolo registrado antes do início da revisão	Não
3. Justificativa para a seleção do desenho de estudo	Não
4. Estratégias de busca adequadas	Não
5. Seleção de estudo em duplicata	Sim
6. Extração de dados em duplicata	Sim
7. Relato e justificativa dos estudos excluídos	Não
8. Descrição detalhada dos estudos incluídos	Sim
9. Avaliação do risco de viés	Sim
10. Fontes de financiamento dos estudos incluídos	Sim
11. Métodos estatísticos apropriados	Sim
12. Impacto do risco de viés nas metanálises	Não
13. Risco de viés na interpretação e resultados	Não
14. Discussão e explicação da heterogeneidade	Não
15. Investigação e discussão de viés de publicação	Não
16. Conflito de interesse dos autores da revisão	Sim
Confiança geral nos resultados	Criticamente baixa

Anexo V

Fluxograma do processo de seleção das revisões sistemáticas.



ANEXO VI

Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com o motivo de exclusão, para a busca direcionada a ensaios clínicos randomizados.

Delineamento
1. Croom, K.F., Foster, R.H. Bevacizumab: In the Treatment of Colorectal Cancer. <i>Am J Cancer</i> 3, 187–194 (2004). https://doi.org/10.2165/00024669-200403030-00005 .
2. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. <i>J Clin Oncol</i> . 2008 Jul 20;26(21):3523-9. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4138. Erratum in: <i>J Clin Oncol</i> . 2008 Oct 1;26(28): 4697. PMID: 18640933.
3. Aparicio T, Bouché O, Taieb J, Maillard E, Kirscher S, Etienne PL, Faroux R, Khemissa Akouz F, El Hajbi F, Locher C, Rinaldi Y, Lecomte T, Lavau-Denes S, Baconnier M, Oden-Gangloff A, Genet D, Paillaud E, Retornaz F, François E, Bedenne L; for PRODIGE 20 Investigators. Bevacizumab+chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with untreated metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial-PRODIGE 20 study results. <i>Ann Oncol</i> . 2018 Jan 1;29(1):133-138. doi: 10.1093/annonc/mdx529. Erratum in: <i>Ann Oncol</i> . 2018 Nov 1;29(11):2270. PMID: 29045659; PMCID: PMC5834151.
4. Yin C, Ma G, Rong Y, Kong P, Yang Q, Jiang C, Liao F, Zhang B, He W, Xia L. The Efficacy of Bevacizumab in Different Line Chemotherapy for Chinese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. <i>J Cancer</i> . 2016 Sep 13;7(13):1901-1906. doi: 10.7150/jca.15802. PMID: 27698931; PMCID: PMC5039375.
5. Aparicio T et al. PRODIGE 20: Bevacizumab + chemotherapy (BEV-CT) versus chemotherapy alone (CT) in elderly patients (pts) with untreated metastatic colorectal cancer (mCRC)-A randomized phase II trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2015 33:15 SUPPL. 1.
6. Nakamura et al. A multinational, randomized, phase III trial of XELIRI with or without bevacizumab versus FOLFIRI with or without bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer: Safety analysis of Asian XELIRI project (AXEPT). <i>J Clin Oncol</i> . 2017 35:4 Supplement 1.
7. Zheng H, Chen JZ, Liao WJ, Luo RC. [Efficacy of Avastin in combination with irinotecan for metastatic colorectal cancer]. <i>Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao</i> . 2006 May;26(5):689-91. Chinese. PMID: 16762887.
População
1. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. <i>Oncologist</i> . 2009 Jan;14(1):22-8. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0213. Epub 2009 Jan 14. PMID: 19144677.
2. Moehler M, Sprinzl MF, Abdelfattah M, Schimanski CC, Adami B, Godderz W, Majer K, Fliieger D, Teufel A, Siebler J, Hoehler T, Galle PR, Kanzler S. Capecitabine and irinotecan with and without bevacizumab for advanced colorectal cancer patients. <i>World J Gastroenterol</i> . 2009 Jan 28;15(4):449-56. doi: 10.3748/wjg.15.449. PMID: 19152449; PMCID: PMC2653366.

