

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica**

Wânia Cristina da Silva

**AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS NO  
TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO**

Belo Horizonte

2019

Wânia Cristina da Silva

**AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS NO  
TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eli Iola Gurgel  
Andrade

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mariângela Leal  
Cherchiglia

Belo Horizonte

2019

S586a Silva, Wânia Cristina da.  
Avaliação econômica dos anticorpos monoclonais no tratamento do câncer colorretal metastático [recurso eletrônico] / Wânia Cristina da Silva. – 2019.  
1 recurso eletrônico (196 f. : il.) : pdf.

Orientadora: Eli lola Gurgel Andrade.  
Coorientadora: Mariângela Leal Cherchiglia.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Câncer – Teses. 2. Anticorpos monoclonais – Teses. 3. Revisão – Teses. 4. Judicialização da Saúde – Teses. 5. Bevacizumabe – Teses. 6. Farmacoeconomia – Teses. I. Andrade, Eli lola Gurgel. II. Cherchiglia, Mariângela Leal. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 615.1



## FOLHA DE APROVAÇÃO

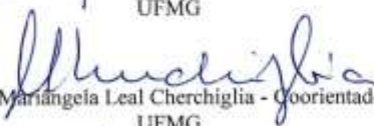
### AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO

#### WÂNIA CRISTINA DA SILVA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutora em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 09 de agosto de 2019, pela banca constituída pelos membros:


  
Prof. Eli Iola Gurgel Andrade - Orientadora  
UFMG

  
Prof. Mariângela Leal Cherchiglia - Coorientadora  
UFMG

  
Prof. Francisco de Assis Agurcio  
UFMG

  
Prof. Rodrigo Gomes da Silva  
UFMG

  
Prof. Vânia Eloisa de Araújo  
PUCMG

  
Dr. Ivan Ricardo Zimmermann  
Instituto Nacional de Cardiologia /MS

  
Prof. Orozimbo Henrique Campos Neto  
PUCMG



## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitora: Prof.<sup>a</sup> Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

### **FACULDADE DE FARMÁCIA**

Diretora da Faculdade de Farmácia: Prof.<sup>a</sup> Leiliane Coelho André

Vice-Diretora da Faculdade de Farmácia: Prof.<sup>a</sup> Micheline Rosa Silveira

### **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

Coordenadora: Prof.<sup>a</sup> Maria das Graças Braga Ceccato

Subcoordenadora: Prof.<sup>a</sup> Juliana Alvares Teodoro

### **COLEGIADO**

Prof.<sup>a</sup> Djenane Ramalho de Oliveira - titular

Prof.<sup>a</sup> Juliana Alvares Teodoro - titular

Prof.<sup>a</sup> Cristina Mariano Ruas - titular

Prof.<sup>a</sup> Cristiane Aparecida M. de Pádua - titular

Isabella de Figueiredo Zuppo - discente titular

Prof.<sup>a</sup> Wânia da Silva Carvalho - suplente

Prof.<sup>a</sup> Micheline Rosa Silveira - suplente

Prof. Augusto Afonso G. Júnior - suplente

Prof.<sup>a</sup> Clarice Chemello - suplente

Maria do Carmo Vilas-Bôas S. - discente suplente

*Dedico esta obra primeiramente a Deus, autor e consumidor da minha vida; ao meu amado filho Matheus, meu maior companheiro e o tesouro mais precioso que recebi da vida, e à memória do meu querido pai, “Toe Café”, certamente o meu maior apoiador.*

## AGRADECIMENTOS

À Prof.<sup>a</sup> Eli Iola Gurgel Andrade pela orientação desta tese, pela sua disponibilidade e oportunidades criadas para o meu desenvolvimento, pelos preciosos conselhos, pela confiança e por nunca ter me deixado desistir. Quero expressar todo o meu respeito, carinho e minha eterna gratidão.

À Prof.<sup>a</sup> Mariângela Leal Cherchiglia por me fazer conhecer muito além da doença e da epidemiologia do câncer. Pela oportunidade de fazer parte de um grupo tão especial e por me ensinar o universo desafiador do “Big Data SUS - Base Onco”. Eternamente agradecida!

Em particular ao Prof. Francisco Acurcio por ter me acolhido na UFMG nessa etapa preciosa da minha vida profissional. Quero expressar minha gratidão à sua grande contribuição na minha formação acadêmica.

À Banca Avaliadora: à Prof.<sup>a</sup> Vânia Eloísa Araújo pelos ensinamentos sobre revisão sistemática e meta-análise; ao Prof. Dr. Rodrigo Gomes Silva pela valiosa contribuição no campo da cirurgia oncológica, principalmente sobre o câncer colorretal; ao Dr. Ivan Ricardo Zimmermann pela grande oportunidade de contribuição e gentileza em ter aceitado o convite para compor a banca; ao Dr. Orozimbo Campos Neto pelos valiosos ensinamentos e amizade construída nessa jornada; à Prof.<sup>a</sup> Micheline Rosa Silveira pela honra da sua amizade e por me incentivar a seguir nesse desafio desde o mestrado; ao Prof. Helder Mota Filipe pela grande contribuição na qualificação deste trabalho. Agradeço a oportunidade e a acolhida em Portugal.

A todos que contribuíram nessa etapa da minha formação: à equipe do GPES-Judicialização e “TEM BASE”; à equipe do GPFE, CCATES e ao anjo Silas Lopes. Aos colaboradores dos artigos, especialmente ao Dr. Ellias Magalhães e ao Dr. Marcos André Portela.

Ao Prof. Brian Godman, que foi, além de colaborador e incentivador, um padrinho (*Godman*), contribuindo para que o trabalho alcançasse reconhecimento internacional.

Aos Professores: Karina Braga, Cristina Ruas, Rômulo Leite, Sônia Braga, Wilson Follador e Tanus Jorge Nagem.

À minha família: agradeço imensamente a todos que me apoiaram, em particular ao meu filho Matheus, companheiro de todas as horas. E em especial àqueles que por motivos de força maior não puderam acompanhar o final desta conquista: ao meu pai Antônio Café (*in memoriam*) por todo o incentivo e por nunca ter me deixado desistir dos meus sonhos, e à minha irmã Balbina, a “Madrinha” (*in memoriam*), que foi meu porto seguro e conselheira na ausência da minha mãe.

Aos amigos: agradeço por me apoiarem incondicionalmente. Lorena Eloísa, Luana Rodrigues, Ana Pereira, Júnia Fagundes, Nara Fortes, Flávia Duarte, Luciana Bento, Rogério Goulart, Tereza Torres, Dirce, “Clubinho”, “Amigas do Solar Santa Tereza”, Torre de Oração México, Pastor Márcio Valadão e amigos da Igreja Batista da Lagoinha.

À Universidade pública e gratuita.

“Cada descoberta nova da ciência é uma porta nova pela qual encontro mais uma vez Deus, o autor da vida!” (Albert Einstein).

## RESUMO

**Introdução:** a última década foi marcada pelo uso difundido de agentes biológicos moleculares no tratamento do câncer colorretal metastático. Tais medicamentos aumentaram sensivelmente os custos dos tratamentos oncológicos para a assistência farmacêutica, levando a preocupações com a sustentabilidade futura da política de medicamentos e dos sistemas de saúde com acesso universal. No Brasil, os três anticorpos monoclonais bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe, que foram comparados neste estudo, só podem ser utilizados quando há um litígio contra o Estado, uma vez que não estão incorporados ao Sistema Único de Saúde. **Objetivo:** realizar avaliação econômica dos anticorpos monoclonais demandados por via judicial para tratamento do câncer colorretal metastático em Minas Gerais. **Métodos:** realizaram-se dois estudos para alcançar o objetivo desta investigação. O primeiro referiu-se a uma revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais publicados até novembro de 2017. Os desfechos analisados foram sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida pós-progressão, taxa de resposta, metastasectomia e segurança. O segundo foi uma análise de impacto orçamentário, que avaliou os cenários de incorporação dos três anticorpos monoclonais mais demandados por via judicial para tratamento do câncer colorretal metastático em Minas Gerais. **Resultados:** na revisão sistemática, 21 estudos foram incluídos. Os resultados apontaram vantagem a favor do bevacizumabe com benefícios estatisticamente significativos e clinicamente relevantes, em contraposição aos pacientes que foram tratados em esquemas sem bevacizumabe. Os diferenciais foram encontrados nos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida pós-progressão e metastasectomia. Observou-se aumento nas toxicidades relacionadas ao tratamento, especialmente hipertensão grave e perfuração gastrointestinal. O estudo de impacto orçamentário permitiu identificar que 351 processos judiciais envolvendo os três anticorpos monoclonais tiveram seus pedidos deferidos para o tratamento do câncer colorretal metastático em primeira linha em ações contra o estado de Minas Gerais. Em três cenários alternativos analisados houve aumento nos custos, que variaram de 331 a 364% em relação ao cenário referência, o qual é composto com esquemas de quimioterapia à base de fluoropirimidinas associada a irinotecano e ou oxaliplatina. Os resultados foram favoráveis ao panitumumabe, com custo de R\$ 7.042.977,00 para prevenir 83 eventos (mortes) a cada mil pacientes tratados por ano. Em segundo lugar, o bevacizumabe poderá prevenir 106 mortes ao ano com custo de R\$ 11.599.699,00. O custo total para o sistema de saúde com os novos medicamentos para câncer colorretal metastático poderá aumentar cerca de R\$ 400 milhões em cinco anos. **Conclusão:** os resultados obtidos reforçam a necessidade da

incorporação dos medicamentos biológicos judicializados na atenção oncológica, o que poderá melhorar a dinâmica do acesso ao tratamento do câncer colorretal metastático de forma equânime em todo estado de Minas Gerais. Contudo, é necessário esclarecer a influência da heterogeneidade dos tratamentos por meio da realização de estudos de sobrevivência, prevalência das mutações genéticas dependentes dos mecanismos de ação relacionados aos fármacos, além de estudos de custo-efetividade comparativos dos tratamentos. Cabe destacar o fato de que tais anticorpos monoclonais não são usados em substituição ao tratamento de referência com quimioterapia, atualmente incorporada ao Sistema Único de Saúde, e sim em associação ao esquema já disponibilizado. Levando em consideração os resultados de ambos os estudos, tanto em efetividade e segurança quanto em impacto econômico, as evidências apontam vantagens para a utilização do bevacizumabe. Porém, é preciso aprofundar o debate na perspectiva genômica para melhor auxiliar o processo de tomada de decisão e escolha referente à incorporação desses medicamentos biológicos na atenção oncológica.

Palavras-chave: câncer colorretal metastático; anticorpos monoclonais; revisão sistemática e meta-análise; impacto orçamentário; bevacizumabe; cetuximabe; panitumumabe.

## ABSTRACT

**Background:** The last decade was marked by the widespread use of molecular biological agents in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Such drugs have dramatically increased the costs of oncological treatments for pharmaceutical care, leading to concerns about the future sustainability of the drug policy and universal access health systems. In Brazil, the three monoclonal antibodies - MABs (bevacizumab, cetuximab and panitumumab) compared in this study can only be used when there are a litigation against the State, since they are not incorporated into the SUS. **Objective:** To perform an economic analysis of monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer from the SUS perspective. **Methods:** Two studies were carried out to achieve the objective of this investigation. a Systematic Review with meta-analyzes of observational studies published until November 2017. The outcomes analyzed were overall survival, progression-free survival, post-progression survival, response rate, metastasectomy, and safety. The second was an analysis of budgetary impact that evaluated the scenarios of incorporation of the three monoclonal antibodies most sued by court for treatment of the CRCm in Minas Gerais. **Results:** In the systematic review, 21 studies were included. The results showed an advantage in favor of bevacizumab with statistically significant and clinically relevant benefits, as opposed to patients who were treated in non-bevacizumab regimens. Differentials were found in overall survival, progression-free survival, post-progression survival and metastasectomy outcomes. Increases in treatment-related toxicities have been observed, especially severe hypertension and gastrointestinal perforation. The budget impact study allowed to identify that 351 lawsuits involving the three MABs had their applications granted for the treatment of the mCRC in the first line, in actions against the state of MG. In three alternative scenarios analyzed there was an increase in costs, ranging from 331 to 364% in relation to the reference scenario, which is composed of chemotherapy (QT) based fluoropyrimidine associated with irinotecan and or oxaliplatin regimens. The results were favorable to panitumumab, costing R \$ 7,042,977.00, to prevent 83 events (death) per 1000 patients treated per year. Second, bevacizumab could prevent 106 deaths a year at a cost of \$ 11,599,699. The total cost to the health system with new drugs for metastatic CRC may increase by about R\$ 400 million in five years. **Conclusion:** The results obtained reinforce the need to incorporate the judicialized biological drugs in cancer care to improve the access to treatment of metastatic colorectal cancer in an equitable manner in every state of Minas Gerais. However, it is necessary to clarify the influence of the heterogeneity of the treatments from the survival studies, the prevalence of the genetic mutations dependent on the mechanisms of action related

to the drugs, as well as to carry out comparative cost effectiveness studies of the treatments. Attention is drawn to the fact that such monoclonal antibodies are not used in substitution for the reference treatment with QT, currently incorporated in SUS, but in association with the already available regimen. Taking into account the results of both studies, both in effectiveness and safety as well as in economic impact, the evidences hitherto studied show advantages for the use of bevacizumab. However, it is necessary to deepen the debate in the genomic perspective to better assist the decision making process and choice regarding the incorporation of these biological drugs into cancer care.

**Keywords:** metastatic colorectal cancer; monoclonal antibodies; systematic review and meta-analysis; budgetary impact; bevacizumab; cetuximab; panitumumab.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Figura 1. Pólipo na extensão do cólon ou reto .....	24
Figura 2. Corte transversal das principais camadas do tecido colônico .....	26
Quadro 1. Classificação dos estágios patológicos do CCR.....	28
Quadro 2. Genes envolvidos na carcinogênese colorretal.....	32
Figura 3. Tumorigênese colorretal.....	34
Figura 4. Sobrevida global de pacientes submetidos à ressecção hepática no primeiro ano....	41
Quadro 3. Opção terapêutica na perspectiva dos protocolos internacionais e o PCDT 2014 do SUS.....	51

### MÉTODOS

Quadro 1. Descrição analítica da população .....	71
Quadro 2. Parâmetros gerais adotados para AIO de MABs para CCRm no SUS (2009 a 2016) .....	73
Quadro 3. Parâmetros específicos utilizados para Análise de Impacto Orçamentário .....	74

### ARTIGO 1

Figure 1. Overall Survival Forest plot.....	98
Figure 2. Progression Free Survival Forest Plot.....	99
Figure 3. Post-progression Survival Forest Plot.....	100
Figure 4. Metastasectomy Rate Forest Plot.....	101
Figure 5. GI Perforation Forest Plot .....	102
Figure 6. Hypertension Side-Effects Forest Plot.....	102

### ARTIGO 2

Quadro 1. Descrição analítica da população .....	123
Quadro 2. Parâmetros gerais adotados para AIO de MABs para CCRm no SUS (2009 a 2016) .....	125
Quadro 3. Parâmetros específicos utilizados para Análise de Impacto Orçamentário.....	126
Quadro 4. Impacto Orçamentário Incremental para incorporação no SUS, por comparação de cenários.....	133
Quadro 5. Análise de custos envolvidos nos tratamentos .....	137

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

Table 1. General characteristics and methodological quality of systematic review cohort studies .....	90
Table 2. Baseline characteristics of patients – (Baseline) .....	93
Table 3. Outcomes evaluated in the Meta-analysis-Global Survival, Progression-Free Survival and Post-Survival Survival- BEVA vs. schemes without BEVA (no BEVA) .....	97
Table 4. Severe Adverse Events (Grade $\geq$ 3) .....	101

### ARTIGO 2

Tabela 1. Perfil de casos de judicialização de anticorpos monoclonais para câncer colorretal metastático em Minas Gerais, no período de 2009 a 2016 .....	131
Tabela 2. Valores de disseminação e restrição de gastos por cenários.....	135
Tabela 3. Custos evitados ou número de eventos prevenidos pela incorporação da nova tecnologia .....	139

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-FU	Fluoropirimidina
ACS	<i>American Câncer Society</i>
AF	Assistência Farmacêutica
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta complexidade
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BEVA	Bevacizumabe
BPS	Banco de Preços em Saúde
CACON	Centro de Alta Complexidade em Oncologia
CAPE/Ox	CAPEcitabina/Oxaliplatina
CCATES	Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde
CCR	Câncer colorretal
CCRm	Câncer colorretal metastático
CE-AF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEME	Central de Medicamentos
CETUX	Cetuximabe
CID10	Classificação Internacional de Doenças
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CPNPC	Câncer de pulmão de não pequenas células
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CT	<i>Chemotherapy</i>
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DP	Desvio padrão
EGFR	Fator de crescimento epidérmico (Epidermal Growth Factor)
ESMO	Sociedade Europeia de Oncologia Médica
FAEC	Fundo de Ações Estratégicas e de Compensação
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais

FLOX	Fluorouracil /L= Leucovorin / OX= oxaliplatina
FOLFIRI	FOL= Leucovorin/ F= Fluorouracil/ IRI= irinotecano
FOLFOX	FOL= Leucovorin/ F= Fluorouracil/ OX= oxaliplatina
FOLFOXIRI	FOL= Leucovorin/ F= Fluorouracil/ OX= oxaliplatina/ IRI= Irinotecano
FU	Fluorouracil
GI	Sistema Gastrointestinal
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
GPES	Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde
GPFE/UFMG	Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas
I <sup>2</sup>	Heterogeneidade
IARC	Agência Internacional de Registros de Câncer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IFL	Irinotecano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IRI	Irinotecano
KPS	<i>Karnovsky Performance Status</i>
KRAS	Kristen-RAS (membro do rato sarcoma vírus, família de oncogenes)
LV	Leucovorin
MABs	Anticorpos monoclonais
MOOSE	<i>Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies</i>
MS	Ministério da Saúde
N	Participantes
NAJS	Núcleo de Atendimento à Judicialização de Saúde
NATS	Núcleos de Avaliação de Tecnologia em Saúde
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
OX	Oxaliplatina
PACCE	<i>Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation</i>
PANIT	Panitumumabe

PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PFS	<i>Progression Free Survival</i>
PPS	<i>Post Progression Survival</i>
PROSPERO	Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas
QT	Quimioterapia
QV	Qualidade de vida
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RR	Risco relativo
RS	Revisão sistemática
RTK	Receptor da atividade Tyrosine Kinase
SES-MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
SG	Sobrevida global
SIAD	Sistema Integrado da Administração Direta
SIGAF	Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SLP	Sobrevida livre de progressão
SPP	Sobrevida pós-progressão
SPSS	<i>Statistical Packpage for Social Science</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TNCD	<i>Thésaurus National de Cancérologie Digestive</i>
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UICC	União Internacional Contra o Câncer
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Vs	<i>Versus</i>
XELOX	Xeloda (Capecitabina)/Oxaliplatina

## SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....</b>	<b>20</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
2.1 Introdução.....	21
2.2 Câncer colorretal.....	22
2.2.1 Aspectos anatômicos .....	23
2.2.2 Aspectos clínicos .....	23
2.2.3 Estágios clínicos do CCR.....	26
2.2.4 Oncogênese (tumorigênese) .....	31
2.3 Especificidade do câncer colorretal.....	35
2.3.1 Aspectos epidemiológicos e etiologia do câncer colorretal.....	35
2.3.2 Diagnóstico.....	36
2.3.3 Opções terapêuticas .....	38
2.4 Tratamentos do câncer colorretal metastático .....	40
2.4.1 Principais agentes farmacológicos utilizados no tratamento de CCRm.....	42
2.5 Esquemas farmacológicos utilizados no Brasil versus consensos internacionais .....	49
2.6 Assistência Farmacêutica .....	55
2.6.1 Assistência Farmacêutica e a judicialização da saúde no SUS.....	55
2.6.2 Assistência Farmacêutica – Oncológica .....	58
2.7 Judicialização da saúde.....	59
2.8 Avaliação de Tecnologias em Saúde .....	61
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>64</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>66</b>
4.1 Objetivo geral .....	66
4.2 Objetivos específicos.....	66
<b>5 MÉTODOS.....</b>	<b>67</b>
5.1 Delineamento do estudo - pacientes em demanda judicial.....	67
5.2 Análise estatística .....	68
5.3 Avaliação econômica.....	68
5.3.1 Revisão sistemática e meta-análise (Artigo 1).....	69
5.3.2 Análise de Impacto Orçamentário (Artigo 2).....	70
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>79</b>

6.1 Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.....	80
6.2 Impacto orçamentário dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer colorretal metastático judicializados em Minas Gerais .....	119
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>149</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>152</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>168</b>
Apêndice A. Perfil descritivo de medicamentos em demanda judicial de MABs para CCRm em Minas Gerais (2009-2016).....	168
Apêndice B. Perfil sociodemográfico, clínico e custos das ações judiciais dos demandantes de anticorpos monoclonais para tratamento do câncer colorretal metastático em Minas Gerais no período de 2009 a 2016 .....	169
Apêndice C. Correlação do tipo de clínica e custo da ação.....	171
Apêndice D. Correlação do tipo de advogado e custo da ação.....	172
Apêndice E. Características clínicas dos pacientes com CCRm no período de 2009 a 2016	173
Apêndice F. Características sociodemográficas dos pacientes tratados por medicamentos judicializados x incorporados SUS .....	174
Apêndice G. Residência x Local de tratamento* .....	175
Apêndice H. Search strategies .....	176
Apêndice I. Evolution number of Cancer litigation cases on bevacizumab, cetuximab and panitumumab/ year in Minas Gerais – Brazil, 2009-2016.....	177
Apêndice J. Flowchart of the studies included .....	178
Apêndice K. Overall Survival Funnel Plot.....	179
Apêndice L. Progression Free Survival Funnel Plot .....	180
Apêndice M. Conflict of Interest Forest Plot .....	181
Apêndice N. Quality of the studies-Newcastle-Ottawa scale Forest Plot .....	182
<b>ANEXOS .....</b>	<b>183</b>
Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG .....	183
Anexo 2. Termo de Responsabilidade – Utilização de dados .....	184
Anexo 3. Termo de Confidencialidade e Sigilo .....	188
Anexo 4. Registro PROSPERO.....	189

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O presente trabalho constitui-se como tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, sob a linha de pesquisa Farmacoeconomia, com o objetivo de obtenção do grau de Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Este estudo é parte integrante de uma pesquisa maior intitulada “Avaliação econômico-epidemiológica do tratamento oncológico no Brasil: 2000-2015”, que teve como objetivo descrever o tratamento oncológico no Brasil sob a perspectiva epidemiológica e econômica, com base no pareamento determinístico e probabilístico de bancos de dados administrativos e epidemiológicos do Ministério da Saúde (MS).

O trabalho buscou contemplar os objetivos da linha de pesquisa com o desenvolvimento de avaliação econômica aplicada a medicamentos biológicos para o estágio metastático do câncer colorretal (CCR), analisando a efetividade, segurança e os custos de terapia medicamentosa.

Esta tese constitui-se das seguintes seções:

- Revisão de literatura;
- Justificativa;
- Objetivos: geral e específicos;
- Métodos;
- Resultados: apresentação de dois artigos originais;
- Considerações finais: contribuição da tese para a Assistência Farmacêutica (AF) com recomendações para Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), relacionando os principais resultados dos dois artigos originais;
- Apêndices;
- Anexos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Introdução

O câncer é considerado um grave problema de saúde pública. Já assumiu o papel de principal causa de morte em países desenvolvidos, como os Estados Unidos e a maior parte da Europa Ocidental, e foi responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018 em todo o mundo. A nível global, uma em cada seis mortes estão relacionadas à doença, e aproximadamente 70% das mortes por câncer ocorrem em países de baixa e média renda (FERLAY *et al.*, 2018)

A Agência Internacional de Registros de Câncer (IARC) tem mapeado dados bastante relevantes a respeito do câncer no mundo (IARC, 2019). As causas mais comuns de morte por câncer são os de pulmão (1,76 milhão de mortes), colorretal (862 mil), estômago (783 mil), fígado (782 mil) e mama (627 mil).

O Brasil segue a mesma tendência dos países desenvolvidos, com impacto de mais de 225 mil mortes a cada ano. Os óbitos por neoplasias vêm crescendo, com taxa de mortalidade específica saltando de 94,5/100.000 habitantes em 2000 para 99,6/100.000 hab. em 2014, enquanto para as doenças cardiovasculares, no mesmo período, houve queda de 209,7 para 167,8/100.000 hab. (MATARAZZO *et al.*, 2017).

Medidas de prevenção e controle do câncer na população existem em todas as fases da doença, desde a prevenção de fatores de risco até a detecção precoce, além do tratamento e cuidados paliativos. Por outro lado, a chegada de novas terapias, equipamentos e medicamentos somados ao envelhecimento da população são fatores que terão grande impacto nos custos do tratamento do câncer nos próximos anos. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) é o órgão que coordena as ações integradas para a prevenção e o controle do câncer, tais como a assistência médico-hospitalar, prestada direta e gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) aos pacientes com câncer, como prevenção e detecção precoce, formação de profissionais especializados, desenvolvimento da pesquisa e geração de informação epidemiológica (BRASIL, 2019). Devido ao custo cada vez maior do tratamento, juntamente com o difícil ambiente econômico, o interesse na promoção da saúde está aumentando no Brasil.

Tanto no Brasil como em quaisquer outros sistemas públicos no mundo, os cânceres malignos necessitam de uma especial atenção, pois representam um grande dispêndio de recursos financeiros. A contabilização do custo do câncer não pode se limitar aos gastos diretos empenhados pelos sistemas (públicos ou privados) de saúde, mas também com os custos que abrangem os cuidados paliativos e o cuidado informal da família e dos amigos. Estima-se que

os custos indiretos relacionados à perda de produção de pessoas com câncer sejam da mesma magnitude dos gastos diretos com a saúde (JÖNSSON, 2019). As neoplasias, portanto, devem ser consideradas como um importante problema de saúde pública e de grande impacto social, tornando-se necessária a implantação de ações, reformulação e atualização periódica dos planos e programas orientados ao seu controle. Contudo, podemos afirmar que o conhecimento das características relacionadas às principais neoplasias que acometem a população brasileira é um desafio prioritário e de caráter nacional (JÖNSSON, 2019).

Dentre os casos incidentes de câncer que afetam a população brasileira tanto masculina quanto feminina, o câncer colorretal (CCR) é o segundo mais incidente após o câncer de pele não melanoma. Além disso, é uma neoplasia que geralmente se manifesta em idades mais avançadas e de maneira esporádica, sendo conclusivo observar que quanto mais envelhecida for uma população, maiores serão as taxas de incidência e de mortalidade por essa doença. A população brasileira está envelhecendo e, proporcionalmente, é de se esperar que a incidência dessa neoplasia apresente uma curva ascendente, acompanhando a tendência mundial e tornando-se um problema de saúde a ser mais bem conhecido e enfrentado no país (DUNCAN *et al.*, 2012).

## 2.2 Câncer colorretal

O CCR, de acordo com os dados do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) da Organização Mundial da Saúde (OMS) é o terceiro câncer mais diagnosticado e a quarta principal causa de morte por câncer no mundo, totalizando 881.000 mortes em 2018 (BRAY *et al.*, 2018).

Atualmente, no Brasil, o CCR está atingindo o segundo lugar no *ranking* dos mais prevalentes, seguindo a tendência dos países desenvolvidos (BALAGUER *et al.*, 2008; DESANTIS *et al.*, 2014; MILLER *et al.*, 2016). Para 2018, o INCA estimou a ocorrência de 36.360 novos casos de CCR para cada cem mil habitantes, cerca de 17.380 casos entre homens e 18.980 casos entre mulheres. O percentual estimado para localização colônica é cerca de 75%. O câncer do reto representa cerca de 25% de todos os CCR (DESANTIS *et al.*, 2014; PEETERS *et al.*, 2015; WISHART, 2015).

Em Minas Gerais, a incidência projetada de novos casos de CCR para o ano de 2018 foi de 1.510 casos para homens e 1.650 para mulheres, somando 3.160 novos casos, contemplando todas as fases do câncer (Estágios I, II, III e IV) (INCA, 2018). Entre 17 e 26% dos pacientes

são diagnosticados em estágio IV da doença, com metástases longe do tumor original (MOGHADAMYEGHANEH *et al.*, 2016; TORRES, 2016).

### 2.2.1 Aspectos anatômicos

Anatomicamente, o cólon e o reto compõem o intestino grosso, que faz parte do sistema digestivo, também chamado de Sistema Gastrointestinal (GI). A maior parte do intestino grosso é composta pelo cólon, que é um tubo muscular com cerca de 1,5 metro de comprimento. As classificações correspondem ao modo como o alimento se movimenta no trato digestivo (NCCN, 2018a; NCCN, 2018b; ACS, 2019a).

A primeira seção é o cólon ascendente, que inicia no ceco, por onde passa a comida não digerida do intestino delgado, estendendo-se para cima, no lado direito do abdome. O cólon transversal é a segunda seção, e atravessa o corpo da direita para o lado esquerdo. A terceira é o cólon descendente, que se estende para baixo e desce no lado esquerdo. A quarta seção é o cólon sigmoide, que apresenta formato em “S” e se une ao reto, conectando-se ao ânus (ACS, 2019a).

### 2.2.2 Aspectos clínicos

O CCR é uma doença das células que revestem o interior do intestino grosso e reto e se desenvolve por meio de uma célula normal que, inicialmente, é transformada e se multiplica incontrolavelmente. Essa transformação ocorre sem sinais externos e é bastante lenta, pois pode demorar cerca de dez anos para ser descoberta, mas geralmente é previsível (LIBUTTI *et al.*, 2015).

Esses crescimentos são chamados de pólipos, sendo possível observar um crescimento do pólipo pré-canceroso (Figura 1).



**Figura 1.** Pólipo na extensão do cólon ou reto

Fonte: Adaptado de NCCN, 2018a.

O pólipo pode acometer toda a extensão do intestino grosso e reto (cólon, junção retossigmoide, reto, ânus e canal anal) (NCCN, 2018a; 2018b). Enquanto a maioria dos pólipos do cólon não se torna câncer, quase todos começam como um pólipo. A chance de um pólipo se transformar em câncer depende do seu tipo. O primeiro, pólipo adenomatoso ou adenoma, normalmente evolui para câncer. É conhecido como uma condição pré-cancerosa. O segundo tipo, pólipo hiperplásico e pólipo inflamatório, é mais comum e, de um modo geral, não são pré-cancerosos (ACS, 2019a).

Quando o pólipo pré-canceroso se transforma em câncer, observa-se que as células cancerosas são poucas e limitadas à primeira camada da mucosa do cólon, denominado carcinoma *in situ*. Com o tempo, e caso não haja intervenção, o tumor se estende mais profundamente dentro da parede do cólon através das outras camadas e, assim, torna-se um câncer invasivo (ACS, 2019a; BRASIL, 2012; WISHART, 2015; PEETERS *et al.*, 2015). Quando o câncer está localizado tanto no cólon quanto na porção retal, pode ser observado o mesmo padrão no seu desenvolvimento por meio de lesões pré-existentes e, em particular, por adenomas.

Os adenomas compõem cerca de 96% dos CCR. Os tumores do tipo carcinoides, estromais gastrointestinais, os linfomas e os sarcomas são tipos menos comuns que podem surgir no cólon e no reto (ACS, 2019b).

Quando o CCR evolui para estágios avançados, ele é definido como câncer colorretal metastático (CCRm) que se encontram em estágio IV. A metástase do câncer é um processo de disseminação de células tumorais de uma massa tumoral primária para um local diferente, através de vasos sanguíneos e vasos linfáticos denominados “cascata de invasão-metástase”

(GUAN, 2015). Observa-se que no CCRm as células tumorais se espalharam do cólon ou do reto para órgãos e tecidos distantes, como o fígado, pulmão ou um conjunto de linfonodos distante. O câncer de origem colônica geralmente se espalha para o fígado, mas também em menores proporções para os pulmões, cérebro, peritônio ou linfonodos distantes. Já o câncer de origem retal acomete tecidos distantes, como o fígado ou os pulmões. A capacidade de se prender a outro local e de crescer formando um novo tumor (metástase) é a principal característica que define o câncer (GUAN, 2015).

Atualmente existem estudos que separam o lado direito e lado esquerdo do cólon para facilitar as investigações a respeito de “malignidade ou agressividade”. Dependendo do lado, as células cancerosas se desprendem e vão se dirigir a um tipo de órgão e se instalar, iniciando um novo tumor. Por exemplo, nas análises do CCRm realizadas no estudo de Huemer *et al.* (2018), foi demonstrado que o lado direito do cólon apresentou pior sobrevida global mediana, *overall survival* (OS), em comparação com a doença do lado esquerdo [18,1 meses (95% - CI: 14,3-40,7) vs 32,3 meses (95% - CI: 25,5-38,6); HR: 1,63 (IC 95%: 1,13-2,84), p=0,013] (HUEMER *et al.*, 2018).

O CCR pode ser referido frequentemente em dois grupos, os de “fases iniciais” e os casos “avançados” da doença. Em relação àqueles com doença metastática, a prática de dividir o câncer em grupos segundo o estadiamento surgiu da observação de que as taxas de sobrevida eram maiores nos casos em que a doença era localizada (AJCC, 2004).

De acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID10), o CCR pode ser classificado em: C18, neoplasia maligna do cólon; C19, neoplasia maligna da junção retossigmoide; C20, neoplasia maligna do reto e C21, neoplasia maligna do ânus e do canal anal. Na prática clínica, é comum observar o agrupamento do C18 com o C19 considerando toda a porção do cólon, e do agrupamento C20 com C21 considerando toda porção retal (BRASIL, 2014).

Observa-se anatomicamente que o tipo, a localização e o grau histológico do tumor podem ser prognósticos importantes na classificação para o estadiamento clínico, além de se constituírem como variáveis que afetam a escolha do tratamento (GUAN, 2015; WELLS *et al.*, 2013).

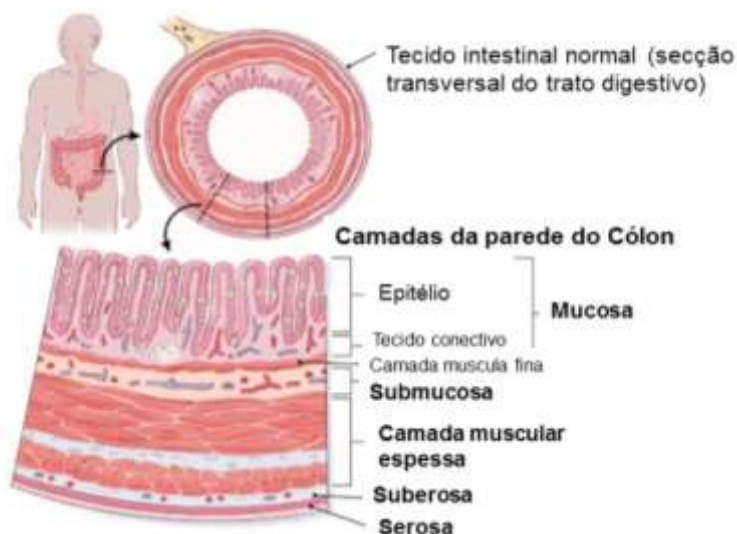
Diante disso, pode-se considerar que o CCR, uma doença tratável e com alta frequência de cura, quando localizada no intestino e sem extensão para outros órgãos pode ser evitada se diagnosticada precocemente por meio da triagem (CORDEIRO, 2004; GUAN, 2015; WELLS *et al.*, 2013).

### 2.2.3 Estágios clínicos do CCR

O câncer é classificado em estágios para facilitar o processo de determinação da gravidade ou malignidade do câncer. Além disso, favorece o conhecimento das estatísticas de sobrevivência e a melhor escolha para o tratamento (AJCC, 2018).

Um dos sistemas de estadiamento mais utilizados é o *Tumor Node Metastasis* (TNM) da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). No sistema TNM, a cada tipo de câncer é atribuída uma letra ou número para descrever o tumor, linfonodos e metástases. A letra T representa a extensão do tamanho do tumor (AJCC, 2018).

Outro sistema de estadiamento é o TNM de Classificação dos Tumores Malignos, preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). Esse sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), onde e como o câncer tem se desenvolvido na parede do cólon ou do reto (Figura 2). A letra N representa as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza, podendo ser linfonodos regionais ou distantes. Para as metástases é utilizada a letra M, que caracteriza a presença ou ausência destas em órgãos regionais ou distantes, como o fígado e pulmão. Esses parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4; N0 a N3; e de M0 a M1 (AJCC, 2018).



**Figura 2.** Corte transversal das principais camadas do tecido colônico

Fonte: Adaptado de ACS, 2019c.

Na representação das camadas colônicas, do revestimento interno para a camada mais externa, há um revestimento interno denominado mucosa, que é a camada na qual quase todo CCR começa. Isso inclui uma fina camada muscular, a camada muscular da mucosa. O tecido abaixo dela denomina-se tecido fibroso. Logo abaixo, há a camada muscular espessa, a camada muscular própria. Finalmente, as camadas finas e mais externas do tecido conectivo denominam-se subserosa e serosa, que cobrem a maior parte do cólon, não incluindo o reto.

Em janeiro de 2018, a AJCC descreveu o sistema de classificação para o estágio patológico, que pode ser conhecido também como estágio cirúrgico (Quadro 1). Esse estágio é determinado pelo exame do tecido removido durante uma operação, conhecido também como estadiamento cirúrgico. Atualmente, esse estadiamento é considerado mais preciso que o estadiamento clínico do TNM, já que considera todos os outros resultados de exames físicos, biópsias e exames de imagem, os quais são realizados antes da cirurgia (AJCC, 2018).

**Quadro 1.** Classificação dos estágios patológicos do CCR

<b>Estágio</b>	<b>Grupo de Estágio</b>	<b>Descrição do estágio</b>
<b>0</b>	Tis N0 M0	Estágio inicial. Fase conhecida como carcinoma <i>in situ</i> ou carcinoma intramucoso (Tis). Não cresceu além da camada interna (mucosa) do cólon ou do reto.
<b>IA</b>	T1 ou T2 N0 M0	O câncer cresceu através da mucosa muscular na submucosa (T1), e também pode ter crescido para a camada muscular própria (T2). Não se espalhou para os gânglios linfáticos regionais (N0) ou para locais distantes (M0).
<b>IIA</b>	T3 N0 M0	O câncer cresceu nas camadas mais externas do cólon ou reto, mas não ultrapassou (T3). Não atingiu órgãos próximos. Não se espalhou para os gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).
<b>IIB</b>	T4a N0 M0	O câncer cresceu através da parede do cólon ou reto, mas não cresceu em outros tecidos ou órgãos próximos (T4a). Ainda não se espalhou para os nódulos linfáticos regionais (N0) ou para locais distantes (M0).
<b>III</b>	T4b N0 M0	O câncer cresceu através da parede do cólon ou do reto e está ligado ou cresceu em outros tecidos ou órgãos próximos (T4b). Ainda não se espalhou para os nódulos linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).
<b>IIIA</b>	T1 ou T2 N1 / N1c M0	O câncer cresceu através da mucosa até a submucosa (T1), e também pode ter crescido para a muscular própria (T2). Ele se espalhou para um a três linfonodos próximos (N1) ou em áreas de gordura próximas aos linfonodos, mas não aos próprios linfonodos (N1c). Não se espalhou para locais distantes (M0).
	<b>Ou</b>	
	T1 N2a M0	O câncer cresceu através da mucosa até a submucosa (T1). Ele se espalhou para quatro a seis linfonodos próximos (N2a). Não se espalhou para locais distantes (M0).

(continua)

(continuação)

<b>Estágio</b>	<b>Grupo de Estágio</b>	<b>Descrição do estágio</b>
<b>IIIB</b>	T3 ou T4a, N1 / N1c M0	O câncer cresceu nas camadas mais externas do cólon ou reto (T3) ou através do peritônio visceral (T4a), mas não atingiu órgãos próximos. Ele se espalhou para um a três linfonodos próximos (N1a ou N1b) ou em áreas de gordura perto dos linfonodos, mas não dos próprios nódulos (N1c). Não se espalhou para locais distantes (M0).
	<b>Ou</b>	
	T2 ou T3 N2a M0	O câncer cresceu na muscular própria (T2) ou nas camadas mais externas do cólon ou reto (T3). Ele se espalhou para quatro a seis linfonodos próximos (N2a). Não se espalhou para locais distantes (M0).
	<b>Ou</b>	
	T1 ou T2 N2b M0	O câncer cresceu através da mucosa até a submucosa (T1), e também pode ter crescido para a muscular própria (T2). Ele se espalhou para sete ou mais linfonodos próximos (N2b). Não se espalhou para locais distantes (M0).
<b>IIIC</b>	T4a N2a M0	O câncer cresceu através da parede do cólon ou reto (incluindo o peritônio visceral), mas não atingiu órgãos próximos (T4a). Ele se espalhou para quatro a seis linfonodos próximos (N2a). Não se espalhou para locais distantes (M0).
	<b>Ou</b>	
	T3 ou T4a N2b M0	O câncer cresceu nas camadas mais externas do cólon ou reto (T3) ou através do peritônio visceral (T4a), mas não atingiu órgãos próximos. Ele se espalhou para sete ou mais linfonodos próximos (N2b). Não se espalhou para locais distantes (M0).
	<b>Ou</b>	
	T4b N1 ou N2 M0	O câncer cresceu através da parede do cólon ou do reto e está ligado ou cresceu em outros tecidos ou órgãos próximos (T4b). Ele se espalhou para pelo menos um nódulo linfático próximo ou em áreas de gordura perto dos nódulos linfáticos (N1 ou N2). Não se espalhou para locais distantes (M0).

(continua)

(continuação)

Estágio	Grupo de Estágio	Descrição do estágio
<b>IVA</b>	Qualquer T Qualquer N M1a	O câncer pode ou não ter crescido através da parede do cólon ou do reto (qualquer T). Pode ou não ter se espalhado para os nódulos linfáticos próximos (qualquer N). Ele se espalhou para um órgão distante (como o fígado ou pulmão) ou um conjunto distante de linfonodos, mas não para partes distantes do peritônio (o revestimento da cavidade abdominal) (M1a).
<b>IVB</b>	Qualquer T Qualquer N M1b	O câncer pode ou não ter crescido através da parede do cólon ou reto (qualquer T). Pode ou não ter se espalhado para os nódulos linfáticos próximos (qualquer N). Ele se espalhou para mais de um órgão distante (como o fígado ou pulmão) ou um conjunto distante de linfonodos, mas não para partes distantes do peritônio (o revestimento da cavidade abdominal) (M1b).
<b>IVC</b>	Qualquer T Qualquer N M1c	O câncer pode ou não ter crescido através da parede do cólon ou reto (qualquer T). Pode ou não ter se espalhado para os nódulos linfáticos próximos (qualquer N). Ele se espalhou para partes distantes do peritônio (o revestimento da cavidade abdominal) e pode ou não ter se espalhado para órgãos distantes ou linfonodos (M1c).

Fonte: AJCC, 2018.

#### 2.2.4 Oncogênese (tumorigênese)

A oncogênese é o processo de formação do câncer. A carcinogênese é determinada pela exposição cumulativa de diferentes agentes em uma dada frequência e período de tempo, os quais são responsáveis pelo início, promoção, progressão e inibição do tumor. Devem ser consideradas, no entanto, as características individuais de cada paciente, o que facilita ou dificulta a instalação do dano celular (BRASIL, 2011a).

Estudos já demonstraram o envolvimento de diversos genes na carcinogênese colorretal (Quadro 2)

**Quadro 2. Genes envolvidos na carcinogênese colorretal**

Categoria	Nome	Função na carcinogênese
Supressores tumorais	APC	Sua mutação afeta a regulação do ciclo celular e da apoptose; controla os níveis citoplasmáticos da proteína b-catenina, que funciona como um ativador da transcrição de DNA.
	DCC	Molécula de adesão celular; sua mutação provoca perda de função e estímulo para comportamento metastático.
	p53	O p53, conhecido também como “guardião do genoma, é um gene importante para manter a estabilidade do genoma e é uma proteína codificada pelo gene <i>TP53</i> . Quando ocorrem erros de replicação ou mutações, o p53 para ou retarda o ciclo celular na fase G1 / S (antes da fase S) e aponta os danos no DNA para os responsáveis pelo reparo. Se o dano no DNA for extenso demais para ser reparado, a p53, de maneira inteligente, induz a apoptose através da via da caspase, desligando a função mitocondrial.
	MCC	Função desconhecida; efeito da perda de função desconhecida.
Oncogêneses	K-ras	<p>Proteína de ligação com o GTP e intermediária na via de sinalização de fatores de crescimento; mutação leva à sua ativação constante e estimulação irrefreada à replicação do DNA.</p> <p>A ativação de mutações no gene KRAS é resultante da ativação constitutiva da via RAS-RAF-MAPK, e este fato leva à resistência da terapia antiEGFR.</p> <p>A detecção de mutações de KRAS em pacientes com adenocarcinomas colorretais fornece uma ferramenta para seleção de pacientes com alta probabilidade de responder às drogas antiEGFR.</p>

(continua)

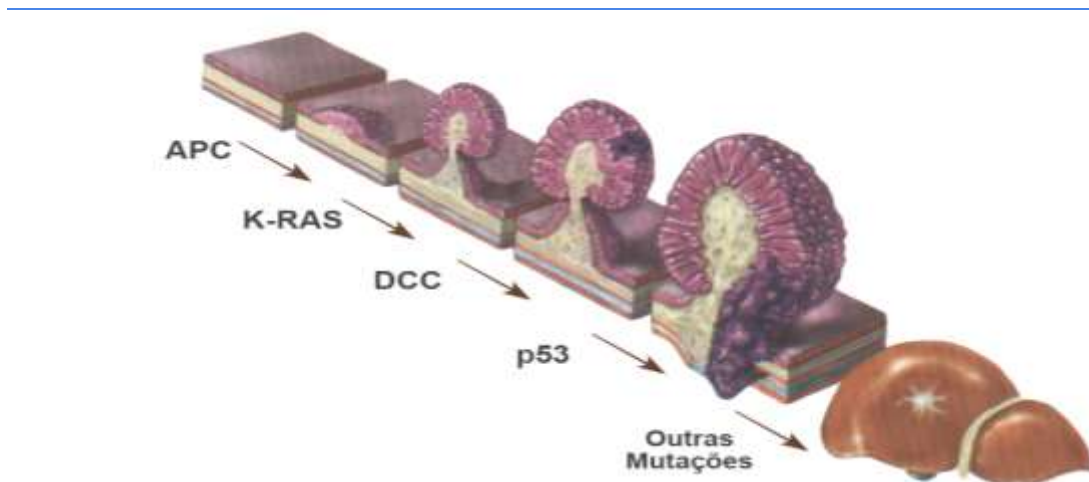
(continuação)

<b>Categoria</b>	<b>Nome</b>	<b>Função na carcinogênese</b>
<b>Oncogêneses</b>	src	Enzima tirosina quinase; tem atividade elevada em adenomas e carcinomas, porém os mecanismos que levam à sua ativação são desconhecidos.
	c-myc	Ativador de transcrição; expressão aumentada em neoplasias do cólon, porém os mecanismos de amplificação são desconhecidos.
<b>Genes Mismatch Repair (MMR)</b>	hMSH2 hMLHI hMSH6 hPMSI hPMS2	Responsável por codificar proteínas responsáveis pelo reparo de incompatibilidades do DNA, identificando e reparando possíveis erros durante o crescimento a divisão celular. Alterações nesses genes afetam a função reparadora dessas proteínas, fazendo com que mutações somáticas nas células se tornem patológicas.
<b>Outros Genes</b>	CD44v	Glicoproteína de superfície celular; molécula de adesão celular relacionada à doença metastática.
	COX-2	Gene da enzima Ciclooxigenase-induzível; inibe diferenciação celular no epitélio intestinal e diminui a apoptose.

Fonte: AMARAL *et al.*, 2010a ; 2010b; BOKEMEYER *et al.*, 2010; CHEN *et al.*, 2012; COTTI *et. al.*, 2000 ; DAHABREH *et al.*, 2011; DOUILLARD *et al.*, 2013; GRUBER; KOHLMANN, 2003; HAN *et al.*, 2012; KARAPETIS *et al.*, 2008; KHAMBATA-FORD *et al.*, 2007; LEVINE; OREN, 2009; MARTINEZ *et al.*, 2009; MCBRIDE *et al.*, 2014; MOON *et al.* 2019; MOR; PHILIPS, 2006; ODEN-GANGLOFF *et al.*, 2009; PEETERS *et al.*, 2015; RASKOV *et al.*, 2014; TOUGERON *et al.*, 2013; VAN CUTSEM *et al.*, 2015.

A tumorigênese colorretal inclui todas as etapas que levam à formação de tumores no cólon e reto. Essa evolução depende do acúmulo sequencial de mutações em células que são capazes de transformação maligna (PINHO, 2008).

O modelo proposto Fearon e Vogelstein (1990) demonstrou a variação da expressão gênica na sequência do adenocarcinoma. Os autores identificaram que a degeneração de um tecido normal até o surgimento do CCR ocorria como consequência do acúmulo de mutações de genes que expressam proteínas e que exercem influência sobre a regulação do ciclo celular. Com base nesse estudo, foi postulado que a sequência de mutações dos genes APC – k-ras – DCC – p53 estariam envolvidos tanto no processo de carcinogênese quanto no distúrbio proliferativo (PINHO, 2008) (Figura 3).



**Figura 3.** Tumorigênese colorretal

Fonte: Adaptado de FEARON; VOGELSTEIN, 1990; PINHO, 2008.

Dessa forma, as sequências de mutações na evolução do adenocarcinoma são: displasia, adenoma inicial, adenoma intermediário, adenoma tardio, carcinoma e metástase. As mutações cumulativas resultam em progresso da malignidade do tumor desde o estágio zero até a fase metastática, conhecida como estágio IV (FEARON; VOGELSTEIN, 1990; PINHO, 2008).

## 2.3 Especificidade do câncer colorretal

### 2.3.1 Aspectos epidemiológicos e etiologia do câncer colorretal

O câncer, de um modo geral, representa um dos principais problemas de saúde pública mundial de acordo com a OMS. O cenário atual mostra que cerca de 20 milhões de pessoas no mundo têm câncer, sendo que um terço dos casos é evitável. Os tratamentos são de alta complexidade e alto impacto socioeconômico, e o seu controle depende de políticas públicas e envolvimento da sociedade (BRASIL, 2012; STIMPFEL; VIRANT-KLUN, 2016; WHO, 2012a; 2012b).

De acordo com os dados do INCA, há 600 mil novos casos por ano no Brasil, sendo a segunda causa de morte, cerca de 190 mil por ano. Em alguns países, como o Canadá, Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia e Dinamarca, o câncer já é a principal causa de morte, superando as doenças cardiovasculares (WISHART, 2015).

O CCR, embora continue a ser uma doença do mundo desenvolvido, apresenta taxas de incidência bastante variadas nos diferentes países, sendo os maiores valores encontrados nos continentes mais ricos ou industrializados, com estreita relação com idades mais avançadas, alimentação e estilo de vida (DOUAIHER *et al.*, 2017; FAVORITI *et al.*, 2016).

O aparecimento de várias formas de neoplasias está relacionado a fatores endógenos e ambientais. O fator de risco mais relevante é o aumento da idade, com ocorrência de 90% dos casos em idade acima dos 50 anos. Outro fator importante é a história familiar de CCR e a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino, as quais também são consideradas como fatores que aumentam o risco (BERNSTEIN *et al.*, 2010).

Das condições hereditárias mais frequentes associadas ao CCR, podemos destacar: polipose adenomatosa familiar; câncer colorretal hereditário sem polipose, também denominado síndrome de Lynch; síndrome do carcinoma colorretal hereditário; polipose juvenil familiar; síndrome do adenoma plano e síndrome de Peutz-Jeghers. Também é possível associar as doenças inflamatórias intestinais que possam estar envolvidas na gênese do CCR, como a doença de Crohn. (BAH, 2017; NCCN, 2018a).

A dieta é outro fator de risco, tendo em vista que o consumo excessivo de carnes vermelhas, bebidas alcoólicas, além de hábitos de tabagismo e condições de sedentarismo associados à obesidade ou ao sobrepeso favorecem em muito o desenvolvimento do CCR (IARC, 2019; NCCN, 2018a; ZANDONAI; SONOBE; SAWADA, 2012).

Ao longo da vida, uma dieta mais natural e a prática de atividade física estão associadas a um menor risco de desenvolvimento do CCR (NCCN, 2018a). Dados de uma revisão sistemática demonstraram que a dieta mediterrânea tem capacidade de prevenir o aparecimento do câncer, bem como reduzir a sua progressão (FARINETTI *et al.*, 2017).

### 2.3.2 Diagnóstico

Na literatura científica, é recorrente a manifestação de que o CCR é detectado tardiamente. Em saúde pública, o rastreamento (realização de testes ou de exames diagnósticos em populações ou pessoas assintomáticas) comparece como medida recomendável para avaliar a necessidade de ações (BRASIL, 2013). Além disso, esse tipo de diagnóstico pode ser considerado uma maneira importante de evitar que a doença avance para estágios metastáticos, e também uma forma de reduzir a mortalidade por esse tipo de neoplasia maligna (CORDEIRO, 2004; MAIA *et al.* 2012).

De acordo com os documentos de consenso internacionais americanos, europeus e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) brasileiro, o diagnóstico de câncer de cólon mais efetivo é estabelecido pelo exame histopatológico de espécime tumoral, obtido por meio da colonoscopia ou do exame de peça cirúrgica (CORDEIRO, 2004). A colonoscopia é o método preferencial de diagnóstico por permitir o exame de todo o intestino grosso e a remoção ou biópsia de pólipos que possam estar localizados fora da área de ressecção da lesão principal (ROSMAN; KORSTEN, 2007). Cerca de 85% dos tumores malignos do cólon ainda são diagnosticados em estágios avançados da doença em pacientes já sintomáticos (STOEHLMACHER *et al.*, 2008).

A pesquisa de sangue oculto nas fezes e a colonoscopia são os meios de detecção precoces mais adequados para esse tipo de câncer. Esses métodos são capazes de diagnosticar de forma simples e, no caso da colonoscopia, remover pólipos adenomatosos colorretais, os quais são os precursores do câncer do cólon e reto, bem como tumores em estágios iniciais (CORDEIRO, 2004; SMITH *et al.*, 2018).

De acordo com a *American Cancer Society* (ACS), a recomendação para pessoas com risco médio de CCR é que iniciem exames regulares aos 45 anos de idade. Para pessoas com risco aumentado ou alto, o rastreamento pode iniciar-se antes dos 45 anos (SMITH *et al.*, 2018).

Tanto as diretrizes nacionais quanto os *guidelines* internacionais recomendam que, diante de qualquer suspeita clínica ou biológica de CCRm, a confirmação deve incluir

diagnóstico de imagem radiológica adequada e histologia de tumor primário (VAN CUTSEM *et al.*, 2016; YOSHINO *et al.*, 2018).

As orientações em relação aos testes de biomarcadores preveem que o tecido de biópsia de qualquer tumor primário ou de metástase hepática pode ser usado para testes de mutação RAS. As mutações no gene KRAS são resultantes da ativação constitutiva da via RAS-RAF-MAPK, e esse fato leva à resistência da terapia antiEGFR (DAHABREH *et al.*, 2011; KARAPETIS *et al.*, 2008; KHAMBATA-FORD *et al.*, 2007; TOUGERON *et al.*, 2013; VAN CUTSEM *et al.*, 2015). As mutações de ativação KRAS são detectadas em cerca de 20 a 40% dos casos de CCRm, com concordância entre as metástases primárias distantes e síncronas, porém não estão bem esclarecidas para metástases linfonodais (HAN *et al.*, 2012; PEETERS *et al.*, 2015).

Contudo, as demais metástases linfonodais e pulmonares não são recomendadas para testes de mutação RAS por não serem adequadas para determinar presença de mutação em tumores colorretais (BRASIL, 2014; VAN CUTSEM *et al.*, 2016; YOSHINO *et al.*, 2018).

A respeito da detecção precoce do CCR, bem como para qualquer outro tipo de câncer, medidas de rastreamento para a identificação precoce do tumor poderiam permitir um tratamento menos agressivo, principalmente em pacientes com alto risco, proporcionando maiores chances de cura (CORDEIRO, 2004).

Além disso, a detecção precoce poderia reduzir os altos custos decorrentes do tratamento do câncer em estágios avançados e suas metástases (MARSHALL, 2016). De acordo com o Instituto Francês de Cirurgia Digestiva, *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* (TNCD), o percentual de metástases observadas no CCR varia entre 40 e 60% dos casos (GIRAL, 2017; TORRES *et al.*, 2016). Essas metástases podem estar presentes no momento do diagnóstico e são chamadas de síncronas, podendo ser observadas em 20 a 25% dos casos (VALADÃO, 2010). Já as metástases que não foram detectadas no momento do diagnóstico, mas que se desenvolveram logo no início subsequente, são denominadas metacrônicas e podem ser observadas na faixa dos 30 a 40% dos casos (CARTWRIGHT, 2012; GIRAL, 2017; NCCN, 2018c; SBOC, 2017; TORRES *et al.*, 2016).

Em alguns casos de metástases, o foco primário do câncer é desconhecido, sendo descobertas as metástases antes do câncer primário. Nesse caso, são chamadas de metástases precursoras, cuja origem primária é preexistente à metástase (GIRAL, 2017).

O local de maior percentual de metástases é o fígado, ocorrendo em cerca de 30 a 50% dos pacientes com esse tipo de câncer (PIETRANTONIO *et al.*, 2015; ROUGIER; MITRY, 2009).

### 2.3.3 Opções terapêuticas

O manejo do CCR não metastático, que inclui os estágios zero, I, II e III, é feito, fundamentalmente, com terapias locais e sistêmicas. As terapias locais tratam o tumor primário sem afetar o resto do corpo, sendo úteis para tratar cânceres em estágio inicial que ainda não desenvolveram metástases. Essas terapias podem ser do tipo: cirurgia para o câncer de cólon e/ou reto, que representam 90% dos casos; ablação e embolização do CCR e radioterapia para o CCR (LYKLOUDIS *et al.*, 2014; WALE *et al.*, 2018).

As terapias sistêmicas podem atingir as células cancerosas em todo o corpo, e são utilizadas com a intenção de reduzir a massa tumoral para torná-la ressecável. O tipo de tratamento é variável dependendo do tipo do CCR. A terapia sistêmica pode ser classificada de acordo com as classes terapêuticas utilizadas, podendo ser: quimioterapia citotóxica, drogas alvo e imunoterapia (VAN CUTSEM *et al.*, 2014).

A quimioterapia citotóxica corresponde à administração de drogas diretamente na corrente sanguínea para alcançar todas as células do corpo e reduzir o risco do CCR se espalhar para outras partes. A quimioterapia citotóxica não é letal às células malignas de modo seletivo, e por esse motivo é tóxica às células normais também. Podem ser: adjuvante, administrada após a cirurgia, com objetivo de matar todas as células cancerosas que podem ter sido deixadas para trás no momento da cirurgia; neoadjuvante, administrada muitas das vezes concomitantemente à radiação antes da cirurgia, na intenção de diminuir o câncer e facilitar a remoção do tumor; paliativa, utilizada para cânceres avançados com metástases em outros órgãos, como o fígado. Nesse caso, a quimioterapia é usada para tentar diminuir os tumores e aliviar sintomas (CORDEIRO, 2001).

As drogas-alvo são medicamentos desenvolvidos para atingir especificamente as células do câncer. Elas funcionam de maneira diferente das drogas padrão de quimioterapia, e geralmente têm efeitos adversos diferentes e menos graves. Elas podem ser usadas em esquemas associados à quimioterapia ou em monoterapia. As drogas-alvo são: antifator de crescimento endotelial vascular (antiVEGF); antirreceptor do fator de crescimento epidérmico (antiEGFR) e inibidor de tirosina quinase (TOURNIGAND *et al.*, 2005).

As drogas antiVEGF impedem o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que é uma proteína que ajuda os tumores a formar novos vasos sanguíneos, a angiogênese (TOURNIGAND *et al.*, 2005). As drogas antiVEGF incluem: Bevacizumab (BEVA), o Avastin®; Ramucirumab, o Cyramza® e Ziv-aflibercept, o Zaltrap®.

As drogas antiEGFR impedem o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), proteína que ajuda as células cancerígenas a crescer. O EGFR é detectado em grande quantidade na superfície das células cancerígenas do CCR. As drogas antiEGFR incluem: Cetuximab (CETUX), o Erbitux® e Panitumumab (PANIT), o Vectibix® (DAHABREH *et al.*, 2011; LIÈVRE, 2014; VAN CUTSEM, *et al.*, 2015).

O inibidor de quinases bloqueia várias proteínas quinases que ajudam as células tumorais a crescer ou formar novos vasos sanguíneos para alimentar o tumor. Atualmente, a droga inibidora de quinase utilizada no tratamento de CCR é o Regorafenib (Stivarga®) (DEMETRI *et al.*, 2013).

A imunoterapia contempla drogas que auxiliam o próprio sistema imunológico do paciente a reconhecer e destruir as células cancerígenas. A imunoterapia pode ser usada para tratar algumas pessoas com CCR avançado e são denominados inibidores de *checkpoint* imunológico (DINE *et al.*, 2017).

Os inibidores do *checkpoint* imunológico são caracterizados por terem a capacidade de evitar o ataque das próprias células normais do corpo. Para tanto, usa proteínas que agem como interruptores que precisam ser ligados ou desligados para iniciar uma resposta imune, e por isso são chamados de *checkpoint* nas células do sistema imunológico. As células cancerígenas usam esses pontos de checagem para impedir que o sistema imunológico combata o câncer. Porém, já existem drogas que atuam exatamente nesses *checkpoints* como tratamentos de câncer (DINE *et al.*, 2017).

Esses inibidores podem ser usados em pacientes que apresentaram teste positivo para alguma alteração genética, do tipo instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou alterações em um dos genes de reparo de incompatibilidade (MMR). Essas drogas são usadas para pacientes com evolução do câncer após o tratamento com quimioterapia, em casos em que o câncer não pode ser removido com cirurgia, em recidiva após o tratamento ou em metástases para longe do local de origem (GOLDBERG *et al.*, 2016).

Os *checkpoints* imunológicos podem ser PD-1 e CTLA4. O PD-1 é uma proteína das células T do sistema imunológico, que ajuda a impedir que as células ataquem outras do próprio corpo. Os inibidores de PD-1 são drogas que bloqueiam a PD-1 e estimulam a resposta imune contra as células cancerígenas, sendo representados por: Pembrolizumab (Keytruda®) e Nivolumab (Opdivo®). O CTLA-4 é uma outra proteína das células T que normalmente ajuda a mantê-las sob controle. Os inibidores de CTLA-4 são drogas que bloqueiam CTLA-4 e estimulam a resposta imunológica por meio de um alvo diferente, sendo representados pelo Ipilimumab (Yervoy®). Vale ressaltar que o Ipilimumab pode ser usado juntamente com

Nivolumab (Opdivo) para tratar o CCR (MENON; SHIN; DY, 2016; SEIDEL; OTSUKA; KABASHIMA, 2018).

O tratamento curativo do CCR é realizado por meio de esquemas de tratamento sistêmico, com alta taxa de resposta objetiva, testados em estudos clínicos randomizados de fase II e III, incluindo pacientes com doença metastática (KANAS *et al.*, 2012; VEEREMAN *et al.*, 2015). Os estudos de vida real são escassos para a recomendação e definição do melhor esquema de tratamento de conversão, e por isso são baseados na opinião de especialistas.

Já o tratamento paliativo está indicado para doentes com CCR recidivado, inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. Estudos que avaliaram tratamentos de quimioterapia paliativa demonstraram taxas de resposta com redução da massa tumoral em aproximadamente 50% dos casos, bem como um aumento na sobrevida. Em caso de falha de uma primeira linha de quimioterapia, é comum prescrever tratamentos de segunda ou terceira linha se a condição geral dos pacientes permanecer satisfatória (BENSON *et al.*, 2017; HURWITZ *et al.*, 2004).

É importante ressaltar que no caso do tratamento paliativo, para a maioria dos pacientes, o objetivo é prolongar a sobrevida global (SG) e manter a qualidade de vida (QV) pelo maior tempo possível (DENG *et al.*, 2015).

O parâmetro chave para a seleção do regime específico de tratamento não é a sobrevivência ou melhora da QV, mas principalmente alcançar a taxa de resposta adequada, que tenha um regime medicamentoso com capacidade de encolher metástases ou torná-las ressecáveis (TORRES *et al.*, 2016; VEEREMAN *et al.*, 2015).

#### 2.4 Tratamentos do câncer colorretal metastático

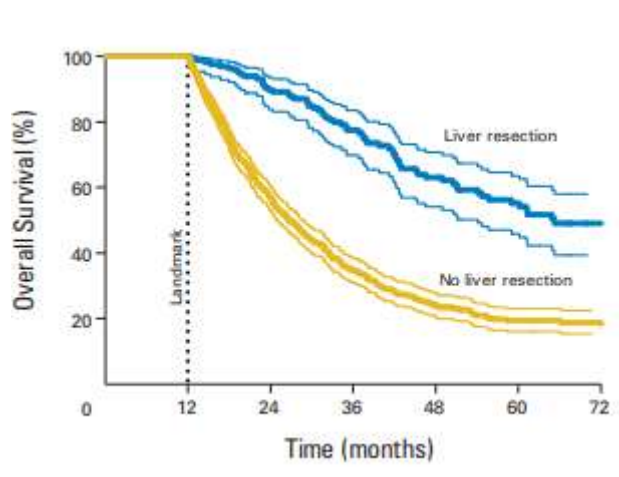
As opções de tratamento para a doença em estágio IV dependem, em certa medida, do grau de disseminação do câncer. Sendo assim, os tratamentos para os estágios metastáticos, além da recomendação de cirurgia, devem avaliar as possibilidades de esquemas de quimioterapia. A taxa de sobrevida de cinco anos para pacientes submetidos somente a quimioterapia é inferior a 1%. A cirurgia é uma perspectiva importante e muito procurada em resposta à quimioterapia, pois a possibilidade de sobrevida é mais prolongada e depende muito do sucesso da quimioterapia associada à cirurgia (KOPETZ; VAUTHEY, 2008).

No caso de metástases hepáticas, considera-se possível a excisão cirúrgica em 25% dos casos. A ressecção é indicada somente quando há a possibilidade de ressecção completa das metástases. Ela deve estar de acordo com os aspectos anatômicos, técnicos e carcinogênicos da

doença, mas não depende do número de metástases. Nota-se que a taxa de sobrevivência de cinco anos é de 30% para esses casos. A quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante permite uma melhora na sobrevida e, em alguns casos, torna possível a ressecção de uma metástase inicialmente irresssecável (KOPETZ; VAUTHEY, 2008; TORRES *et al.*, 2016; VEEREMAN *et al.*, 2015). A ressecção permite a redução do volume tumoral, melhora da QV, além de uma SG e a sobrevivência sem progressão da doença (KOPETZ, 2009).

É de consenso clínico e cirúrgico que a ressecção das metástases melhora significativamente a sobrevida do paciente (ABDALLA *et al.*, 2006; PERINI *et al.*, 2011; LYKLOUDIS *et al.*, 2014; WALE *et al.*, 2018). Para alguns autores, a ressecção cirúrgica é a única opção de cura para a doença metastática (BRANDI *et al.*, 2016). Ela é considerada como um desafio importante para o tratamento, já que o desenvolvimento das metástases hepáticas são as maiores responsáveis pelas mortes por CCR (KOPETZ *et al.*, 2009 KOPETZ; VAUTHEY, 2008).

Dados de Kopetz *et al.* (2009) demonstraram aumento de SG por meio do aumento das ressecções cirúrgicas da doença metastática. Os resultados sugeriram que houve melhorias profundas no resultado do CCR metastático, os quais parecem estar associados com o aumento sequencial do uso de ressecção hepática em pacientes selecionados (1998 a 2006) e avanços na terapia médica (2004 a 2006). A SG em cinco anos aumentou em 9,1%, o que representou para os pacientes selecionados uma média de 65 meses (KOPETZ *et al.*, 2009) (Figura 4).



**Figura 4.** Sobrevida global de pacientes submetidos à ressecção hepática no primeiro ano

Fonte: KOPETZ *et al.*, 2009.

Nos casos em que a doença metastática é limitada a um órgão, do fígado ou do pulmão, considera-se a possibilidade de uma regressão tumoral suficiente após a quimioterapia e, assim, uma ressecção total da metástase. Nessa situação, o paciente é potencialmente curável. Na maioria dos casos de pacientes com CCR estágio IV a cura não é possível (TORRES *et al.*, 2016; VAN CUTSEM *et al.*, 2016).

As metástases hepáticas ressecáveis são aquelas que possuem um número limitado de lesões, localização intra-hepática, ausência de acometimento vascular, ausência ou mínima doença metastática extra-hepática e reserva funcional hepática adequada. Em doentes com metástases hepáticas ressecáveis, a cirurgia de retirada completa da doença hepática pode resultar em taxas de sobrevida de 25% a 40% em cinco anos (PATHAK *et al.*, 2011).

Já os doentes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência de doença metastática extra-hepática podem se beneficiar de QT paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, com o objetivo de reduzir o volume tumoral e permitir a ressecção cirúrgica (NIELSEN *et al.*, 2014).

Nesse contexto, estudos comparativos de vida real mostraram que o uso de esquema terapêutico contendo CETUX ou BEVA promoveu taxa de ressecabilidade maior que controles históricos, porém o significado clínico em termos de benefícios duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos (ANWAR *et al.*, 2012).

A quimioterapia pré-operatória está sendo amplamente utilizada em pacientes com metástases ressecáveis ou irressecáveis. A terapia sistêmica para pacientes com doença ressecável é denominada neoadjuvante, e o termo terapia de conversão tem sido utilizado para os tratamentos dos pacientes cujas metástases são, inicialmente, consideradas irressecáveis. A quimioterapia moderna diminui o volume de doença hepática e pulmonar e também reduz o risco de recorrência da doença à distância (KOPETZ; VAUTHEY, 2008).

#### *2.4.1 Principais agentes farmacológicos utilizados no tratamento de CCRm*

Com o avanço de novas tecnologias detentoras de mecanismos de ação biomoleculares distintos, as últimas décadas foram marcadas por impacto positivo no tratamento sequencial do CCR. Observou-se que a sobrevida mediana dos pacientes com doença metastática praticamente dobrou ao longo dos últimos dez anos (DENG *et al.*, 2015).

Os avanços representados pelos agentes imunobiológicos e moleculares têm sido motivo de ampliação dos estudos sobre eficácia, efetividade e segurança dos novos medicamentos

desde sua incorporação nos tratamentos na última década, e para o câncer de cólon e reto não foi diferente (da SILVA, *et al.*, 2018; RASKOV *et al.*, 2014).

Esses biológicos foram caracterizados como os medicamentos que atuam, especificamente, nos receptores dos fatores de crescimento de células cancerosas por meio das vias moleculares, incluindo receptor do EGFR, VEGF e inibidores de tirosina quinase (TOURNIGAND; BENGRINE-LEFEVRE, 2009).

#### **a) Anticorpo antiEGFR**

Os anticorpos antiEGFR atuam por inibição competitiva do local de ligação do EGFR. Essa ligação ao receptor resulta na inibição de vias de sinalização envolvidas no crescimento e proliferação celular (ZHAO *et al.*, 2017).

Considerando a grande importância do EGFR na oncogênese, bem como sua frequência de superexpressão em muitos tipos de tumor, esse receptor é um alvo de escolha, particularmente em CCR e cânceres do trato digestivo superior (BASELGA, 2001; BENSON *et al.*, 2017; PENAULT-LLORCA *et al.*, 2005). As drogas antiEGFR incluem: CETUX (Erbix®) e PANIT (Vectibix®).

O CETUX é um anticorpo monoclonal quimérico da classe IgG1, é um antagonista competitivo seletivo para o EGFR e seus heterodímeros (BENSON *et al.*, 2017; CIDÓN, 2010). Bloqueia a dimerização do receptor, bem como a sua fosforilação e a sua ligação com os seus ligandos. Depois de o CETUX ter sido fixado ao EGFR, o complexo CETUX EGFR é internalizado. O CETUX também recruta células imunes efectoras citotóxicas contra células tumorais, expressando EGFR (citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo) (BIBEAU *et al.*, 2009).

Um estudo demonstrou em ensaios clínicos randomizados que o CETUX (antiEGFR) obteve melhores resultados para KRAS do tipo selvagem no CCRm do que para BEVA (antiVEGF) (HEINEMANN *et al.*, 2013).

O CETUX está registrado no Brasil desde outubro de 2006, com registro válido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) até outubro de 2021, pelo laboratório MERCK S/A. Apresenta indicação para o tratamento de pacientes com CCRm RAS não mutado e com expressão do receptor do EGFR, porém não possui protocolo de utilização para o CCRm no SUS (WILKE; HUST, 2014).

O PANITUX é um anticorpo monoclonal totalmente humano da classe IgG2 (AMGEN, 2017; BENSON *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2016; OUWERKERK; BOERS-DOETS, 2010). Como

o CETUX, o PANIT é um antagonista competitivo seletivo para o EGFR e bloqueia sua ligação com seus ligantes, dimerização e fosforilação.

Em pacientes com CCRm refratário à quimioterapia, o emprego do PANIT promove aumento da sobrevida livre de progressão (SLP), em comparação com o uso exclusivo de tratamento de suporte (VAN CUTSEM *et al.*, 2007). Esse benefício, embora não elucidado completamente, vem sendo investigado em linhas mais precoces de tratamento (VAN CUTSEM *et al.*, 2010).

No estudo *Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation* (PACCE), pretendia-se avaliar a combinação dos dois biológicos, PANIT e BEVA, com a QT. No entanto, esse estudo teve que ser interrompido precocemente em função do aumento de toxicidade e redução de eficácia decorrentes da associação dos dois anticorpos (CHU, 2006; HECHT *et al.*, 2008).

O PANIT está registrado no Brasil desde abril de 2015, com registro válido na ANVISA até abril de 2020, pelo laboratório farmacêutico AMGEN Biotecnologia do Brasil Ltda. É indicado como monoterapia para tratamento de pacientes com CCRm expressando EGFR, com RAS não mutado (tipo selvagem) após falha de QT com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano (AMGEN, 2017). Apesar da indicação, não está incorporado para utilização no SUS, e em Minas Gerais há relatos do seu uso por meio de judicialização desde 2008.

Uma observação importante é que essas drogas não funcionam em CCR que apresenta mutações (defeitos) no gene KRAS, NRAS ou BRAF. É consenso clínico em vários países que os testes do tumor para essas alterações genéticas sejam feitos antes do tratamento, e só podem ser usados em pacientes que não apresentam tais mutações (DAHABREH *et al.*, 2011; LIÈVRE, 2014; VAN CUTSEM *et al.*, 2015).

De acordo com os estudos de Sharma *et al.* (2010), Vaughn *et al.* (2011) e Veldore *et al.* (2014), as mutações de KRAS são identificadas em cerca de 42% dos CCR, independente do local de metástase, e são preditores para o tratamento de primeira linha com antiEGFR. O estudo de Stoehlmacher *et al.* (2008) mostrou que as mutações são determinantes na resposta ao tratamento com inibidores tirosina quinase (EGFR-TKIs). Mostraram índices de resposta nos indivíduos com KRAS não mutado (*wild type* – wt) de 40% vs apenas 20% nos pacientes que apresentaram mutação no gene (STOEHLMACHER *et al.*, 2008).

## **b) Anticorpo antiVEGF**

A principal molécula pró-angiogênica relacionada ao desenvolvimento tumoral é o VEGF (HICKLIN; ELLIS, 2005). Esses biológicos foram caracterizados como os medicamentos que atuam especificamente na via da angiogênese (TOURNIGAND; BENGRINE-LEFEVRE, 2009). O mecanismo conhecido como VEGF foi identificado como sendo o fator de estimulação da neoangiogênese (VAN CUTSEM *et al.*, 2014), fator chave no desenvolvimento do tumor. As drogas antiVEGF incluem: BEVA (Avastin®), ramucirumab (Cyramza®) e ziv-aflibercept (Zaltrap®).

O ramucirumab (Cyramza®) está registrado na ANVISA desde fevereiro de 2016 pelo laboratório farmacêutico Eli Lilly do Brasil Ltda. Não apresenta indicação de uso para o CCRm, somente para tratamento de pacientes adultos com câncer gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica (ELI LILLY, 2006).

O ziv-aflibercept (Zaltrap®) está registrado na ANVISA desde setembro de 2014 como antineoplásico pelo laboratório farmacêutico Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. (SANOFI-AVENTIS, 2016). Apresenta indicação para pacientes com CCRm, porém sem protocolo para utilização no SUS. Em Minas Gerais não há relatos de utilização por demanda judicial até a data da coleta de dados desta tese.

O BEVA está registrado na ANVISA desde 2005 como antineoplásico pelo laboratório farmacêutico Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Apresenta indicação para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm, porém sem protocolo de utilização no SUS (ROCHE, 2013). Devido à grande demanda judicial para tratamento do CCRm, faz -se necessário o aprofundamento das pesquisas de incorporação desse produto no SUS.

O BEVA (Avastin®) é um anticorpo monoclonal, do tipo humanizado recombinante para o VEGF, um fator de crescimento envolvido na vasculogênese e neoangiogênese (BENSON *et al.*, 2017). Assim, 3% de sua sequência é de origem murina, e corresponde ao local de reconhecimento do VEGF, e 97% da sua sequência é humana. A ligação do BEVA ao VEGF impede a ligação deste aos seus receptores, VEGFR-1 e VEGFR-2, expressos na superfície das células endoteliais dos tumores neovasculares (BENSON *et al.*, 2017).

Esse anticorpo é utilizado em combinação com a QT à base de fluoropirimidina associada à irinotecano ou oxaliplatina, e permite um aumento na SG, bem como a sobrevivência livre de progressão por vários meses (da SILVA *et al.*, 2018; STATHOPOULOS *et al.*, 2010).

O BEVA e o CETUX têm desempenhado um papel importante no tratamento de primeira linha do CCRm. Ensaios clínicos demonstraram resultados divergentes para o efeito

de BEVA envolvendo diferentes regimes de QT (STINTZING *et al.*, 2012; VAN CUTSEM *et al.*, 2007). Porém, os estudos de vida real são escassos para demonstrar o benefício pelo uso do BEVA relacionado com as características tumorais avaliadas (da SILVA *et al.*, 2018; INCE *et al.*, 2005; JUBB *et al.*, 2006).

O BEVA se tornou muito comum na prática clínica na prescrição dos tratamentos CCRm devido a não restrição com relação a mutação do gene KRAS. A eficácia desses novos medicamentos já foi demonstrada para o CCR em vários ensaios clínicos (GROTNEY *et al.*, 2014; VAN CUTSEM. *et al.*, 2014).

### c) Inibidor de tirosina quinase

São medicamentos da classe dos inibidores de tirosina quinase, angiogênicos incluindo os receptores VEGF. São formas orais de baixo peso molecular com ação intracelular e competidores de ATP. Eles atuam no local de ligação do ATP, resultando na inibição da autofosforilação do receptor. Dependendo da natureza do inibidor de tirosina quinase, essa ligação é reversível ou não. Os inibidores de tirosina quinase são: erlotinibe (Tarceva®) e regorafenibe (Stivarga®) (BAYER, 2016).

O erlotinibe (Tarceva®) é um inibidor de tirosina quinase/antiEGFR, e está registrado para comercialização no Brasil desde 2006 pelo laboratório farmacêutico Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Está indicado somente para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC).

O regorafenibe (Stivarga®) é um inibidor oral de multiquinase desenvolvido pela Bayer S.A. Foi registrado no Brasil em 2015 e tem como alvo a tirosina cinase do receptor angiogênico, estromal e oncogênico. O regorafenib apresenta atividade antiangiogênica devido à sua inibição da tirosina cinase do VEGFR2-TIE2 de duplo alvo. Apresenta indicação para o tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe. Em Minas Gerais tem sido utilizado por demanda judicial para tratamento do CCRm em terceira linha.

É importante destacar que as características clínicas e moleculares da doença influenciam a eficácia dos tratamentos com relação à lateralidade da doença. Recentemente, o estudo de Huemer *et al.* (2018) demonstrou que a escolha do agente biológico na terapia de primeira linha teve um impacto estatisticamente significativo na mediana da OS em pacientes com tumores do lado direito. Receptor do EGFR, 10,6 meses; VEGF, 26,2 meses (p=0,015), mas não em pacientes com tumores do lado esquerdo. AntiEGFR, 37,0 meses; antiVEGF, 32,3

meses ( $p=0,905$ ). Ao avaliar as características moleculares das amostras tumorais, os autores encontraram uma tendência clinicamente significativa para um SG inferior em TP53 mutante tratado com terapia baseada em antiEGFR em comparação com terapia antiVEGF (HUEMER *et al.*, 2018).

#### **d) Quimioterapia citotóxica**

Os medicamentos considerados drogas citotóxicas induzem morte celular aguda (necrose), morte celular programada (apoptose), inibe a diferenciação da célula ou interrompe o crescimento dela. O tratamento padrão incorporado ao SUS para pacientes com CCRm inclui uma fluoropirimidina (5-FU) em combinação com irinotecano ou oxaliplatina, leucovorina, mitomicina e trifluridina (CANCER THERAPY ADVISOR, 2018).

A 5-FU é ativada para 5-fluorodesoxiuridilato que, na presença de um cofator de folato reduzido, inibe a enzima timidilato sintase. Esse mecanismo bloqueia a produção do fosfato de timidina, o qual é necessário para a síntese de DNA (MIURA *et al.*, 2010).

Quando o 5-fluorouracil era o único agente ativo contra esse câncer, a SG em ensaios de fase III era de aproximadamente 11 a 12 meses (CLARK, GROTHEY, 2016). Atualmente, a duração média de sobrevivência duplicou, e os pacientes, de um modo geral, vivem mais do que dois anos. Esse aumento pode ser explicado principalmente pela disponibilidade da associação a novas tecnologias (ANDRÉ *et al.*, 2004).

Durante décadas, o fluorouracil (FU) foi o único agente ativo para o CCR avançado. A partir dos anos 2000 isso mudou com a aprovação do irinotecano, da oxaliplatina, e dos anticorpos monoclonais (MABs) humanizados citados anteriormente: BEVA, CETUX e PANIT (TEMRAZ; MUKHERJI; SHAMSEDDINE, 2014).

A capecitabina é um pró-fármaco de 5-FU oralmente biodisponível, que sofre reações de hidrólise e desaminação sequenciais no fígado para produzir 5'-desoxi-5-fluorouridina. É convertido em 5-FU pela timidina fosforilase, também conhecida como fator de crescimento derivado de plaquetas. Como essa enzima é abundante no tecido tumoral, há alguma especificidade tumoral na exposição do paciente ao 5-FU (VAN CUTSEM *et al.*, 2001). Os efeitos adversos, como a síndrome da mão e do pé, da capecitabina, assemelham-se aos da 5-FU quando administrados por perfusão prolongada (TWELVES *et al.*, 2005).

A oxaliplatina é um derivado de diaminociclohexano de platina e um alquilador bifuncional capaz de reagir com resíduos adjacentes de guanina no DNA. Ele fornece ligações cruzadas de DNA intra ou intercadeias, que interferem no processamento do DNA. A oxaliplatina foi avaliada em três estudos clínicos como tratamento de primeira linha em

combinação com 5-FULV (FOLFOX4) para estágio metastático, mostrando melhora na resposta objetiva e para a sobrevida livre de progressão (PFS), mas não houve diferença significativa em termos de SG (GROTHEY *et al.*, 2001). As duas toxicidades limitantes do FOLFOX4 foram à neutropenia e à neuropatia sensorial reversível, específica da oxaliplatina. Os resultados do estudo OPTIMOX 1 mostraram que a abordagem *stop and go* usando oxaliplatina de intervalo livre resultou em uma diminuição na neurotoxicidade sem afetar a SG (TOURNIGAND *et al.*, 2006).

O irinotecano é um inibidor da topoisomerase I usado para tratar vários tipos de tumores sólidos, especialmente em combinação com outros agentes quimioterápicos no tratamento de CCRm. A inibição da topoisomerase I pelo irinotecano e seu metabólito ativo, SN 38, previne a religação das cadeias simples de DNA que foram quebradas. Esse é o processo de morte celular induzida durante a síntese de DNA na fase de replicação celular. Os efeitos adversos incluem diarreia grave, mielossupressão e neutropenia, provavelmente induzida por metabolismo ineficiente, e excreção de SN-38, que sofre glicuronidação principalmente no fígado pelo UGT1A antes da excreção pelos rins (BENSON *et al.*, 2017).

Existe uma variação genética na UGT1A que se correlaciona a eventos adversos causados pela toxicidade do irinotecano. O locus da UGT1A é alternativamente dividido para produzir nove isoenzimas, e a isoforma UGT1A1 é a única responsável pelo metabolismo da fase II da bilirrubina, vários hormônios endógenos e compostos farmacológicos, incluindo o irinotecano (CECCHIN *et al.*, 2009).

Para doses altas de irinotecano (maiores que 250 mg/m<sup>2</sup>), as evidências indicam que os pacientes homozigotos para a variante UGT1A1\*28 apresentam maior risco clínico de apresentar neutropenia importante. Nesse sentido, é importante determinar o histórico genético da UGT1A para auxiliar no gerenciamento da toxicidade (INNOCENTI *et al.*, 2004). O teste molecular não faz parte do protocolo brasileiro de utilização dos esquemas terapêuticos.

O irinotecano também é um inibidor da acetilcolinesterase e pode apresentar início de sintomas colinérgicos, como lacrimejo, sudorese, cólicas abdominais e diarreia (BLEIBERG; CVITKOVIC, 1996). Em combinação com fluorouracil (FOLFIRI), na segunda linha, é considerado um bom padrão no tratamento paliativo de CCRm. Vários estudos mostraram um aumento significativo na SLP e SG com FOLFIRI em comparação com 5-FULV sozinho (DOUILLARD *et al.*, 2000; SALTZ *et al.*, 2000).

O trifluridina-tipiracil (TAS-102) possui propriedades antiangiogênicas. A trifluridina é um agente citotóxico por via oral (antimetabólito citotóxico que inibe a timidilato-sintase, modificação da proliferação das células tumorais, é incorporada no ADN causando quebras na

cadeia), e o tipiracil é um potente inibidor da timidina fosforilase, que inibe o metabolismo da trifluridina (BENSON *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2018).

Os regimes terapêuticos mais utilizados no tratamento do CCRm são (BENSON *et al.*, 2017): FOLFOX, leucovorina, 5-FU e oxaliplatina (Eloxatin); FOLFIRI, leucovorina, 5-FU e irinotecano (Camptosar); CAPEOX ou CAPOX, capecitabina (Xeloda) e oxaliplatina; FOLFOXIRI, leucovorina, 5-FU, oxaliplatina e irinotecano; uma das combinações anteriores, mais uma “droga alvo” que atinja o VEGF [BEVA (Avastin), ziv-aflibercept (Zaltrap) ou ramucirumabe (Cyramza)] ou uma “droga alvo” que atinja o EGFR [CETUX (Erbix) ou PANIT (Vectibix)]; 5-FU e leucovorina, com ou sem medicamento direcionado (droga alvo); capecitabina, com ou sem medicamento específico; irinotecano, com ou sem medicamento direcionado (droga alvo); CETUX sozinho; PANIT sozinho; regorafenib (Stivarga) sozinho; trifluridina e tipiracil (Lonsurf).

## 2.5 Esquemas farmacológicos utilizados no Brasil *versus* consensos internacionais

Apesar de não estarem incorporados ao SUS, alguns protocolos de agências internacionais preconizam a associação de uma molécula de terapia-alvo do receptor do EGFR (CETUX ou PANIT) ou um inibidor da angiogênese (BEVA) ao tratamento com 5-FU em combinação com irinotecano ou oxaliplatina (BENSON *et al.*, 2017; VAN CUTSEM *et al.*, 2016) (Quadro 3).

As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam o uso de CETUX, BEVA ou PANIT em primeira linha de tratamento do CCR avançado/metastático em combinação com esquemas de QT à base de 5-FU (FOLFIRI, FOLFOX) (BENSON *et al.*, 2017).

As recomendações da Sociedade Europeia para Oncologia Médica (ESMO) também preconizam o uso de CETUX, BEVA ou PANIT em primeira linha de tratamento do CCR em combinação com esquemas de QT à base de 5-FU (FOLFIRI, FOLFOX) (GLIMELIUS *et al.*, 2013; VAN CUTSEM *et al.*, 2010).

No Brasil, tanto os MABs BEVA (Avastin®), CETUX (Erbix®) e PANIT (Vectibix®) quanto o inibidor de tirosina quinase regorafenib (Erlotinib®) estão registrados na ANVISA para tratamento do CCRm. Porém, no SUS, a utilização é possível somente quando solicitados em demandas judiciais para qualquer tipo de linha de tratamento. Tais medicamentos estão disponíveis no mercado, para várias especialidades, e são os representantes

mais solicitados em processos judiciais para tratar o CCR avançado em Minas Gerais, uma vez que não estão incorporados ao SUS (da SILVA *et al.*, 2018).

CETUX, BEVA e PANIT, juntamente com o regorafenib, após serem demandados ao SUS por meio de ações judiciais, são liberados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CE-AF). Os MABs não foram incluídos para o tratamento do CCR pela Portaria nº 958, de 26 de setembro de 2014 (BRASIL, 2014).