<p>3. Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, Lin Q, Wang X, Wang M, Liang F, Cui Y, Xu J. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2020 Sep 20;38(27):3175-3184. doi: 10.1200/JCO.20.00174. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32749938.</p>
<p>4. Xu et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as firstline treatment for patients with RAS mutant unresectable colorectal liver-limited metastases: A single center randomized control trial. <i>Ann Oncol</i> 2019 30 (v867) Supplement 5.</p>
<p>5. Xia et al. The clinical efficacy of FOLFOX combined with bevacizumab/cetuximab in the first line treatment of advanced colorectal cancer with wild-type KRAS. <i>Tumor.</i> 2014 34:11 (1035-1039).</p>
<p>Dose de bevacizumabe não aprovada em bula</p>
<p>1. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J, Legakis J, Armakolas A. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. <i>Oncology.</i> 2010;78(5-6):376-81. doi: 10.1159/000320520. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20798560.</p>
<p>2. Cao R, Zhang S, Ma D, Hu L. A multi-center randomized phase II clinical study of bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for Chinese patients with metastatic colorectal cancer. <i>Med Oncol.</i> 2015 Jan;32(1):325. doi: 10.1007/s12032-014-0325-9. Epub 2014 Dec 7. PMID: 25481673.</p>
<p>3. Zhang J, Ban LY. Clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2015; 23(10): 1674-1678.</p>
<p>Comparador</p>
<p>1. Xu RH, Muro K, Morita S, Iwasa S, Han SW, Wang W, Kotaka M, Nakamura M, Ahn JB, Deng YH, Kato T, Cho SH, Ba Y, Matsuoka H, Lee KW, Zhang T, Yamada Y, Sakamoto J, Park YS, Kim TW. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2018 May;19(5):660-671. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30140-2. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29555258.</p>

ANEXO VII

Recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde.

Agência	Ano de avaliação	Indicação	Recomendação	Justificativa
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) ¹⁵	2022	tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático irresssecável (estágio IV), em associação à quimioterapia.	Não recomenda	As evidências científicas apontam benefícios marginais, com um ganho em termos de sobrevida global inexistente ou pouco significativo, não justificando o impacto orçamentário estimado.
National Institute for Clinical Excellence (NICE) ⁴⁵	2010 e 2013	tratamento de pessoas com câncer colorretal metastático, em combinação com oxaliplatina, fluorouracil e ácido folínico ou capecitabina	Não recomenda	Para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático, o Comitê concluiu que o bevacizumabe em combinação com regimes contendo oxaliplatina apresentou um benefício clínico modesto em comparação com esquemas sem bevacizumabe. O Comitê concluiu que o bevacizumabe foi clinicamente eficaz como parte do tratamento de segunda linha. Os benefícios do bevacizumabe foram alcançados às custas de aumentos pequenos, mas definitivos, de eventos adversos. Em relação à avaliação econômica, o Comitê concluiu que o bevacizumabe em combinação com oxaliplatina, fluorouracil e ácido folínico ou capecitabina não pode ser recomendado como um uso custo-efetivo dos recursos do <i>National Health Service</i> para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) ⁴³	2015	tratamento de primeira linha de pessoas com câncer colorretal avançado ou metastático que não são adequados para terapia à base de oxaliplatina ou irinotecano, em combinação com capecitabina	Recomenda com restrições	O Comitê concluiu que pode haver benefício clínico com a adição de bevacizumabe à quimioterapia. No entanto, recomendou a tecnologia com a condição de redução do seu preço.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ⁴⁷	2020	tratamento de pessoas com câncer colorretal metastático RAS selvagem, em combinação com fluoropirimidina tratamento de pessoas com câncer colorretal metastático não tratados anteriormente	Recomenda	Avaliação de um biossimilar, concluindo que a tecnologia fornece os mesmos resultados de saúde e é tão seguro e eficaz quanto a marca de referência.
The Haute Autorité de santé (HAS) ⁴⁸	2009, 2016 e 2020	Tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático, em combinação com fluoropirimidina	Recomenda	O benefício real do bevacizumabe permanece substancial. No caso de um tumor RAS selvagem, o Comitê considerou que o bevacizumabe combinado com quimioterapia à base de fluoropirimidina, não foi superior no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático em comparação com tratamentos anti-EGFR combinados com quimioterapia. No caso de um tumor RAS mutado, um progresso

				terapêutico pequeno foi observado em comparação com a quimioterapia administrada isoladamente na primeira linha de tratamento.
		Tratamento de segunda linha de câncer colorretal metastático, em combinação com fluoropirimidina		O benefício real do bevacizumabe permanece substancial na indicação de tratamento de 2ª linha para câncer colorretal metastático.
Agency for Care Effectiveness (ACE) ⁴⁹	2022	tratamento de pessoas com câncer colorretal metastático, em combinação com fluoropirimidina	Recomenda	Com base nas evidências disponíveis, o Comitê recomendou um biossimilar do bevacizumabe para o tratamento de câncer colorretal metastático, tendo em vista a necessidade clínica e custo-efetividade favoráveis. O Comitê não recomendou o medicamento de referência de bevacizumabe devido à relação custo-efetividade desfavorável em comparação com o biossimilar.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Não foram localizadas avaliações da agência para a tecnologia e indicação.			