O PCDT, pertencente à Portaria de 2012 e Portaria n. 958, de 26 de setembro de 2014, norteia o tratamento do CCR. São empregados esquemas terapêuticos baseados em 5-FU associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, BEVA, CETUX ou PANIT, observando-se características clínicas do doente e condutas hospitalares adotadas (BRASIL, 2014). Observa-se que da mesma forma que existem medicamentos não incorporados à lista do SUS que constam nesse PCDT, como os MABs, existe a mitomicina, que não é tão utilizada na prática clínica no tratamento do CCRm, possivelmente devido à alta toxicidade. Sugerindo, assim, uma revisão do PCDT para essa doença.

O Quadro 3 apresenta as opções terapêuticas na perspectiva dos protocolos internacionais e o PCDT 2014 do SUS.

**Quadro 3.** Opção terapêutica na perspectiva dos protocolos internacionais e o PCDT 2014 do SUS

Metástase/ linha de tratamento	Protocolo SUS	Referência	Consensos internacionais	Referência
Colectomia + Metastasectomia (operáveis desde o início)  Tratamento local	FOLFOX (preferência) CAPEOX (preferência) Capecitabina-5-FU/LV Pré-operatório	BRASIL, 2014; TORRES,2016	FOLFOX (preferência)  CAPEOX (preferência)  Capecitabina-5-FU/LV  Pré-operatório	BENSON <i>et al.</i> , 2017  Consenso Brasileiro de Tratamento do CCRm, 2016; TORRES, 2016 SBOC, 2017
Colectomia + Metástasectomia  Colectomia ou Metastasectomia (potencialmente operáveis)	FOLFOX CAPEOX FOLFIRI  <b>Cirurgia + Metastasectomia</b>  FOLFOX CAPEOX Capecitabina-5-FU/LV	BRASIL, 2014; TORRES, 2016	FOLFOX CAPEOX FOLFIRI  <b>Cirurgia + Metastasectomia</b> FOLFOX CAPEOX Capecitabina-5-FU/LV	BENSON <i>et al.</i> , 2017; TORRES, 2016

(continua)

(continuação)

Metástase/ linha de tratamento	Protocolo SUS	Referência	Consensos internacionais	Referência
<p>Situação paliativa com metástases inoperáveis ou múltiplos locais metastáticos</p> <p>1ª linha</p>	<p>A critério médico</p>		<p>“KRAS e NRAS selvagem</p> <p><b>OXALIPLATINA:</b> FOLFOX + (Beva, Cetux, Panit) ou CAPEOX + (Beva)</p> <p><b>IRINOTECANO</b> FOLFIRI + (Beva, Cetux, Panit) FOLFOXIRI (Com ou Sem Bevacizumabe)</p> <p><b>5-FU/Leucovorina e CAPECITABINA</b> -5-FU/LV + (Beva) -Capecitabina + (Beva)</p> <p>*KRAS ou NRAS mutado: mesmos esquemas, porém sem Cetuximabe nem Panitumumabe</p>	<p>KOOPMAN <i>et al.</i>, 2007</p> <p>HURWITZ <i>et al.</i>, 2004</p> <p>HOCHSTER <i>et al.</i>, 2008</p> <p>BENSON <i>et al.</i>, 2017</p> <p>TORRES <i>et al.</i>, 2016</p>

(continua)

Metástase/ linha de tratamento	Protocolo SUS	Referência	Consensos internacionais	Referência
<p>Situação paliativa com metástases inoperáveis ou múltiplos locais metastáticos</p> <p>2ª linha</p>	<p>Sem protocolo definido A critério médico</p>		<p><b>OXALIPLATINA:</b> FOLFIRI + (Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab Cetuximab, Panitumumab) ou IRINOTECANO + (Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab, Cetuximab, Panitumumab, Cetuximab e Verumafenib, Panitumumab e Verumafenib)</p> <p>PEMBROLIZUMAB</p> <p>NIVOLUMAB + IPILIMUMAB</p> <p><b>IRINOTECANO</b> FOLFOX + (Bevacizumab) CAPEOX + (Bevacizumab) IRINOTECANO + (Cetuximab, Panitumumab, Cetuximab e Verumafenib, Panitumumab e Verumafenib) PEMBROLIZUMAB NIVOLUMAB + IPILIMUMAB</p> <p><b>5-FU/Leucovorina e CAPECITABINA</b> FOLFOX + (Bevacizumab)</p> <p>CAPEOX + (Bevacizumab)</p> <p>FOLFIRI + (Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab)</p> <p>IRINOTECANO + (Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab)</p> <p>IRINOTECANO e OXALIPLATINA + (Bevacizumab)</p> <p>PEMBROLIZUMAB</p> <p>NIVOLUMAB + (Ipilimumab)</p>	<p>BENSON <i>et al.</i>, 2017 DOUILLARD <i>et al.</i>, 2000 CUNNINGHAM <i>et al.</i>, 2013</p>

(continuação)

Metástase/ linha de tratamento	Protocolo SUS	Referência	Consensos internacionais	Referência
<p>Situação paliativa com metástases inoperáveis ou múltiplos locais metastáticos</p> <p>3ª linha</p>	<p>Sem protocolo definido a critério médico</p>		<p>Regorafenib Trifluridina + Tipiracil</p> <p><b>IRINOTECANO</b> Regorafenib Trifluridina + Tipiracil</p> <p><b>5-FU/Leucovorina e CAPECITABINA</b></p> <p>Irinotecano + (cetuximabe e verumafenib);</p> <p>(panitumumab e verumafenib: Irinotecano +Cetuximab</p> <p>Iriotecano+panitumumab</p> <p>Regorafenib Trifluridina + Tipiracil</p>	<p>BENSON <i>et al.</i>, 2017</p>

Fonte: Elaborado pela autora.

## 2.6 Assistência Farmacêutica

Define-se Assistência Farmacêutica (AF) como um conjunto integrado de atividades relacionadas a medicamentos, com propósito de garantir qualidade, efetividade e segurança no cuidado ao paciente. Trata-se de um processo dinâmico, em que todas as etapas são influenciadas e correspondentes entre si. As atividades integrantes da AF são a seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e utilização (ACURCIO, 2013; BRASIL, 2004; PERINI, 2011).

### *2.6.1 Assistência Farmacêutica e a judicialização da saúde no SUS*

A AF é realizada oficialmente pelo SUS. O SUS, com sua criação em 1988, remonta ao ano de 1971 com a criação da Central de Medicamentos (CEME) (BRASIL, 2007; 2011a). Atualmente, a AF está bem inserida no contexto do SUS como parte da assistência terapêutica integral, e desempenha um importante papel na promoção do acesso e uso racional dos medicamentos juntamente com a ação de vigilância sanitária, vigilância epidemiológica e de saúde do trabalhador brasileiro (BRASIL, 1988; 2004; SANTOS; SCHULZE, 2016).

O ciclo da AF foi baseado na Política de Assistência Farmacêutica de modo a contemplar toda a cadeia logística, que consiste nas etapas de seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e utilização, tendo em vista que esse ciclo se comporta de forma dinâmica, em que uma etapa é fortemente dependente da outra (BRASIL, 1998; 2007; 2004).

Esse processo dinâmico deve apontar para os melhores processos de seleção dos medicamentos a serem utilizados no âmbito nacional de acordo com estudos farmacoepidemiológicos de cada região, devendo ser bem interligado à programação das quantidades, frequência, custos dos fármacos a serem adquiridos, estabelecendo previamente os volumes e espaços de armazenamento a fim de que sejam bem distribuídos para uso racional de acordo com a ordem médica, a prescrição (BRASIL, 2007; TAVARES; PINHEIRO, 2014).

Para melhor compreensão da disponibilidade dos medicamentos, foi criada a lista nacional de medicamentos, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Essa lista norteia cada região de saúde de acordo com as características epidemiológicas de cada município de modo a estabelecer sua própria relação de medicamentos e planejar os seus gastos e consumos. A AF pode ser dividida em componentes básico, especializado e estratégico, o que permite entender melhor em qual componente está contemplado cada medicamento e quais as garantias de financiamento. Além disso, deverá ser possível determinar como será o acesso por

meio das Unidades de Saúde do SUS e como estão dispostas as redes de atenção à saúde para facilitar a terapêutica (BRASIL, 1998; 2007).

A AF do SUS é um sistema integrado a uma rede regionalizada e hierarquizada de ações e serviços de saúde, que constitui o meio pelo qual o poder público deve cumprir o dever constitucional de garantir o acesso de todos os cidadãos a uma assistência farmacêutica adequada e de qualidade (BRASIL, 2011a; CONITEC, 2018; OLIVEIRA, 2011).

Nas últimas décadas, de acordo com o Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES), o gasto público com saúde, principalmente com a AF, tem crescido em ritmo mais acelerado que o Produto Interno Bruto (PIB) em muitos países. A tendência crescente do gasto associado à crise econômica tem refletido gravemente no disposto na Constituição Brasileira de 1988, que diz no artigo 196 que a saúde é um direito de todos e um dever do Estado. Nesse sentido, torna-se imprescindível adotar políticas alternativas de financiamento como ferramenta para minimizar a sobrecarga dos custos em saúde, sobretudo em decorrência de tecnologias caras, as quais são demandadas em grande parte das vezes por meio de judicialização (CCATES, 2018).

A judicialização pode interferir no ciclo da AF. Quando o fornecimento dos medicamentos não incorporados ao SUS são realizados por ordem judicial ou sem registro na ANVISA, a etapa de seleção correspondente à avaliação da efetividade e segurança dos medicamentos não é adequadamente realizada, podendo demarcar um processo de perdas sociais importantes, uma vez que podem implicar em custos elevados e inesperados para o sistema de saúde, bem como expor pacientes a tratamentos inseguros e inefetivos (CFF, 2018; DINIZ, 2018; LOPES, 2019; PEPE *et al.*, 2010).

Uma decisão judicial interfere diretamente no ciclo da AF, suprimindo a etapa de seleção e pressionando a compra e utilização de medicamentos sem as qualificações técnicas exigidas. Esse processo leva a uma forma de ajuste do ciclo ao ritmo da demanda judicial (BRASIL, 2011b).

Sendo assim, o fornecimento pelo Estado de tratamentos ainda não incorporados ao SUS sem a chancela da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) parece bem complexo, já que esse é o órgão responsável pelo processo de avaliação de tecnologias para comprovação de eficácia, efetividade e segurança da terapêutica, imprescindível à manutenção da saúde e da melhor qualidade da atenção (PEPE *et al.*, 2010).

A judicialização interfere na etapa de programação da AF (PEREIRA, 2016). E, de fato, a interferência das ações judiciais pode causar impacto tanto nas questões orçamentárias quanto administrativas ao determinar que seja obrigatória a entrega/dispensação de determinados

medicamentos que não são de responsabilidade daquele ente federativo, seja na esfera municipal, estadual ou federal, o qual seja réu na ação judicial conforme as pactuações existentes, ou mesmo nos casos que são de responsabilidade do réu, mas não foram programadas pelos serviços (ARAÚJO, 2016; PEPE *et al.*, 2010).

Na etapa de aquisição, a judicialização pode significar o não cumprimento da Lei 8.666/1993, que prevê os critérios de licitação e as exceções, como os casos de inexigibilidade, casos de calamidade pública ou urgência de atendimento. No caso de aquisições de medicamentos por ações judiciais, estas são realizadas em regime de urgência categorizadas como “dispensa de licitação”, o que pode favorecer fraudes e preços muito elevados no mercado (BRASIL, 1993; FAZZIO JÚNIOR, 2001; PEREIRA, 2016).

Nas etapas de armazenamento e distribuição, os medicamentos demandados por via judicial também podem afetar as etapas no que diz respeito a questões que envolvam conhecimentos técnicos, sobretudo a gestão de estoques (armazenamento e transporte de uma central de abastecimento até as outras unidades de saúde para a distribuição). Algumas exigências, como laudo de controle de qualidade e registro sanitário, ficam muitas vezes pendentes devido à urgência da aquisição (TCDF, 2014).

Na etapa de utilização, a judicialização pode interferir negativamente quando favorece o uso não racional de medicamentos em razão das ações judiciais respaldadas por prescrições com evidências científicas frágeis, podendo ocorrer efeitos negativos para o paciente. Esses efeitos são muito importantes, como as reações adversas, detectadas normalmente quando não se propicia o acompanhamento farmacêutico adequado. (ARAÚJO, 2016).

Além do impacto no ciclo da AF, é importante ressaltar o impacto na perspectiva do paciente. Para ter acesso ao tratamento (de alto custo e não incorporado ao SUS) indicado pelo médico responsável, é preciso percorrer caminhos diferentes das vias normais, e isso inclui:

- Fluxo do deslocamento do paciente entre o seu endereço, sua regional de saúde, comarca de judicialização e o novo local de tratamento, que engloba o local de dispensação e um novo local de tratamento;
- Iniquidade do acesso ao tratamento judicial, ou seja, nem todos os pacientes na mesma condição clínica da doença têm acesso aos tratamentos fora do protocolo do SUS (CHIEFFI; BARATA, 2009; MACHADO *et al.*, 2011).

### 2.6.2 Assistência Farmacêutica – Oncológica

A Portaria 874 de 16 de maio de 2013 do Ministério da Saúde criou a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer com o objetivo principal da diminuição da mortalidade e a incapacidade causadas pelos distintos tipos de câncer. Outro aspecto importante é a melhoria da QV por meio da disponibilidade da estrutura organizacional da rede de atendimento, no sentido de agilizar o início dos tratamentos e reduzir a incidência de algumas formas do câncer que são evitáveis (BRASIL, 2013).

A assistência oncológica à saúde exige parâmetros que dimensionam a necessidade de serviços e de unidades de saúde para a cobertura de uma determinada população, e que permitam a regulação da oferta e do atendimento dos doentes dentro do SUS, considerando sua concepção de descentralização, regionalização e hierarquização (GADELHA, 2002).

Esse modelo assistencial requer uma estruturação com operacionalização das ações básicas descentralizadas nos municípios, procedimentos de média complexidade interdependentes do encaminhamento dos doentes às especialidades médicas e procedimentos de alta complexidade ou de alto custo centralizados em unidades especificamente cadastradas, cobertura estadual ou regional (GADELHA, 2002).

Nota-se, portanto, que o tratamento pode ser feito em nível ambulatorial, realizando exames para o diagnóstico precoce e o tratamento das lesões precursoras, além do tratamento de maior complexidade, como as instituições hospitalares denominadas Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), as quais são credenciadas e habilitadas para tratar os casos de alta complexidade (BRASIL, 2013).

O CACON compreende os hospitais que podem realizar o diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer, porém não estão inclusos os raros e os infantis. Cabe ao CACON proporcionar tratamento de cirurgias, radioterapias e QT dentro dos hospitais. Já as UNACON são os hospitais que também podem realizar o diagnóstico definitivo, tratamento de cirurgias e QT (BRASIL, 2013).

Nos últimos 30 anos, foram realizados vários esforços em conjunto com o Ministério da Saúde no sentido de normatizar a assistência oncológica no âmbito do SUS. No decorrer do tempo estruturou-se uma rede de atenção em oncologia com normas que regulamentam os procedimentos oncológicos que exigem internação específica para QT e radioterapia. Para realização das atividades oncológicas relacionadas à rede hospitalar e ambulatorial, foram criadas tabelas de procedimentos especificamente oncológicos, sendo bem estabelecidos os

tipos de cobrança diferenciados que se dão por Autorização de Procedimentos de Alta complexidade (APAC) (BRASIL, 2016).

No que diz respeito à tabela de preços, vale ressaltar que o SUS não dispõe de uma tabela específica de preços para os medicamentos oncológicos, porém é gerado o custo de cada procedimento, que são precificados de acordo com cada condição terapêutica. São indicadas terapias medicamentosas, muitas vezes por meio de um PCDT estabelecido para cada neoplasia. Por exemplo, no caso do CCR existe o PCDT 2012, que foi atualizado em 2014 por meio da Portaria 874 de setembro de 2014. Nele consta as opções terapêuticas disponíveis que podem ser utilizadas a critério médico. Tais procedimentos são precificados com um valor na APAC (BRASIL, 2019; GADELHA, 2012).

Quando não existe tal PCDT ou o medicamento indicado pelo médico não está incorporado ao SUS, é preciso rever a forma de financiamento do tratamento em questão. Os custos para aquisição de medicamentos fora da lista, como no caso dos medicamentos oncológicos de alto custo, seguem formas de financiamento que podem variar de acordo com a natureza jurídica de cada instituição de saúde. No caso das instituições públicas, existe uma dotação orçamentária própria, e estão submetidas à Lei 8.666/93. As instituições filantrópicas e privadas que prestam serviço ao público são financiadas pela Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) por benefícios tributários e pelas receitas advindas da assistência privada (GADELHA, 2012).

Uma parcela da remuneração realizada pelo Ministério da Saúde aos prestadores da assistência oncológica de média e alta complexidade não ocorre com base nos valores referenciados na tabela SIGTAP/SUS, mas remuneradas como Fundo de Ações Estratégicas e de Compensação (FAEC), o que significa dizer que pode haver uma compensação a maior ou a menor nos gastos com medicamentos de alto custo nos valores de APACs (LANA, 2018).

## 2.7 Judicialização da saúde

A judicialização da saúde é um fenômeno complexo, envolvendo poderes institucionais que podem reorientar ações e serviços de saúde, seja no sistema público, seja no segmento privado de planos assistenciais. Estudiosos têm caracterizado a judicialização da saúde também como um processo contraditório, ao instituir a interferência do poder judiciário na aplicação dos princípios constitucionais da universalidade, integralidade e equidade na assistência à saúde, em um cenário de histórica restrição de financiamento à consolidação do sistema de saúde (ANDRADE *et.al.*, 2008).

No âmbito da judicialização da saúde, é importante ressaltar que o Poder Judiciário garante a todo cidadão, justificando sua natureza inerte, o direito de petição (artigo 5º, inciso XXXIV, alínea “a” da Constituição Federal de 1988), com o intuito de garantir o estado do bem-estar social, confirmado em nosso Direito Interno pela Constituição (BRASIL, 1988).

Quando ocorre a falha do Estado em garantir esse direito fundamental, o poder público incumbe-se do dever de garantir a observância desse direito subjetivo. Sendo assim, cada decisão judicial representa a extensão do que é possível conseguir em juízo em relação à efetividade do direito social à saúde (CHIEFFI; BARATA, 2009; DWORKIN, 1999, p.44).

Devido à grande repercussão e incentivos de realização de processos judiciais para obtenção de medicamentos com mais facilidade, a judicialização tem se tornando cada vez mais abrangente. Nesse sentido, pode-se considerar que o judiciário assumiu uma nova atribuição e exerce o papel de garantidor de direitos individuais da política de saúde coletiva, como a garantia de acesso a bens e serviços por intermédio do recurso a ações judiciais (CHIEFFI; BARATA, 2009; DINIZ, 2018; LOPES, 2019).

A saúde é um direito fundamental no sistema de saúde brasileiro e é garantido por meio de políticas públicas que visam à proteção e a recuperação da saúde. Os programas de fornecimento de medicamentos, por meio da assistência farmacêutica garantem a dispensação desses medicamentos independentemente se estes são de alto custo ou não (DINIZ, 2018; LOPES, 2019).

Por outro lado, os recursos são restritos e os medicamentos solicitados por via judicial. Em sua grande maioria não estão contemplados pela assistência farmacêutica do Ministério da Saúde e não estão incorporados à lista do SUS pela CONITEC. Sendo assim, o fenômeno da judicialização na saúde pode indicar falhas do sistema público, uma vez que há solicitações de medicamentos constantes nessas listas e ou contempladas na tabela SIGTAP e APAC. Por outro lado, o fenômeno da judicialização também interfere no ciclo de assistência farmacêutica, o que consequentemente interferirá no uso racional de medicamentos, dificultando a consolidação das premissas da Política Nacional de Medicamentos (MACHADO *et al.*, 2011).

Estudos sobre judicialização apontam que a maioria das demandas é proveniente de processos individuais de cidadãos reivindicando o fornecimento de medicamentos (PEPE *et al.*, 2010). Além disso, o pedido judicial pode conter tanto a prescrição de medicamentos incorporados quanto os não incorporados à AF do SUS. Pode ser observado alguns casos de medicamentos sem registro no país ou em indicação terapêutica não constante do registro sanitário (*off label*) (IZIDORO, 2018). Existem medicamentos registrados para várias

condições clínicas e que não estão incorporados ao SUS, sendo solicitados por via judicial em todos os casos pelos quais são registrados, como o caso do CCRm.

A importância dos gastos com medicamentos quimioterápicos foi evidenciada no estudo desenvolvido por Lana (2018), que avaliou os custos diretos da assistência farmacêutica no SUS nas cinco regiões do Brasil, no período de 2001 a 2014. O estudo demonstrou que o custo para pacientes com CCR em estágio IV foi de mais de 3,5 bilhões de reais no período avaliado. Não foram incluídos na análise os custos com os tratamentos demandados por via judicial (LANA, 2018).

No estado de Minas Gerais, os gastos públicos com BEVA, CETUX e PANIT como resultado de um litígio judicial bem-sucedido foram de aproximadamente US\$ 20 milhões entre 2009 e 2016. Além disso, observou-se um aumento progressivo e bastante acentuado no número desses processos, com especial destaque para o BEVA (da SILVA *et al.*, 2018).

## 2.8 Avaliação de Tecnologias em Saúde

As premissas básicas da economia já foram descritas por vários autores, os quais afirmam que os recursos são cada vez mais escassos e finitos, com desafios crescentes no financiamento de novos medicamentos a preços cada vez maiores (ACURCIO, 2013; ADUNLIN *et al.*, 2015; GODMAN *et al.*, 2018; MARSHALL *et al.*, 2008; RASCATI, 2009).

Os processos de escolha estão se tornando cada vez mais complexos, necessitando de um conjunto de atividades no campo da gestão das tecnologias em saúde em que sejam contempladas primordialmente as tecnologias seguras, eficazes e custo efetivas, já que requerem decisões baseadas em evidências (ADUNLIN *et al.*, 2015; SILVA; PETRAMALE; ELIAS, 2012).

Nesse sentido, à medida que se consegue relacionar a escassez e escolha, temos o chamado custo de oportunidade (BRASIL, 2014). Trata-se de um grande desafio enfrentado não apenas pelos países desenvolvidos como também pelo sistema de saúde brasileiro, sendo todas as vertentes da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) um campo de conhecimento importante para subsidiar escolhas, considerando o contraditório contexto brasileiro (ACURCIO, 2013).

Os métodos epidemiológicos e econômicos aplicados à ATS apresentaram significativo desenvolvimento nas últimas décadas. A revisão sistemática com ou sem meta-análise é considerada um método utilizado para tal. Avalia um conjunto de dados provenientes de diferentes estudos de bancos de dados de todo o mundo, apresentando como finalidade coletar

toda evidência empírica disponível para responder uma questão específica. Trata-se do principal método de síntese de evidências. Essas revisões são utilizadas para a elaboração de ATS, diretrizes clínico-assistenciais e geralmente solicitadas para pedidos de análise de incorporação ao SUS (BRASIL, 2012; HIGGINS; GREEN, 2011).

O impacto orçamentário pode ser considerado como uma ferramenta fundamental da ATS, pois possibilita análises de implicações clínicas, sociais, éticas e econômicas do desenvolvimento, da difusão e uso da tecnologia em saúde, dos recursos que são alocados ao setor de saúde e de como são distribuídos no seu âmbito (MARSHALL *et al.*, 2008; NEUMANN, 2007).

Vários métodos epidemiológicos e econômicos têm sido utilizados na ATS ao redor do mundo. Os quatro tipos de avaliação econômica aplicados à farmacoeconomia são: custo-minimização, custo-benefício; custo-efetividade e custo-utilidade. A utilização da Análise de Impacto Orçamentário (AIO) como método de análise econômica é bem recente (BRASIL, 2012; FALEIROS *et al.*, 2016).

No Brasil, a adoção da prática de análises econômicas vem ganhando força nos últimos anos, especialmente em estudos de impacto orçamentário, devido à crescente onda de tecnologias demandadas por via judicial, que consomem uma grande parte de recursos não planejados em saúde (BRASIL, 2012; CONITEC, 2018).

A AIO, por definição, pode ser traduzida como a análise de estimar, a curto e médio prazo, as consequências financeiras para um determinado sistema de saúde, advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde dentro de um determinado cenário de recursos finitos (MAUSKOPF *et al.*, 2007).

Em termos práticos, a diretriz do Ministério da Saúde recomenda que o custo do tratamento de uma doença seja estimado multiplicando-se o número de indivíduos em uma determinada condição clínica ou estágio da doença com indicação de tratamento pelo custo dos tratamentos que estão sendo avaliados. É preciso modelar os cenários de maneira hipotética para conhecer o cenário de referência e os cenários alternativos. O impacto orçamentário incremental será a diferença de custos entre o cenário do novo tratamento e o de referência, o qual refletirá as práticas terapêuticas atuais sem a intervenção que está sendo analisada (BRASIL, 2012; FALEIROS *et al.*, 2016).

Os estudos de avaliação econômica em saúde, em especial os do tipo impacto orçamentário, são importantes para entender a coexistência de várias tecnologias para a mesma situação clínica e as influências externas ao sistema de saúde que carecem de fundamentação científica. Essas análises dizem respeito a mudanças financeiras ocasionadas em um cenário

novo em relação ao cenário de referência (SILVA; SILVA; PEREIRA, 2017). As análises econômicas geram subsídios bem fundamentados para o gestor de saúde na tomada de decisão e para a segurança na prática clínica (FALEIROS *et al.*, 2016). Além disso, é importante lançar mão dos estudos de impacto orçamentário para refletir sobre a iniquidade dos custos da judicialização acerca desses tratamentos, que muitas vezes se tornam um luxo paliativo da doença metastática (BRASIL, 2012; FERREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2012).

Estudo realizado por Izidoro (2018) mostrou que, no período de 2011 a 2016, 81% das demandas judiciais corresponderam a medicamentos. Os gastos com judicialização em Minas Gerais triplicaram, tendo alcançado cerca de 91 milhões em 2011, 140 milhões em 2012, 232 milhões em 2013, 221 milhões em 2014, 238 milhões em 2015 e 287 milhões em 2016 (IZIDORO, 2018).

Há uma necessidade real de análise do cenário de utilização dos medicamentos obtidos por via judicial. Na maioria das vezes, o deferimento ocorre com base unicamente na prescrição do médico solicitante e nos direitos da Constituição Federal (BRASIL, 1988; CAMPOS NETO *et al.*, 2017). Percebe-se a escassez de estudos econômicos que avaliam os custos das tecnologias equivalentes para tratamentos no Brasil e suas evidências clínicas (NITA *et al.*, 2010).

Tem-se observado o crescimento das ATS principalmente em doenças de alto custo, como o câncer. As análises levam em conta aspectos econômicos e clínicos para a tomada de decisão e melhor alocação dos recursos aos tratamentos, pois existem muitas influências externas ao sistema sanitário (ADUNLIN *et al.*, 2015; CAMPOS NETO *et al.*, 2017; CHIEFFI; BARATA, 2010). Porém, há limitações nesse processo em relação à judicialização em decorrência das diferenças no perfil das demandas judiciais quanto ao acesso à AF (ANDRADE, 2010). Essa diferença vai muito além da variabilidade dos estilos de prática médica, pois aponta para uma iniquidade dos atendimentos em um mesmo sistema universal de saúde (ANDRADE *et al.*, 2008; VENTURA *et al.*, 2010).

Tanto para o setor público quanto para a saúde privada, é muito importante o reconhecimento do sucesso das novas tecnologias para o câncer (QT citotóxicas, radioterapia, terapias biológicas, intervenções cirúrgicas) que, conjuntamente utilizadas, possibilitam que a sobrevivência dos pacientes com o câncer possa ser triplicada. Porém, a prestação desse tipo de serviço de saúde também é muito cara e exige alta complexidade, sendo, conseqüentemente, acessível apenas para a parcela da população que dispõe de maiores recursos e acesso aos tratamentos (MARSHALL, 2016).

### 3 JUSTIFICATIVA

Quando o tema é oncologia, podemos observar que as duas últimas décadas foram marcadas pelo surgimento de novas opções terapêuticas (RASKOV *et al.*, 2014), melhorando a gestão clínica de complicações agudas e avançadas da doença (TEMRAZ; MUKHERJI; SHAMSEDDINE, 2014). Esse fato balizou importantes avanços em termos de redução da mortalidade, aumento do tempo de sobrevida (MATTO *et al.*, 2011; SIEGEL *et al.*, 2014), além da percepção de um percentual bastante significativo do tempo livre de progressão da doença, aumento nas taxas de resposta ao tratamento e, conseqüentemente, remissão do tumor (MITRY *et al.*, 2008).

No entanto, ainda é preciso muito progresso da terapêutica para muitos tumores, principalmente aqueles em fases mais avançadas. Nesse sentido, o tratamento do câncer permanece em grande parte no campo da pesquisa clínica, que desenvolve e avalia novos protocolos de tratamento com avanços bem significativos em farmacogenômica, com a utilização de terapia alvo e anticorpos monoclonais (MABs) somados à caracterização molecular dos tumores (GROTHEY *et al.*, 2008; MITRY *et al.*, 2008; RASKOV *et al.*, 2014; ROUGIER *et al.*, 1998).

O câncer colorretal (CCR) é um dos cânceres mais frequentes e, de modo geral, está em segundo lugar em escala mundial. Os tratamentos até então realizados com 5-fluorouracilo (5-FU) e ácido folínico, ou leucovorina (LV), estão bem conduzidos (BRANDI *et al.*, 2016). Entretanto, com o avanço da doença para uma fase metastática, é necessário associar regimes de quimioterapia (QT) diferentes para cada cenário clínico, já que para a maioria dos pacientes o tratamento será paliativo, e não curativo. Os objetivos do tratamento são a sobrevida global (SG) prolongada e a manutenção da qualidade de vida (QV) por maior tempo possível (AL BENSON *et al.*, 2013; BRANDI *et al.*, 2016).

Um passo muito importante no tratamento da doença foi a utilização de irinotecano e oxaliplatina na década de 1990. Além disso, a capecitabina também agregou muito valor ao tratamento para pacientes, em tratamento em casa, devido à possibilidade de uso oral.

Em um horizonte mais recente, as terapias alvo, representadas principalmente pelos MABs ou inibidores de tirosina quinase, têm surgido como uma proposta de nova esperança e reforço no tratamento do câncer por apresentar efeitos terapêuticos mais eficazes e menos tóxicos.

No entanto, a sua eficácia varia de um doente para outro e, assim, existe a necessidade de identificar os pacientes capazes de apresentar uma boa resposta clínica. Apesar dessas

terapias representarem um marco no tratamento para vários tipos de cânceres, elas têm provocado um grande impacto econômico, haja vista que esse tipo de tecnologia tem sido demandado em contextos muitas vezes fora do padrão de incorporação da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), cada vez mais cara e os recursos financeiros cada vez mais limitados e menos programados.

Considerando a especificidade da doença metastática e as restrições dos tratamentos devido aos diferentes perfis de mecanismos de ação farmacológicos dos MABs, o presente estudo realizou uma avaliação econômica de tecnologias de saúde por meio de estudo de efetividade comparativa e segurança dos medicamentos utilizados para o câncer colorretal metastático (CCRm) mais demandados judicialmente em Minas Gerais. Realizou-se também uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO), que avaliou os gastos potenciais do Sistema Único de Saúde (SUS) como forma de identificar aqueles aplicados em estágio avançado da doença. Espera-se que os resultados possam subsidiar a tomada de decisões dos gestores, que poderão propiciar os mesmos recursos terapêuticos para o conjunto da população em condição clínica semelhante. Para isso, foram utilizados os valores de efetividade e segurança associados aos dados obtidos da judicialização em Minas Gerais, bem como os gastos medianos e frequências desse câncer advindo do cenário do SUS.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Realizar avaliação econômica dos anticorpos monoclonais (MABs) demandados por via judicial para tratamento do câncer colorretal metastático (CCRm) em Minas Gerais.

### 4.2 Objetivos específicos

1) Realizar revisão sistemática de estudos observacionais avaliando a efetividade comparativa e segurança dos MABs bevacizumabe (BEVA), cetuximabe (CETUX) e panitumumabe (PANIT);

2) Realizar Análise de Impacto Orçamentário (AIO) dos medicamentos biológicos demandados por via judicial que foram utilizados para tratamento dos pacientes com CCRm no período de janeiro de 2009 a outubro de 2015.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 Delineamento do estudo - pacientes em demanda judicial

Estudo de delineamento descritivo retrospectivo, com base em dados secundários extraídos dos processos judiciais do Núcleo de Atendimento à Judicialização de Saúde (NAJS) de Minas Gerais movidos entre janeiro de 2009 e dezembro de 2016. O estudo envolveu 1.024 ações judiciais de pacientes com solicitação de tratamento com três anticorpos monoclonais (MABs) e um inibidor de tirosina quinase utilizados para câncer colorretal metastático (CCRm) no estado de Minas Gerais.

A coleta de dados foi realizada em junho de 2017 por pesquisadores do Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), que efetuaram a leitura de arquivos digitalizados dos processos judiciais disponibilizados pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG). Foram considerados os seguintes medicamentos registrados no Brasil para o tratamento de pessoas diagnosticadas com CCRm: bevacizumabe (BEVA), cetuximabe (CETUX), panitumumabe (PANIT) e suas respectivas associações. As informações obtidas foram armazenadas em banco de dados utilizando-se o Microsoft Office (versão 2010).

Foram coletadas as seguintes variáveis sociodemográficas: nome, endereço, data de nascimento, idade, naturalidade, sexo, situação conjugal, profissão/ocupação atual, tipo de assistência à saúde (Sistema Único de Saúde - SUS ou particular), procedência da ação judicial (local, comarca ou subseção judiciária), entes envolvidos (Municipal, Estadual e/ou Federal), local de residência, Gerência Regional de Saúde, local de tratamento denominado (Centro de Alta Complexidade em Oncologia - CACON/Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia - UNACON ou clínica particular). Além disso, foram coletados os custos das ações nas petições judiciais correspondentes a cada processo.

As variáveis clínicas foram: diagnóstico de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID10), *status* do gene KRAS (mutado ou selvagem) e idade no início da ação judicial.

Os critérios de inclusão dos processos no estudo foram: CCRm; estadiamento II, III ou IV; CID C18 (neoplasia maligna do cólon), C19 (neoplasia maligna da junção retossigmoide) ou C20 (neoplasia maligna do reto); ações movidas contra qualquer município mineiro ou o estado de Minas Gerais; pacientes residentes em qualquer parte do território de Minas Gerais.

O estudo foi realizado com a aprovação de uma colaboração entre UFMG e a SES-MG (Anexo 1).

## 5.2 Análise estatística

Os resultados das variáveis contínuas foram expressos como média, desvio padrão, mediana e faixa de variação. As variáveis categoriais foram expressas como proporções. Foi verificado se as variáveis contínuas possuíam distribuição normal por meio do teste Shapiro-Wilk. A comparação de grupos e subgrupos foi realizada por teste T e teste de Mann Whitney para dados de distribuição normal e não-normal, respectivamente. Para comparação de duas ou mais variáveis categoriais entre os grupos foi realizado o teste Chi Quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. O Alfa foi fixado em 0,05.

Quando a variável contínua independente apresentou três ou mais categorias, utilizaram-se os testes Kruskal-Wallis em variáveis de distribuição não paramétrica, e One-Way ANOVA para variáveis de distribuição paramétrica. Testes de Pearson e Spearman foram usados na análise de correlação para dados de distribuição normal e não normal, respectivamente.

Na análise multivariada, foi utilizado o modelo de regressão logística binária para avaliar a relação entre as múltiplas variáveis. Foi avaliada a estimativa do Odds Ratio (OR) ajustado com respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%.

As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico IBM SPSS (versão 25.0), assim como Graphic Prism (versão 5.0 para Windows). O valor p bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes. Os gráficos foram produzidos por meio do programa Graphic Prism 5.0 (versão 5.0 para Windows), os mapas por meio do TabWin (versão 4.15) e os fluxos por meio do programa RAWGrafts.

## 5.3 Avaliação econômica

O estudo foi dividido em duas partes, a saber:

1. Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais;
2. Análise de Impacto Orçamentário (AIO) dos MABs solicitados por via judicial no SUS para o CCRm, um estudo retrospectivo.

Abaixo estão descritos os principais parâmetros metodológicos estabelecidos para cada um dos estudos. A descrição detalhada encontra-se no corpo dos seus respectivos artigos, constantes na seção de Resultados.

### 5.3.1 Revisão sistemática e meta-análise (Artigo 1)

A revisão sistemática baseou-se nas recomendações das diretrizes para meta-análise de estudos observacionais em Epidemiologia, *Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies* (MOOSE) (STROUP, 2000), com o protocolo no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o n. CRD42016046613 (Anexo 4).

#### a) Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais do tipo coorte que responderam a seguinte pergunta: “Quais são as melhores evidências de efetividade comparativa e segurança dos MABs BEVA, CETUX e PANIT associados ou não a esquemas de quimioterapia (QT) em pacientes com CCRm?”.

#### b) Busca das publicações

A busca bibliográfica foi realizada em bases eletrônicas indexadas de artigos científicos: Embase, PubMed (Medline), LILACS, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), periódicos especializados, anais de congressos de oncologia e em literatura cinzenta até novembro de 2017.

#### c) Seleção dos estudos

Ocorreu em duas fases: leitura realizada por dois revisores de títulos/resumos e posterior leitura de textos completos. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor.

#### d) Pico

**P (participantes):** CCRm;

**I (intervenção):** MABs judicializados para CCRm;

**C (comparador):** MABs judicializados ou QT à base de fluoropirimidinas;

**O (desfechos):** Os desfechos de interesse investigados foram: sobrevida global (SG); sobrevida livre de progressão (SLP); sobrevida pós-progressão (SPP); taxa de resposta medida pelo *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST), metastasectomia e eventos adversos severos.

#### **e) Coleta e análise de dados**

Os dados foram coletados por meio de formulário eletrônico específico em sistema de dupla checagem. Dois revisores designados de forma cega e aleatória utilizaram o formulário eletrônico específico para registrar as características de cada um dos estudos selecionados.

#### **f) Meta-análise**

Os dados da revisão sistemática foram tabulados no *software* Review Manager 5.3. Para as variáveis dicotômicas, foi apresentado o risco relativo (RR), e para as variáveis contínuas, a diferença de médias ponderadas com IC de 95%. Em seguida, foi realizada análise de sensibilidade para avaliar o grau de confiança dos resultados.

### *5.3.2 Análise de Impacto Orçamentário (Artigo 2)*

#### **a) Parâmetros utilizados para Análise de Impacto Orçamentário no SUS**

A análise foi realizada considerando os esquemas terapêuticos contendo medicamentos biológicos para o período entre primeiro de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2016. A escolha dos medicamentos BEVA, CETUX e PANIT ocorreu devido ao elevado número de solicitações por via judicial ao SUS para tratamento do CCRm. Destaca-se que esses medicamentos ainda não foram incorporados para tratamento de CCRm no país (da SILVA *et al.*, 2018; VIDAL *et al.*, 2017).

#### **b) Desenho do estudo e fonte de dados**

Foi desenvolvida uma AIO gerada hipoteticamente pela incorporação dos MABs no tratamento do CCRm demandados por via judicial (BEVA, CETUX ou PANIT) adicionados aos esquemas de QT contendo fluoropirimidinas associados à irinotecano (IRI) ou oxaliplatina (OX), no âmbito do SUS de Minas Gerais em 2018.

As fontes de dados utilizadas envolveram informações de âmbito nacional (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, Departamento de Informática do SUS - DATASUS, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - CONITEC e Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS), de âmbito estadual (Portal de Compras do Estado de Minas Gerais, Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica - SIGAF e Sistema Integrado da Administração Direta - SIAD), além de literatura

científica obtida em pesquisa nos portais Scielo, Pubmed, Embase, Cochrane, Google Scholar e endereços eletrônicos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

A população total de Minas Gerais estimada para 2018 foi de 21.235.870 habitantes, e o número de novos casos para o CCR estimado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) foi de 3.610 diagnosticados para qualquer estágio da doença. Segundo a literatura, cerca de 17% de indivíduos evoluem para a fase metastática da doença/ano, o que representa 635 indivíduos/ano em estágio IV da doença, os quais são potencialmente elegíveis para tratamento com MABs (CRONIN *et al.*, 2018; IBGE,2018; MOGHADAMYEGHANEH *et al.*,2016; POOL *et al.*, 2012). Para o cálculo da população de interesse, foi adotado o método epidemiológico considerando a prevalência de 4% da população total (Quadro 1) (FERREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2012; NOONE *et al.*, 2018).

Os dados de SG e mortalidade da população foram obtidos via literatura científica (DOUILLAR *et al.*,2013; HURWITZ *et al.*,2004; VAN CUTSEM *et al.*, 2010). As informações obtidas foram armazenadas em banco de dados utilizando-se o Microsoft Office (versão 2010).

**Quadro 1.** Descrição analítica da população

Descrição da população geral de estudo	População atendida pelo SUS-MG	Percentual de cobertura	Baseado em
Tamanho total da população de origem (IBGE, 2018) Estimativa.	21.235.870	100%	IBGE, 2018
Porcentagem da população elegível (CCR)	0,017% na faixa 18-100 anos	NA	NOONE <i>et al.</i> , 2018; POOL, 2012
Prevalência do CCRm (em %) MG (INCA, 2016; 2018)	17%	NA	INCA, 2016; 2018; POOL <i>et al.</i> ,2012
Número de novos casos CCR em MG (INCA, 2018)	3610	100%	INCA, 2018
Número de indivíduos elegíveis para tratamento em estágio metastático	635	100%	NA
Número de judicializados elegíveis para CCRm com BEVA, CETUX e PANIT (2009-2015)	351	NA	Registros SIGAF/SES-MG
Demanda de judicialização total para MoA (Média/Ano)	50	8%	da SILVA <i>et al.</i> , 2018

Fonte: Elaborado pelos autores.

Legenda: CCR= câncer colorretal; IBGE= Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; INCA= Instituto Nacional do Câncer; SES-MG= Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; SIGAF= Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica.

### c) Procedimentos metodológicos para Análise do Impacto Orçamentário

Para a estimativa e obtenção dos resultados das AIO utilizou-se a estrutura analítica do conjunto de planilhas determinísticas (BRASIL, 2012). A perspectiva adotada foi a do SUS, com foco na população de pacientes com CCRm residentes no estado de Minas Gerais

considerando um horizonte temporal de cinco anos (FERREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2012). O cenário de referência foi definido baseado nos esquemas correspondentes a quaisquer QTs disponibilizadas atualmente no SUS (BRASIL, 2019). Os cenários alternativos envolveram a associação de cada um dos três MABs (BEVA, CETUX ou PANIT) com a QT à base de fluoropirimidinas, associada à IRI e ou OX, já existente para o tratamento da doença no SUS. Foi adotado o pressuposto de incorporação de uma dessas tecnologias para primeira linha de tratamento dos pacientes elegíveis.

Devido ao fato da doença não ter cura, os tratamentos considerados estão vinculados a desfechos relacionados à SG, onde se espera o desfecho de sobrevivência por um período mais prolongado (DOUILLARD *et al.*, 2013; HURWITZ *et al.*, 2004; VAN CUTSEM *et al.*, 2009; 2010; 2011).

O Quadro 2 apresenta os parâmetros gerais adotados para a AIO propostos na diretriz brasileira.

**Quadro 2.** Parâmetros gerais adotados para AIO de MABs para CCRm no SUS (2009 a 2016)

<b>Estudo de Impacto Orçamentário</b>	
<b>Tratamento farmacológico de doença crônica</b>	
Tipo de doença	Neoplasia Maligna
Tipo de intervenção	Farmacológica adjuvante
Efeito da intervenção sobre a doença	Prolonga a vida
<b>1. Critérios</b>	
<b>1.1. Caracterização da enfermidade e da intervenção em análise</b>	
Nome da enfermidade	Câncer Colorretal Metastático
Nome do medicamento	BEVA, CETUX, PANIT
Classificação - CID10	<b>1.1 C18= Neoplasia maligna do cólon</b> <b>1.2 C19= Neoplasia maligna da junção reto sigmoide</b> <b>1.3 C20= Neoplasia maligna do reto</b>
<b>1.2. Características da análise</b>	
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde - Minas Gerais
Horizonte temporal da análise	5 anos
Correção de meio de ciclo	não
<b>1.3. Identificação dos cenários modelados</b>	
Cenário de referência	(QT) - Cenário de acordo com PCDT de 2012 e 2014
Cenário alternativo 1	A (BEVA+QT+CETUX+PANIT)
Cenário alternativo 2	B (BEVA+QT+CETUX+PANIT)
Cenário alternativo 3	C (BEVA+QT+CETUX+PANIT)
<b>Complemento - Características do tratamento oncológico-SUS</b>	
O SUS está estruturado para atender de uma forma integral e integrada os pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. A alta complexidade na Rede de Atenção Oncológica inclui hospitais habilitados como UNACON ou CACON, além de estabelecimentos de saúde não hospitalares autorizados como Serviços Isolados de Radioterapia e Quimioterapia (GADELHA, 2012). O financiamento se dá por meio de recursos financeiros dos três entes federados (União, Estados e Municípios) provenientes de contribuições sociais e impostos. Os tratamentos de doenças crônicas não transmissíveis são estabelecidos por meio de PCDT específicos para cada agravo (BRASIL, 2011). No caso do câncer, o paciente recebe o tratamento no CACON/UNACON de sua regional de saúde por meio de quimioterapia, em intervalos regulares, a critério do médico oncologista. Vale ressaltar que foi criada a CONITEC, estabelecida pela Lei 12.401, de 28.04.2011, que realiza avaliações de custo-efetividade, inclusive dos antineoplásicos (GADELHA, 2012).	

Fonte: Adaptada de FALEIROS, 2016;

Legenda: AIO= Análise de Impacto Orçamentário; BEVA=bevacizumabe; CACON= Centro de Alta complexidade em oncologia; CETUX=cetuximabe; CID10= Classificação Internacional de Doenças; CONITEC= Comissão Nacional para Incorporação de Tecnologias no SUS; PANIT= panitumumabe; PCDT= Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica; QT= quimioterapia; UNACON= Unidade de Alta Complexidade em Oncologia.

Os parâmetros específicos e respectivas fontes estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Parâmetros específicos utilizados para Análise de Impacto Orçamentário

Cenários	Variáveis				Referências	
<b>Composição dos cenários em estudo</b>	<b>BEVA</b>	<b>CETUX</b>	<b>PANIT</b>	<b>QT</b>	BRASIL, 2011; da SILVA <i>et al.</i> , 2018; FERREIRA-DA-SILVA <i>et al.</i> , 2012; VIDAL <i>et al.</i> , 2017	
(QT)	5%	4%	1%	90%		
A (BEVA+QT+CETUX+PANIT)	59%	30%	6%	5%		
B (BEVA+QT+CETUX+PANIT)	29%	59%	7%	5%		
C (BEVA+QT+CETUX+PANIT)	29%	7%	59%	5%		
<b>Taxa anual de incorporação BEVA</b>	<b>Modelo</b>	<b>Análise de Sensibilidade</b>			SCHNEIDER S <i>et al.</i> , 2016; BERWICK <i>et al.</i> , 2003; SANSON-FISHER, 2004	
		<b>BAIXA</b>	<b>MEDIA</b>	<b>ALTA</b>		
Ano 1	40%	10%	30%	50%		
Ano 2	60%	25%	50%	60%		
Ano 3	80%	55%	70%	70%		
Ano 4	90%	80%	90%	80%		
Ano 5	100%	100%	100%	100%		
<b>População de interesse</b>						
<b>Definição da população de interesse</b>	<b>BEVA</b>	<b>CETUX</b>	<b>PANIT</b>	<b>QT</b>		HURWITZ <i>et al.</i> , 2004
<b>Método</b>	<b>Epidemiológico</b>					
Indivíduos sem restrições	635	635	635	635		
Indivíduos com restrições	0	267	267	0		
<b>Valores para análise de sensibilidade</b>						
Maior população (sem restrições)	635	368	368	635		
Menor população (com todas restrições)	635	368	368	635		
<b>Restrições e demandas</b>						
<b>Restrições ao uso da nova intervenção</b>	<b>BEVA</b>	<b>CETUX</b>	<b>PANIT</b>	<b>QT</b>	HECHT <i>et al.</i> , 2008 HURWITZ <i>et al.</i> , 2004	
Tipos de restrições 1 Tipos de restrições 2 Tipos de restrições 3	Sem restrição	Mutação KRAS = 42% para terapia EGFR CETUX e PANIT		Sem restrição		
<b>Fatores que podem aumentar a demanda pela nova intervenção</b>	<b>BEVA</b>	<b>CETUX</b>	<b>PANIT</b>	<b>QT</b>		
Demanda induzida (%)	Sem registros			Incorpora do	BRASIL, 2011; FERREIRA-DA-SILVA <i>et al.</i> , 2012	
Demanda forçada - falha na restrição (%)	Sem registros			Incorpora do		
Demanda potencial por judicialização (%)	0,90%			Incorpora do		

(continua)

(continuação)

Cenários	Variáveis				Referências
<b>Dinâmica da doença</b>					
<b>Braços de tratamentos</b>	BEVA vs IFL (Estudo ARIES-HURWITZ <i>et al.</i> , 2004)	CETUX vs FOLFIRI (Estudo CRISTAL-VAN CUTSEM <i>et al.</i> , 2009)	PANIT vs FOLFOX (Estudo PRIME-DOUILLAR <i>et al.</i> , 2013)	QT	
<b>Fatores que podem modificar o tamanho da população de interesse</b>					
% aumento anual prevalência doença	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	INCA, 2016; 2018; POOL <i>et al.</i> , 2012;
Taxa mortalidade tratamento padrão	36,6%	31,2%	34,0%	SI	
Taxa mortalidade novo tratamento	25,7%	30,6%	25,7%	SI	

Fonte: Adaptado de FALEIROS *et al.*, 2016.

Legenda: BEVA=bevacizumabe; CETUX=cetuximabe; PANIT= panitumumabe; QT= quimioterapia.

Para a indicação de quotas de mercado esperadas para cada fármaco, foi adotada uma *proxy* equivalente à proporção de demandas judiciais encontradas para cada um dos medicamentos. Entre os 351 casos demandados, foram observadas as seguintes proporções: 49% BEVA; 43% CETUX e 8% PANIT, que foram aplicadas ao número de indivíduos potencialmente elegíveis para o tratamento. Ou seja, 635 que se encontram no mesmo estágio clínico da doença metastática.

O cenário referência, indicado pela QT atualmente incorporada ao SUS, foi representado por 90% do cenário, considerando uma simulação dos MABs antes da incorporação ao SUS. Os 10% restantes foram distribuídos entre a parcela de medicamentos judicializados: BEVA (5%), CETUX (4%) e PANIT (1%).

O cenário referência foi obtido com base na população estimada pelo IBGE para 2018 (IBGE, 2018). Sendo assim, o cálculo para obtenção da relação percentual de 90% e 10% foi desenvolvido comparando-se a população incidente de 3.610 casos com a população judicial obtida na coleta de dados deste estudo (BEVA, CETUX e PANIT), totalizando 351 processos judiciais, que são aproximadamente 10%.

Para a composição dos cenários alternativos A, B e C, considerou-se a equivalência terapêutica dos medicamentos para simular a incorporação (MAUSKOPF; EARNSHAW, 2016).

A taxa de cobertura adotada foi de 59% para cada ênfase de medicamento analisado nas alternativas de cenário, conforme dados das proporções judiciais extraídos dos processos. Observou-se que nos cenários em que a ênfase é a combinação antiEGFR (PANIT e CETUX), a proporção de cobertura apresentou sempre um percentual menor devido à restrição decorrente

das mutações genéticas (em torno de 40%) da população acometida por essa doença (BRUDVIK *et al.*, 2015; HAN *et al.*, 2012; LIU; JAKUBOWSKI; HUNT, 2011; PEETERS *et al.*, 2015).

Da mesma forma, para todos os cenários alternativos manteve-se QT em 5% para contemplar os casos em que não foi possível utilizar nenhum dos MABs. O BEVA não possui restrição de utilização dependente da mutação do gene KRAS para produzir o efeito desejado. A taxa de mutação do gene KRAS varia em 30 a 42% dos pacientes (HAN *et al.*, 2012; PEETERS *et al.*, 2015).

A curva de difusão da tecnologia foi iniciada em 40%, o que pode ser considerada curva de aceleração média/alta de difusão, seguida da adição de 20% nos dois primeiros anos e aumento de 10% nos dois últimos. Apesar de ser esperado que novas tecnologias e terapias disponíveis sejam rapidamente incorporadas à prática clínica, é reconhecido que existe demora até a sua aplicação plena (FERREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2012). Porém, tendo em vista que os medicamentos já são comercializados no Brasil e são obtidos apenas por via judicial, é possível considerar que existe uma demanda reprimida. Ou seja, existe um número muito superior de pacientes elegíveis para o tratamento em Minas Gerais, os quais não o utilizam devido à falta de disponibilidade no SUS.

O potencial de difusão da tecnologia está diretamente ligado aos parâmetros do comportamento do mercado, como: tempo necessário para a organização da rede que contempla o ciclo de assistência farmacêutica; tempo de registro do produto no mercado brasileiro com indicação de uso para a doença; treinamento de recursos humanos, desde a aquisição, armazenagem, dispensação e administração do medicamento, credenciamento de serviços oncológicos (CACON/UNACON), dentre outros.

A estimativa de distribuição de mercado foi derivada da distribuição absoluta do número de ações judiciais no período entre 2009 e 2016. Essa análise foi realizada para cada medicamento em relação à estimativa epidemiológica (BERWICK, 2003; SANSON-FISHER, 2004; SCHNEIDERS *et al.*, 2016).

Ainda em relação à taxa de difusão, considerou-se o BEVA como o medicamento de maior demanda judicial. Iniciou-se a simulação da taxa de difusão do primeiro ano com a proporção de 40% pelo fato de o medicamento já apresentar alta disseminação no mercado, representada, inclusive, pelo correspondente percentual de demanda judicial. Além disso, trata-se de um medicamento já registrado no mercado brasileiro desde 2006, sendo prescrito para outras indicações terapêuticas, incluindo câncer de mama, câncer de pulmão, degeneração macular, câncer de ovário e outros. Para os anos subsequentes, a taxa foi simulada com aumento

gradativo em 20% até chegar a 100% de incorporação no quinto ano (BRASIL, 2012; SCHNEIDERS *et al.*, 2016). A estimativa das cotas de mercado baseada apenas no perfil de judicialização das tecnologias é um fato limitante deste estudo, porém justifica-se pela inacessibilidade dos dados de *Market Share* dos medicamentos no país.

O tamanho da população de interesse foi diminuído em função da aplicação de restrições relacionadas à mutação do gene KRAS, que interfere no tratamento realizado pelos medicamentos antiEGFR com influência direta na via farmacológica de multiplicação celular (HECHT *et al.*, 2008; HURWITZ *et al.*, 2004).

Os fatores que podem modificar o tamanho da população de interesse ao longo dos anos foram adotados na perspectiva do INCA, o qual relata um aumento médio de 4% na prevalência ao ano (INCA, 2016; 2018). Os dados de mortalidade foram obtidos via literatura científica, sendo verificada uma taxa de mortalidade de nove óbitos por 100 mil habitantes (BRAY *et al.*, 2018). Como todos os tratamentos considerados apresentam influência direta sobre a SG e estão vinculados a desfechos relacionados à morte, consideraram-se os cenários idênticos para todos os MABs, diferenciando apenas quanto ao cenário referência sem MABs (DOUILLARD *et al.*, 2013; HURWITZ *et al.*, 2004; POOL *et al.*, 2012; VAN CUTSEM *et al.*, 2009; 2010).

Quanto aos preços de medicamentos adotados neste estudo, optou-se por utilizar os reajustes definidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foi considerado o reajuste inflacionário anual médio de 7% para o período de 2005 a 2016. Esse procedimento se justifica, pois os reajustes de medicamentos são anuais, concedidos pelo governo e ocorrem com periodicidade definida, podendo apresentar grande influência no preço de medicamentos no horizonte temporal de cinco anos (FONTES, 2017).

Os dados de custos dos medicamentos foram obtidos por meio de atas públicas de Registro de Preços do Portal de Compras de Minas Gerais, que foram formalizadas nos anos de 2017 e 2018 pela administração pública para os itens em questão. Não houve fracionamento de doses para dispensação, sendo consideradas unidades inteiras de frascos a cada ciclo de QT, para cada indivíduo, conforme receituário médico e formulário de dispensação farmacêutica anexados aos processos judiciais. As quantidades de embalagens mensais e concentrações para cada medicamento foram: BEVA, dez frascos (25 mg/ml solução injetável IV frasco ampola com 4 ml); CETUX, 20 frascos (5 mg/ml solução injetável IV frasco ampola com 20 ml); PANIT, dez frascos (20 mg/ml solução injetável frasco ampola com 5 ml). Já as estimativas de custos dos procedimentos para o tratamento da doença disponíveis no SUS foram obtidas por

meio dos registros de valor de reembolso atribuídos às Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) definidos na tabela SIGTAP.

#### **d) Avaliação de incertezas do modelo**

Conforme recomendado pelas diretrizes brasileiras para AIO, a avaliação de incertezas do modelo foi realizada por meio de análise de sensibilidade por cenários. Para tanto, a planilha foi recalculada com alterações das seguintes variáveis: taxa de difusão do medicamento BEVA, tamanho da população demandante e preço unitário dos medicamentos em 2018 (BRASIL, 2012; SCHNEIDERS *et al.*, 2016; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2017) (Quadro 3).

A análise de custos evitáveis também foi incluída como análise de sensibilidade, uma vez que o tratamento com os MABs tem influência direta no prolongamento da vida. O principal evento que se espera evitar com o tratamento é a morte. A valoração de custos para esse tipo de evento é medida de maneira direta pelo incremento do tempo de sobrevivência em meses, sendo apresentada na perspectiva da sociedade com influência direta na projeção do impacto orçamentário. As estimativas de casos de morte evitadas foram obtidas por meio do modelo matemático da planilha.

Realizou-se a análise de sensibilidade para avaliar a influência do tamanho da população de interesse devido à alta taxa de restrição por mutação genética (40%), a qual exerce influência sobre a taxa de resposta dos tratamentos com os anticorpos antiEGFR (CETUX e PANIT). Os resultados das restrições foram utilizados como um dos parâmetros para a análise de sensibilidade, que verificou a representação nos custos da variação do tamanho da população com os tratamentos complementares (BRASIL, 2012; FERREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2012; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2017).

#### **e) Análise do Impacto Orçamentário**

A análise do impacto deu-se por meio do resultado final do presente estudo, que comparou os resultados do cenário referência associados à incorporação hipotética dos medicamentos demandados judicialmente na prática clínica. É importante ressaltar que os medicamentos BEVA, CETUX e PANIT para CCRm não são de uso *off-label* no SUS, e que os custos indiretos e aplicação de desconto não foram considerados para os cálculos, uma vez que não haverá uma substituição de tratamento, e sim uma incorporação para associação ao esquema de QT já existente (FALEIROS *et al.*, 2016).

## 6 RESULTADOS

Os resultados referentes ao perfil da população em judicialização em Minas Gerais para obtenção de tratamento para o câncer colorretal metastático (CCRm) estão demonstrados nos Apêndices (do A ao G). Já os resultados das análises econômicas estão apresentados no formato de dois artigos:

1. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis;
2. Impacto orçamentário dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer colorretal metastático judicializados em Minas Gerais.

## 6.1 Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Wânia Cristina da Silva<sup>1</sup>, Vânia Eloisa de Araujo<sup>1,2</sup>, Ellias Magalhães e Abreu Lima<sup>3</sup>, Jessica Barreto Ribeiro dos Santos<sup>1</sup>, Michael Ruberson Ribeiro da Silva<sup>1</sup>, Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida<sup>1</sup>, Francisco de Assis Acurcio<sup>1,4</sup>, Brian Godman<sup>5,6,7</sup>, Amanj Kurdi<sup>5</sup>, Mariângela Leal Cherchiglia<sup>1,4</sup>, Eli Iola Gurgel Andrade<sup>1,4</sup>.

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Medicines and Pharmaceutical Services, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. E-mail:

wania\_logistica@hotmail.com, vaniaearaujo@gmail.com, jessicabarreto2203@gmail.com, henriquerebeiro.farm@gmail.com, mruberson@gmail.com, fracurcio@gmail.com, mcherchiglia@gmail.com, eliola51@gmail.com

<sup>2</sup>Pontifical Catholic University of Minas Gerais, School of Dentistry, Belo Horizonte, Brazil. E-mail: vaniaearaujo@gmail.com

<sup>3</sup>Mario Penna Institut of Oncology –Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. E-mail: ellias\_lima@hotmail.com

<sup>4</sup>Postgraduate Program in Public Health, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil. E-mail: fracurcio@gmail.com, mcherchiglia@gmail.com, iola@medicina.ufmg.br

<sup>5</sup>Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK. Email: Brian.Godman@strath.ac.uk; amanj.baker@strath.ac.uk

<sup>6</sup>Division of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden. Email: Brian.Godman@ki.se

<sup>7</sup>Health Economics Centre, University of Liverpool Management School, Liverpool, UK. Email: Brian.Godman@liverpool.ac.uk

(Accepted for publication in BioDrugs - <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0322-1>)

### 6.1.1 Abstract

**Background:** The last decade has seen the increasing use of biological medicines in combination with chemotherapy containing 5-Fluorouracil/oxaliplatin or irinotecan for the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). These combinations have resulted in increased progression-free survival (PFS) in patients with mCRC; however, there are remaining concerns over the extent of their effect on overall survival (OS). Published studies to date suggest no major differences between the three currently available monoclonal antibodies (MoAbs); however, there are differences in costs. In addition, there is rising litigation in Brazil in order to access these medicines as they are currently not reimbursed. **Objective:** To compare the effectiveness and safety of three MoAbs (bevacizumab, cetuximab and panitumumab) associated with fluoropyrimidine-based chemotherapy regimens or compared to fluoropyrimidine-based chemotherapy alone in patients with mCRC through an updated systematic review and meta-analysis with concurrent or non concurrent observational cohort studies to guide the authorities and judiciary. **Method:** A systematic review and meta-analysis was performed based on cohort studies published in databases up to November 2017. Effectiveness measures include OS, PFS, post-progression survival (PPS), RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), response rate, metastasectomy and safety. The methodological quality of the studies was also evaluated. **Results:** 21 observational cohort studies were included. There were statistically significant and clinically relevant benefits in patients treated with bevacizumab versus no bevacizumab mainly around OS, PFS, PPS and the metastasectomy rate, but not for the disease control rates. However, there was an increase in treatment-related toxicities, and concerns with the heterogeneity of the studies. **Conclusion:** The results pointed to an advantage in favor of bevacizumab for OS, PFS, PPS, and metastasectomy. Although this advantage may be considered clinically modest, bevacizumab represents a hope for increased survival and a chance of metastasectomy for patients with mCRC. However, there are serious adverse events associated with its use, especially severe hypertension and gastrointestinal perforation that need to be considered.

**Keywords:** Bevacizumab; Cetuximab; Colorectal Neoplasia; Comparative Effectiveness; Meta-analysis; Monoclonal antibody; Panitumumab and Safety.

### 6.1.2 Key points

- The use of MoAbs as a therapeutic option for mCRC created expectations for greater overall survival as well as decreased toxicity and grade  $\geq 3$  adverse events complications relating to cytotoxic CT
- The results of the studies included in this meta-analysis showed increased overall survival, progression-free survival (PPS) and the metastasectomy rate in patients with mCRC using MoAbs; however, there was great heterogeneity of the studies and severe adverse events.
- It is important to assess the value and cost of interventions for both first and second line treatments when making choices. Marginal gains with associated high-costs are difficult to justify within universal healthcare systems.

### 6.1.3 Introduction

Cancer is one of the leading causes of death worldwide, with more than 8.8 million deaths in 2015, up from 8.2 million deaths in 2012 [1,2], with breast, colorectal, lung, and stomach cancers the most commonly diagnosed cancers. The overall economic burden of cancer was estimated at US\$1.6 trillion in 2010 and rising [2]. Colorectal cancer (CRC) continues to be a worldwide public health problem with the number of new cases per year of CRC in 2012 at 1.36 million [3,4], corresponding to 10% of patients diagnosed with cancer in 2012. Overall, CRC is the third most common neoplasm in men and the second most common in women [5], with 694,000 deaths in 2012 [3].

CRC is a curable disease if diagnosed in early stages [6]. However, between 70 and 90% of CRC cases are currently diagnosed in advanced stages of the disease resulting in initiatives including biomarkers to help identify patients earlier [5 - 8].

Since the 1990s, fluoropyrimidine-based chemotherapy (CT) (5-fluorouracil - 5-FU - or capecitabine) has been the principal treatment for CRC with demonstrated benefits in overall survival (OS) [9,10]. Irinotecan and oxaliplatin are widely used in combination with 5-FU and leucovorin (folinic acid) as first or second line treatment for metastatic CRC (mCRC) [11,12], with studies demonstrating their addition as first line treatment improves median survival by 2 to 4 months [9,11]. Whilst 5-FU and oxaliplatin have improved survival rates, this combination has resulted in a higher incidence of severe adverse events (AEs); however, with acceptable tolerability and maintenance of quality of life (QoL) [11].

The use of molecular biological agents, monoclonal antibodies (MoAbs), in combination with 5-FU/oxaliplatin or irinotecan has become widespread to try and improve survival rates in patients with mCRC [6,12 -15]. However, the biological medicines have appreciably increased the costs of to treat patients with cancer, with the high costs of MoAbs, often with limited health gain versus current standards, coupled with growing prevalence rates of cancer, resulting in concerns for the future sustainability of healthcare systems [16-23].

The MoAbs used to treat patients with mCRC include cetuximab (CETUX) and panitumumab (PANIT) [5,14], which act on the epidermal growth factor receptor (EGFR), and bevacizumab (BEVA) [5] which acts on the vascular endothelial growth factor (VEGF) [5,24]. They have all improved progression-free survival (PFS) in patients with mCRC; however, there have been concerns expressed regarding the extent of their effectiveness with improving overall survival [14] and their cost-effectiveness [25,26]. Theoretically, payers of healthcare should not grant high prices for new cancer medicines that improve PFS but have limited or no improvement on overall survival as this will affect available resources for other high priority disease areas [27]. However, this has to be balanced against the emotive nature of the disease and the anxiety that patients with cancer have [28].

Improved targeting of high priced biological medicines could potentially address these concerns. According to Rougier and Mitry [10], MoAbs are restricted to patients without K-RAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene) and N-RAS oncogene mutations [29,30]. Overall, approximately 45% of patients with mCRC with wild type K-RAS are resistant to treatment with CETUX [31]. Consequently, K-RAS testing before CETUX can conserve resources [32-34].

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the UK currently recommends the use of CETUX and PANIT as an option for previously untreated anti-EGFR wild type metastatic RAS in association with FOLFOX (folinic acid, 5-FU, oxaliplatin) or FOLFIRI (folinic acid, 5-FU, irinotecan). BEVA is currently not recommended for use in the UK neither in combination with intravenous 5-FU/folinic acid nor with FOLFIRI for first-line treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum [35-37]. Australia's Pharmaceutical Benefits Scheme does not mention BEVA for mCRC; however, it is indicated for epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer [38,39]. CETUX in combination with FOLFIRI has been approved by Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health for first-line treatment in patients with mCRC and KRAS-wild type (KRAS-WT) oncogenes [40]. NICE do not recommend CETUX (monotherapy or combination

chemotherapy), BEVA (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and PANIT (monotherapy) for mCRC after first-line chemotherapy [41].

However, BEVA was considered by the Avastin (®) Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study as a potential treatment for the mCRC in recent years [42].

A number of meta-analyses and other studies have shown no difference in health gain between these 3 MoAbs in mCRC patients [41-43]. Three systematic reviews, Happani et al. [43], Lv et al. [44], and Rosa et al. [45], have also shown no additional clinical benefit with BEVA compared with chemotherapy, i.e FOLFORI or FOLFOX, BEVA with CETUX or PANIT, in terms of increased efficacy or reduced side effects. However, a sub-study by Hurwitz et al. [46] confirmed the effectiveness of BEVA in the KRAS-WT sub-group of mCRC patients. This compares with the meta-analysis of Wagner et al. [47], who evaluated five randomized clinical trials (RCTs) with 3,101 participants comparing BEVA vs. no BEVA for first-line CT, who showed significant benefits for OS or PFS in favor of BEVA-treated patients. We note though that in the no BEVA group, in addition to CT regimens, the authors included Vatalanib (another VEGF inhibitor), which was not included in our review. In addition, there was a high incidence of grade 3 and 4 adverse events including hypertension, arterial thromboembolic events and gastrointestinal perforations in patients treated with BEVA [43,47].

Currently in the Brazilian health system (Sistema Único de Saúde - SUS), BEVA, CETUX and PANIT can only be used and funded after successful litigation against the state, or 100% co-payment, since they are not incorporated into the health system. The Brazilian Health Technology Assessment Agency of SUS (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC) did not recommend the incorporation of CETUX for the management of mCRC in view of concerns with its price and limited health gain, and currently BEVA and PANIT have not yet been evaluated for inclusion into SUS [48]. In view of this, successful litigation is the only means for patients to have these treatments funded within SUS. In the state of Minas Gerais (MG), public expenditure on BEVA, CETUX and PANIT) as a result of successful litigation was approximately US\$ 20 million between 2009 and 2016 (Fig. 1E – Electronic supplementary material). This is a concern as these monies are not available for cost-effective medicines in other high priority disease areas. Currently, the ex-factory( or wholesale prices) monthly treatment costs based on prices with *Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos* (CMED) ANVISA [49] are: BEVA: U\$2,897.90; CETUX: U\$6,585.10 and PANIT: U\$3,100.20. Consequently, CETUX is more expensive than BEVA by 127% and more expensive than PANIT by 112%. PANIT is more expensive than BEVA by 6%.

Faced with the contradictory scenario on the use of MoAbs in mCRC, as well as considerable differences in prices between these three and versus standard chemotherapy, the objective of this study is to evaluate the effectiveness and safety of BEVA, CETUX and PANIT in combination or compared to fluoropyrimidine-based chemotherapy alone in patients with mCRC through an updated systematic review and meta-analysis with prospective or retrospective observational cohort studies. We believe the updated review will help better understand the benefits and harms of the different treatments in heterogeneous populations in the ‘real world’ reflecting conditions in routine clinical practice [50,51]. This is important given the increasing costs of treatments for cancer, increasing pressures on available resources [26, 27, 34, 52-54], and the extent of current litigation surrounding these three MoAbs in Brazil.

#### **6.1.4 Methods**

This systematic review was based on the recommendations of the Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies (MOOSE) [55], with the protocol registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under No. CRD42016046613 (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>).

##### ***Database and search strategy***

The databases searched for potentially eligible studies included: MEDLINE/PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online); LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature); Cochrane Library; and EMBASE. All sources were searched until November 2017. We used various combinations of MeSH terms including those relating to the disease, interventions, and study types (Appendix H). We supplemented this search by a manual search. In the manual search, we reviewed references in the annals of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology and the European Society for Medical Oncology between January 2014 to November 2017. In addition, we also manually searched the Journal of Clinical Oncology, the British Journal of Cancer, The Journal of the American Medical Association, and the World Journal of Gastroenterology, also between January 2014 to November 2017.

We also searched the grey literature registered in the data bank of the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations, Digital Library of Theses and Dissertations of the University of São Paulo (USP), Capes Theses Database, and ProQuest Dissertation & Theses

Database, which included academic, government and conferences publications, books and reports, and the Digital Library of Theses of the Federal University of Minas Gerais (UFMG).

### ***Selection of studies and eligibility criteria***

We selected concurrent and non-concurrent observational studies of patients with mCRC. The studies compared the effectiveness and/or safety of BEVA, CETUX, and PANIT combined with FOLFIRI, FOLFOX, or fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLOX); or fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), or other combinations of fluoropyrimidine-based chemotherapy *versus* BEVA, CETUX, PANIT, or any chemotherapy scheme including fluoropyrimidine-based chemotherapy alone in patients undergoing treatment.

The inclusion criteria included studies published in Portuguese, English or Spanish; patients aged 18 years and older of both sexes; stage IV mCRC; life expectancy >3 months; and wild-type or mutant KRAS.

The exclusion criteria excluded studies that compared doses; intervention methods; or patients clinical protocols, reviews, case reports, or studies in animals; *in vitro*, pharmacodynamic and/or pharmacokinetic studies, and genetic and/or genomic studies; studies that investigated other types of cancer; studies that assessed concomitant therapies with MoAbs other than BEVA, CETUX, and PANIT; and studies of participants under the age of 18 years, or who had less than 3-month of follow-up.

### ***Selection of studies and data collection***

The studies found in the electronic databases were collected into a single database (EndNote<sup>®</sup> software) in order to delete duplicates. The selection and inclusion of studies were performed in two stages by two pairs of independent reviewers (WS and PA, JS and MS). This included the analysis of titles/abstracts followed by the full texts. Disagreements were resolved by a third reviewer (VA). The characteristics of the patients, their treatment length, as well as effectiveness and safety data were retrieved and incorporated into an Excel spreadsheet designed for this purpose and previously tested.

### ***Assessment of methodological quality of included studies***

We used the Newcastle-Ottawa scale to assess the methodological quality of the observational studies [55,56]. In this scale, each study is assessed in three dimensions: selection of the study groups; comparability of groups; and the calculation of any exposure or outcomes

of interest. The total score can be up to nine stars, and studies with a score above six are considered to be of high quality.

The sources of funding for the identified studies were examined for potential sources of bias. This is because the influence of this on subsequent findings has been seen in previously conducted reviews [57 - 59]. Comments regarding any conflicts of interest, the source of financing of the study including whether by the manufacturer of any of the evaluated MoAbs, or whether any of the authors were related to the pharmaceutical industry or received fees, were examined and documented. The possibility of publication bias was assessed using funnel plots [60] for the outcome if more than ten studies were involved.

### ***Outcome measures***

The primary outcome measures considered were OS, PFS, and post-progression survival (PPS). The assessment of OS, measured by the time between diagnosis and death from any cause, is the most accepted method to assess the outcomes of cancer treatments especially among payers of healthcare working with finite budgets in view of concerns linking PFS and other surrogate markers with OS in solid tumours [4,24, 61-66]. American and European oncology groups also agree that OS should be the principal outcome measure in clinical studies [4,62,64], although PFS is also mentioned.

It is worth noting that PFS is used as a measure to assess a direct treatment effect on patients with metastatic cancer. However, PFS can be a concern when replacing OS especially for funding decisions based on OS estimations in for instance cost/ quality adjusted life year calculations [67]. Having said this, PFS is validated and relevant to the patients. However, when used alone, it is not considered to be enough evidence of benefit to patients, which is exemplified by recent guidance from the American Society of Clinical Oncology [64]. For this reason, OS is recommended as a measure of effectiveness for new cancer medicines [65,68] with a significant effect on OS necessarily entailing a significant effect on PFS [66].

The secondary outcome measures were: metastasectomy rates; response rates or disease control rate assessed by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) [69], and the occurrence of severe adverse events considering only grade  $\geq 3$ . The documentation of adverse events followed the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 4.0) of the NIH National Cancer Institute [70]. This describes and reports adverse events in a systematic way, providing a scale of severity for each adverse event ranging from grade 1 up to grade 5, i.e. 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = extremely severe, life threatening; and 5 = death due to adverse events.

### ***Summary of data and statistical analysis***

The data from the studies were combined using the random effects model of the Review Manager<sup>®</sup> software, version 5.3. The results were presented by mean difference (MD) in months for continuous variables and expressed as relative risk for dichotomous variables, with a 95% confidence interval (95% CI). To estimate the magnitude of statistical inconsistency, we used the test  $I^2 > 50\%$  and a  $p$ -value  $< 0.10$  in the chi-square test. Values above 75%, were considered to have high heterogeneity [60]. A sensitivity analysis was conducted to assess the causes of heterogeneity, excluding one study at a time [60] and observing the changes in the  $I^2$  and  $p$  values.

Due to the great variety of chemotherapy regimens based on fluoropyrimidines, we chose to construct the grouping of the Forest graph by the similarity of the treatments.

In cases where it was not possible to carry out the meta-analysis, a qualitative synthesis of the studies was performed as the heterogeneity of the measurement instruments and the data did not allow for quantitative synthesis.

## **6.1.5 Results**

### ***Search results and included studies***

We found a total of 2,363 publications in the electronic databases. After excluding duplicates, 2,175 articles were selected for analysis of the titles and abstracts, and 269 for thorough reading. After a full analysis of the articles, 21 studies were finally included in the meta-analysis (Appendix J).

### ***General characteristics of the studies included in the meta-analysis***

The 21 observational studies that were included in the meta-analysis were of the cohort type. Seventeen of them had a non-concurrent design and four a concurrent design. The follow-up time ranged from six to 37 months; however, this information was not reported in eight studies [69 - 76]. The duration of the studies ranged from 36 months (3 years) to 132 months (11 years); however, no information was given in two studies [78,79]. Eight studies declared conflicts of interest, nine studies declared having no conflicts of interest, and three studies did not provide this information. With respect to funding, seven studies did not mention the sources of funding [71,72,76,80 - 83], seven declared having been funded by the pharmaceutical industry [42,73,75,78, 84 - 86] and the other studies were funded through other sources.

Nine studies assessed treatment with BEVA *vs.* various chemotherapy regimens including fluoropyrimidine-based chemotherapy (i.e. including FOLFIRI, FOLFOX, and FLOX), four studies assessed BEVA *vs.* CETUX, and only two studies compared CETUX *vs.* PANIT. Five studies assessed treatment with BEVA during maintenance therapy, i.e. no bevacizumab beyond disease progression – no BBP (BEVA *vs.* no BBP) (Table 1).

**Table 1** General characteristics and methodological quality of systematic review cohort studies

Study	Type of study	Intervention	Participants	Study duration	Follow-up time (months)	Place of study	Scope	Funding source	Conflict of interests	Total Newcastle-Ottawa scale score
Grothey et al. 2014 [84]	Concurrent cohort ARIES	BEVA vs no BBP	1105	6 years	20.7	USA	MC	Genentech, Bristol-Myers Squibb (BMS), Amgen, Glaxo	Yes	9
Grothey et al. 2008 [85]	Concurrent cohort BRITe	BEVA vs no BBP	1173	3 years	19.6	USA	MC	Genentech, Bristol-Myers Squibb (BMS), Samofi	Yes	8
Hammerman et al. 2014 [71]	Non-concurrent cohort	BEVA + CT vs CT alone	1739	9 years	NR	Israel	UC	NR	No	7
Hurwitz et al. 2014 [42]	Concurrent cohort ARIES	BEVA vs no BBP	482	6 years	20.6	USA	MC	Genentech, Pfizer, Bristol-Myers Squibb (BMS), Samofi	Yes	9
Meyerhardt et al. 2012 [13, 88]	Non-concurrent cohort (SEER)	BEVA + CT vs CT(a,b) alone	2526	5 years	24	USA	MC	Deborah Schrag	Yes	8
Moscetti et al. 2013 [81]	Non-concurrent cohort	BEVA vs no BBP	220	6 years	18	Italy	MC	NR	No	8
Pietrantonio et al. 2015 [80]	Concurrent cohort	BEVA + CT vs CETUX + CT	93	6 years	31	Italy	MC	NR	No	5
Al-Shamsi et al. 2013 [72]	Non-concurrent cohort	BEVA + CT vs CT alone	450	8 years and 4 months	NR	Canada	NR	NR	No	6
Cartwright et al. 2012 [73]	Non-concurrent cohort	BEVA vs no BBP	573	3 years	NR	USA	MC	Genentech, Amgen, Eli Lilly	Yes	6
Chung et al. 2012 [79]	Non-concurrent cohort	BEVA + CT vs CT alone	59	NR	6.9 to BEVA 7.6 to CT	Korea	NR	National Research Foundation of Korea	NR	6
Deng et al. 2015 [74]	Non-concurrent cohort	BEVA + CT vs CETUX + CT	26	4 years and 3 months	NR	China	NR	China National Natural Science Foundation	No	6
Dotan et al. 2014 [75]	Non-concurrent cohort	CETUX + CT vs PANIT + CT	117	6 years and 1 month	NR	USA	NR	Bristol-Myers Squibb (BMS), Amgen	Yes	6
Suenaga et al. 2014 [83]	Non-concurrent cohort	BEVA + CT vs CT alone	213	3 years	20.4 CT and 30.2 BEVA	Japan	UC	NR	No	7
Turan et al. 2014 [82]	Non-concurrent cohort	BEVA + CT vs CT alone	204	11 years	27	Turkey	MC	NR	NR	7
Vareol et al. 2013 [76]	Non-concurrent cohort	BEVA + CT vs CT(a,b) alone	77	9 years	NR	Turkey	UC	NR	NR	7

Table 1 (continued)

Study	Type of study	Intervention	Participants	Study duration	Follow-up time (months)	Place of study	Scope	Funding source	Conflict of interests	Total Newcastle-Ottawa scale score
Yang et al. 2014 [77]	Non-concurrent cohort	BEVA+CT vs CETUX+CT	158	7 years	NR	Taiwan	UC	Taiwan Department of Health	No	6
Houts et al. 2017 [78]	Non-concurrent cohort	BEVA+CT vs CT alone	374	NR	NR	USA	UC	Genentech	Yes	7
Bai et al. 2016 [87]	Non-concurrent cohort	BEVA+CT vs CETUX+CT	289	4 years	21.3	China	UC	National High Technology Research and Development Program of China	No	7
Lu et al. 2016 [90]	Non-concurrent cohort	BEVA+CT vs CT alone	89	4 years	28.7	China	UC	Sun Yat-Sen University Clinical	No	6
Yamaguchi et al. 2016 [12]	Non-concurrent cohort	CETUX+CT vs PANIT+CT	139	4 years	19.5 PANIT and 33.7 CETUX	Japan	UC	Gastrointestinal Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan	No	7
Basso et al. 2016 [86]	Non-concurrent cohort	BEVA+CT vs CETUX+CT	74	8 years	37.5	Italy	UC	Merck	Yes	6

ARIES Avastin® Registry: Investigation of Effectiveness and Safety, BEVA bevacizumab, BRITE Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effects and Safety, CETUX cetuximab, CT chemotherapy, CT(a,b) CT(a = FOLFOX, b = FOLFIRI), FOLFIRI folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan, FOLFOX folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin, MC multi-center, noBBP no bevacizumab beyond progression, NR not reported, PANIT panitumumab, SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results, UC unicenter

### ***Methodological quality***

Among the studies assessed for methodological quality, two studies [42,84] obtained the maximum score of nine stars using the Newcastle Ottawa scale, three scored eight stars, seven scored seven stars, eight studies scored six, and one study scored five stars. As a result, the studies were seen overall as of moderate quality (Table 1). There was though asymmetry in the funnel plot for OS suggesting publication bias (Appendix K and L).

### ***Clinical characteristics of the patients in the included studies***

To assess the comparative effectiveness and safety of the MoAbs (BEVA, CETUX, PANIT) combined with chemotherapy or compared to only chemotherapy schemes, 10,180 participants were assessed in the 21 studies. The size of the studies ranged between 26 and 2,526 patients.

With respect to the sociodemographic and clinical characteristics of the patients in the studies, the patients' mean ages ranged between 47 and 73 years and 40.5% were women. On average, according to data from five studies, 54% of the patients had exhibited wild-type KRAS and 45% unknown KRAS. In 14 of the studies, the primary location of the tumour was in the colon versus the rectum or other sites, and this was seen in 75% of patients. For lymph nodal metastases, only four studies presented data and these occurred in 32% of patients. According to data collected from six studies, the proportion of liver and lung metastases was 56% and 29%, respectively. Seven studies presented data for primary tumour removal, with 72.5% of the patients having undergone resection of their primary tumour. Regarding the rate of disease control, five studies showed a 74% control rate, whereas, for the progressive disease, this was 27% of patients according to the RECIST scale (Table 2).

**Table 2** Baseline clinical characteristics of patients

No	Author, year, study, intervention	N participants	Age (years)	Gender female (%)	ECOG $\leq 2$ (%)	KRAS wild type (%)	KRAS unknown (%)	Primary location (CR) (%)	Lymph node metastasis, (%)	Metastasis (H/P) (%)	Surgery primary tumor (%)	RECIST control rate: CR + PR + SD (%)	RECIST progressive disease %
1	Grothey et al. 2014 [84]	1105											
	BEVA	438	62	42.7	95.2	NI	NI	76.0/23.7	NI	NI	80.10	86.3	13.7
	No BBP	667	62	45.3	93	NI	NI	74.2/25.6	NI	NI	82.80	87.7	12.3
	p value		NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
2	Grothey et al. 2008 [85]	1173											
	BEVA	642	61.8	NI	87.1	NI	NI	79.6/20.1	NI	NI	NI	78.6	21.3
	No BBP	531	64.3	NI	86.8	NI	NI	78.2/21.8	NI	NI	NI	80.9	19.0
	p value		0.284	NI	0.002	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0.007	0.158
3	Hammerman et al. 2014 [71]	1739											
	BEVA+CT (cohort B)	1052	64.3	49.1	16.2	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	CT alone (cohort A)	687	63	47.7	15.9	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	p value		0.020	0.568	0.299	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
4	Hurwitz et al. 2014 [42]	482											
	BEVA	210	63	38.1	86.2	NI	NI	74.8/25.2	38.6	69.6/38.6	83.3	NI	NI
	No BBP	272	64	47.4	89.4	NI	NI	71.0/28.7	41.5	64.5/32.7	86.0	NI	NI
	p value		NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
5	Meyerhardt et al. 2012 [13, 88]	2526											
	CT(a,b) alone	1623	> 65	47.4	89.9	NI	NI	76.8/23.2	NI	NI	75.0	NI	NI
	BEVA +CT(a,b)	903	> 65	46.3	88.2	NI	NI	79.3/20.7	NI	NI	76.2	NI	NI
	p value		NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
6	Mosconi et al. 2013 [81]	220											
	BEVA	118	65	46	83	15	45	68.0/32	NI	NI	10	61	39
	No BBP	102	62	45	86	22	52	72.0/28	NI	NI	6	63	37
	p value		NS	NS	NS	0.04	0.04	NS	NI	NI	NS	NS	NI
7	Pietrantonio et al. 2015 [80]	93											
	BEVA +CT	46	56	28	NI	41	2	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	CETUX +CT	47	59	28	NI	79	0	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	p value		0.451	0.616	NI	<0.001	<0.001	NI	NI	NI	NI	NI	NI



Table 2 (continued)

No	Author, year, study, intervention	N participants	Age (years)	Gender female (%)	ECOG $\leq 2$ (%)	KRAS wild type (%)	KRAS unknown (%)	Primary location (C/R) (%)	Lymph node metastasis, (%)	Metastasis (H/P) (%)	Surgery primary tumor (%)	RECIST control rate: CR + PR + SD (%)	RECIST progressive disease %
16	Yang et al. 2014 [77]	158											
	BEVA+CT	95	>60	33.70	NI	61.1	0.9	75.8/24.2	NI	NI	NI	90.3	9.70
	CETUX+CT	63	>60	46	NI	100	0	77.8/22.2	NI	NI	NI	88.7	11.40
	<i>p</i> value		0.064	0.119	NI	<0.001	NI	0.773	NI	NI	NI	0.772	NI
17	Houtis et al. 2017 [78]	374											
	BEVA+CT	264	59.1	45.8	NI	100	0	NI	NI	76.1/33.7	NI	NI	NI
	CT alone	109	62.7	46	NI	100	0	NI	NI	65.1/38.5	NI	NI	NI
	<i>p</i> value							0.0297/0.3751					
18	Bai et al. 2016 [87]	289											
	BEVA+CT	188	50	67	180	NI	NI	62.4/37.6	30.5	31.9/10.6	64.7	NI	NI
	CETUX+CT	101	55	33	97	NI	NI	64.4/35.6	18.8	42.6/42.6	80.2	NI	NI
	<i>p</i> value		0.053	0.607	0.94			0.798	0.036	0.073/1.000	0.007		
19	Lu et al. 2016 [90]	89											
	BEVA+CT	52	59	25	NI	NI	NI	69/31	NI	32/NI	81	59.4	40.6
	CT alone	37	57	26	NI	NI	NI	74/26	NI	57/NI	84	38.6	61.4
	<i>p</i> value			0.892				0.619		0.671	0.72	0.059	NI
20	Yamaguchi et al. 2016 [12]	139											
	PANIT+CT	42	62	50	100	100	0	100/0	33	69/57	NI	NI	NI
	CETUX+CT	97	63	31	100	100	0	100/0	32	69/66	NI	NI	NI
	<i>p</i> value												
21	Basso et al. 2016 [86]	74											
	BEVA+CT (G2)	39	59	20	NI	17	2	84/16	NI	NI	NI	NI	NI
	CETUX+CT (G3)	35	64	10	NI	35	0	83/17	NI	NI	NI	NI	NI
	<i>p</i> value												
	Total-occurrence characteristics	10,180	53 (47-73)	40.5	82	54	45	75/25	32	56/29	72.5	74	27

BEVA bevacizumab, C colon, CETUX cetuximab, CR complete response, CT chemotherapy, CT(a,b) CT(a = FOLFOX, b = FOLFIRI), ECOG Eastern Cooperative Oncology Group performance status, FOLFIRI folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan, FOLFOX folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin, G2 group BEVA+CT, G3 group CETUX+CT, H hepatic, KRAS Kirsten rat sarcoma viral oncogene, NI no information, noBBP no bevacizumab beyond progression, NS not significant, P pulmonary, PANIT panitumumab, PR partial response, R recto, RECIST Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, SD stable disease

### ***Summary of the data***

BEVA was the most used MoAb in the largest number of studies that met the inclusion criteria. Comparative observational studies for PANIT and CETUX were scarce. Therefore we organised the comparison including a group called ‘with BEVA’ vs. other therapeutic schemes that did not contain BEVA (no BEVA). From this group, we obtained five intervention subgroups (Table 3), namely: (a) BEVA + chemotherapy vs. chemotherapy alone without specification of the combination; (b) BEVA + FOLFIRI vs. FOLFIRI; (c) BEVA + FOLFOX vs. FOLFOX; (d) BEVA + CT vs. CETUX + CT; and (e) BEVA vs. no BBP (without BEVA maintenance beyond the progression and maintenance of some chemotherapy scheme) with). Two arms were built. i.e. BEVA vs. no BEVA since it was not possible to compare CETUX vs. PANIT since there were concerns with key measurements used. In addition to finding only two studies [12] [75] with this comparison, the authors used the median as a measure of central tendency. This is different from the others arms where means were used for comparative purposes making it difficult to include this arm in the analysis.

### ***Primary outcomes***

OS and PFS had been assessed in all the intervention subgroups described, and PPS had been assessed in only one intervention subgroup (BEVA vs. no BBP) [42,73,81,84,85].

### ***Overall survival***

We included 16 studies on OS with 11,094 participants. There were significant differences between the groups BEVA vs. no BEVA [13,42,71,73,74,77,78,81 - 87]. (MD = 4.07; 95% CI = 1.69- 6.45;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 81\%$ ). However, when we look at the clusters of chemotherapy regimens separately, we note the following: there were no statistically significant differences between the subgroups of BEVA + CT vs CT alone [13,71, 78, 82] (MD= 2.83 ; CI 95% -1.76- 7.41;  $p = 0.23$ ;  $I^2 = 87\%$ ); BEVA + CT vs. CETUX + CT [74,77,86,87] (MD = - 0.52; 95%CI = -7.7-6.67;  $p = 0.89$ ;  $I^2 = 0\%$ ) and BEVA + FOLFOX vs. FOLFOX [13,83] (MD = 8.63; 95%CI = - 9.93 - 27.19  $p = 0,36$ ;  $I^2 = 96\%$ ).

The subgroup BEVA + FOLFIRI vs. FOLFIRI [13] had been assessed in only one study and the OS difference was not significant. The only significant differences were in the subgroups BEVA vs. no BBP [42,73,81,83,85] (MD = 4.89; 95% CI = 1.91-7.87;  $I^2 = 73\%$ ) favouring BEVA (Table 3; Figure 1).

**Table 3** Outcomes evaluated in the meta-analysis: BEVA vs schemes without BEVA (no BEVA)

Outcomes	Studies <i>n</i> (references)	Participants	Estimated effect [95% CI] ( <i>p</i> value)	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)	<i>p</i> value
<b>Overall survival (months)</b>	16 [13, 42, 71, 73, 74, 77, 78, 81–87]	11,094	4.07 [1.69 to 6.45] ( <i>p</i> < 0.001)	81	0.00001
BEVA + CT vs CT alone	4 [13, 71, 78, 82]	4842	2.83 [–1.76 to 7.41] ( <i>p</i> = 0.23)	87	0.00001
BEVA + FOLFIRI vs FOLFIRI	1 [13]	267	2.20 [–4.43 to 8.83] ( <i>p</i> = 0.52)	NA	NA
BEVA + FOLFOX vs FOLFOX	2 [13, 83]	1885	8.63 [–9.93 to 27.19] ( <i>p</i> = 0.36)	96	0.00001
BEVA + CT vs CETUX + CT	4 [74, 77, 86, 87]	547	–0.52 [–7.71 to 6.67] ( <i>p</i> = 0.89)	0	0.99
BEVA vs no BBP	5 [42, 73, 81, 84, 85]	3553	4.89 [1.91 to 7.87] ( <i>p</i> = 0.001)	73	0.005
<b>Progression-free survival (months)</b>	11 [42, 71, 74, 76, 78, 81–83, 87, 88]	3704	2.85 [0.74 to 4.96] ( <i>p</i> < 0.008)	90	0.00001
BEVA + CT vs CT alone	4 [71, 78, 82, 88]	2405	2.21 [–0.06 to 4.48] ( <i>p</i> = 0.06)	70	0.002
BEVA + FOLFIRI vs FOLFIRI	1 [76]	35	8.60 [7.52 to 9.68] ( <i>p</i> < 0.00001)	NA	NA
BEVA + FOLFOX vs FOLFOX	2 [76, 83]	247	3.72 [–1.53 to 8.96] ( <i>p</i> = 0.16)	95	0.0001
BEVA + CT vs CETUX + CT	2 [74, 87]	315	2.00 [0.33 to 3.67] ( <i>p</i> = 0.04)	0	0.67
BEVA vs no BBP	2 [42, 81]	702	1.65 [–3.74 to 7.03] ( <i>p</i> = 0.55)	92	0.0003
<b>Post-progression survival (months)</b>	3 [73, 84, 85]	2851	5.90 [2.59 to 9.21] ( <i>p</i> = 0.0005)	82	0.004
BEVA vs no BBP	3 [73, 84, 85]	2851	5.90 [2.59 to 9.21] ( <i>p</i> = 0.0005)	82	0.004
<b>Disease control rate (RECIST)</b>	5 [74, 77, 80, 83, 88]	571	1.05 [0.98 to 1.12] ( <i>p</i> = 0.45)	10	0.18
<b>Metastectomy rate (%)</b>	2 [71, 77]	1897	2.01 [1.44 to 2.81] ( <i>p</i> < 0.0001)	0	0.87

*I*<sup>2</sup> > 50% and a *p* value of the Chi-square test < 0.10 indicate significant heterogeneity between the studies

BEVA bevacizumab, CETUX cetuximab, CI confidence interval, CT chemotherapy, FOLFIRI folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan, FOLFOX folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin, *I*<sup>2</sup> heterogeneity, NA not applicable, no BBP no bevacizumab beyond progression, RECIST Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

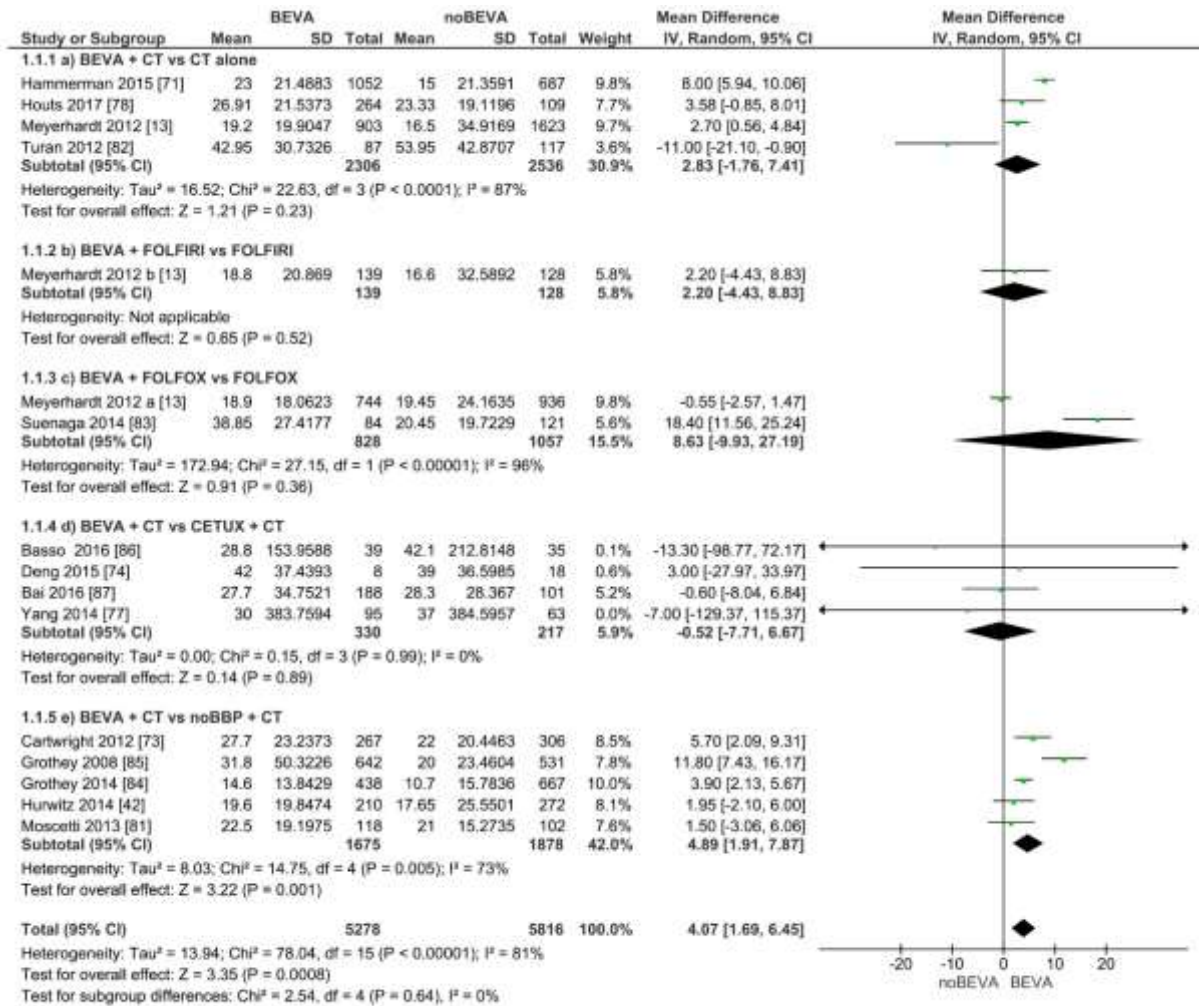


Fig. 1 Overall survival forest plot

We performed heterogeneity tests taking into consideration the grouping of the chemotherapy regimens (or FOLFIRI or FOLFOX). We noticed that there was a difference when we removed the studies that used FOLFOX in association with BEVA. The heterogeneity was reduced from  $I^2 = 81\%$  to  $I^2 = 68\%$ . The withdrawal of the two studies (Suenaga et al. [83] and Meyerhardt et al. [13]) using FOLFOX as the associated chemotherapy in the comparison arms with BEVA reduced the heterogeneity; however, this did not significantly change the outcome of this meta-analysis.

When we undertook sensitivity analysis with the exclusion of the study by Grothey et al. [85], in the BEVA vs noBBP grouping, we noticed that the reduction in the heterogeneity of this grouping was reduced from  $I^2 = 73\%$  to  $I^2 = 0\%$ . The general heterogeneity was reduced from  $I^2 = 68\%$  to  $I^2 = 59\%$  and there was no change in the clinical outcome direction with a statistically significant difference between the interventions ( $p < 0.00001$ )

### Progression-free survival

We included eleven studies on PFS with 3,704 participants. There were significant differences between the groups BEVA vs. no BEVA (MD =2.85; 95% CI = 0.74-4.96;  $p = 0.008$ ;  $I^2 = 94\%$ ). We performed the sensitivity analyses in the intervention subgroups due to the high statistical heterogeneity ( $I^2 = 94\%$ ;  $p < 0.00001$ ) (Table 3; Figure 2).

In this analysis, the individual exclusion of studies of any intervention group neither reduced the high heterogeneity nor changed the outcome. However, the combined exclusion of studies, namely: Huwartz et al. [42] with BEVA vs. no BEVA; Varol et al. [76] with BEVA + FOLFOX vs. FOLFOX; Varol et al. [76] with BEVA + FOLFIRI vs. FOLFIRI; and Turan et al. [82] on BEVA vs. CT, showed MD = 3.30, 95% CI = 2.17-4.42.  $p < 0.00001$ , and  $I^2 = 0\%$ .

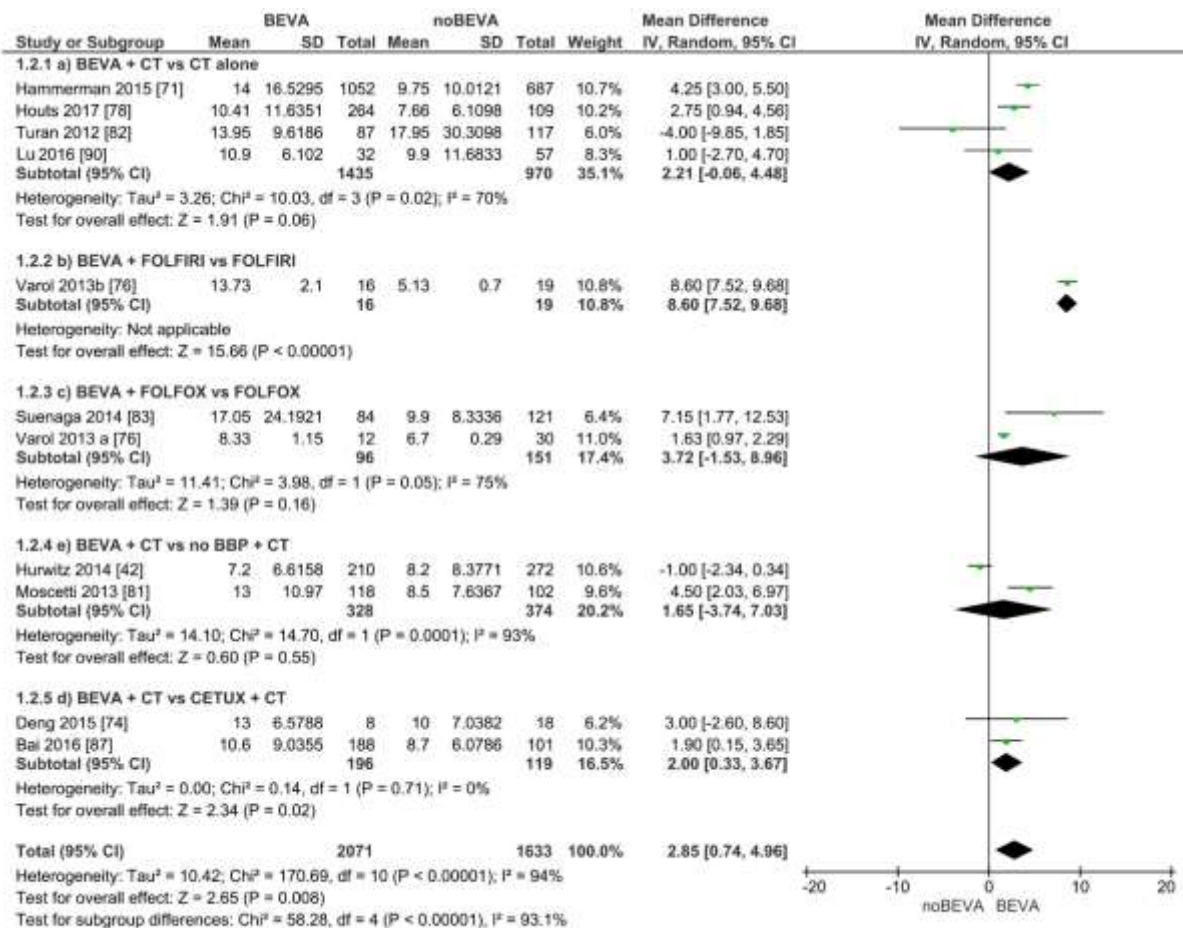


Fig. 2 Progression-free survival forest plot

### Post-progression survival (PPS)

For PPS, we included three studies with 2,851 participants. These three studies only assessed the effect of BEVA vs. no BBP intervention subgroup [73,84,85]. It was noted that the results of the meta-analysis demonstrated a significant benefit in PPS for patients treated with BEVA (MD = 5.9; 95% CI = 2.59-9.21;  $p = 0.0005$ ), and high statistical heterogeneity ( $I^2 = 82\%$ ;  $p = 0.004$ ). In the sensitivity analysis, the exclusion of the study conducted by Grothey et al. [84] indicated reduced heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ; MD = 4.12; 95% CI = 2.57-5.68;  $p < 0.00001$ ) without changing the direction of the outcome (Table 3; Figure 3).

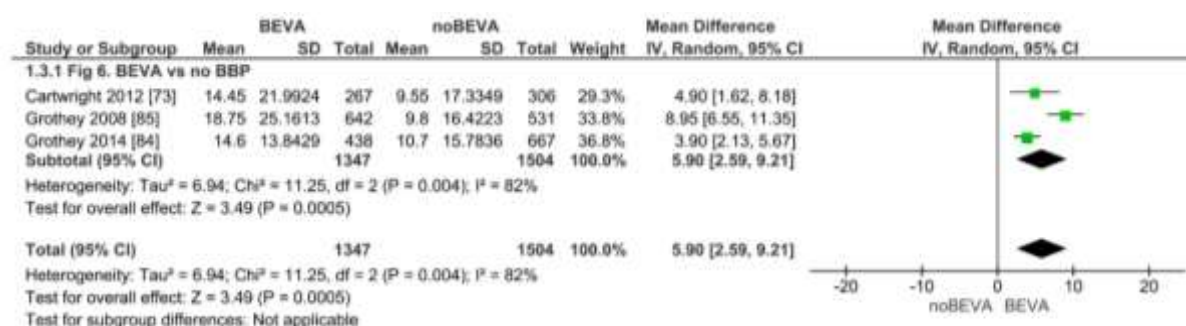


Fig. 3 Post-progression survival forest plot

### Secondary outcomes

For secondary outcomes, we analyzed 571 participants from five studies on the response rate or disease control rate measured by the RECIST scale [74,77,80,82] and 1,897 participants from two studies regarding the metastasectomy rate [71,77].

In the meta-analysis, we assessed eight studies that had described severe adverse events [72,77,83 - 85,88,89] for safety including hypertension; arterial thromboembolism; venous thromboembolism; gastrointestinal perforation; bleeding; diarrhoea; neutropenia; and other severe adverse events (Table 4).

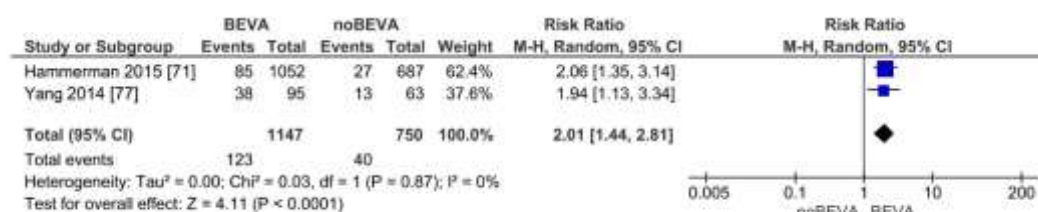
**Table 4** Severe adverse events (grade  $\geq 3$ )

Outcomes	Studies <i>n</i> (references)	Participants	Estimated effect/[95% CI]/( <i>p</i> value)	<i>I</i> <sup>2</sup> ( <i>p</i> value)
Hypertension	3 [76, 84, 85]	2436	1.36 [1.09–1.71] ( <i>p</i> = 0.007)	2% ( <i>p</i> = 0.36)
Arterial thromboembolism	4 [72, 81, 84, 85]	2948	0.89 [0.63–1.26] ( <i>p</i> = 0.51)	0% ( <i>p</i> = 0.81)
Venous thromboembolism	4 [13, 77, 81, 84]	4009	0.97 [0.82–1.13] ( <i>p</i> = 0.66)	0% ( <i>p</i> = 0.79)
GI Perforation	5 [13, 77, 81, 84, 85]	5182	1.89 [0.99–3.59] ( <i>p</i> = 0.05)	17% ( <i>p</i> = 0.31)
Bleeding	4 [77, 84, 85, 90]	2525	1.71 [0.80–3.65] ( <i>p</i> = 0.17)	26% ( <i>p</i> = 0.26)
Diarrhea	2 [77, 83]	371	0.63 [0.17–2.31] ( <i>p</i> = 0.49)	0% ( <i>p</i> = 0.49)
Neutropenia	2 [77, 83]	371	1.19 [0.90–1.58] ( <i>p</i> = 0.22)	0% ( <i>p</i> = 0.40)
Others events	4 [74, 83, 84, 90]	1565	1.27 [0.66–2.45] ( <i>p</i> = 0.48)	8% ( <i>p</i> = 0.35)

CI confidence interval, GI gastrointestinal, *I*<sup>2</sup> heterogeneity

The meta-analyses that assessed the disease control rate [74,77,80,83,90] did not show any statistically significant differences between BEVA and no BEVA interventions. The comparison revealed low heterogeneity ( $I^2 = 10\%$ ;  $p = 0.18$ )

With respect to the metastasectomy rate [71,77], there were statistically significant differences for BEVA ( $p < 0.0001$ ) in comparison to no BEVA intervention. The meta-analysis showed no heterogeneity (Figure 4).

**Fig. 4** Metastasectomy rate forest plot

Regarding adverse events, there were no statistically significant differences between the interventions for arterial and venous thromboembolism, bleeding, diarrhoea, neutropenia, and other severe adverse events (Table 4)

With respect to gastrointestinal perforation (Figure 5), we assessed five studies with 5,182 participants. There was borderline statistical difference with a relative risk of 1.89, 95% CI = 0.99–3.59,  $p = 0.05$ , and  $I^2 = 17\%$ . We performed a sensitivity analysis excluding the study conducted by Grothey et al. [84]. We obtained a relative risk of 2.48 (95% CI = 1.36–4.53),  $p = 0.003$ , and  $I^2 = 0\%$ , favouring the risk of an event occurring with BEVA.

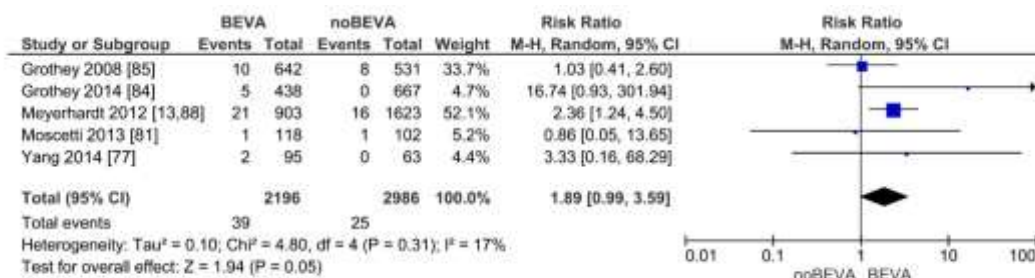


Fig. 5 GI perforation forest plot. GI gastrointestinal

There were statistically significant differences for hypertension demonstrating the risk for this event with BEVA in comparison to no BEVA ( $p = 0.007$ ). The meta-analysis indicated low heterogeneity (Figure 6). Table 4 shows in detail the outcomes of severe adverse reactions comparing BEVA with other no BEVA schemes.

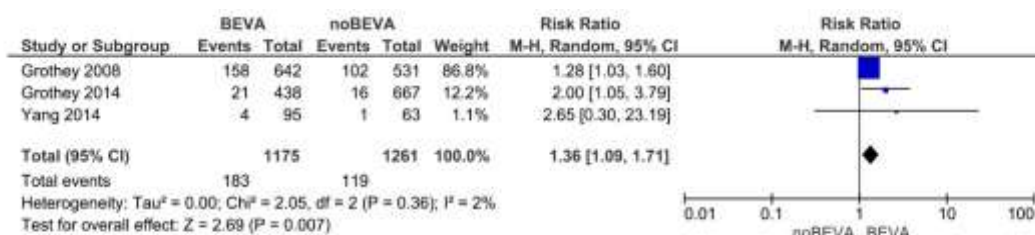


Fig. 6 Hypertension side effects forest plot

### Conflict of Interest

For the COI-Conflicts of Interest, we included nine studies with 8,049 participants. These nine studies evaluated the overall quality effect of the studies of the BEVA vs. not BEVA [42,13,71,73,74,81,83,84,85]. It was noted that the results of the meta-analysis demonstrated a significant difference in the conflict of interest (COI) subgroup for patients treated with BEVA (MD = 4.85, 95% CI = 2.30-7.40,  $p = 0.0002$ ), and high statistical heterogeneity ( $I^2 = 74\%$ ,  $p = 0.004$ ) (Appendix M). The overall effect of the combined subgroups (COI and no COI) was also highly significant for patients treated with BEVA ( $p < 0.00001$ ). Consequently, some of the studies may have been influenced by publication bias, as shown by funnel plots.

### Quality of the studies (Newcastle-Ottawa Scale)

We included nineteen studies with 9,856 participants for BEVA vs. no BEVA [42,13,71,72,73,74,76,77,78,80,81,82,83,84,85,86,87,90]. There was a significant difference in

the subgroup with quality  $\geq$  to 7 stars for patients treated with BEVA (MD = 4.52, 95% CI = 3.26-7.10,  $p < 0.00001$ ) and a high statistical heterogeneity ( $I^2 = 90\%$  ;  $p = 0.0001$ ) (Appendix N).

### 6.1.5 Discussion

Among the assessed MoAbs, BEVA had been assessed in the largest number of studies. The studies on effectiveness comparing BEVA and no BEVA groups demonstrated statistically significant and clinically relevant benefits in patients treated with BEVA principally around OS, PFS, PPS and metastasectomy rates but not in the disease control rate.

With respect to OS, patients given BEVA in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy regimens showed similar results among themselves; however, better results (outcomes) were found when this comparison was made with patients who received BEVA vs CETUX. . Analysis of the subgroup of patients given maintenance of treatment with BEVA vs noBBP(no bevacizumab beyond disease progression) showed patients had better results with BEVA + CT compared to those when BEVA was suspended BEVA and patients were maintained on CT alone (FOLFIRI or FOLFOX) when their disease progressed.

However, the effect on OS, PFS and PPS indicated significant heterogeneity, which is probably attributable to differences in the effects of BEVA therapy in combination with different chemotherapy regimens. One explanation for these findings is that studies tend to be more homogeneous when the same combinations of fluoropyrimidine-based chemotherapy regimens are used with each comparator arm. In the sensitivity analysis, studies that clearly used BEVA + FOLFOX vs FOLFOX (oxaliplatin-based) alone showed high heterogeneity. When these studies were excluded from the analysis, we observed a reduction in heterogeneity to acceptable levels without altering the clinical effects for the group.

However in the PPS sub-group, this difference in timing of progression was statistically significant and when the study of Grothey et al. [85] was excluded, a reduction of heterogeneity to  $I^2=0\%$  was observed.

The methodological quality of the various studies was moderate, with most studies funded by the pharmaceutical industry. This is important since previous meta-analyses conducted by our group and others have shown that studies funded by pharmaceutical companies tend to be more positive towards their medicines than those conducted by independent groups [57-59].

In addition, high heterogeneity can also be attributed to the different treatment lines and different chemotherapy regimens associated with anti-angiogenic therapy, anti-epidermal growth factor differences related to the KRAS status (wild type of mutation status), differences in prognostic factors such as performance status, location of the primary tumour, and the location of the metastases. Declared differences in conflicts of interest and the quality of the studies can also be considered potential sources of heterogeneity. However, in all these cases, a significant statistical heterogeneity of  $I^2 > 75\%$  can be expected.

The use of MoAbs as a therapeutic option for mCRC created expectations for greater OS, decreased toxicity and grade  $\geq 3$  adverse events complications compared with previous cytotoxic CT used in mCRC patients. Notably, it was observed that BEVA had been a milestone in clinical oncology [91]. However, in reality there was only a modest impact on OS versus current chemotherapy regimens.

The results of this meta-analysis point to a statistically significant advantage in favor BEVA. This advantage may be considered clinically modest in relation to a longer life for patients with metastatic disease; however, this should be considered a considerable advance in terms of the choices and options available for combinations of fluoropyrimidine-based therapeutic regimens. The most important factor to note though is statistically significant increase in severe adverse events associated with BEVA, especially severe hypertension and gastrointestinal perforation, which need to be factored into any decision.

Within Brazil, any modest improvement in effectiveness, coupled with a significant increase in severe adverse events with BEVA, need to be balanced against the increasing number of successful litigations as well as the significant increase in costs and associated expenses with the MoAbs (Appendix I). This reduces available resources for other priority disease areas; however, increases the availability of these MoAb for diseases such as mCRC and cervical cancer, among others, which are not currently incorporated into the Brazilian health system. This raises the need for assessing their comparative effectiveness [51,92] and as a therapeutic alternative capable of being incorporated into the Brazilian health system [93].

Our findings should also provide guidance to the judiciary when assessing potential funding decisions for these 3 MoAbs in patients with mCRC, similar to the situation with insulin glargine [54].

We did not find any previous systematic reviews assessing the effectiveness and safety of the different MoAbs relevant to the current situation. Some randomised studies had compared different treatment schemes combined or not with the MoAbs and showed conflicting results.

Some studies indicated benefits, whereas others showed an increase in the toxicity profile of treatment without impacting on patients' survival [94 -99].

The result of this analysis demonstrated that the patients prescribed BEVA spend more time without disease progression, had a higher rate of resection compared to the non-BEVA or other anti-EGFR containing regimens, and there were significant gains in overall survival when re-analyzed to reduce the heterogeneity of the included studies. With respect to safety, most studies in the meta-analyses indicated no significant reduction in severe adverse events using BEVA.

In a meta-analysis of Lv et al. [44], the efficacy and safety of adding BEVA to a therapy based on CETUX or PANIT for treating patients with mCRC were estimated. The authors suggested that the combination of anti-VEGF antibody (BEVA) and anti-EGFR antibody (CETUX and PANIT) had not improved PFS, OS, or the disease control rate when compared with the antibody alone. In addition, the incidence of grade  $\geq 3$  adverse events was not significantly greater in BEVA groups when compared to CETUX/PANIT groups. There are a number of similarities with our study findings.

On the other hand, the meta-analysis conducted by Wagner et al. [47], which compared BEVA vs. no BEVA groups as first-line chemotherapy, showed significant benefits in OS and PFS in patients treated with BEVA. We have previously pointed out that in the no BEVA group, in addition to the chemotherapy schemes, Wagner et al [47] had used vatalanib (another VEGF inhibitor), which was not included in our review.

We believe this situation justified the need for additional re-evaluation as more data becomes available. There was a high incidence of grade 3 and 4 adverse events for arterial hypertension, arterial thromboembolic events and gastrointestinal perforations in our review, which may compromise patient safety. Observational studies included in this analysis such as Meyerhardt et al. [88], Grothey et al. [84], and Yang et al [77], agreed with the results found in the RCTs indicating the high patient risk of using BEVA. In the meta-analysis conducted by Happani et al. [43], the incidence of gastrointestinal perforation was 0.9% for patients receiving BEVA with mortality at 21.7%.

Hurwitz et al. [100] comparing various chemotherapy schemes, combined or not with BEVA as first or second-line treatment, found that the addition of BEVA was associated with a significant gain in OS and PFS defined by the chemotherapy backbone (oxaliplatin-based, irinotecan-based) and the extent of disease (liver metastases only, extensive disease), which is accordance to the present study. The inclusion of more recent studies suggests an increase in OS especially when reducing the heterogeneity of included studies. In addition, the incidence

of grade  $\geq 3$  adverse events was higher in the group that received combinations with BEVA confirming earlier studies.

With respect to safety, we emphasise that most outcomes of meta-analyses indicated no significant reduction with severe adverse events using BEVA. This implies that the promise to use the MoAbs to reduce adverse events has not yet been fulfilled [43,47].

In the studies reviewed and compared in our systematic review, there were some differences compared with individual studies. Individual studies indicated improvements with an average survival duration close to three years, and high survival rates at five years, which means an increase of 20% compared to that seen in some trials with patients treated solely with chemotherapy [101]. However, for most patients, the improvement obtained with treatment would be palliative and not curative [102]. The main expectations are prolonging PPS and maintaining quality of life for as long as possible rather than improving overall survival.

It is important to recognize that mCRC is a chronic disease and that prolonging survival with chemotherapy regimens associated with biological agents is only typically seen for the PPS period although there were modest improvements in OS with BEVA. However, it is necessary to evaluate the cost of new interventions according to the configuration of each health systems and their associated costs for reimbursement and funding decisions. Marginal gains for high-cost medicines are not seen as acceptable if this restricts funding for other more effective interventions in this and other patient populations within health systems with universal access. This may well mean denying effective treatment options in other high priority disease areas, which is increasingly difficult to justify within finite budgets [28,61, 103]. However, it is important to note that advances made in first-line treatment will also be applied to the second-line treatment [4].

In addition, assessments of adverse events have typically only been carried out for severe cases. In our review, we did not assess the effect that adverse events have on patients' quality of life i.e. BEVA-induced dysphonia (necrosis of the vocal cords) and hearing loss due to BEVA, given that they were not life threatening.

Another important finding was the conflict of interest seen in some of the studies, which Thompson and others [104,105] consider to be a set of study conditions in which professional judgment could be unduly influenced by interests such as financial gain. Scientific publications that present a conflict of interest with pharmaceutical companies can be a concern as they can be persuasive and avoid disclosing negative results, more frequently have favourable results towards the sponsor's medicine, or even influence the delay in disclosing these results as a strategy to protect potential markets [106-110]. Some of the findings in the studies selected in

this systematic review and meta-analysis may have been influenced by publication bias, as shown by funnel plots (Figures 3E.1 and Fig 4E.2) and Figure 5E, with the subgroups combined (COI and no COI) favouring patients treated with BEVA ( $p < 0.00001$ ).

We also performed a meta-analysis to evaluate the quality of non-randomized studies, based on the quality assessment guideline made by the MOOSE tool, using the Newcastle-Ottawa Scale. Low-quality studies may lead to a distortion of the summary of effect estimation (Figure 6E). Our findings show that there is a statistically significant difference between studies that were rated 6 stars or less and those rated 7 stars or higher. Consequently, the high heterogeneity among the studies in this meta-analysis may be influenced proportionally by the quality of the studies.

We recognize this systematic review has some limitations. We only included observational studies, and the bias of this study design is their lack of randomization as well as uncontrolled confounding factors. Some studies did not provide complete and/or accurate information to be included in the quantitative analysis; consequently, hindering the understanding of the heterogeneity found in some comparison groups. In addition, only five studies assessed the effect of discontinuing BEVA beyond disease progression and most of the studies did not use the same combinations or treatment schemes, although 16 of the 21 studies had used a chemotherapy scheme combined with fluorouracil.

Therapeutic care (in terms of the types of interventions, therapeutic schemes, and the level of expertise) was also rarely described in detail in these studies.

However, despite these limitations, we believe that our findings are robust in view of our methodological approach.

This was confirmed by the sensitivity analysis where the inclusion and exclusion of studies in each comparison did not change the direction of most outcomes; however, significant changes were observed in heterogeneity.

### **6.1.6 Conclusions**

The results of this meta-analysis point to a statistically significant advantage in favor of BEVA for the outcomes of OS, PFS, PPS, and the metastasectomy rate. This advantage may be considered clinically modest in relation to the patient's lifetime in the metastatic stage. This increases the choices for combining BEVA with fluoropyrimidine-based regimens, but we must not overlook the quality of life of these patients, since one of the most important factors to be

observed with BEVA is the statistically significant increase in adverse events associated with its use, especially severe hypertension and gastrointestinal perforation.

This review also emphasized that studies comparing directly effectiveness and safety of MoAbs in patients with mCRC are currently scarce, which needs to be addressed when payers are faced with funding choices. There is also a need for further observational studies to assess OS and adverse events comparing MoAbs associated with the different chemotherapy regimens given current concerns with their impact on OS in reality.

These findings combined with those from RCTs can be used to update clinical guidelines to systematically promote better and more appropriate healthcare within universal healthcare systems through establishing the magnitude of benefits, risks, and costs, relating to specific aspects of patient care. In addition, it is hoped this review will also be of interest to the judiciary when authorizing resources for high costs medicines with limited benefits as this means less funds are available for valuable medicines in other priority areas.

### ***Compliance with Ethical Standards***

***Funding:*** The research was supported by the Research Group on Pharmacoepidemiology (GPFE), Centro Colaborador do SUS (CCATES) and Research Group on Health Economics (GPES) of UFMG. This systematic review is an integral part of the research project "Economic evaluation of monoclonal antibody treatments in metastatic colorectal cancer", with financial support from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), the Minas Gerais State Agency for Research and Development (FAPEMIG) and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

***Conflicts of interest:*** Wânia Cristina da Silva, Vânia Eloisa de Araujo, Ellias Magalhães e Abreu Lima, Jessica Barreto Ribeiro dos Santos, Michael Ruberson Ribeiro da Silva, Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida, Francisco de Assis Acurcio, Brian Godman, Amanj Kurdi, Mariângela Leal Cherchiglia, and Eli Iola Gurgel Andrade declare that they have no conflicts of interest that have been influenced by the results of the investigation.

***Data availability:*** All the papers incorporated into this systematic review and meta analysis have been fully referenced.

### 5.1.7 References

1. Ellen 't Hoen L. Access to Cancer Treatment: A Study of Medicine Pricing Issues with Recommendations for Improving Access to Cancer Medication [Internet]. World Health Organization. 2014 [cited 2018 Jan]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js21758en/>
2. WHO | Cancer. 2018 Jan 30 [cited 2018 Jan 31]; Available from: <http://www.who.int/cancer/en/>
3. IARC. GLOBOCAN - Estimated colorectal cancer mortality worldwide in 2012 [Internet]. GLOBOCAN. 2012. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx?cancer=colorectal](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=colorectal)
4. Noonan AM, Bekaii-Saab T. Second-line outcomes in metastatic colorectal cancer – raising the bar for the high jump rather than the doing the limbo. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2014;15(1):133–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/14737167.2015.972376>
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu260>
6. Cordeiro F. Diretrizes para diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico e multidisciplinar do câncer colorretal. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2004;50(1):10–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302004000100017>
7. University of Luxembourg. “New biomarkers for colorectal cancer.” *ScienceDaily*. [www.sciencedaily.com/releases/2018/01/180111101419.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2018/01/180111101419.htm). Accessed 6 Apr 2018
8. Wardle J, Robb K, Vernon S, Waller J (2015) Screening for prevention and early diagnosis of cancer. *Am Psychol* 70:119–133
9. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Oct 20;26(30):4906–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.17.3781>
10. Rougier P, Mitry E. Cancers colorectaux avant et après les biothérapies : une révolution dans la prise en charge des patients ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* [Internet]. 2009;33(8-9):672–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gcb.2009.07.019>
11. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000;18(16):2938–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2000.18.16.2938>
12. Yamaguchi T, Iwasa S, Nagashima K, Ikezawa N, Hamaguchi T, Shoji H, et al. Comparison of Panitumumab Plus Irinotecan and Cetuximab Plus Irinotecan for KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res* [Internet]. 2016 Jul;36(7):3531–6.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354619>

13. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, Carpenter W, Schrag D. Effectiveness of Bevacizumab With First-Line Combination Chemotherapy for Medicare Patients With Stage IV Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30(6):608–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2011.38.9650>

14. Tournigand C, Bengrine-Lefevre L. Quelles nouvelles stratégies dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec les biothérapies ? *Rev Med Interne* [Internet]. 2009;30(5):411–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2008.12.015>

15. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Guidelines for Patients®: Colon Cancer, Version 1. 2016. Available from: [https://books.google.com/books/about/NCCN\\_Guidelines\\_for\\_Patients.html?hl=&id=BLPuvQAACAAJ](https://books.google.com/books/about/NCCN_Guidelines_for_Patients.html?hl=&id=BLPuvQAACAAJ)

16. Kelly RJ, Smith TJ. Delivering maximum clinical benefit at an affordable price: engaging stakeholders in cancer care. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):e112–8

17. Prasad V, Wang R, Afifi SH, Mailankody S. The Rising Price of Cancer Drugs—A New Old Problem? *JAMA Oncology*. 2017;3(2):277.

18. Editorial. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013;121(22):4439–42.

19. Fojo T, Lo AW. Price, value, and the cost of cancer drugs. *Lancet Oncol* 2016; 17:3–5

20. Goldstein DA, Clark J, Tu Y, Zhang J, Fang F, Goldstein R, et al. A global comparison of the cost of patented cancer drugs in relation to global differences in wealth. *Oncotarget*. 2017;8(42). Available from: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.17742>

21. Howard DH, Bach PB, Berndt ER, Conti RM. Pricing in the Market for Anticancer Drugs. *J Econ Perspect*. 2015;29(1):139–62.

22. Ghinea H, Kerridge I, Lipworth W . If we don't talk about value, cancer drugs will become terminal for health systems. *The Conversation*. 2015. Available from: [https://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/13653/2/TheConv\\_if-we-dont-talk-about-value-2015.pdf](https://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/13653/2/TheConv_if-we-dont-talk-about-value-2015.pdf)

23. Chalkidou K, Marquez P, Dhillon PK, Teerawattananon Y, Anothaisintawee T, Gadelha CA, et al. Evidence-informed frameworks for cost-effective cancer care and prevention in low, middle, and high-income countries. *The Lancet Oncology*. 2014;15(3):e119-31

24. Konda B, Shum H, Rajdev L. Anti-angiogenic agents in metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2015 Jul 15;7(7):71–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v7.i7.71>

25. Noonan AM, Bekaii-Saab T. Second-line outcomes in metastatic colorectal cancer – raising the bar for the high jump rather than the doing the limbo. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2014;15(1):133–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/14737167.2015.972376>

26. Fojo T, Grady C (2009) How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst* 101:1044–1048
27. Godman B, Wild C, Haycox A. Patent expiry and costs for anticancer medicines for clinical use. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* [Internet]. 2017;6(3):105–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.5639/gabij.2017.0603.021>
28. Haycox A. Why Cancer? *PharmacoEconomics*. 2016;34(7):625-7
29. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Aug 1;25(22):3230–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5437>
30. Raskov H, Pommergaard H-C, Burcharth J, Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis--update and perspectives. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Dec 28;20(48):18151–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18151>
31. Hsu H-C, Thiam TK, Lu Y-J, Yeh CY, Tsai W-S, You JF, et al. Mutations of KRAS/NRAS/BRAF predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Apr 19;7(16):22257–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.8076>
32. Shirowa T, Motoo Y, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2010 Dec 1;14(6):375–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.2165/11587610-000000000-00000>
33. Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Göke B, Kirchner T, Santas CC, Goldberg RM. Cost-effectiveness of KRAS testing in metastatic colorectal cancer patients in the United States and Germany. *Int J Cancer* [Internet]. 2012 Jul 15;131(2):438–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26400>
34. Godman B, Finlayson AE, Cheema PK, Zebedin-Brandl E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Jones J, et al. Personalizing health care: feasibility and future implications. *BMC Med* [Internet]. 2013 Aug 13;11:179. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-179>
35. SMC-SCOTTISH MEDICINES. [cited 2018 Mar 6]. Available from: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/Bevacizumab\\_\\_Avastin\\_\\_174\\_\\_for\\_firstline\\_treatment\\_of\\_patients\\_with\\_metastatic\\_cancer\\_of\\_the\\_colon\\_or\\_rectum/Bevacizumab\\_100mg\\_4ml\\_and\\_400mg\\_16ml\\_solution\\_for\\_intravenous\\_infusion\\_\\_Avastin](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Bevacizumab__Avastin__174__for_firstline_treatment_of_patients_with_metastatic_cancer_of_the_colon_or_rectum/Bevacizumab_100mg_4ml_and_400mg_16ml_solution_for_intravenous_infusion__Avastin)
36. Scotland N. Bevacizumab (Avastin®) for first-line treatment of patients with metastatic cancer of the colon or rectum [Internet]. Scottish Medicines Consortium (SMC). JUN2006 [cited FEV 2018]. Available from: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/Bevacizumab\\_\\_Avastin\\_\\_174\\_\\_for\\_first-line\\_treatment\\_of\\_patients\\_with\\_metastatic\\_cancer\\_of\\_the\\_colon\\_or\\_rectum](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Bevacizumab__Avastin__174__for_first-line_treatment_of_patients_with_metastatic_cancer_of_the_colon_or_rectum)
37. NICE-Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Mar 6]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta118>
38. Australian Government Department of Health . [cited 2018 Mar 6]. Available from:

<http://search.health.gov.au/s/search.html?query=Bevacizumab&collection=health&profile>

39. Australian Government Department of Health. Bevacizumab, solution for IV use. PBS-THE PHARMACEUTICAL BENEFITS SCHEME [Internet]. Australia's Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). 2013 [cited Feb 2018]. Available from:

<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/bevacizumab>

40. Bevacizumab for advanced colorectal cancer | CADTH.ca [Internet]. [cited 2018 Mar 6]. Available from: <https://www.cadth.ca/bevacizumab-advanced-colorectal-cancer-0>

41. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy: Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Mar 6]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta242>

42. Hurwitz HI, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, Cohn AL, Kozloff M, Roach N, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin(®) Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study. *Clin Oncol* [Internet]. 2014 Jun;26(6):323–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2014.03.001>

43. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Jun;10(6):559–68. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70112-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70112-3)

44. Lv Y, Yang Z, Zhao L, Zhao S, Han J, Zheng L. The efficacy and safety of adding bevacizumab to cetuximab- or panitumumab-based therapy in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a meta-analysis from randomized control trials. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015 Jan 15;8(1):334–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785004>

45. Rosa B, de Jesus JP, de Mello EL, Cesar D, Correia MM. Effectiveness and safety of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer treatment: systematic review and meta-analysis. *Ecancermedicallscience* [Internet]. 2015 Oct 15;9:582. Available from: <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2015.582>

46. 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. *Oncologist* [Internet]. 2009 Jan;14(1):22–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0213>

47. Wagner ADA, Arnold D, Grothey AAG, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd005392.pub3>

48. CONITEC. CETUXIMABE PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC [Internet]. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2017 [cited 2018

Jan]. Available from:

<[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_Cetuximabe\\_cancer\\_colorretal\\_metastatico\\_](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Cetuximabe_cancer_colorretal_metastatico_)

49. CMED- Listas de preços de medicamentos - Anvisa [Internet]. [cited 2018 Mar 6]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

50. Giordano SH. Comparative effectiveness research in cancer with observational data. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2015;e330–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.14694/EdBook\\_AM.2015.35.e330](http://dx.doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e330)

51. Dreyer NA, Tunis SR, Berger M, Ollendorf D, Mattox P, Gliklich R. Why Observational Studies Should Be Among The Tools Used In Comparative Effectiveness Research. *Health Aff* [Internet]. 2010;29(10):1818–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2010.0666>

52. Ma CKK, Danta M, Day R, Ma DDF. Dealing with the spiralling price of medicines: issues and solutions. *Intern Med J* [Internet]. 2018;48(1):16–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.13652>

53. Barron A, Wilsdon T. Challenging Perceptions About Oncology Product Pricing in Breast and Colorectal Cancer. *Pharmaceut Med* [Internet]. 2016 Nov 10;30(6):321–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40290-016-0167-1>

54. Caires de Souza AL, de Souza ALC, de Assis Acurcio F, Júnior AAG, do Nascimento RCRM, Godman B, et al. Insulin Glargine in a Brazilian State: Should the Government Disinvest? An Assessment Based on a Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 2014;12(1):19–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40258-013-0073-6>

55. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* [Internet]. 2000 Apr 19;283(15):2008–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789670>

56. Hartling L, Hamm M, Milne A, Vandermeer B, Santaguida PL, Ansari M, et al. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536612>

57. Marra LP, Araújo VE, Silva TBC, Diniz LM, Guerra Junior AA, Acurcio FA, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther* [Internet]. 2016;7(2):241–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0166-y>

58. Almeida PHRF, Silva TBC, de Assis Acurcio F, Guerra Júnior AA, Araújo VE, Diniz LM, et al. Quality of Life of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using Insulin Analog Glargine Compared with NPH Insulin: A Systematic Review and Policy Implications. *Patient* [Internet]. 2018 Jan 10; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40271-017-0291-3>

59. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J*

Psychiatry 2006; 163:185–194

60. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. John Wiley & Sons; 2011. 672 p. Available from: <https://market.android.com/details?id=book-NKMg9sMM6GUC>
61. Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. Cancer drugs in the United States: Justum Pretium--the just price. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(28):3600-4
62. Wild C, Grössmann N, Bonanno PV, Bucsics A, Furst J, Garuoliene K, et al. Utilisation of the ESMO-MCBS in practice of HTA. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Nov;27(11):2134–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw297>
63. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* [Internet]. 2014 Jul 12;384(9938):164–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
64. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(12):1277–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.53.8009>
65. Ferguson JS, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatments for advanced cancer: an approach to prioritization. *Br J Cancer*. 2000;83(10):1268-73
66. Gyawali B, Hey S, Kesselheim AS. A comparison of response patterns for progression-free survival and overall survival following treatment for cancer with pd-1 inhibitors: A meta-analysis of correlation and differences in effect sizes. *JAMA Network Open*. 2018;1(2):e180416
67. Paris V, Belloni A. Value in Pharmaceutical Pricing. Available at URL: [http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/value-in-pharmaceutical-pricing\\_5k43jc9v6knx-en](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/value-in-pharmaceutical-pricing_5k43jc9v6knx-en). OECD Health Working Papers. doi:10.1787/5k43jc9v6knx-en
68. Henshall C SL, Eichler H-G, Lemgruber A, Longson C, O'Rourke B, Tunis S. Understanding the Role and Evidence Expectations of Health Technology Assessment and Coverage/Payer Bodies: What Are They Looking for, and How and Why Does This Differ From What Regulators Require? *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2013;48(3):341-6.
69. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2000 Feb 2;92(3):205–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437>
70. NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), NIH publication [Internet]. NIH-National Cancer Institute. 2010 [cited 2018 Jan]. Available from: <https://wiki.nci.nih.gov/display/VKC/Common+Terminology+Criteria+for+Adverse+Events+FAQ>

71. Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Battat E, Feldhamer I, Bitterman H, Brenner B. The “real-life” impact of adding bevacizumab to first-line therapy in metastatic colorectal cancer patients: A large Israeli retrospective cohort study. *Acta Oncol* [Internet]. 2014;54(2):164–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/0284186x.2014.958532>
72. Al-Shamsi HO, Anjum M, Al Farsi A, Shen H, Linkins L-A, Cook RJ, et al. Thrombotic events in patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI plus bevacizumab. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013;31(4\_suppl):540–540. Available from: [http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.31.4\\_suppl.540](http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.31.4_suppl.540)
73. Cartwright TH, Yim YM, Yu E, Chung H, Halm M, Forsyth M. Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2012 Dec;11(4):238–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2012.05.005>
74. Deng Y, Cai Y, Lin J, Jiang L, Hu H. Survival of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer is identical after sequential treatment with cetuximab and bevacizumab regardless of the sequence - A retrospective single-center study. *Gastroenterol Rep* [Internet]. 2015 Nov;3(4):339–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/gastro/gov051>
75. Dotan E, Devarajan K, James D’Silva A, Beck A, Kloth DD, Cohen SJ, et al. Patterns of Use and Tolerance of Anti–Epidermal Growth Factor Receptor Antibodies in Older Adults With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2014;13(3):192–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2014.05.003>
76. Varol U, Karaca B, Cakar B, Sezgin C, Karabulut B, Uslu R. Comparing Time to Disease Progression of Irinotecan and Oxaliplatin-based Chemotherapies in Colorectal Cancer Patients With Liver Only Metastasis. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2013;36(4):388–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/coc.0b013e318248da7c>
77. Yang Y-H, Lin J-K, Chen W-S, Lin T-C, Yang S-H, Jiang J-K, et al. Comparison of cetuximab to bevacizumab as the first-line bio-chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: superior progression-free survival is restricted to patients with measurable tumors and objective tumor response--a retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2014 Nov;140(11):1927–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-014-1741-0>
78. Houts AC, Ogale S, Zafar Y, Hubbard JM, Satram-Hoang S, Sommer N, et al. Progression-Free Survival in Patients Receiving Chemotherapy Alone (C) or Chemotherapy with Bevacizumab (CB) for First-Line Treatment of KRAS Mutant Metastatic Colorectal Cancer in Community Oncology Settings. *J Gastrointest Cancer* [Internet]. 2017 Oct 23; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12029-017-0017-8>
79. Chung W-S, Park M-S, Shin SJ, Baek S-E, Kim Y-E, Choi JY, et al. Response evaluation in patients with colorectal liver metastases: RECIST version 1.1 versus modified CT criteria. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2012 Oct;199(4):809–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.11.7910>
80. Pietrantonio F, Mazzaferro V, Miceli R, Cotsoglou C, Melotti F, Fanetti G, et al. Pathological response after neoadjuvant bevacizumab- or cetuximab-based chemotherapy in

resected colorectal cancer liver metastases. *Med Oncol* [Internet]. 2015 Jul;32(7):182. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-015-0638-3>

81. Moscetti L, Nelli F, Fabbri MA, Sperduti I, Alesini D, Cortesi E, et al. Maintenance single-agent bevacizumab or observation after first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter retrospective study. *Invest New Drugs* [Internet]. 2013 Aug;31(4):1035–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-013-9936-9>

82. Turan N, Benekli M, Dane F, Unal OU, Kara HV, Koca D, et al. Adjuvant systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Thoracic Cancer* [Internet]. 2014;5(5):398–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.12107>

83. Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, Shinozaki E, Ueno M, Yamaguchi T. Retrospective analysis on the efficacy of bevacizumab with FOLFOX as a first-line treatment in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Dec;10(4):322–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ajco.12094>

84. Grothey A, Flick ED, Cohn AL, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, Kozloff M, et al. Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2014 Jul;23(7):726–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3633>

85. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study (BRiTE). *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;26(33):5326–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.16.3212>

86. Basso M, Dadduzio V, Ardito F, Lombardi P, Strippoli A, Vellone M, et al. Conversion Chemotherapy for Technically Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Retrospective, STROBE-Compliant, Single-Center Study Comparing Chemotherapy Alone and Combination Chemotherapy With Cetuximab or Bevacizumab. *Medicine* [Internet]. 2016 May;95(20):e3722. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003722>

87. Bai L, Wang F, Li Z-Z, Ren C, Zhang D-S, Zhao Q, et al. Chemotherapy plus bevacizumab versus chemotherapy plus cetuximab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: Results of a registry-based cohort analysis. *Medicine* [Internet]. 2016 Dec;95(51):e4531. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004531>

88. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, Carpenter W, Schrag D. Effectiveness of Bevacizumab With First-Line Combination Chemotherapy for Medicare Patients With Stage IV Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30(6):608–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2011.38.9650>

89. Moscetti L, Nelli F, Fabbri MA, Sperduti I, Alesini D, Cortesi E, et al. Maintenance single-agent bevacizumab or observation after first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter retrospective study. *Invest New Drugs* [Internet]. 2013 Aug;31(4):1035–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-013-9936-9>

90. Lu Z-H, Peng J-H, Wang F-L, Yuan Y-F, Jiang W, Li Y-H, et al. Bevacizumab with preoperative chemotherapy versus preoperative chemotherapy alone for colorectal cancer

liver metastases: a retrospective cohort study. *Medicine* [Internet]. 2016 Aug;95(35):e4767. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004767>

91. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Jun 3;350(23):2335–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032691>

92. Chang SM. The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) effective health care (EHC) program methods guide for comparative effectiveness reviews: keeping up-to-date in a rapidly evolving field. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Nov;64(11):1166–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.08.004>

93. Silva HP, Petramale CA, Elias FTS. Avanços e desafios da política nacional de gestão de tecnologias em saúde. *Revista de Saúde Pública* [Internet]. 2012;46(suppl 1):83–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102012005000060>

94. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* [Internet]. 2010 Aug 27;78(5-6):376–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000320520>

95. 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* [Internet]. 2015 Jun;26(6):1201–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv130>

96. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. 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. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Jul 20;26(21):3523–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4138>

97. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007;25(12):1539–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.09.6305>

98. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer 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* [Internet]. 2008 Apr 20;26(12):2013–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9930>

99. Vincenzi B, Santini D, Russo A, Spoto C, Venditti O, Gasparro S, et al. Bevacizumab in association with de Gramont 5-fluorouracil/folinic acid in patients with oxaliplatin-, irinotecan-, and cetuximab-refractory colorectal cancer. *Cancer* [Internet]. 2009;115(20):4849–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24540>

100. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan Z-Z, Mitchell L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* [Internet]. 2013 Jul 23;18(9):1004–12.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0107>

101. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Sep;15(10):1065–75. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)

102. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL, et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Oct 25;367(17):1616–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1204410>

103. The Lancet. New £50 million cancer fund already intellectually bankrupt. *Lancet* [Internet]. 2010 Aug;376(9739):389. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610612020>

104. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med*. 1993;329:573–6.

105. Silva TBC, Almeida PHRF, Araújo VE, Acurcio F de A, Guerra Júnior AA, Godman B, et al. Effectiveness and safety of insulin glargine detemir analysis in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Jun 22;9(8):241–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2042018818781414>

106. Davis C, Abraham J. Is there a cure for corporate crime in the drug industry? *BMJ*. 2013;346:f755.

107. Civaner M. Sale strategies of pharmaceutical companies in a “pharmerging” country: the problems will not improve if the gaps remain. *Health Policy*. 2012;106:225–32.

108. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ*. 2014;349:g467

109. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L (2018) Industry sponsorship and research outcome: systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Med* 44:1603–1612

110. Hakoum MB, Anouti S, Al-Gibbawi M, Abou-Jaoude EA, Hasbani DJ, Lopes LC, Agarwal A, Guyatt G, Akl EA (2016) Reporting of financial and non-financial conflicts of interest by authors of systematic reviews: a methodological survey. *BMJ Open* 6:e011997

## 6.2 Impacto orçamentário dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer colorretal metastático judicializados em Minas Gerais

Wânia Cristina da Silva<sup>1</sup>, Mariângela Leal Cherchiglia<sup>1,2</sup>, Francisco de Assis Acurcio<sup>1,2</sup>, Brian Godman<sup>3,4,5</sup>, Marcos André Portela<sup>1</sup>, Jans Bastos Izidoro<sup>6</sup>, Agner Pereira Lana<sup>2</sup>, Eli Iola Gurgel Andrade<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil. E-mail: fracurcio@gmail.com, mcherchiglia@gmail.com, eliola51@gmail.com

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil. E-mail: fracurcio@gmail.com, mcherchiglia@gmail.com, iola@medicina.ufmg.br

<sup>3</sup>Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK. Email: Brian.Godman@strath.ac.uk

<sup>4</sup>Division of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden. Email: Brian.Godman@ki.se

<sup>5</sup>Health Economics Centre, University of Liverpool Management School, Liverpool, UK. Email: Brian.Godman@liverpool.ac.uk

<sup>6</sup>Divisão de Medicamentos Essenciais, Departamento de Assistência Farmacêutica, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. E-mail: jans.izidoro@saude.mg.gov.br

### 6.2.1 Resumo

**Introdução:** Os medicamentos biológicos aumentaram sensivelmente os custos dos tratamentos oncológicos nas últimas décadas, levando a preocupações quanto à sustentabilidade futura da política de medicamentos e, via de consequência, dos sistemas de saúde com acesso universal aos cuidados de saúde. No Brasil, três anticorpos monoclonais, bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe, indicados no tratamento do câncer colorretal metastático não estão incorporados ao Sistema Único de Saúde, e apenas são fornecidos por meio de litígio contra o Estado. **Objetivo:** Avaliar o impacto orçamentário dos anticorpos monoclonais bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe em comparação com esquemas de quimioterapia padrão incorporados ao tratamento do câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde

de Minas Gerais. **Método:** Realizou-se análise do impacto orçamentário por meio do método de planilhas determinísticas para avaliação da possibilidade de incorporação de terapia com anticorpos monoclonais mais demandados judicialmente, como tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde de Minas Gerais. Foram incluídos na análise os anticorpos monoclonais bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe e a quimioterapia tradicional à base de fluoropirimidinas, associadas a oxaliplatina e irinotecano. Os dados dos processos judiciais do período de janeiro de 2009 a dezembro de 2016 foram coletados diretamente nos registros do Núcleo de Atendimento à Judicialização de Saúde. Os dados epidemiológicos da população oncológica de Minas Gerais foram obtidos de estimativas do Instituto Nacional do Câncer e da literatura científica consultada. O custo dos tratamentos foi calculado com base em preços extraídos do Banco de Preços em Saúde e da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Resultados:** 351 processos judiciais tiveram seus pedidos deferidos para o tratamento do câncer colorretal metastático em primeira linha. Em três cenários alternativos analisados houve aumento nos custos, que variaram entre 331 e 364% em relação ao cenário referência. Os resultados foram favoráveis ao panitumumabe, com custo de R\$ 7.042.977,00 para prevenir 83 eventos (mortes) a cada mil pacientes tratados por ano. O custo total para o sistema de saúde com quimioterapia para o câncer colorretal metastático com os novos medicamentos poderá alcançar cerca de R\$ 400 milhões em cinco anos. **Conclusão:** Os resultados obtidos mostraram a magnitude do impacto da incorporação de qualquer um dos três anticorpos monoclonais para o câncer colorretal metastático. Análises de impacto orçamentário auxiliam o debate e o processo de tomada de decisão referente à incorporação dos medicamentos biológicos judicializados na atenção oncológica. Contudo, é necessária a realização de estudos de sobrevivência e de custo-efetividade comparativos de tratamentos, pois tais medicamentos não são usados em substituição ao tratamento de referência atualmente incorporado, e sim como associação ao esquema quimioterápico já disponibilizado.

**Palavras-chave:** Judicialização, Anticorpos Monoclonais, Câncer, Direito à Saúde, Assistência Farmacêutica.

### 6.2.2 Introdução

O câncer colorretal (CCR) tem sido uma carga de saúde para vários países. De acordo com os dados do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) da Organização Mundial da

Saúde (OMS) (BRAY *et al.*, 2018), o CCR é o terceiro câncer mais diagnosticado e a quarta principal causa de morte por câncer no mundo, totalizando 881.000 mortes em 2018.

No Brasil, para o ano de 2018, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou a ocorrência de 36.360 novos casos em cada cem mil habitantes, cerca de 17.380 casos entre homens e 18.980 casos entre mulheres. A incidência do CCR projetada para Minas Gerais no ano de 2018 foi de 1.510 novos casos para homens e 1.650 para mulheres, totalizando 3.160 novos casos, considerando todos os estágios do câncer (INCA, 2018). É importante destacar que entre 17% e 26% dos pacientes com CCR são diagnosticados em estágio IV, com presença de metástases distantes do tumor original (MOGHADAMYEGHANEH *et al.*, 2016; TORRES, 2016). O atraso no diagnóstico compromete a eficácia e aumenta os custos do tratamento.

O tratamento do câncer é uma das áreas com maior crescimento nos gastos em saúde devido ao custo de medicamentos recentemente introduzidos no mercado, os quais foram desenvolvidos por meio de tecnologias avançadas e, na maioria das vezes, extremamente onerosas.

No Brasil, os anticorpos monoclonais (MABs) bevacizumabe (BEVA), cetuximabe (CETUX) e panitumumabe (PANIT) utilizados para tratamento do CCR em estágio metastático não têm sua distribuição prevista pelos programas de Assistência Farmacêutica (AF) no âmbito da saúde pública, ou seja, não estão incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS) nos componentes da AF.

Nos últimos anos, observou-se que o litígio judicial bem-sucedido é a única maneira pela qual os pacientes recebem esses tratamentos no SUS (CAMPOS NETO *et al.*, 2012; MACHADO *et al.*, 2011). No período de 2009 a 2016 observou-se um aumento significativo no número de ações judiciais recebidas pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG) solicitando a aquisição dos três MABs para tratamento de várias enfermidades, sobretudo do CCR em estágio IV. Observou-se, ainda, que o aumento no número de solicitações judiciais foi de mais de 3.000% no período citado, representando mais de 1.000% em custos para o SUS (da SILVA *et al.*, 2018).

A efetividade e segurança dos MABs foram apontadas em ensaios clínicos clássicos da literatura, sendo considerados sem diferenciais no uso concomitante entre BEVA e CETUX ou BEVA e PANIT quando associados ao tratamento com quimioterapia (QT) tradicional, como a utilizada no SUS (CAO *et al.*, 2015; SALTZ *et al.*, 2007).

No sistema brasileiro, as Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) são atividades realizadas por Núcleos de Avaliação de Tecnologia em Saúde (NATS), coordenados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). As ATS fazem parte do

processo para incorporação de novas terapias, subsidiam a incorporação e investimento em novas tecnologias, bem como o desinvestimento em tecnologias obsoletas, levando em consideração as melhores evidências científicas em eficácia, efetividade e segurança da tecnologia avaliada em comparação às demais (CONITEC, 2016; WHO, 2011).

Nesse processo é realizada a Análise de Impacto Orçamentário (AIO) da incorporação. Por definição, o impacto orçamentário é considerado como a previsão operacional de gastos com a implementação de uma nova tecnologia em um sistema de saúde (MAUSKOPF *et al.*, 2007; MAUSKOPF; EARNSHAW; MULLINS, 2005).

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto orçamentário dos MABs BEVA, CETUX e PANIT frente aos esquemas de QT padrão incorporados ao tratamento do câncer colorretal metastático no SUS em Minas Gerais.

### **6.2.3 Métodos**

A análise foi realizada considerando os esquemas terapêuticos contendo medicamentos biológicos no período entre primeiro de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2016. A escolha dos medicamentos BEVA, CETUX e PANIT ocorreu devido ao elevado número de solicitações por via judicial ao SUS para tratamento do CCRm. Destaca-se que esses medicamentos ainda não foram incorporados ao tratamento de CCRm no país (da SILVA *et al.*, 2018; VIDAL *et al.*, 2017).

#### ***Desenho do estudo e fonte de dados***

Foi desenvolvida uma AIO gerada hipoteticamente pela incorporação dos MABs no tratamento do CCRm demandados por via judicial (BEVA, CETUX ou PANIT) adicionados aos esquemas de QT contendo fluoropirimidinas (5-FU) associados à irinotecano (IRI) ou oxaliplatina (OX), no âmbito do SUS de Minas Gerais em 2018.

As fontes de dados utilizadas envolveram informações de âmbito nacional (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, Departamento de Informática do SUS - DATASUS, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP, CONITEC e Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS), de âmbito estadual (Portal de Compras do Estado de Minas Gerais, Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica - SIGAF e Sistema Integrado da Administração Direta - SIAD), além de literatura científica obtida em pesquisa nos portais Scielo, Pubmed, Embase, Cochrane, Google Scholar e endereços eletrônicos ATS.

Foram utilizados os dados extraídos dos processos judiciais do Núcleo de Atendimento à Judicialização de Saúde (NAJS) de Minas Gerais, registrados entre janeiro de 2009 e dezembro de 2016. A coleta de dados foi realizada na SES-MG em junho de 2017 por pesquisadores do Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Foram coletados os dados sociodemográficos e clínicos da população demandante e informações sobre MABs registrados no Brasil para tratamento do CCRm: BEVA, CETUX, PANIT e suas respectivas associações.

A população total de Minas Gerais estimada para 2018 foi de 21.235.870 habitantes, e o número de novos casos para o CCR estimado pelo INCA foi de 3.610 diagnosticados para qualquer estágio da doença. Segundo a literatura, cerca de 17% de indivíduos evoluem para a fase metastática da doença por ano, o que representa 635 indivíduos por ano em estágio IV, os quais são potencialmente elegíveis para tratamento com MABs (CRONIN *et al.*, 2018; IBGE, 2018; MOGHADAMYEGHANEH *et al.*, 2016; POOL *et al.*, 2012). Para o cálculo da população de interesse, foi adotado o método epidemiológico considerando a prevalência de 4% da população total (FERREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2012; NOONE *et al.*, 2018) (Quadro 1).

Os dados de sobrevida global (SG) e mortalidade da população foram obtidos via literatura científica (DOUILLARD *et al.*, 2013; HURWITZ *et al.*, 2004; VAN CUTSEM *et al.*, 2010). As informações obtidas foram armazenadas em banco de dados utilizando-se o Microsoft Office (versão 2010).

**Quadro 1.** Descrição analítica da população

Descrição da população geral de estudo	População atendida pelo SUS-MG	Percentual de cobertura	Baseado em
Tamanho total da população de origem (IBGE, 2018) Estimativa.	21.235.870	100%	IBGE, 2018
Porcentagem da população elegível (CCR)	0,017% na faixa 18-100 anos	NA	NOONE <i>et al.</i> , 2018; POOL, 2012
Prevalência do CCRm (em %) MG (INCA, 2016; 2018)	17%	NA	INCA, 2016; 2018; POOL <i>et al.</i> , 2012
Número de novos casos CCR em MG (INCA, 2018)	3610	100%	INCA, 2018
Número de indivíduos elegíveis para tratamento em estágio metastático	635	100%	NA
Número de judicializados elegíveis para CCRm com BEVA, CETUX e PANIT (2009-2015)	351	NA	Registros SIGAF/SES-MG
Demanda de judicialização total para MoA (Média/Ano)	50	8%	da SILVA <i>et al.</i> , 2018

Fonte: Elaborado pelos autores.

Legenda: CCR= câncer colorretal; IBGE= Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; INCA= Instituto Nacional do Câncer; SES-MG= Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; SIGAF= Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica.

### ***Procedimentos metodológicos para Análise do Impacto Orçamentário***

Para a estimativa e obtenção dos resultados das AIO, utilizou-se a estrutura analítica do conjunto de planilhas determinísticas (BRASIL, 2012). A perspectiva adotada foi a do SUS, com foco na população de pacientes com CCRm residentes no estado de Minas Gerais considerando um horizonte temporal de cinco anos (FERREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2012). O cenário de referência foi definido baseado nos esquemas correspondentes a quaisquer QTs disponibilizadas atualmente no SUS (BRASIL, 2019). Os cenários alternativos envolveram a associação de cada um dos três MABs (BEVA, CETUX ou PANIT) com a QT à base de 5-FU, associada à IRI e ou OX, já existente para o tratamento da doença no SUS. Foi adotado o pressuposto de incorporação de uma dessas tecnologias para primeira linha de tratamento dos pacientes elegíveis.

Devido ao fato de a doença não ter cura, os tratamentos considerados estão vinculados a desfechos relacionados à SG, em que se espera um desfecho de sobrevivência por um período mais prolongado (DOUILLARD *et al.*, 2013; HURWITZ *et al.*, 2004; VAN CUTSEM *et al.*, 2009; 2010; 2011).

O Quadro 2 apresenta os parâmetros gerais adotados para a AIO propostos pela diretriz brasileira.

**Quadro 2.** Parâmetros gerais adotados para AIO de MABs para CCRm no SUS (2009 a 2016)

<b>Estudo de Impacto Orçamentário</b>	
<b>Tratamento farmacológico de doença crônica</b>	
Tipo de doença	Neoplasia Maligna
Tipo de intervenção	Farmacológica adjuvante
Efeito da intervenção sobre a doença	Prolonga a vida
<b>1. Critérios</b>	
<b>1.1. Caracterização da enfermidade e da intervenção em análise</b>	
Nome da enfermidade	Câncer Colorretal Metastático
Nome do medicamento	BEVA, CETUX, PANIT
Classificação - CID10	<b>1.1 C18= Neoplasia maligna do cólon</b> <b>1.2 C19= Neoplasia maligna da junção reto sigmoide</b> <b>1.3 C20= Neoplasia maligna do reto</b>
<b>1.2. Características da análise</b>	
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde - Minas Gerais
Horizonte temporal da análise	5 anos
Correção de meio de ciclo	não
<b>1.3. Identificação dos cenários modelados</b>	
Cenário de referência	(QT) - Cenário de acordo com PCDT de 2012 e 2014
Cenário alternativo 1	A (BEVA+QT+CETUX+PANIT)
Cenário alternativo 2	B (BEVA+QT+CETUX+PANIT)
Cenário alternativo 3	C (BEVA+QT+CETUX+PANIT)
<b>Complemento - Características do tratamento oncológico-SUS</b>	
O SUS está estruturado para atender de uma forma integral e integrada os pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. A alta complexidade na Rede de Atenção Oncológica inclui hospitais habilitados como UNACON ou CACON, além de estabelecimentos de saúde não hospitalares autorizados como Serviços Isolados de Radioterapia e Quimioterapia (GADELHA, 2012). O financiamento se dá por meio de recursos financeiros dos três entes federados (União, Estados e Municípios) provenientes de contribuições sociais e impostos. Os tratamentos de doenças crônicas não transmissíveis são estabelecidos por meio de PCDT específicos para cada agravo (BRASIL, 2011). No caso do câncer, o paciente recebe o tratamento no CACON/UNACON de sua regional de saúde por meio de quimioterapia, em intervalos regulares, a critério do médico oncologista. Vale ressaltar que foi criada a CONITEC, estabelecida pela Lei 12.401, de 28.04.2011, que realiza avaliações de custo-efetividade, inclusive dos antineoplásicos (GADELHA, 2012).	

Fonte: Adaptada de FALEIROS, 2016;

Legenda: AIO= Análise de Impacto Orçamentário; BEVA=bevacizumabe; CACON= Centro de Alta complexidade em oncologia; CETUX=cetuximabe; CID10= Classificação Internacional de Doenças; CONITEC= Comissão Nacional para Incorporação de Tecnologias no SUS; PANIT= panitumumabe; PCDT= Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica; QT= quimioterapia; UNACON= Unidade de Alta Complexidade em Oncologia.

Os Parâmetros específicos e respectivas fontes estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Parâmetros específicos utilizados para Análise de Impacto Orçamentário

Cenários	Variáveis				Referências
<b>Composição dos cenários em estudo</b>	<b>BEVA</b>	<b>CETUX</b>	<b>PANIT</b>	<b>QT</b>	BRASIL, 2011; da SILVA <i>et al.</i> , 2018; FERREIRA-DA-SILVA <i>et al.</i> , 2012; VIDAL <i>et al.</i> , 2017
(QT)	5%	4%	1%	90%	
A (BEVA+QT+CETUX+PANIT)	59%	30%	6%	5%	
B (BEVA+QT+CETUX+PANIT)	29%	59%	7%	5%	
C (BEVA+QT+CETUX+PANIT)	29%	7%	59%	5%	
<b>Taxa anual de incorporação BEVA</b>	<b>Modelo</b>	<b>Análise de Sensibilidade</b>			SCHNEIDER S <i>et al.</i> , 2016; BERWICK <i>et al.</i> , 2003; SANSON-FISHER, 2004
		<b>BAIXA</b>	<b>MEDIA</b>	<b>ALTA</b>	
Ano 1	40%	10%	30%	50%	
Ano 2	60%	25%	50%	60%	
Ano 3	80%	55%	70%	70%	
Ano 4	90%	80%	90%	80%	
Ano 5	100%	100%	100%	100%	
<b>População de interesse</b>					
<b>Definição da população de interesse</b>	<b>BEVA</b>	<b>CETUX</b>	<b>PANIT</b>	<b>QT</b>	HURWITZ <i>et al.</i> , 2004
<b>Método</b>	<b>Epidemiológico</b>				
Indivíduos sem restrições	635	635	635	635	
Indivíduos com restrições	0	267	267	0	
<b>Valores para análise de sensibilidade</b>					
Maior população (sem restrições)	635	368	368	635	
Menor população (com todas restrições)	635	368	368	635	
<b>Restrições e demandas</b>					
<b>Restrições ao uso da nova intervenção</b>	<b>BEVA</b>	<b>CETUX</b>	<b>PANIT</b>	<b>QT</b>	HECHT <i>et al.</i> , 2008 HURWITZ <i>et al.</i> , 2004
Tipos de restrições 1 Tipos de restrições 2 Tipos de restrições 3	Sem restrição	Mutação KRAS = 42% para terapia EGFR CETUX e PANIT		Sem restrição	
<b>Fatores que podem aumentar a demanda pela nova intervenção</b>	<b>BEVA</b>	<b>CETUX</b>	<b>PANIT</b>	<b>QT</b>	
Demanda induzida (%)	Sem registros			Incorpora do	BRASIL, 2011; FERREIRA-DA-SILVA <i>et al.</i> , 2012
Demanda forçada - falha na restrição (%)	Sem registros			Incorpora do	
Demanda potencial por judicialização (%)	0,90%			Incorpora do	

(continua)

Cenários		Variáveis			Referências
<b>Dinâmica da doença</b>					
<b>Braços de tratamentos</b>	BEVA vs IFL (Estudo ARIES-HURWITZ <i>et al.</i> , 2004)	CETUX vs FOLFIRI (Estudo CRISTAL-VAN CUTSEM <i>et al.</i> , 2009)	PANIT vs FOLFOX (Estudo PRIME-DOUILLAR <i>et al.</i> , 2013)	QT	
<b>Fatores que podem modificar o tamanho da população de interesse</b>					
% aumento anual prevalência doença	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	
Taxa mortalidade tratamento padrão	36,6%	31,2%	34,0%	SI	INCA, 2016; 2018; POOL <i>et al.</i> , 2012;
Taxa mortalidade novo tratamento	25,7%	30,6%	25,7%	SI	

Fonte: Adaptado de FALEIROS *et al.*, 2016.

Legenda: BEVA=bevacizumabe; CETUX=cetuximabe; PANIT= panitumumabe; QT= quimioterapia.

Para a indicação de quotas de mercado esperadas para cada fármaco, foi adotada uma *proxy* equivalente à proporção de demandas judiciais encontradas para cada um dos medicamentos. Entre os 351 casos demandados, foram observadas as seguintes proporções: 49% BEVA; 43% CETUX e 8% PANIT, as quais foram aplicadas ao número de indivíduos potencialmente elegíveis para o tratamento. Ou seja, 635 que se encontram em mesmo estágio clínico da doença metastática.

O cenário referência, indicado pela QT atualmente incorporada ao SUS, foi representado por 90% do cenário, considerando uma simulação dos MABs antes da incorporação para utilização no SUS. Os 10% restantes foram distribuídos entre a parcela de medicamentos judicializados: BEVA (5%), CETUX (4%) e PANIT (1%).

O cenário referência foi obtido com base na população estimada pelo IBGE para 2018 (IBGE, 2018). Sendo assim, o cálculo para obtenção da relação percentual de 90% e 10% foi desenvolvido comparando-se a população incidente de 3.610 casos com a população judicial obtida na coleta de dados deste estudo (BEVA, CETUX e PANIT), totalizando 351 processos judiciais, perfazendo aproximadamente 10%.

Para a composição dos cenários alternativos A, B e C, considerou-se a equivalência terapêutica dos medicamentos para simular a incorporação (MAUSKOPF; EARNSHAW, 2016).

A taxa de cobertura adotada foi de 59% para cada ênfase de medicamento analisado nas alternativas de cenário, conforme dados das proporções judiciais extraídos dos processos. Observou-se que nos cenários em que a ênfase foi a combinação antiEGFR (PANIT e CETUX), a proporção de cobertura apresentou sempre um percentual menor devido à restrição decorrente

das mutações genéticas (em torno de 40%) da população acometida por essa doença (PEETERS *et al.*, 2015).

Da mesma forma, para todos os cenários alternativos manteve-se QT em 5% para contemplar os casos em que não foi possível utilizar nenhum dos MABs. O BEVA não possui restrição de utilização dependente da mutação do gene KRAS para produzir o efeito desejado. A taxa de mutação do gene KRAS varia em 30 a 42% dos pacientes (HAN *et al.*, 2012; PEETERS *et al.*, 2015).

A curva de difusão da tecnologia foi iniciada em 40%, considerada como curva de aceleração média/alta de difusão, seguida da adição de 20% nos dois primeiros anos e aumento de 10% nos dois últimos. A estimativa de distribuição de mercado foi derivada da distribuição absoluta do número de ações judiciais no período entre 2009 e 2016. Essa análise foi realizada para cada medicamento em relação à estimativa epidemiológica (BERWICK, 2003; SANSON-FISHER, 2004; SCHNEIDERS *et al.*, 2016).

Ainda em relação à taxa de difusão, considerou-se o BEVA como o medicamento de maior demanda judicial. Iniciou-se a simulação da taxa de difusão do primeiro ano com a proporção de 40% pelo fato de o medicamento já apresentar alta disseminação no mercado, representada, inclusive, pelo correspondente percentual de demanda judicial. Além disso, trata-se de um medicamento já registrado no mercado brasileiro desde 2006, sendo prescrito para outras indicações terapêuticas, incluindo câncer de mama, câncer de pulmão, degeneração macular, câncer de ovário e outros. Para os anos subsequentes, a taxa foi simulada com aumento gradativo em 20% até chegar a 100% de incorporação no quinto ano (BRASIL, 2012; SCHNEIDERS *et al.*, 2016). A estimativa das cotas de mercado baseada apenas no perfil de judicialização das tecnologias é um fato limitante deste estudo, porém é justificada pela inacessibilidade dos dados de *Market Share* dos medicamentos no país.

O tamanho da população de interesse foi diminuído em função da aplicação de restrições relacionadas à mutação do gene KRAS, que interfere no tratamento realizado pelos medicamentos antiEGFR com influência direta na via farmacológica de multiplicação celular (HECHT *et al.*, 2008; HURWITZ *et al.*, 2004).

Os fatores que podem modificar o tamanho da população de interesse ao longo dos anos foram adotados na perspectiva do INCA, o qual relata um aumento médio de 4% na prevalência ao ano (INCA, 2016; 2018). Os dados de mortalidade foram obtidos via literatura científica, sendo verificada uma taxa de mortalidade de nove óbitos por 100 mil habitantes (BRAY *et al.*, 2018). Como todos os tratamentos considerados apresentam influência direta sobre a SG e estão vinculados a desfechos relacionados à morte, consideraram-se os cenários idênticos para

todos os MABs, diferenciando apenas quanto ao cenário referência sem MABs (DOUILLARD *et al.*, 2013; HURWITZ *et al.*, 2004; POOL *et al.*, 2012; VAN CUTSEM *et al.*, 2009; 2010).

Quanto aos preços de medicamentos adotados neste estudo, optou-se por utilizar os reajustes definidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foi considerado o reajuste inflacionário anual médio de 7% para o período de 2005 a 2016. Esse procedimento se justifica, pois os reajustes de medicamentos são anuais, concedidos pelo governo e ocorrem com periodicidade definida, podendo apresentar grande influência no preço de medicamentos no horizonte temporal de cinco anos (FONTES, 2017).

Os dados de custos dos medicamentos foram obtidos por meio de atas públicas de Registro de Preços do Portal de Compras de Minas Gerais, que foram formalizadas nos anos de 2017 e 2018 pela administração pública para os itens em questão. Não houve fracionamento de doses para dispensação, sendo consideradas unidades inteiras de frascos a cada ciclo de QT, para cada indivíduo, conforme receituário médico e formulário de dispensação farmacêutica anexados aos processos judiciais. As quantidades de embalagens mensais e concentrações para cada medicamento foram: BEVA, dez frascos (25 mg/ml solução injetável IV frasco ampola com 4 ml); CETUX, 20 frascos (5 mg/ml solução injetável IV frasco ampola com 20 ml); PANIT, dez frascos (20 mg/ml solução injetável frasco ampola com 5 ml). Já as estimativas de custos dos procedimentos para o tratamento da doença disponíveis no SUS foram obtidas por meio dos registros de valor de reembolso atribuídos às Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) definidos na tabela SIGTAP.

### ***Avaliação de incertezas do modelo***

Conforme recomendado pelas diretrizes brasileiras para AIO, a avaliação de incertezas do modelo foi realizada por meio de análise de sensibilidade por cenários. Para tanto, a planilha foi recalculada com alterações das seguintes variáveis: taxa de difusão do medicamento BEVA, tamanho da população demandante e preço unitário dos medicamentos em 2018 (BRASIL, 2012; SCHNEIDERS *et al.*, 2016; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2017) (Quadro 3).

A análise de custos evitáveis também foi incluída como análise de sensibilidade, uma vez que o tratamento com os MABs exerce influência direta no prolongamento da vida. O principal evento que se espera evitar com o tratamento é a morte. A valoração de custos para esse tipo de evento é medida de maneira direta pelo incremento do tempo de sobrevivência em meses, sendo apresentada na perspectiva da sociedade com influência direta na projeção do

impacto orçamentário. As estimativas de casos de morte evitadas foram obtidas por meio do modelo matemático da planilha.

Realizou-se a análise de sensibilidade para avaliar a influência do tamanho da população de interesse devido à alta taxa de restrição por mutação genética (40%), a qual exerce influência sobre a taxa de resposta dos tratamentos com os anticorpos antiEGFR (CETUX e PANIT). Os resultados das restrições foram utilizados como um dos parâmetros para a análise de sensibilidade, que verificou a representação nos custos da variação do tamanho da população com os tratamentos complementares (BRASIL, 2012; FERREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2012; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2017).

### ***Análise do impacto orçamentário***

A análise do impacto deu-se por meio do resultado final do presente estudo, que comparou os resultados do cenário referência associados à incorporação hipotética dos medicamentos demandados judicialmente na prática clínica. É importante ressaltar que os medicamentos BEVA, CETUX e PANIT para CCRm não são de uso *off-label* no SUS, e que os custos indiretos e aplicação de desconto não foram considerados para os cálculos, uma vez que não haverá uma substituição de tratamento, e sim uma incorporação para associação ao esquema de QT já existente (FALEIROS *et al.*, 2016).

## **6.2.4 Resultados**

### ***Características da população do estudo***

De 1.024 processos judiciais coletados no NAJS da SES-MG envolvendo BEVA, CETUX e PANIT, 351 casos corresponderam a litígios bem-sucedidos contra o estado para o tratamento do CCRm. A média de idade dos demandantes foi de  $55.73 \pm 13.57$  anos. A maioria foi do sexo masculino e estado civil casado, 29,3% eram trabalhadores da ativa, 36% aposentados, 41,9% possuíam seguro privado de saúde, 34,8% eram provenientes de clínicas particulares e 59,5% realizavam tratamentos em CACON ou UNACON. A mediana dos custos das ações judiciais para tratamentos entre três e 12 meses foi de R\$ 60.000,00, com variação mínima de R\$ 600,00 e máxima de R\$ 1.200.000,00. A proporção judicial encontrada para cada medicamento foi de 49% para BEVA, 43% para CETUX e 8% para o PANIT (Tabela 1).

**Tabela 1.** Perfil de casos de judicialização de anticorpos monoclonais para câncer colorretal metastático em Minas Gerais no período de 2009 a 2016

Característica	Pacientes (N=351)	
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou mediana (faixa)
<b>Características sociodemográficas</b>		
<b>Gênero (Frequência %)</b>		
Masculino	178	50,7
Feminino	173	49,3
<b>Idade</b>	55,73 (13,57)	56 (20-85)
<b>Estado civil (Frequência %)</b>		
Solteiro	60	17,1
Casado	179	51
Divorciado	35	10
Viúvo	26	7,4
Não Identificado	51	14,5
<b>Ocupação (Frequência %)</b>		
Desempregado	32	9,1
Empregado	103	29,3
Estudante	1	0,3
Aposentado	127	36,1
Não Identificado	88	25,1
<b>Tipo de convenio (Frequência%)</b>		
Usuário do SUS	188	53,6
Possui Convênio Particular	147	41,9
Não Identificado	16	4,6
<b>Tipo de Atendimento Oncológico (Frequência%)</b>		
CACON/UNACON	209	59,5
Clínica Particular	122	34,8
Não Identificado	20	5,7
<b>Custo da Ação</b>	351 (915.773,00)	60.000,00 (600,00 até 1.283.649,12)
<b>Características clínicas</b>		
<b>Tipo de câncer (Frequência%)</b>		
Neoplasia Maligna de cólon	258	73,5
Neoplasia Maligna de reto	93	26,5
<b>Estadiamento (Frequência %)</b>		
I	0	0
II	4	1,1
III	26	7,4
IV	317	90,3
Não identificado	4	1,1
<b>Status Kras (Frequência %)</b>		
Selvagem	200	57
Mutado	59	16,8
Não identificado	92	26,2

(continua)

(continuação)

Característica	Pacientes (N=351)	
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou mediana (faixa)
<b>Anticorpo monoclonal (Frequência %)</b>		
Bevacizumabe	171	49
Cetuximabe	150	43
Panitumumabe	28	8

Fonte: Elaborado pelos autores.

Legenda: CACON= Centro de Alta Complexidade em Oncologia; DPM= desvio padrão da média; N= número de pacientes; UNACON= Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia.

### ***Cenários para incorporação - Impacto Orçamentário Incremental***

Considerando o período total analisado, todos os três cenários alternativos registraram aumento nos custos, que variaram de 331% a 364% em relação ao cenário referência. As estimativas foram realizadas conforme metodologia recomendada na diretriz brasileira para AIO (BRASIL, 2012) com a utilização da planilha eletrônica (BRASIL, 2011) e com base nos dados disponíveis para incorporação hipotética dos medicamentos MABs para CCRm (ano de 2018).

Segundo os cálculos, o terceiro cenário alternativo, composto por PANIT + QT, geraria menor aumento nos custos em relação ao cenário referência. De toda forma, aumentaria os gastos em mais de R\$ R\$ 400 milhões, conforme registrado no Quadro 4.

**Quadro 4.** Impacto Orçamentário Incremental para incorporação no SUS, por comparação de cenários

Perspectiva da análise: Sistema Único de Saúde - SUS/MG			Cenários em comparação		
<b>Horizonte temporal:</b>	5 anos		<b>Cenário de referência</b>	Somente QT	
<b>Tamanho da população:</b>	635		<b>Cenário alternativo 1</b>	BEVA + QT	
<b>Ajuste para inflação?</b>	Sim		<b>Cenário alternativo 2</b>	CETUX + QT	
<b>Ajuste para desconto?</b>	Não		<b>Cenário alternativo 3</b>	PANIT + QT	
<b>Considerar custos evitados?</b>	Não		<b>Inflação média do período</b>	7,00%	
			<b>Valor da taxa de desconto</b>	Não se aplica	
<b>Impacto Orçamentário Incremental: sem custos evitados</b>					
Cenário 1 vs Cenário de referência (R\$)			Cenário 2 vs Cenário 1 (R\$)		
		Diferença %			Diferença %
Ano 1	81.778.000,00	319	Ano 1	5.042.000,00	5
Ano 2	84.447.000,00	339	Ano 2	3.165.000,00	3
Ano 3	87.055.000,00	361	Ano 3	1.318.000,00	1
Ano 4	88.226.000,00	377	Ano 4	405.000,00	0
Ano 5	89.360.000,00	393	Ano 5	- 494.000,00	0
<b>Em 5 anos</b>	<b>430.866.000,00</b>	<b>357</b>	<b>Em 5 anos</b>	<b>9.435.000,00</b>	<b>2</b>
Cenário 2 vs Cenário de referência (R\$)			Cenário 3 vs Cenário 1 (R\$)		
		Diferença %			Diferença %
Ano 1	86.820.000,00	339	Ano 1	-4.585.000,00	-4
Ano 2	87.612.000,00	352	Ano 2	-5.540.000,00	-5
Ano 3	88.373.000,00	366	Ano 3	-6.479.000,00	-6
Ano 4	88.630.000,00	378	Ano 4	-6.914.000,00	-6
Ano 5	88.866.000,00	391	Ano 5	-7.341.000,00	-7
<b>Em 5 anos</b>	<b>440.301.000,00</b>	<b>364</b>	<b>Em 5 anos</b>	<b>-30.859.000,00</b>	<b>-6</b>
Cenário 3 vs Cenário de referência (R\$)			Cenário 3 vs Cenário 2 (R\$)		
		Diferença %			Diferença %
Ano 1	77.193.000,00	301	Ano 1	-9.627.000,00	-9
Ano 2	78.907.000,00	317	Ano 2	-8.705.000,00	-8
Ano 3	80.575.000,00	334	Ano 3	-7.797.000,00	-7
Ano 4	81.312.000,00	347	Ano 4	-7.319.000,00	-7
Ano 5	82.019.000,00	361	Ano 5	-6.848.000,00	-6
<b>Em 5 anos</b>	<b>400.007.000,00</b>	<b>331</b>	<b>Em 5 anos</b>	<b>-40.294.000,00</b>	<b>-7</b>

Fonte: Adaptado de Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário (BRASIL, 2011c; FERREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2012)

### ***Comparação entre os cenários alternativos***

A comparação entre os cenários alternativos não apresentou grandes diferenciais. Observou-se que, na comparação entre o Cenário 2 vs o Cenário 1, ao final de cinco anos a diferença foi de 2%, e quando comparado o Cenário 3 vs o Cenário 1, a diferença percentual de foi de 6%. Por fim, no comparativo do Cenário 3 vs o Cenário 2, a diferença foi de 7%.

### ***Análise de sensibilidade por população e taxa de disseminação da tecnologia***

Para realizar a análise de sensibilidade, verificou-se a velocidade de disseminação da tecnologia para incorporação e os fatores que podem interferir no tamanho da população, como a mutação do gene KRAS e impacto da restrição relacionado ao custo da tecnologia (Tabela 2).

Realizou-se a análise de sensibilidade para avaliar a taxa anual de disseminação, considerando percentuais de baixa, média e alta difusão em comparação com a disseminação do padrão. Quando a taxa aplicada foi de baixa difusão, os resultados foram: R\$ 416.891.739,03 para BEVA, R\$ 435.493.089,67 para CETUX e R\$ 390.992.472,15 para PANIT. E quando a taxa de difusão foi mais alta, observaram-se os seguintes resultados: R\$ 429.513.226,85 para BEVA; R\$ 439.835.550,76 para CETUX e R\$ 399.133.973,63 para PANIT (Tabela 2).

Teoricamente, a população total atendida seria de 635 pacientes por ano, igualmente dividida entre os anos. Porém, adotando o cenário mais vantajoso, com a escolha PANIT, o cálculo deverá contemplar a restrição de 40% dos pacientes com mutação do gene, conforme descrito pela literatura. Ou seja, somente 381 pacientes seriam, de fato, beneficiados com o tratamento com os MABs das classes antiEGFR (CETUX e PANIT). Sendo assim, recalculando os gastos e adicionando 40% da alternativa BEVA em todos os grupos com restrição, o gasto total para o SUS, no período analisado, seria de cerca de R\$ 410 milhões para PANIT + BEVA, R\$ 434 milhões para CETUX + BEVA e R\$ 428 milhões para BEVA isoladamente, conforme Tabela 2.

Nas comparações entre população geral elegível e população demandante por via judicial, observou-se que o gasto com os casos judicializados é muito menor se comparado à população elegível.

Tabela 2. Valores de disseminação e restrição de gastos por cenários

Taxa disseminação/Restrição	População (variação)	Cenários (com ajuste de inflação)			
		Referência (QT)	BEVA	CETUX	PANIT
<b>Disseminação %</b>	<b>n</b>	<b>R\$ (mil)</b>	<b>R\$ (mil)</b>	<b>R\$ (mil)</b>	<b>R\$ (mil)</b>
Baixa disseminação	635	120.825.000,00	416.892.739,00	435.493.000,00	390.992.000,00
Media disseminação	635	120.825.000,00	426.669.000,00	438.857.000,00	397.299.000,00
Alta disseminação	635	120.825.000,00	429.513.000,00	439.836.000,00	399.134.000,00
Disseminação Modelo	635	120.825.000,00	428.102.000,00	439.350.000,00	398.224.000,00
<b>Restrição</b>	<b>n</b>	<b>R\$ (mil)</b>	<b>R\$ (mil)</b>	<b>R\$ (mil)</b>	<b>R\$ (mil)</b>
Mutação KRAS (40%)	381	120.825.000,00	428.102.000,00	434.850.000,00	410.173.000,00
Demanda judicial(8%)	51	120.825.000,00	34.248.000,00	35.148.000,00	31.858.000,00
<b>Preços</b>		<b>R\$ (mil)</b>	<b>R\$ (mil)</b>	<b>R\$ (mil)</b>	<b>R\$ (mil)</b>
Preços BPS	BP	120.825.000,00	428.102.000,00	439.350.000,00	398.224.000,00
Preços CMED	CMED	120.825.000,00	483.152.000,00	504.486.000,00	407.305.000,00
Diferença		0	55.050.000,00	65.136.000,00	9.081.000,00

Fonte: Elaborado pelos autores.

Legenda: BEVA=bevacizumabe; BPS= Banco de Preços em Saúde; CETUX=cetuximabe; CMED= Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PANIT= panitumumabe; QT= quimioterapia.

### *Análise dos custos envolvidos nos tratamentos*

O custo unitário médio para o BEVA foi de R\$ 1.555,42 para uma média mensal de dez unidades por paciente. O custo unitário médio do CETUX foi de R\$ 732,20, considerando uma média mensal de 20 unidades por paciente. O custo unitário médio do PANIT foi de R\$ 1.194,39 para uma média mensal de dez unidades por paciente. No caso dos esquemas de QT, a unidade identificada nas APACs está relacionada aos esquemas de tratamento à base de 5-FU associadas à OX ou IRI, cujo financiamento está incorporado para uso no SUS com o valor mensal de R\$ 2.224,00 por procedimento.

Quando a base de custo foi fixada no ano de 2018 em relação aos preços coletados no Banco de Preços em Saúde (BPS), o custo do BEVA era de R\$ 1.555,42, enquanto que no registro de preços da CMED da ANVISA o preço unitário era de R\$1.600,40, indicando que houve desconto de R\$ 44,98 em cada unidade de compra no BP. O preço do CETUX no BP era de R\$ 732,20, enquanto na CMED o valor era de R\$ 879,00, demonstrando um desconto de R\$ 146,80 em cada unidade de compra. O preço do PANIT no BP era R\$ 1.194,39, e na CMED era R\$ 1.273,88, totalizando um desconto de R\$ 79,49 em cada unidade de compra. Já para QT, o preço se manteve igual ao da APAC e não sofreu ajuste.

Para o custo efetivo envolvido no tratamento, foram calculados o custo mensal de cada nova terapia somando-se R\$ 2.224,00 dos esquemas de QT já incorporados nas APACs, obtendo-se o respectivo valor total mensal de cada terapia: R\$ 18.224,04 (BEVA), R\$ 19.804,00 (CETUX) e R\$ 14.962,80 (PANIT).

Quando realizada a análise de sensibilidade incremental baseada na alteração dos preços, foram obtidos os seguintes custos para o período de cinco anos: R\$ 483.152.317,86 para BEVA, R\$ 504.485.996,75 para CETUX e R\$ 407.304.664,49 para PANIT.

Para análise dos custos envolvidos nos tratamentos, obteve-se o custo unitário direto de cada ampola multiplicado pela quantidade utilizada por paciente no período de um mês (Quadro 5).

**Quadro 5.** Análise de custos envolvidos nos tratamentos

<b>Custos diretos</b>	<b>BEVA 25 MG/ML(4ml)</b>	<b>CETUX 5 MG/ML (20ml)</b>	<b>PANIT 20 MG/ML(5ml)</b>	<b>QT</b>
Custo unitário medicamento (R\$)	1.555,42	732,20	1.194,39	2.224,00
Quantidade mensal (unidades)	10	20	10	1
<b>Custos associados preço BP (mês)</b>	<b>BEVA</b>	<b>CETUX</b>	<b>PANIT</b>	<b>QT</b>
MAB	15.554,20	14.640,00	11.943,90	0
QT	2.224,00	2.224,00	2.224,00	2.224,00
Total (MAB + QT)	17.778,20	16.864,00	14.167,90	2.224,00
<b>Valores para análise de sensibilidade</b>	<b>BEVA</b>	<b>CETUX</b>	<b>PANIT</b>	<b>QT (APAC)</b>
Preço BPS (2018)	1.555,42	732,20	1.194,39	2.224,00
Preço CMED 2018 PF (ICMS 18% MG)	1.600,40	879,00	1.273,88	2.224,00
diferença (-)/ (+)	- 44,98	-146,80	-79,49	0,00
<b>Custo associados preço CMED (mês)</b>	<b>BEVA</b>	<b>CETUX</b>	<b>PANIT</b>	<b>QT (APAC)</b>
MAB	16.000,04	17.580,00	12.738,80	2.224,00
QT	2.224,00	2.224,00	2.224,00	2.224,00
total (MAB + QT)	18.224,04	19.804,00	14.962,80	0,00

Fonte: Elaborado pelos autores.

Legenda: APAC= Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade; BEVA= bevacizumabe; BPS= Banco de Preços em Saúde; CETUX= cetuximabe; CMED= Câmara de Regulação de Preços de Medicamentos; ICMS= Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação; MAB= anticorpo monoclonal; PANIT= panitumumabe; QT= quimioterapia.

A análise de sensibilidade, que contou com as variações das taxas de disseminação, restrições da população de interesse devido às mutações genéticas e dos valores dos medicamentos, indicou consistência para os resultados encontrados, visto que, apesar da grande variação nos montantes totais, o terceiro cenário alternativo se manteve como o mais vantajoso.

De outro modo, pode-se esperar uma elevação potencial da demanda pela nova intervenção, uma vez que para a simulação desenvolvida neste estudo trabalhou-se com a demanda gerada apenas pela via judicial.

#### ***Eventos prevenidos e custos evitados pela incorporação da nova tecnologia***

O número de eventos (mortes) prevenidos para cada mil pacientes tratados por um ano foi de 109 com BEVA a um custo de R\$ 11.599.699,00; 83 com PANIT a um custo de R\$ 7.042.977,00 e sete mortes evitadas com CETUX a um custo de R\$ 675.686,00 (Tabela 3) (BRASIL, 2012).

**Tabela 3.** Custos evitados ou número de eventos prevenidos pela incorporação da nova tecnologia

<b>Custos evitados com a nova terapia (12 meses)</b>	<b>BEVA + QT</b>	<b>CETUX+ QT</b>	<b>PANIT+ QT</b>	<b>QT</b>
<b>Nome do evento prevenido</b>	<b>Óbitos em 1 ano</b>	<b>Óbitos em 1 ano</b>	<b>Óbitos em 1 ano</b>	<b>Óbitos em 1 ano</b>
Número de desfechos no grupo intervenção	103	187	171	Cenário Referência
Número total no grupo intervenção	402	599	259	Cenário Referência
Número de desfechos no grupo controle	150	183	188	Cenário Referência
Número total no grupo controle	411	599	253	Cenário Referência
Custo médio do evento evitado	106.669,20	101.184,00	85.007,40	Cenário Referência
Tempo de <i>follow-up</i> no estudo (em anos)	1	1	1	1
Número de eventos prevenidos para cada mil pacientes tratados com a nova intervenção por um ano	109	7	83	Cenário Referência
Custo (R\$ Mil) evitado em mil pacientes tratados com a nova intervenção	11.600.000	676.000	7.043.000	Cenário Referência

Fonte: Elaborado pelos autores.

Legenda: BEVA= bevacizumabe; CETUX= cetuximabe; PANIT= panitumumabe; QT= quimioterapia.

Nos três cenários comparados, os resultados demonstraram que, considerando o tratamento para mil pacientes com a nova intervenção, houve aumento dos investimentos para prevenir a morte em relação ao cenário referência.

### 6.2.5 Discussão

O resultado de uma AIO subsidia a tomada de decisão no âmbito da cobertura de um sistema de cuidados de saúde (SULLIVAN *et al.*, 2014), possibilitando dimensionar a acessibilidade de uma determinada tecnologia frente a contextos de restrições orçamentárias (MAUSKOPF *et al.*, 2005). Com o objetivo de conhecer as possibilidades de incorporação dos MABs mais demandados por via judicial nos tratamentos para o CCRm em Minas Gerais, o presente estudo comparou os cenários prováveis para cobrir os tratamentos para pacientes do SUS em um horizonte temporal de cinco anos.

Diante disso, observou-se que a escolha de qualquer um dos MABs analisados, considerando apenas os custos de uma substituição de tecnologias para o sistema, não se justifica por ser um tratamento cumulativo e de alto custo. O custo judicial com os tratamentos representa aproximadamente 10% dos gastos se comparados com a incorporação, o que, para um sistema com restrição nos orçamentos, pode representar significativa diferença.

Os MABs estudados foram considerados equivalentes terapêuticos, e as proporções observadas nas coletas, BEVA 49%; CETUX 43% e PANIT 6%, foram usadas para complementar os esquemas já existentes. Além disso, é necessário ter cautela em relação a alguns aspectos da incorporação de qualquer um dos medicamentos alternativos. No caso dos MABs pertencentes ao grupo antiEGFR (CETUX e PANIT), é preciso o balizamento com estudos de custo-efetividade, além de cuidado quanto à avaliação da relação com as mutações no gene KRAS. Mesmo se incorporados, o PANIT ou o CETUX, como primeira escolha no caso de ser a alternativa de menor valor, o BEVA deverá ser incorporado para atender pelo menos 40% dos casos não cobertos.

De acordo com os cenários avaliados, a incorporação do BEVA deveria ser a segunda opção de escolha ao se comparar o menor valor de investimento em relação ao impacto orçamentário incremental para o tratamento de primeira linha do CCRm.

A diferença esperada de toxicidade entre os dois inibidores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) tenderia a favorecer o PANIT com menores reações relacionadas à infusão por ser um anticorpo totalmente humanizado. Todavia, as evidências sugerem ser o PANIT

mais tóxico que o CETUX. Estudo clínico que comparou, *head-to-head*, os dois inibidores do EGFR após várias linhas de QT, confirmou o consenso de que as drogas são equivalentes em eficácia. Contudo, o PANIT foi mais tóxico em eventos G3 e G4, em especial relacionado à hipomagnesemia (PRICE *et al.*, 2014). Tais achados foram também confirmados em meta-análise, demonstrando maior toxicidade cutânea (PETRELLI *et al.*, 2018).

Outro aspecto relevante é que a comparação financeira entre BEVA e PANIT não parece ser a melhor, pois o PANIT apresentou reações adversas muito mais graves segundo a estimativa epidemiológica realizada por estudos obtidos na literatura (CHU *et al.*, 2006; HECHT *et al.*, 2008; VAN CUTSEM *et al.*, 2011).

Os benefícios terapêuticos da quimioterapia associada aos MABs no CCRm são evidentes em termos de sobrevida e foram estabelecidos em vários ensaios clínicos clássicos registrados na literatura científica (DOUILLARD *et al.*, 2014; HURWITZ *et al.*, 2014; VAN CUTSEM *et al.*, 2011; 2014). Tais estudos demonstraram que o tratamento melhorou a sobrevida dos pacientes de até dez a 12 meses em comparação com seis meses sem tratamento.

Ao longo dos anos, com o desenvolvimento dos esquemas de quimioterapia, foi possível observar a mudança na história natural da doença metastática. A mediana de sobrevida, que era de apenas oito meses quando o paciente era mantido em suporte clínico, com o advento do quimioterápico 5-FU, passou para 12 meses, e assim permaneceu durante três décadas.

No início dos anos 2000, esquemas baseados em IRI e OX, usados em diversos esquemas como FOLFOX e FOLFIRI, foram capazes de incrementar a sobrevida mediana para 21 meses (ABRAMS *et al.*, 2014). A partir de 2004, surgiram os MABs antiVEGFR (BEVA) e antiEGFR (CETUX e PANIT), usados em associação com os esquemas quimioterápicos à base de 5-FU, IRI e OX.

Portanto, a evidência sobre a efetividade ainda é restrita, e, embora os ganhos sejam modestos, os estudos clássicos para cada associação utilizada isoladamente demonstram ganhos em sobrevida mediana em torno de dois a três meses, com benefícios equivalentes. A meta-análise dos principais estudos clínicos randomizados demonstrou os seguintes resultados: com BEVA HR 0,81, IC 95% (0,73-0,90) e com os antiEGFR 0,88, IC95% (0,80-0,98) (WAGNER *et al.*, 2009, CHAN *et al.*, 2017). O principal estudo comparando *head-to-head* CETUX e BEVA demonstrou, até o presente momento, um maior ganho de sobrevida para o BEVA, com mediana de 30 meses (VENOOK *et al.*, 2014).

Esse benefício pode ser atribuído ao ganho incremental da disponibilidade de todas as estratégias de tratamento, como a associação de esquemas de tratamentos sistêmicos e técnicas cirúrgicas se comparado à tratamento aplicado isoladamente.

No estudo BOND, foi observado que a efetividade e segurança do CETUX e BEVA apresentaram perfil semelhante quando utilizados isoladamente ou de forma concomitante nos dois braços de tratamento (CAO *et al.*, 2015; SALTZ *et al.*, 2007). Já o estudo PACCE, que avaliou a utilização concomitante do PANIT e BEVA, em associação aos esquemas de QT FOLFIRI ou FOLFOX, demonstrou que não houve diferenças significativas nas taxas de resposta entre os dois braços, e que o braço contendo PANIT apresentou SG e livre de progressão inferior quando comparado ao braço controle (HECHT *et al.*, 2008; CAO *et al.*, 2015; SALTZ *et al.*, 2007;).

A contribuição pretendida por este estudo foi de estimar os custos envolvidos em cada alternativa e seu potencial impacto orçamentário, considerando sua incorporação para o tratamento de CCRm. É importante ainda sublinhar que, em qualquer das alternativas escolhidas, o impacto será um acréscimo desse valor, uma vez que não se trata de uma substituição de tratamentos.

A maior preocupação em relação à viabilidade desses tratamentos no sistema público de saúde não é somente pela necessidade de usar tais estratégias conjuntamente, mas também pelo custo desproporcional que elas representam ao valor que agregam. De acordo com o observado, quando a sobrevida é aumentada em cinco vezes, os custos aumentam 340 vezes (SCHRAG *et al.*, 2004).

Com base nos resultados obtidos, é importante destacar que o custo com QT para o CCRm utilizando os novos medicamentos pode alcançar cerca de R\$ 400 milhões em cinco anos, com grande impacto nos orçamentos de saúde para o SUS em Minas Gerais. Portanto, a decisão de incorporação na rede pública não pode deixar de evidenciar os custos envolvidos, sobretudo considerando que os medicamentos avaliados são destinados apenas a um estágio do tumor, a fase IV ou metastática.

Para efeito de comparação, os custos obtidos com a incorporação avaliada poderiam ser equiparados aos da construção de um hospital com cerca de 150 a 200 leitos a cada ano, incluindo áreas de atendimento, como Unidade de Terapia Intensiva (UTI), clínica médica, oncologia e pronto socorro (EMERICH; VIEGAS, 2015; EULER JUNIOR, 2015; OLIVEIRA, 2016). Ademais, o uso desses MABs, concomitante à QT como tratamento complementar nos estágios IV, ainda estão sendo analisados em estudos de efetividade e segurança, o que poderá representar um impacto econômico ainda maior no futuro devido às incertezas que rondam tais associações.

### ***Limitações do estudo***

Nos estudos de ATS, limitações decorrem de variados tipos de cálculo da população de interesse. E também existem as dificuldades na obtenção de dados para reprodução fidedigna dos cenários de utilização dos medicamentos, chamando atenção principalmente para os casos oncológicos, que possuem variáveis importantes nos estágios de evolução da doença e progressão da doença metastática.

A estimativa das cotas de mercado baseada apenas em *proxy* de perfil da judicialização das tecnologias é um fato limitante deste estudo, porém, constitui-se em alternativa viável em razão da inacessibilidade dos dados de *Market Share* dos medicamentos no país.

### **6.2.6 Conclusão**

O tratamento do câncer é hoje uma das áreas com maior crescimento nos gastos em saúde. Muitas das vezes, devido à euforia que envolve a chegada dos novos fármacos ditos inovadores, a judicialização cria um canal de acesso a tecnologias sem evidências científicas comprovadamente seguras e efetivas. Esse fato tem gerado comprometimentos nos custos dos tratamentos e grandes desigualdades no acesso. Trata-se de um contexto em que o financiamento da saúde e a iniquidade do acesso estão no centro das discussões.

Este estudo demonstrou os impactos das novas tecnologias e os custos potenciais dos tratamentos com MABs para o CCRm para 100% da população potencialmente eleita no horizonte temporal de cinco anos. Mediante a situação de constrangimento fiscal que prevalece no país, são necessárias discussões tanto do benefício clínico esperado com os MABs quanto em relação ao elevado custo acumulativo que esses tratamentos representarão para o SUS.

A análise das ações judiciais registradas para o tratamento do CCR no período de 2009 a 2016, em Minas Gerais, indicou que o percentual de cobertura da população elegível foi de apenas 8%. Assim, uma avaliação quanto ao perfil dos demandantes e a manutenção de solicitação sob demanda judicial se fazem necessárias. Também impõe-se estabelecer os cenários não apenas para o público demandante dos MABs pela via judicial, mas principalmente para todos os pacientes do SUS no mesmo estágio clínico. É preciso, ainda, aprimorar as metodologias de avaliação de impacto orçamentário de incorporação e comparação de tecnologias, seja a fim de substituir uma delas, associá-las ou recomendar sua eventual remoção de forma sustentável para o sistema de saúde.

### 6.2.7 Referências

ABRAMS, T. A. *et al.* Chemotherapy Usage Patterns in a US-Wide Cohort of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 2, p. djt371, 2014.

BERWICK, D. M. Disseminating Health Care Innovation. **The Journal of the American Medical Association**, v. 289, n. 15, p. 1969-1975, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de Preços em Saúde (BPS)**. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/brancode-precos-em-saude>. Acesso em 16 de fevereiro 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Oncologia: Manual de bases técnicas**. 13 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual\\_oncologia\\_13edicao\\_agosto\\_2011.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual_oncologia_13edicao_agosto_2011.pdf). Acesso em: 12 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Oncologia: Manual de bases técnicas**. 25 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Disponível em: [ftp://arpoador.datasus.gov.br/siasus/Documentos/APAC/Manual\\_Oncologia\\_25a\\_edicao.pdf](ftp://arpoador.datasus.gov.br/siasus/Documentos/APAC/Manual_Oncologia_25a_edicao.pdf). Acesso em: 4 jul. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS. **Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário de Tecnologias da Saúde**. Instrumentos Complementares. Versão desenvolvida para Fármacos. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://rebrats.saude.gov.br/instrumentoscomplementares?download=115:planilha-brasileira-para-analise-do-impacto-orcamentariode-dispositivos-terapeuticos-excel>. Acesso em: 30 de jan. 2019.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

CAMPOS NETO, O. H. *et al.* Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 5, p. 784-790, 2012.

CAO, R. *et al.* 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. **Medical Oncology**, v. 32, n. 1, p. 325, 2015.

CHAN, D. L. H. *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 6, p. CD007047, 2017.

CHU, E. Panitumumab: A New Anti-EGFR Antibody for the Treatment of Advanced Colorectal Cancer. **Clinical Colorectal Cancer**, v. 6, n. 1, p. 13, 2006.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS (CONITEC). **Diretrizes Metodológicas - Avaliação de desempenho de tecnologias em saúde - Desinvestimento e Reinvestimento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf\\_investimento\\_reinvestimento.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf_investimento_reinvestimento.pdf)> Acesso em: 4 jul. 2019.

CRONIN, K. A. *et al.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. **Cancer**, v. 124, n. 13, p. 2785-2800, 2018.

da SILVA, W. C. *et al.* Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BioDrugs**, v. 32, n. 6, p. 585-606, 2018.

DOUILLARD, J. Y. *et al.* Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. **Annals of Oncology**, v. 25, n. 7, p. 1346-1355, 2014.

DOUILLARD, J. Y. *et al.* Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 11, p. 1023-1034, 2013.

EMERICH, D.; VIEGAS, F. Atrasado em 4 anos: Hospital do barreiro será entregue R\$ 135 milhões mais caro. **O Tempo**, Contagem, 2 dez. 2015. Disponível em: <https://www.otempo.com.br/cidades/hospital-do-barreiro-ser%C3%A1-entregue-r-135-milh%C3%B5es-mais-carro-1.1183195>. 02/12/15. Acesso em: 19 jan. 2019.

EULER JUNIOR. Mater Dei prepara expansão em Betim. **Estado de Minas**, Belo Horizonte, 11 fev. 2015. Disponível em: [https://www.em.com.br/app/noticia/economia/2015/02/11/internas\\_economia,616972/mater-dei-prepara-expansao-em-betim.shtml](https://www.em.com.br/app/noticia/economia/2015/02/11/internas_economia,616972/mater-dei-prepara-expansao-em-betim.shtml). Acesso em: 19 jan. 2019.

FALEIROS, D. R. *et al.* Budget impact analysis of medicines: updated systematic review and implications. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 16, n. 2, p. 257-266, 2016.

FERREIRA-DA-SILVA, A. L. *et al.* Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 7, p. 1223-1238, 2012.

FONTES, S. Governo autoriza reajuste anual de até 4,76% nos medicamentos. **Valor Econômico**, 31 mar. 2017. Disponível em: <http://www.valor.com.br/brasil/4921894/governo-autoriza-reajuste-anual-de-ate-476-nos-medicamentos>>. Acesso em: 21 jan. 2019.

GADELHA, M. I. P. A Assistência Oncológica no SUS. **Revista de Doutrina da 4ª Região**, n. 46, 2012.

HAN, C. B. *et al.* Concordant KRAS mutations in primary and metastatic colorectal cancer tissue specimens: a meta-analysis and systematic review. **Cancer investigation**, v. 30, n. 10, p. 741-747, 2012.

HECHT, J. R. *et al.* A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 5, p. 672-680, 2009.

HECHT, J. R. *et al.* An updated analysis of safety and efficacy of oxaliplatin (Ox)/bevacizumab (bev) +/- panitumumab (pmab) for first-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC) from a randomized, controlled trial (PACCE). *In*: GASTROINTESTINAL CANCERS SYMPOSIUM, 2008, Orlando. **Proceedings** [...]. Orlando: GCS, 2008, abstract 273.

HURWITZ, H. *et al.* Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 350, p. 2335-2342, 2004.

HURWITZ, H. I. *et al.* Safety and Effectiveness of Bevacizumab Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Final Results from the Avastin® Registry – Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) Observational Cohort Study. **Clinical Oncology**, v. 26, n. 6, p. 323-332, 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Projeção da população**. Rio de Janeiro: IBGE, 2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps>. Acesso em: 20 fev. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2016**. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2016/>. Acesso em: 20 fev. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2018**. Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>. Acesso em: 20 fev. 2019.

MACHADO, M. A. de A. *et al.* Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 3, p. 590-598, 2011.

MAUSKOPF, J. A. *et al.* Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Budget Impact Analysis. **Value in Health**, v. 10, n. 5, p. 336-347, 2007.

MAUSKOPF, J. A.; EARNSHAW, S.; MULLINS, C. D. Budget impact analysis: review of the state of the art. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 5, n. 1, p. 65-79, 2005.

MAUSKOPF, J.; EARNSHAW, S. A Methodological Review of US Budget-Impact Models for New Drugs. **Pharmacoeconomics**, v. 34, n. 11, p. 1111-1131, 2016.

MOGHADAMYEGHANEH, Z. *et al.* Trends in colorectal cancer admissions and stage at presentation: impact of screening. **Surgical Endoscopy**, v. 30, n. 8, p. 3604-3610, 2016.

NOONE, A. M. *et al.* **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015**. Bethesda: National Cancer Institute, 2018. Disponível em: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/). Acesso em: 20 mar. 2019.

OLIVEIRA, J. À margem da crise, Unimed-BH vai investir R\$ 160 mi em Betim. **Hoje em dia**, 12 out. 2016. Disponível em: <https://www.hojeemdia.com.br/primeiro-plano/%C3%A0-margem-da-crise-unimed-bh-vai-investir-r-160-mi-em-betim-1.419849>. Acesso em: 19 jan. 2019.

PEETERS, M. *et al.* Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 13, p. 1704-1713, 2015.

PETRELLI, F. *et al.* Different Toxicity of Cetuximab and Panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Oncology**, v. 94, n. 4, p. 191-199, 2018.

POOL, A. E. M. Van der *et al.* Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. **Colorectal Disease**, v. 14, n. 1, p. 56-61, 2012.

PRICE, T. J. *et al.* Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 6, p. 569-579, 2014.

RASKOV, H. *et al.* Colorectal carcinogenesis--update and perspectives. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 48, p. 18151-18164, 2014.

SALTZ, L. B. *et al.* Randomized Phase II Trial of Cetuximab, Bevacizumab, and Irinotecan Compared With Cetuximab and Bevacizumab Alone in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer: The BOND-2 Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 29, p. 4557-4561, 2007.

SANSON-FISHER, R. W. Diffusion of innovation theory for clinical change. **The Medical Journal of Australia**, v. 180, suppl. 6, p. S55-56, 2004.

SCHNEIDERS, R. E. *et al.* Factors associated with the diffusion rate of innovations: a pilot study from the perspective of the Brazilian Unified National Health System. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 9, p. e00067516, 2016.

SCHRAG, D. The Price Tag on Progress--Chemotherapy for Colorectal Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 4, p. 317-319, 2004.

SILVA, M. T.; SILVA, E. N.; PEREIRA, M. G. Análise de impacto orçamentário. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 2, p. 421-424, 2017.

SULLIVAN, S. D. *et al.* Budget Impact Analysis-Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. **Value in Health**, v. 17, n. 1, p. 5-14, 2014.

TORRES, O. J. M. *et al.* Brazilian consensus for multimodal treatment of colorectal liver metastases. Module 3: controversies and unresectable metastases. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 29, n. 3, p. 173-179, 2016.

VAN CUTSEM, E. *et al.* Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 14, p. 1408-1417, 2009.

VAN CUTSEM, E. *et al.* Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 15, p. 2011–2019, 2011.

VAN CUTSEM, E. *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 25, suppl. 3, p. iii1-9, 2014.

VAN CUTSEM, E. *et al.* Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2009. **Annals of Oncology**, v. 21, suppl. 6, p. vi1-10, 2010.

VENOOK, A. P. *et al.* CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, suppl. 18, LBA3-LBA3, 2014.

VIDAL, T. J. *et al.* Demandas judiciais por medicamentos antineoplásicos: a ponta de um iceberg? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2539-2548, 2017.

WAGNER, A. D. *et al.* Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, n. 3, p. CD005392, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Health technology assessment of medical devices**. Geneva: WHO; 2011.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelo que foi evidenciado, o câncer colorretal metastático (CCRm) é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Em decorrência direta ou indireta dessa doença, houve cerca de 881.000 mortes em 2018 no mundo. No Brasil, de acordo com os dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), foram cerca de 17.700 óbitos relacionados à doença no ano de 2016.

Embora continue sendo conhecida como uma doença de países desenvolvidos, tanto as taxas de incidência quanto a mortalidade também aumentaram no Brasil. Além disso, é importante mencionar a disparidade da mortalidade entre os estados brasileiros. As diferenças de mortalidade relacionadas aos estados e regiões podem ser reflexo das desigualdades socioeconômicas, que estão diretamente relacionadas aos fatores de risco para esse câncer e no acesso aos serviços de saúde.

A atividade física regular e a adoção de dieta adequada são medidas essenciais e consideravelmente baratas para a prevenção do CCRm e para o tratamento de pacientes com o diagnóstico estabelecido em estágios iniciais da doença. Há, ainda, alternativas farmacológicas incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS), com custos contemplados nas APACs na primeira linha do tratamento.

A expectativa global brasileira é de aumento nos gastos com o tratamento com anticorpos monoclonais (MABs) para os estágios mais avançados da doença, aumento este que vem sendo influenciado pela utilização da via judicial no caso do Brasil. Em Minas Gerais, os gastos públicos com bevacizumabe (BEVA), cetuximabe (CETUX) e panitumumabe (PANIT) como resultado de um litígio bem-sucedido foram de aproximadamente 20 milhões de dólares entre 2009 e 2016 (da SILVA *et al.*, 2018).

Dentre as três alternativas avaliadas nesta tese, tanto no estudo de efetividade quanto na avaliação de impacto orçamentário, os resultados apontaram para uma vantagem em favor do uso de BEVA. Porém, tais estudos ainda não são conclusivos, sendo ainda necessário aprofundar as pesquisas relacionadas aos tratamentos dependentes das mutações genéticas, que interferem nos mecanismos de ação dos MABs aqui estudados.

Paralelamente, uma grande esperança tem surgido com o avanço da Medicina Personalizada, a qual utiliza novos métodos de análise molecular do genoma humano para gerenciar de maneira mais eficaz o tratamento de doenças ou da predisposição às doenças de cada paciente. Essa é uma abordagem inovadora, e objetiva alcançar melhores resultados na prática clínica, além de possibilitar aos tomadores de decisão escolhas de tratamentos com

maior probabilidade de sucesso para cada perfil genético individual do paciente, associado aos melhores custos. São programas de rastreamento genético que diagnosticam com precisão doenças e seus subtipos, ou que podem ajudar na melhor seleção do tipo e dose de medicação mais adequada para um determinado grupo de pacientes. Os tratamentos podem incluir desde a administração de uma terapia farmacológica, bem como recomendações de mudanças no estilo de vida que podem retardar o início de uma doença ou reduzir seu impacto.

Portanto, é relevante mencionar que, embora a política assistencial de saúde atualmente permita liberdade assistencial ao melhor tratamento para o câncer, o rastreamento e diagnóstico de precisão ainda não estão incorporados ao SUS. Desse modo, a grande efervescência que envolve a chegada dos medicamentos inovadores, como os MABs, não corresponde à carga de custos impostas ao sistema de saúde.

Tendo em vista a escassez de recursos no Brasil, é essencial que sejam conduzidos estudos que contemplem tanto o rastreamento e diagnóstico de precisão quanto os de custo-efetividade, a fim de demonstrar a real necessidade dos tratamentos frente aos custos para incorporação ao SUS. E, principalmente, estabelecer estratégias para melhor proveito dos benefícios para a população.

Para o quadro atual das demandas judiciais deste estudo, os preços observados no mercado não demonstraram viabilidade para um cenário de incorporação desses tratamentos, sendo melhor utilizados em regime de judicialização, o que torna necessária a discussão do contingenciamento das condições orçamentárias de congelamento por 20 anos e a crescente necessidade da população.

Refletir acerca da temática da judicialização para acesso a tratamentos oncológicos implica pensar no modelo de saúde pública estabelecido no país nos últimos 30 anos. Isso certamente traz reflexões importantes no planejamento da política de saúde pública, pois nota-se a grande efervescência que envolve a chegada dos medicamentos inovadores com o contraditório intuito de incorporação.

A desigualdade do acesso aos tratamentos é outro ponto relevante. Muitas das vezes ela surge no momento em que ocorre o deferimento absoluto de pedidos judiciais, o que pode, conseqüentemente, aprofundar as iniquidades relacionadas ao acesso no sistema público de saúde. Tal processo infringe o princípio do SUS, uma vez que favorece aqueles que possuem maior possibilidade de veicular sua demanda judicialmente por meio de advogados e clínicas particulares não credenciadas ao SUS.

Do mesmo modo, percebe-se o comprometimento da política pública que não pode sustentar o princípio da integralidade, uma vez que ações de cunho individual não são

estendidas aos demais indivíduos com mesma condição clínica que poderiam se beneficiar do objeto da demanda.

## REFERÊNCIAS

- ABDALLA, E. K. *et al.* Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. **Annals of Surgical Oncology**, v. 13, n. 10, p. 1271-1280, 2006.
- ACURCIO, F. A. **Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoeconomia**. Belo Horizonte: Coopmed, 2013.
- ADUNLIN, G. *et al.* Multicriteria decision analysis in oncology. **Health Expectations**, v. 18, n. 6, p. 1812-1826, 2015.
- AL BENSON, I. I. I. *et al.* **Cancers of the colon and rectum: a multidisciplinary approach to diagnosis and management**. New York: Demos Medical Publishing, 2013.
- AMARAL, J. D. *et al.* Targeting the p53 Pathway of Apoptosis. **Current pharmaceutical design**, v. 16, n. 22, p. 2493-2503, 2010a.
- AMARAL, J. D. *et al.* The role of p53 in apoptosis. **Discovery Medicine**, v. 9, n. 45, p. 145-152, 2010b.
- AMERICAN CÂNCER SOCIETY (ACS). **What Is Colorectal Cancer?** Atlanta: ACS, 2019a Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html>. Acesso em: 18 jan. 2019.
- AMERICAN CÂNCER SOCIETY (ACS). **Causes, Risks Factors and Prevention**. Atlanta: ACS, 2019b. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention.html>. Acesso em: 18 jan. 2019.
- AMERICAN CÂNCER SOCIETY (ACS). **Colorectal Cancer Staging**. Atlanta: ACS, 2019c. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html>. Acesso em: 01 fev. 2019.
- AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC). **Cancer Staging System**. Chicago: AJCC, 2018. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>. Acesso em: 01 fev. 2019.
- AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC). **Propostas e princípios de estadiamento. Manual de Estadiamento do câncer**. Porto Alegre: Artmed; 2004.
- AMGEN. **VECTIBIX®**. Califórnia: AMGEN, 2017. Disponível em: <https://cdn-1.consultaremedios.com.br/bulas/novas/vectbrix%20pro.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2019.
- ANDRADE, E. I. G. **Avaliação de cobertura, acesso e qualidade da assistência farmacêutica, garantidos pelas decisões judiciais**. Projeto de pesquisa (CNPq/FAPEMIG) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.
- ANDRADE, E. I. G. *et al.* A judicialização da saúde e a política nacional de assistência farmacêutica no Brasil : gestão da clínica e medicalização da justiça. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.18, suppl. 4, p. 46-50, 2008.
- ANDRÉ, T. *et al.* Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon

Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 23, p. 2343-2351, 2004.

ANWAR, S. *et al.* Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. **Colorectal Disease**, v. 14, n. 8, p. 920-930, 2012.

ARAÚJO, M. C. M. S. **Uma análise da Judicialização da Saúde na aquisição e na distribuição de medicamentos e insumos no Brasil pelo Ministério da Saúde no período de 2010 a 2014**. 2016. Monografia (Especialização em Gestão Pública na Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

BAH, M. C. Câncer de Colon Hereditario no Polipósico o Síndrome de Lynch. **Clínica**, n. 26, p. 48, 2017.

BALAGUER, F. *et al.* Validation and Extension of the PREMM1,2 Model in a Population-Based Cohort of Colorectal Cancer Patients. **Gastroenterology**, v. 134, n. 1, p. 39-46, 2008.

BASELGA, J. Targeting the epidermal growth factor receptor: a clinical reality. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, suppl. 18, p. 41S-44S, 2001.

BAYER. **Stivarga®**. Leverkusen: Bayer, 2016. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22414882016&pIdAnexo=3854604](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22414882016&pIdAnexo=3854604). Acesso em: 01 fev. 2019.

BENSON, AB 3rd *et al.* Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 15, n. 3, p. 370-398, 2017.

BERNSTEIN, C. N. *et al.* World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 16, n. 1, p. 112-124, 2010.

BERWICK, D. M. Disseminating Health Care Innovation. **The Journal of the American Medical Association**, v. 289, n. 15, p. 1969-1975, 2003.

BIBEAU, F. *et al.* Impact of Fc{gamma}RIIa-Fc{gamma}RIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 7, p. 1122-1129, 2009.

BLEIBERG, H.; CVITKOVIC, E. Characterisation and clinical management of CPT-11 (irinotecan)-induced adverse events: the European perspective. **European Journal of Cancer**, v. 32A, suppl. 3, p. S18-23, 1996.

BOKEMEYER, C. *et al.* Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, suppl. 15, p. 3506-3506, 2010.

BRANDI, G. *et al.* Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 2, p. 519-533, 2016.

BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Planalto, 1988.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Assistência Farmacêutica no SUS**. Brasília: CONASS, 2007. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/colecao\\_progestores\\_livro7.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/colecao_progestores_livro7.pdf). Acesso em: 26 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011**. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2011a.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Assistência Farmacêutica no SUS**. Brasília: CONASS, 2011b. Disponível em: [https://www.conass.org.br/bibliotecav3/pdfs/colecao2011/livro\\_7.pdf](https://www.conass.org.br/bibliotecav3/pdfs/colecao2011/livro_7.pdf). Acesso em: 26 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS. **Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário de Tecnologias da Saúde**. Instrumentos Complementares. Versão desenvolvida para Fármacos. Brasília: Ministério da Saúde, 2011c. Disponível em: <http://rebrats.saude.gov.br/instrumentoscomplementares?download=115:planilha-brasileira-para-analise-do-impacto-orcamentariode-dispositivos-terapeuticos-excel>. Acesso em: 30 de julho de 2018.

BRASIL. **Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993**. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei n. 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Política de Assistência Farmacêutica e a Política Nacional de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 1998. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916\\_30\\_10\\_1998.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html). Acesso em: 03 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Oncologia: Manual de bases técnicas**. 25 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Disponível em: [ftp://arpoador.datasus.gov.br/siasus/Documentos/APAC/Manual\\_Oncologia\\_25a\\_edicao.pdf](ftp://arpoador.datasus.gov.br/siasus/Documentos/APAC/Manual_Oncologia_25a_edicao.pdf). Acesso em: 4 jul. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013**. Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em:

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874\\_16\\_05\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html). Acesso em 03 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 958 de 26 de setembro de 2014**. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004**. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2004. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338\\_06\\_05\\_2004.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html). Acesso em: 03 set. 2018.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BRUDVIK, K. W. *et al.* Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. **The British Journal of Surgery**, v. 102, n. 10, p. 1175-1183, 2015.

CAMPOS NETO, O. H. *et al.* A judicialização da Saúde na percepção de médicos prescritores. **Tribology - Materials, Surfaces and & Interfaces**, v. 22, n. 64, p. 165-176, 2017.

CANCER THERAPY ADVISOR. **Colon cancer treatment regimens**. New York: CTA, 2018. Disponível em: <https://www.cancertherapyadvisor.com/gastrointestinal-cancers/colon-cancer-treatment-regimens/article/218158/>. Acesso em: 01 fev. 2019.

CARTWRIGHT, T. H. Treatment Decisions After Diagnosis of Metastatic Colorectal Cancer. **Clinical Colorectal Cancer**, v. 11, n. 3, p. 155-166, 2012.

CECCHIN, E. *et al.* Predictive Role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 Genetic Variants and Their Haplotypes on the Outcome of Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 15, p. 2457-2465, 2009.

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE (CCATES). **Existe alternativa melhor que o SUS para assistência farmacêutica?** Belo Horizonte: CCATES, 2018. Disponível em: <http://www.ccates.org.br/existe-alternativa-melhor-que-o-sus-para-a-assistencia-farmacutica/>. Acesso em: 03 jan. 2018.

CHEN, D. *et al.* Efficacy and safety of TAS-102 in refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. **Cancer Management and Research**, v. 10, p. 2915-2924, 2018.

CHEN, T. H. *et al.* Human papilloma virus 16 E6 oncoprotein associated with p53 inactivation in colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 30, p. 4051-4058, 2012.

CHIEFFI, A. L.; BARATA, R. C. B. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 421-429, 2010.

CHIEFFI, A. L.; BARATA, R. C. B. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 8, p. 1839-1849, 2009.

CHU, E. Panitumumab: A New Anti-EGFR Antibody for the Treatment of Advanced Colorectal Cancer. **Clinical Colorectal Cancer**, v. 6, n. 1, p. 13, 2006.

CIDÓN, E. U. The Challenge of Metastatic Colorectal Cancer. **Clinical Medicine Insights Oncology**, v. 4, p. 55-60, 2010.

CLARK, J. W.; GROTHEY, A. Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Disponível em: <<https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:3925/contents/overview-of-the-management-of-primary-colon-cancer/contributors>>. Acesso em: 23 set. 2016.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS (CONITEC). **Entenda a CONITEC**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>. Acesso em 03 jan.2019.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Judicialização de medicamentos: apoio técnico-farmacêutico para a diminuição e/ou qualificação das demandas**. Brasília: CFF, 2018.

CORDEIRO, F. Diretrizes para diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico e multidisciplinar do câncer colorretal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 1, p. 10-11, 2004.

CORDEIRO, F. *et al.* **Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal**. São Paulo: AMB/CFM, 2001.

COTTI, G. C. C. *et al.* Genética do câncer colorretal. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 79, n. 2-4, p. 45-64, 2000.

CRONIN, K. A. *et al.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. **Cancer**, v. 124, n. 13, p. 2785-2800, 2018.

CUNNINGHAM, D. *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. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 11, p. 1077-1085, 2013.

da SILVA, W. C. *et al.* Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BioDrugs**, v. 32, n. 6, p. 585-606, 2018.

DAHABREH, I. J. *et al.* Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. **Annals of Internal Medicine**, v. 154, n. 1, p. 37-49, 2011.

DEMETRI, G. D. *et al.* Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 381, n. 9863, p. 295-302, 2013.

DENG, Y. *et al.* Survival of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer is

identical after sequential treatment with cetuximab and bevacizumab regardless of the sequence - A retrospective single-center study. **The Gastroenterology Report**, v. 3, n. 4, p. 339-343, 2015.

DESANTIS, C. E. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 64, n. 4, p. 252-271, 2014.

DINE, J. *et al.* Immune Checkpoint Inhibitors: An Innovation in Immunotherapy for the Treatment and Management of Patients with Cancer. **Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing**, v. 4, n. 2, p. 127-135, 2017.

DINIZ, S. D. **Notas técnicas, respostas técnicas rápidas: seus usos para embasar as decisões judiciais em saúde no estado de Minas Gerais, Brasil**. 2018. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.

DOUAIHER, J. *et al.* Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. **Surgical Oncology**, v. 115, n. 5, p. 619-630, 2017.

DOUILLARD, J. Y. *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. **The Lancet**, v. 355, n. 9209, p. 1041-1047, 2000.

DOUILLARD, J. Y. *et al.* Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 11, p. 1023-1034, 2013.

DUNCAN, B. B. *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, suppl. 1, p. 126-134, 2012.

DWORKIN, R. **O império do Direito**. São Paulo: Martins Fontes, 1999.

ELI LILLY. **Cyramza<sup>tm</sup>**. São Paulo: Eli Lilly do Brasil Ltda., 2006. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21666472016&pIdAnexo=3800530](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21666472016&pIdAnexo=3800530)> Acesso em 01 fev. 2019.

FALEIROS, D. R. *et al.* Budget impact analysis of medicines: updated systematic review and implications. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 16, n. 2, p. 257-266, 2016.

FARINETTI, A. *et al.* Mediterranean diet and colorectal cancer: a systematic review. **Nutrition**, v. 43-44, p. 83-88, 2017.

FAVORITI, P. *et al.* Worldwide burden of colorectal cancer: a review. **Updates in Surgery**, v. 68, n. 1, p. 7-11, 2016.

FAZZIO JÚNIOR, W. **Fundamentos de Direito Administrativo**. São Paulo: Atlas, 2001, p. 23.

FEARON, E. R.; VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell**, v. 61, n. 5, p. 759-767, 1990.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40

countries and 25 major cancers in 2018. **European Journal of Cancer**, v. 103, p. 356-387, 2018.

FERREIRA-DA-SILVA, A. L. *et al.* Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 7, p. 1223-1238, 2012.

FONTES, S. Governo autoriza reajuste anual de até 4,76% nos medicamentos. **Valor Econômico**, 31 mar. 2017. Disponível em: <<http://www.valor.com.br/brasil/4921894/governo-autoriza-reajuste-anual-de-ate-476-nos-medicamentos>>. Acesso em: 21 jan. 2019.

GADELHA, M. I. P. Planejamento da Assistência Oncológica: um exercício de estimativas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 533-543, 2002.

GIRAL, G. **Cancers colorectaux avec métastases hépatiques synchrones: intérêt d'une prise en charge laparoscopique exclusive**. Paris: Université Paris Diderot, 2017.

GLIMELIUS, B. *et al.* Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 24, suppl. 6, p. vi81-8, 2013.

GODMAN, B. *et al.* Barriers for Access to New Medicines: Searching for the Balance Between Rising Costs and Limited Budgets. **Frontiers in public health**, v. 6, p. 328, 2018.

GOLDBERG, R. M. *et al.* Advances in Colorectal and Anal Cancer Treatment Based Upon Selected ASCO 2016 Presentations--Advances in Immunotherapy and Considering the Site of the Primary Tumor in Treatment Decisions. **Oncology & Hematology Review**, v. 12, n. 2, p. 80, 2016.

GROTHEY, A. *et al.* Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study (BRiTE). **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 33, p. 5326-5334, 2008.

GROTHEY, A. *et al.* Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 23, n. 7, p. 726-734, 2014.

GROTHEY, A. *et al.* Phase III trial of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (MAYO) vs. weekly oxaliplatin (OXA) plus high dose 24h 5-FU infusion/FA in patients with advanced colorectal cancer (CRC). **European Journal of Cancer**, v. 37, suppl. 6, p. S257, 2001.

GRUBER, S. B.; KOHLMANN, W. The Genetics of Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 1, n. 1, p. 137-144, 2003.

GUAN, X. Cancer metastases: challenges and opportunities. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 5, n. 5, p. 402-418, 2015.

HAN, C. B. *et al.* Concordant KRAS mutations in primary and metastatic colorectal cancer tissue specimens: a meta-analysis and systematic review. **Cancer Investigation**, v. 30, n. 10, p. 741-747, 2012.

HECHT, J. R. *et al.* An updated analysis of safety and efficacy of oxaliplatin (Ox)/bevacizumab (bev) +/- panitumumab (pmab) for first-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC) from a randomized, controlled trial (PACCE). *In: GASTROINTESTINAL CANCERS SYMPOSIUM*, 2008, Orlando. **Proceedings** [...]. Orlando: GCS, 2008, abstract 273.

HEINEMANN, V. *et al.* Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, suppl. 18, p. LBA3506–LBA3506, 2013.

HICKLIN, D. J.; ELLIS, L. M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 5, p. 1011-1027, 2005.

HIGGINS, J. P. T., GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2011.

HOCHSTER, H. S. *et al.* 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. **Journal of clinical oncology**, v. 26, n. 21, p. 3523-3529, 2008.

HUEMER, F. *et al.* Sidedness and TP53 mutations impact OS in anti-EGFR but not anti-VEGF treated mCRC - an analysis of the KRAS registry of the AGMT (Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie). **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, 2018.

HURWITZ, H. *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 23, p. 2335-2342, 2004.

INCE, W. L. *et al.* Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 13, p. 981-989, 2005.

INNOCENTI, F. *et al.* Genetic Variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 Gene Predict the Risk of Severe Neutropenia of Irinotecan. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 8, p. 1382-1388, 2004.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Projeção da população**. Rio de Janeiro: IBGE, 2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps>. Acesso em: 20 fev.2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Atendimento**. Rio de Janeiro: INCA, 2019a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/atendimento-inca>. Acesso em: 18 jan. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Tipos de Câncer: Colorretal**. Rio de Janeiro: INCA, 2019b. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/>. Acesso em: 16 jul. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2016**. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2016/>. Acesso em: 20 fev. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2018**. Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>. Acesso em: 20 fev. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Cancer Today**. Lyon: IARC, 2019. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em: 18 jan. 2019.

IZIDORO, J. B. **Terapia antiangiogênica para edema macular diabético: impacto orçamentário no SUS e influência dos acordos mercadológicos**. 2018. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.

JÖNSSON, B. Cost of Cancer: Healthcare Expenditures and Economic Impact. Recent results in cancer research. *Fortschritte der Krebsforschung*. **Progres dans les Recherches sur le Cancer**, v. 213, p. 7-23, 2019.

JUBB, A. M. *et al.* Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 2, p. 217-227, 2006.

KANAS, G. P. *et al.* Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. **Clinical epidemiology**, v. 4, p. 283-301, 2012.

KARAPETIS, C. S. *et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 17, p. 1757-1765, 2008.

KHAMBATA-FORD, S. *et al.* Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 22, p. 3230-3237, 2007.

KIM, T. W. *et al.* An open label, randomized phase III trial evaluating the treatment (tx) effects of panitumumab (pmab) best supportive care (BSC) versus BSC in chemorefractory wild-type (WT) KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (mCRC) and in WT RAS mCRC. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, suppl. 4, p. 642-642, 2016.

KOOPMAN, M. *et al.* Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 370, n. 9582, p. 135-142, 2007.

KOPETZ, S. *et al.* Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 22, p. 3677-3683, 2009.

KOPETZ, S.; VAUTHEY, J. N. Perioperative chemotherapy for resectable hepatic metastases. **The Lancet**, v. 371, n. 9617, p. 963-965, 2008.

LANA, A. P. **Análise dos custos diretos da assistência oncológica no Sistema Único de Saúde**. 2018. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.

- LEVINE, A. J.; OREN, M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 10, p. 749-758, 2009.
- LIBUTTI, S. K. *et al.* Chapter 57: Cancer of the colon. *In*: DEVITA, V. T.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. (eds). **DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology**. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
- LIÈVRE, A. Des mutations de KRAS aux mutations de RAS : vers une meilleure définition de la réponse aux anticorps anti-EGFR dans le cancer colorectal métastatique. **Oncologie**, v. 16, n. 2-3, p. 120-128, 2014.
- LIU, X.; JAKUBOWSKI, M.; HUNT, J. L. KRAS gene mutation in colorectal cancer is correlated with increased proliferation and spontaneous apoptosis. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 135, n. 2, p. 245-252, 2011.
- LOPES, L. M. N. *et al.* Integralidade e universalidade da assistência farmacêutica em tempos de judicialização da saúde. **Saúde e Sociedade**, v. 28, n. 2, p. 124-131, 2019.
- LYKOUDIS, P. M. *et al.* Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. **The British Journal of Surgery**, v. 101, n. 6, p. 605-612, 2014.
- MACHADO, M. A. A. *et al.* Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 3, p. 590-598, 2011.
- MAIA, M. V. A. S. *et al.* Preferência do paciente no rastreamento do câncer colorretal: uma comparação entre colonografia por tomografia computadorizada e colonoscopia. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 1, p. 24-28, 2012.
- MARSHALL, D. A. *et al.* Guidelines for Conducting Pharmaceutical Budget Impact Analyses for Submission to Public Drug Plans in Canada. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 6, p. 477-495, 2008.
- MARSHALL, J. L. Metastatic unresectable colorectal cancer: is the cost of treatment justified? **Colorectal Cancer**, v. 5, n. 2, p. 65-71, 2016.
- MARTINEZ, C. A. R. *et al.* Avaliação da expressão tecidual do gene de reparo MLH1 e dos níveis de dano oxidativo ao DNA em doentes com câncer colorretal. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 29, n. 3, p. 303-313, 2009.
- MATARAZZO, H. *et al.* 2029: ano em que o câncer será a primeira causa de morte no Brasil. **Brazilian Journal of Oncology**, v. 13, suppl, p. 1, 2017.
- MATTO, H. *et al.* **Cancer disparities: causes and evidence-based solutions**. New York: Springer Publishing Company, 2011.
- MAUSKOPF, J. A. *et al.* Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. **Value In Health**, v. 10, n. 5, p. 336-347, 2007.
- MAUSKOPF, J.; EARNSHAW, S. A Methodological Review of US Budget-Impact Models for New Drugs. **Pharmacoeconomics**, v. 34, n. 11, p. 1111-1131, 2016.

MCBRIDE, K. A. *et al.* Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 11, n. 5, p. 260-271, 2014.

MENON, S.; SHIN, S.; DY, G. Advances in Cancer Immunotherapy in Solid Tumors. **Cancers**, v. 8, n. 12, p. e106, 2016.

MILLER, K. D. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 66, n. 4, p. 271-289, 2016.

MITRY, E. *et al.* Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 30, p. 4906-4911, 2008.

MIURA, K. *et al.* 5-FU Metabolism in Cancer and Orally-Administrable 5-FU Drugs. **Cancers**, v. 2, n. 3, p. 1717-1730, 2010.

MOGHADAMYEGHANEH, Z. *et al.* Trends in colorectal cancer admissions and stage at presentation: impact of screening. **Surgical Endoscopy**, v. 30, n. 8, p. 3604-3610, 2016.

MOON, S. H. *et al.* p53 Represses the mevalonate pathway to mediate tumor suppression. **Cell**, v. 176, n. 3, p. 564-580, 2019.

MOR, A.; PHILIPS, M. R. Compartmentalized Ras/MAPK signaling. **Annual Review of Immunology**, v. 24, p. 771-800, 2006.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **NCCN Guidelines for Patients®: Colon Cancer**. Plymouth Meeting: NCCN Foundation, 2018a. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/colon/10>. Acesso em: 18 jan. 2019.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **NCCN Guidelines for Patients®. Rectal Cancer**. Plymouth Meeting: NCCN Foundation, 2018b. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/rectal/index.html#14>. Acesso em: 18 jan. 2019.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **NCCN Guidelines version 12018 Panel Members Colorectal Cancer Screening**. Plymouth Meeting: NCCN Foundation, 2018c. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colorectal\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf). Acesso em: 18 jan. 2019.

NEUMANN, P. J. Budget impact analyses get some respect. **Value in Health**, v. 10, n. 5, p. 324-325, 2007.

NIELSEN, D. L. *et al.* A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. **Cancer Treatment Reviews**, v. 40, n. 6, p. 701-715, 2014.

NITA, M. E. *et al.* **Avaliação de tecnologias em saúde: Evidência Clínica, Análise Econômica e Análise de Decisão**. São Paulo: Artmed, 2010.

NOONE, A. M. *et al.* **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015**. Bethesda: National Cancer Institute, 2018. Disponível em: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/). Acesso em: 20 mar. 2019.

ODEN-GANGLOFF, A. *et al.* TP53 mutations predict disease control in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab-based chemotherapy. **British Journal of Cancer**, v. 100, n. 8, p. 1330-1335, 2009.

OLIVEIRA, E. X. G. *et al.* Acesso à assistência oncológica: mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. O caso do câncer de mama. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 2, p. 317-326, 2011.

OUWERKERK, J.; BOERS-DOETS, C. Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 14, n. 4, p. 337-349, 2010.

PATHAK, S. *et al.* Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. **Colorectal Disease**, v. 13, n. 9, p. e252-65, 2011.

PEETERS, M. *et al.* Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 13, p. 1704-1713, 2015.

PENAULT-LLORCA, F. *et al.* EGFR expression in colorectal cancer and role in tumorigenesis. **Bulletin du Cancer**, v. 92, spec no, p. S5-11, 2005.

PEPE, V. L. E. *et al.* A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 5, p. 2405-2414, 2010.

PEREIRA, R. M. **Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica - Planejamento, Programação e Aquisição: prever para prover**. Brasília: OPAS, 2016.

PERINI, M. V. *et al.* Estratégias para aumentar a ressecabilidade em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 24, n. 4, p. 324-327, 2011.

PIETRANTONIO, F. *et al.* Pathological response after neoadjuvant bevacizumab- or cetuximab-based chemotherapy in resected colorectal cancer liver metastases. **Medical Oncology**, v. 32, n. 7, p. 182, 2015.

PINHO, M. S. L. Biologia molecular do câncer colorretal: uma revolução silenciosa em andamento. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 28, n. 3, p. 363-368, 2008.

POOL, A. E. M. Van der *et al.* Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. **Colorectal Disease**, v. 14, n. 1, p. 56-61, 2012.

RASCATI, K. L. **Introdução à Farmacoeconomia**. São Paulo: Artmed, 2009.

RASKOV, H. *et al.* Colorectal carcinogenesis--update and perspectives. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 48, p. 18151-18164, 2014.

ROCHE. **Tarceva**. Amadora: Roche Farmacêutica Química, Ltda., 2013.

ROSMAN, A. S.; KORSTEN, M. A. Application of summary receiver operating

characteristics (sROC) analysis to diagnostic clinical testing. **Advances in Medical Sciences**, v. 52, p. 76-82, 2007.

ROUGIER P.; MITRY, E. Cancers colorectaux avant et après les biothérapies: une révolution dans la prise en charge des patients? **Gastroentérologie Clinique et Biologique**, v. 33, n. 8-9, p. 672-80, 2009.

ROUGIER, P. *et al.* Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. **The Lancet**, v. 352, n. 9138, p. 1407-1412, 1998.

SALTZ, L. B. *et al.* Irinotecan plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 13, p. 905-914, 2000.

SANOFI-AVENTIS. **ZALTRAP®**. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., 2016. Disponível em:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20808062016&pIdAnexo=3734094](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20808062016&pIdAnexo=3734094). Acesso em: 01 fev. 2019

SANSON-FISHER, R. W. Diffusion of innovation theory for clinical change. **The Medical Journal of Australia**, v. 180, suppl. 6, p. S55-56, 2004.

SANTOS, A. O.; SCHULZE, C. J. A situação atual e o futuro da judicialização da política de assistência farmacêutica no Brasil – o papel da Farmacoeconomia. **Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia**, v. 1, n. 3, p. 7-9, 2016.

SEIDEL, J. A.; OTSUKA, A.; KABASHIMA, K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. **Frontiers in Oncology**, v. 8, p. 86, 2018.

SHARMA, N. *et al.* KRAS status and clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFOX chemotherapy. **Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 1, n. 2, p. 90-96, 2010.

SCHNEIDERS, R. E. *et al.* Factors associated with the diffusion rate of innovations: a pilot study from the perspective of the Brazilian Unified National Health System. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 9, p. e00067516, 2016.

SIEGEL, R. *et al.* Cancer statistics, 2014. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 64, n. 1, p. 9-29, 2014.

SILVA, H. P.; PETRAMALE, C. A.; ELIAS, F. T. S. Avanços e desafios da política nacional de gestão de tecnologias em saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, suppl. 1, p. 83-90, 2012.

SILVA, M. T.; SILVA, E. N.; PEREIRA, M. G. Budget impact analysis. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 26, n. 2, p. 421-424, 2017.

SMITH, R. A. *et al.* Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 4, p. 297-316, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA (SBOC). **Diretrizes SBOC**. São Paulo: SBOC, 2017. Disponível em: <https://www.s boc.org.br/diretrizes-sboc-publico>. Acesso em: 3 jan. 2019.

STATHOPOULOS, G. P. *et al.* Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. **Oncology**, v. 78, n. 5-6, p. 376-381, 2010.

STIMPFEL, M.; VIRANT-KLUN, I. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Journal of Cancer Stem Cell Research**, v. 4, n. 3, p. 1, 2016.

STINTZING, S. *et al.* FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 7, p. 1693-1699, 2012.

STOEHLMACHER, J. *et al.* Associations between the EGFR status as well as KRAS mutations and clinical outcome in colorectal cancer (CRC) patients (pts) treated with erlotinib monotherapy in 2nd or 3rd line—A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, suppl. 15, p. 14574-14574, 2008.

STROUP, D. F. *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **Journal of the American Medical Association**, v. 283, n. 15, p. 2008-2012, 2000.

TAVARES, N.; PINHEIRO, R. Assistência Farmacêutica no SUS: avanços e desafios para a efetivação da assistência terapêutica integral. **Tempus Actas de Saúde Coletiva**, v. 8, n. 1, p. 49, 2014.

TEMRAZ, S.; MUKHERJI, D.; SHAMSEDDINE, A. Sequencing of treatment in metastatic colorectal cancer: where to fit the target. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 8, p. 1993-2004, 2014.

TORRES, O. J. M. *et al.* Brazilian consensus for multimodal treatment of colorectal liver metastases. Module 3: controversies and unresectable metastases. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 29, n. 3, p. 173-179, 2016.

TOUGERON, D. *et al.* Effect of low-frequency KRAS mutations on the response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. **Annals of Oncology**, v. 24, n. 5, p. 1267-1273, 2013.

TOURNIGAND, C. *et al.* OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 3, p. 394-400, 2006.

TOURNIGAND, C. *et al.* Quelles nouvelles stratégies dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec les biothérapies? **Oncologie**, v. 7, n. 8, p. 603-609, 2005.

TOURNIGAND, C.; BENGRIE-LEFEVRE, L. Quelles nouvelles stratégies dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec les biothérapies ? **La Revue de Medecine Interne**, v. 30, n. 5, p. 411-415, 2009.

TRIBUNAL DE CONTAS DO DISTRITO FEDERAL (TCDF). **Auditoria integrada Armazenagem, distribuição e dispensação de medicamentos na rede pública de saúde.** Brasília: TCDF, 2014. Disponível em: <https://www.tc.df.gov.br/wp-content/uploads/2017/08/ArmazenagemDistribuicao.pdf>. Acesso em: 03 jan. 2019.

TWELVES, C. *et al.* A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. **Annals of Oncology**, v. 17, n. 2, p. 239-245, 2005.

VALADÃO, M. Abordagem reversa: novo paradigma no tratamento da metástase hepática sincrônica de câncer colorretal. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 37, n. 5, p. 314-315, 2010.

VAN CUTSEM, E. *et al.* Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. **Annals of Oncology**, v. 21, suppl. 5, p. v93-7, 2010.

VAN CUTSEM, E. *et al.* Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 14, p. 1408-1417, 2009.

VAN CUTSEM, E. *et al.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 8, p. 1386-1422, 2016.

VAN CUTSEM, E. *et al.* Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 7, p. 692-700, 2015.

VAN CUTSEM, E. *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 25, suppl. 3, p. iii1-9, 2014.

VAN CUTSEM, E. *et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 13, p. 1658-1664, 2007.

VAN CUTSEM, E. *et al.* Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 21, p. 4097-4106, 2001.

VAUGHN, C. P. *et al.* Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer. **Genes, Chromosomes & Cancer**, v. 50, n. 5, p. 307-312, 2011.

VEEREMAN, G. *et al.* Pooled analysis of the surgical treatment for colorectal cancer liver metastases. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 94, n. 1, p. 122-135, 2015.

VELDORE, V. H. *et al.* Prevalence of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer: A retrospective observational study from India. **Indian Journal of Cancer**, v. 51, n. 4, p. 531-537, 2014.

VENTURA, M. *et al.* Judicialização da saúde, acesso à justiça e a efetividade do direito à saúde. **Physis**, v. 20, n. 1, p. 77-100, 2010.

VIDAL, T. J. *et al.* Demandas judiciais por medicamentos antineoplásicos: a ponta de um

iceberg? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2539-2548, 2017.

WALE, A. *et al.* Session 2: Synchronous metastatic disease-liver first or primary first? The oncologist decides. **Colorectal Disease**, v. 20, suppl. 1, p. 52-55, 2018.

WELLS, A. *et al.* Targeting tumor cell motility as a strategy against invasion and metastasis. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 34, n. 5, p. 283-289, 2013.

WILKE, S.; HUST, M. Cetuximab (Erbix). *In*: DÜBEL, S.; REICHERT, J. M. **Handbook of Therapeutic Antibodies**. Hoboken: Wiley Blackwell, 2014. p. 1501-1520.

WISHART, D. S. Is Cancer a Genetic Disease or a Metabolic Disease? **EBioMedicine**, v. 2, n. 6, p. 478-479, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **GLOBOCAN 2018**. Geneva: WHO, 2018. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Acesso em: 3 jan. 2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Simple Maps. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012**. Geneva: WHO, 2012a. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>. Acesso em: 20 mai. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The Globocan project. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012**. Geneva: WHO, 2012b. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Acesso em: 20 mai. 2016.

YOSHINO, T. *et al.* Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 1, p. 44-70, 2018.

ZANDONAI, A. P.; SONOBE, H. M.; SAWADA, N. O. Os fatores de riscos alimentares para câncer colorretal relacionado ao consumo de carnes. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 1, p. 234-239, 2012.

ZHAO, B. *et al.* Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 3, p. 3980-4000. 2017.

## APÊNDICES

Apêndice A. Perfil descritivo de medicamentos em demanda judicial de MABs para CCRm em Minas Gerais (2009-2016)

Característica	Pacientes (N=351)	
	N ± DPM	Proporção (%)
<b>Anticorpos Monoclonais (MABs) (Frequência %)</b>		
Bevacizumab	171	49
Cetuximab	150	43
Panitumumab	28	8

N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

Apêndice B. Perfil sociodemográfico, clínico e custos das ações judiciais dos demandantes de anticorpos monoclonais para tratamento do câncer colorretal metastático em Minas Gerais no período de 2009 a 2016

Característica	Pacientes (N=351)	
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou mediana (faixa)
<b>Características sociodemográficas</b>		
<b>Gênero (Frequência %)</b>		
Masculino	178	50.7
Feminino	173	49.3
<b>Idade</b>	55.73 (13.57)	56 (20-85)
<b>Estado civil (Frequência %)</b>		
Solteiro	60	17.1
Casado	179	51
Divorciado	35	10
Viúvo	26	7.4
Não Identificado	51	14.5
<b>Ocupação (Frequência %)</b>		
Desempregado	32	9.1
Empregado	103	29.3
Estudante	1	0.3
Aposentado	127	36.1
Não Identificado	88	25.1
<b>Tipo de convenio (Frequência%)</b>		
Usuário do SUS	188	53,6
Possui Convenio Particular	147	41,9
Não Identificado	16	4,6
<b>Tipo de Atendimento Oncológico (Frequência%)</b>		
CACON/UNACON	209	59,5
Clínica Particular	122	34,8
Não Identificado	20	5,7
<b>Custo da Ação</b>	351 (915.773,00)	60.000,00 (600,00 até 1.283.649,12)
<b>Características clínicas</b>		
<b>Tipo de câncer (Frequência%)</b>		
Neoplasia Maligna de cólon	258	73.5
Neoplasia Maligna de reto	93	26.5
<b>Estadiamento (Frequência %)</b>		
I	0	0
II	4	1.1
III	26	7.4
IV	317	90.3
Não identificado	4	1.1
<b>Status Kras (Frequência %)</b>		
Selvagem	200	57
Mutado	59	16.8
Não identificado	92	26.2

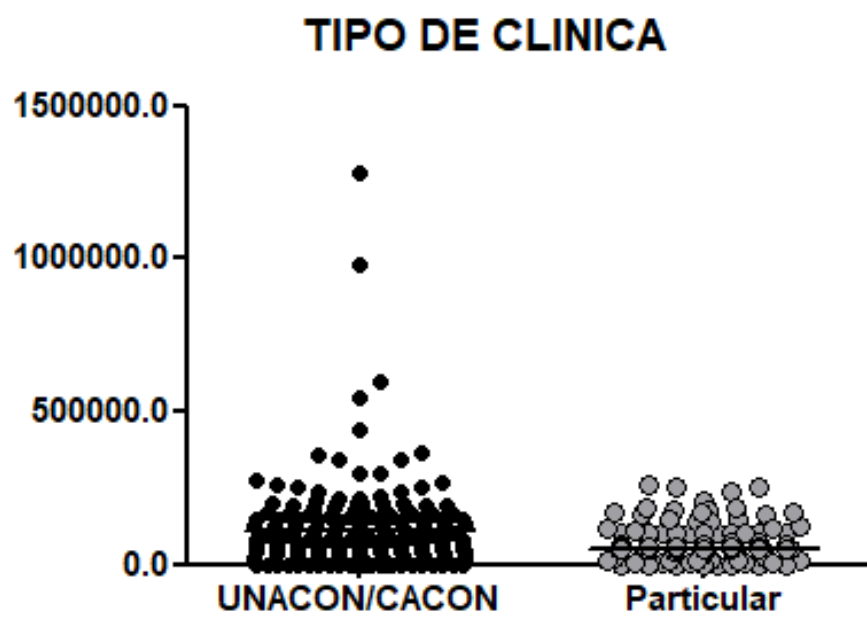
(continua)

(continuação)

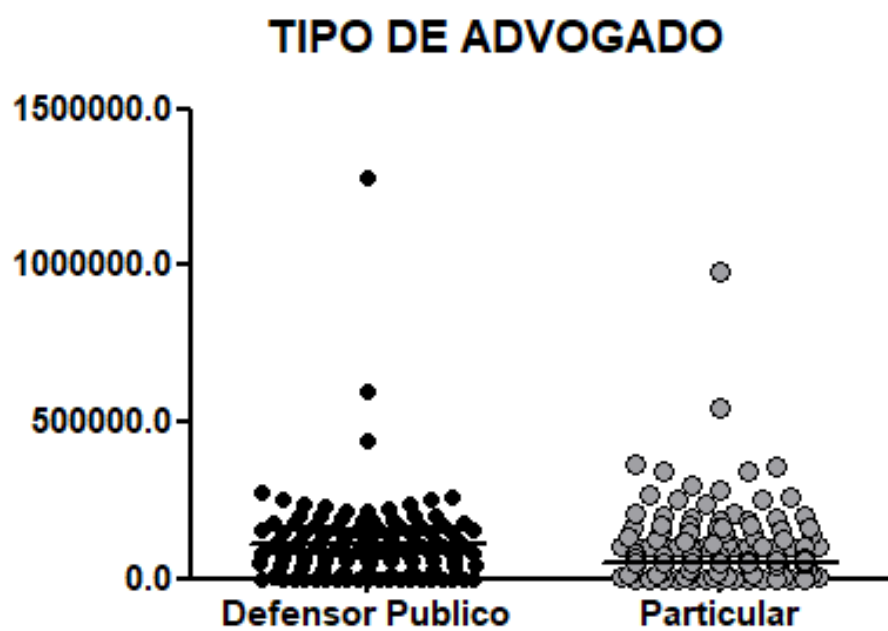
Característica	Pacientes (N=351)	
	N ou Média $\pm$ DPM	Proporção (%) ou mediana (faixa)
<b>Anticorpo Monoclonal (MAB) (Frequência %)</b>		
Bevacizumabe	171	49
Cetuximabe	150	43
Panitumumabe	28	8

N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média.

Apêndice C. Correlação do tipo de clínica e custo da ação



Apêndice D. Correlação do tipo de advogado e custo da ação



## Apêndice E. Características clínicas dos pacientes com CCRm no período de 2009 a 2016

Característica	Pacientes (N=351)	
	N	Proporção (%)
<b>Tipo de câncer (Frequência%)</b>		
Neoplasia Maligna de cólon	258	73.5
Neoplasia Maligna de reto	93	26.5
<b>Estadiamento (Frequência %)</b>		
I	0	0
II	4	1.1
III	26	7.4
IV	317	90.3
Não identificado	4	1.1
<b>Status Kras (Frequência %)</b>		
Selvagem	200	57
Mutado	59	16.8
Não identificado	92	26.2

N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

Apêndice F. Características sociodemográficas dos pacientes tratados por medicamentos judicializados x incorporados SUS

Característica	Judicializados (N=352)		Incorporados SUS (N=3.610)		Valor p
	N ± DPM	Mediana (faixa)	N ± DPM	Mediana (faixa)	
<b>Sexo (Frequência %)</b>					0.06 **
Masculino	183	52	1686	47	
Feminino	168	48	1924	53	
<b>Idade</b>	55.83 (13.33)	56 (21-85)	59.02 (13.43)	59 (19-96)	<b>0.0014 †</b>
<b>Localização Primária do Câncer</b>					0.17**
Cólon	258	73.5	2.527	70	
Reto	93	26.5	1.083	30	

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média.

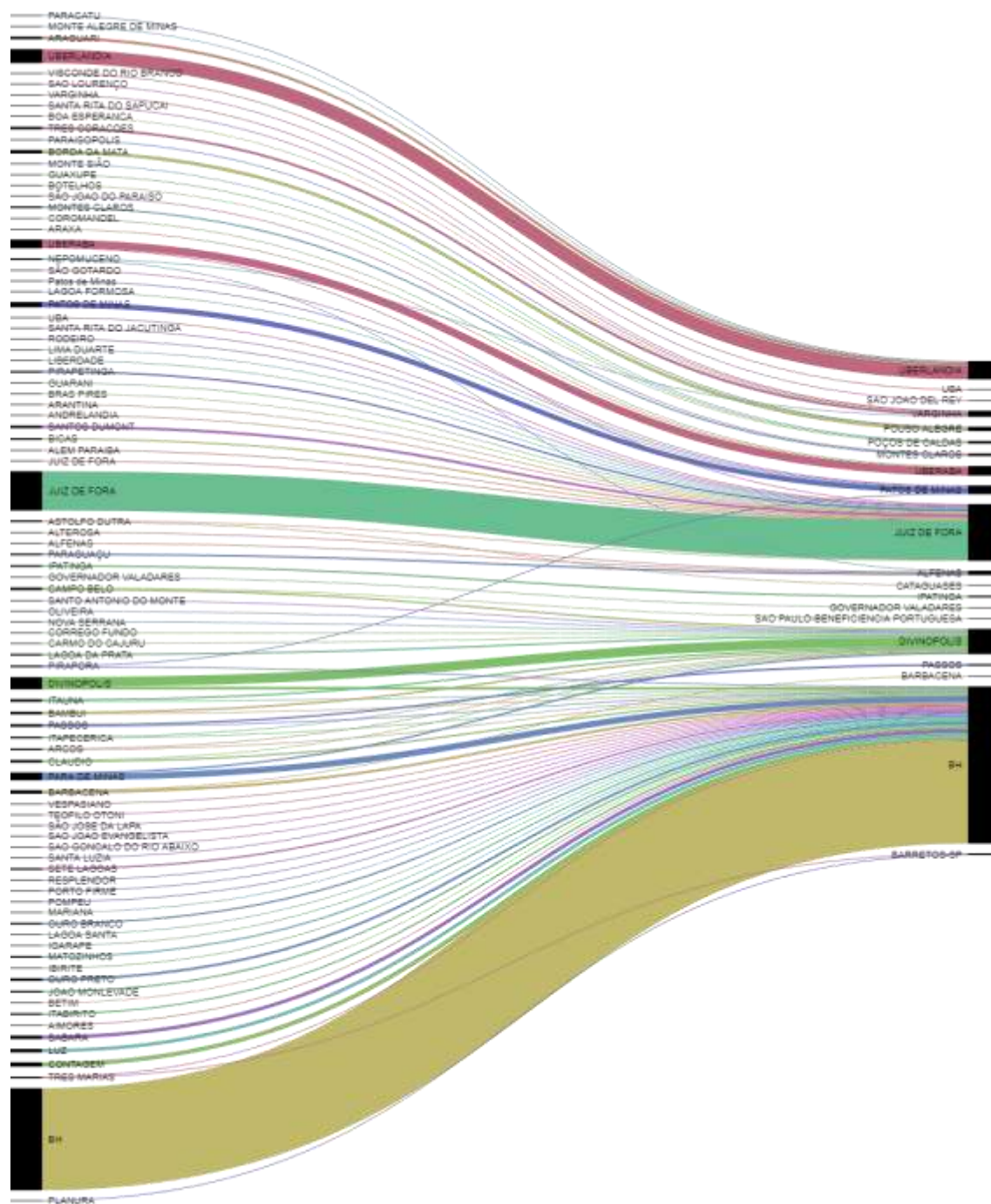
† Teste de Mann-Whitney

†† Test t Student

\*Teste exato de Fisher

\*\*Qui-quadrado de Pearson

## Apêndice G. Residência x Local de tratamento\*

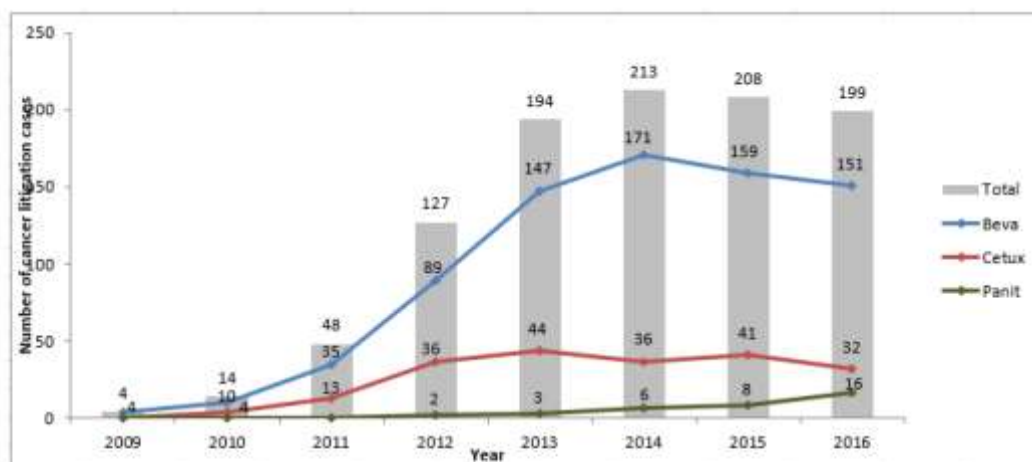


\* Para os fluxos de deslocamento dos pacientes foram utilizadas as seguintes variáveis: local de residência, comarca ou subseção judiciária, Regional de Saúde a qual pertence, Local de tratamento (CACON/UNACON ou Clínica Particular).

## Apêndice H. Search strategies

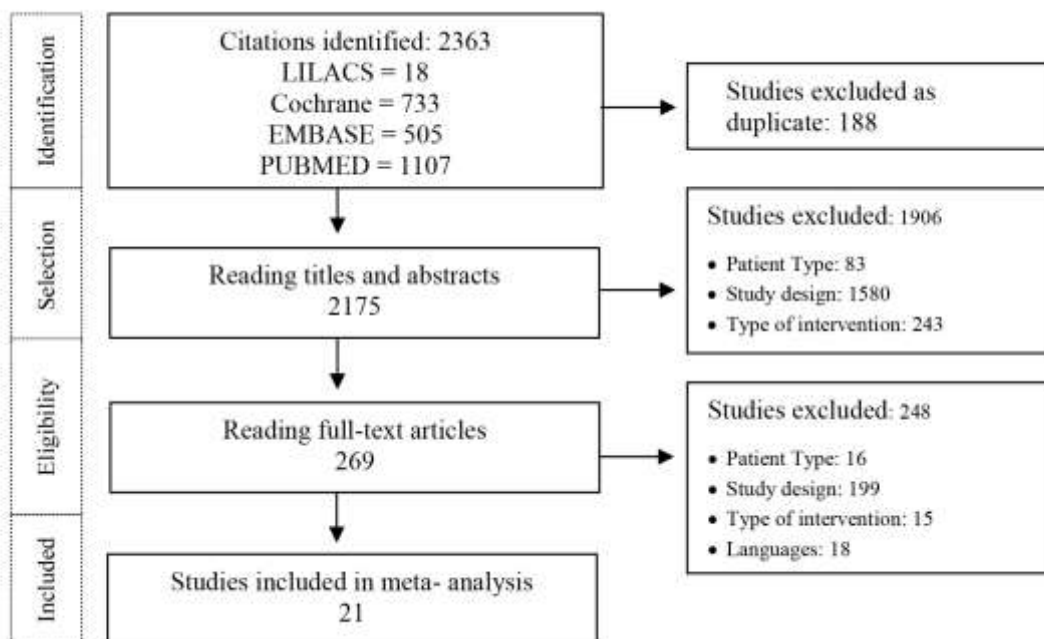
Databases	Search strategies	Studies November 2017
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees #2 Colorectal Neoplasms:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3 Colorectal Cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4 #1 or #2 or #3 #5 "cetuximab":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 erbitux:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #7 panitumumab: ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8 vectibix:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9 bevacizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10 avastin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 #12 #4 and #11	733
Medline (Via Pubmed)	((((((((((colorectal neoplasms[MeSH Terms]) OR colorectal neoplasms[Text Word]) OR Colorectal Neoplasm[Text Word]) OR Colorectal Tumors[Text Word]) OR Colorectal Tumor[Text Word]) OR Colorectal Carcinoma[Text Word]) OR Carcinomas, Colorectal[Text Word]) OR Colorectal Carcinomas[Text Word]) OR Colorectal Cancer[Text Word]) OR Cancer, Colorectal[Text Word]) OR Cancers, Colorectal[Text Word]) OR Colorectal Cancers[Text Word])) AND (((((((((((cetuximab[Supplementary Concept]) OR cetuximab[Text Word]) OR IMC C225[Text Word]) OR IMC-C225[Text Word]) OR MAb C225[Text Word]) OR C225[Text Word]) OR Erbitux[Text Word]) OR panitumumab[Supplementary Concept]) OR panitumumab[Text Word]) OR ABX-EGF monoclonal antibody[Text Word]) OR ABX-EGF MAb[Text Word]) OR Vectibix[Text Word]) OR bevacizumab[Supplementary Concept]) OR bevacizumab[Text Word]) OR Avastin[Text Word])) AND (("Cohort Studies"[Mesh]) OR (cohort study) OR (studies, cohort) OR (study, cohort) OR (concurrent studies) OR (studies, concurrent) OR (concurrent study) OR (study, concurrent) OR (historical cohort studies) OR (studies, historical cohort) OR (cohort studies, historical) OR (cohort study, historical) OR (historical cohort study) OR (study, historical cohort) OR (analysis, cohort) OR (analysis, cohort) OR (cohort analyses) OR (cohort analysis) OR (closed cohort studies) OR (cohort studies, closed) OR (closed cohort study) OR (cohort study, closed) OR (study, closed cohort) OR	1107
	(studies, closed cohort) OR (incidence studies) OR (incidence study) OR (studies, incidence) OR (study, incidence) OR (cohort studies) OR (cohort) OR (cohort analysis) OR (cohort study) OR (prospective cohort) OR (retrospective cohort) OR (retrospective cohort study) OR (prospective cohort study) OR ("Follow-Up Studies"[Mesh]) OR (follow up studies) OR (follow-up study) OR (studies, follow-up) OR (study, follow-up) OR followup studies OR (followup study) OR (studies, followup) OR (study, followup) OR ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Prospective Studies"[Mesh]))	
Lilacs	(tw:(tw:(Colorectal Neoplasms )) OR (tw:(NeoplasiasColorrectales)) OR (tw:(NeoplasiasColorretais )) OR (tw:(Colorectal Cancer)))) AND (tw:(tw:(cetuximab)) OR (tw:(erbitux)) OR (tw:(panitumumab)) OR (tw:(vectibix)) OR (tw:(bevacizumab)) OR (tw:(avastin))))	18
EMBASE	'colorectal tumor'/exp AND [embase]/lim OR (colorectal neoplasia AND [embase]/lim) OR (colorectal neoplasm AND [embase]/lim) OR (colorectal neoplasms AND [embase]/lim) OR (colorectal tumour AND [embase]/lim) OR (tumor, colorectal AND [embase]/lim) OR (tumour, colorectal AND [embase]/lim) AND ('cetuximab'/exp AND [embase]/lim OR (c5225 AND [embase]/lim) OR (erbitux AND [embase]/lim) OR (imc\$225 AND [embase]/lim) OR (imc\$e225 AND [embase]/lim) OR (imec\$225 AND [embase]/lim) OR (monoclonal antibody AND c5225 AND [embase]/lim) OR (panitumumab'/exp AND [embase]/lim) OR (abx AND egf AND [embase]/lim) OR (abx\$egf AND monoclonal AND antibody AND [embase]/lim) OR (monoclonal AND antibody AND abx AND egf AND [embase]/lim) OR (vectibex AND [embase]/lim) OR (vectibix AND [embase]/lim) OR ('bevacizumab'/exp AND [embase]/lim) OR (altuzan AND [embase]/lim) OR (avastin AND [embase]/lim) OR (nsc\$704865 AND [embase]/lim)) AND ('cohort analysis'/exp AND [embase]/lim OR ('longitudinal study'/exp AND [embase]/lim) OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('cohorts' AND [embase]/lim)	505

Apêndice I. Evolution number of Cancer litigation cases on bevacizumab, cetuximab and panitumumab/ year in Minas Gerais – Brazil, 2009-2016

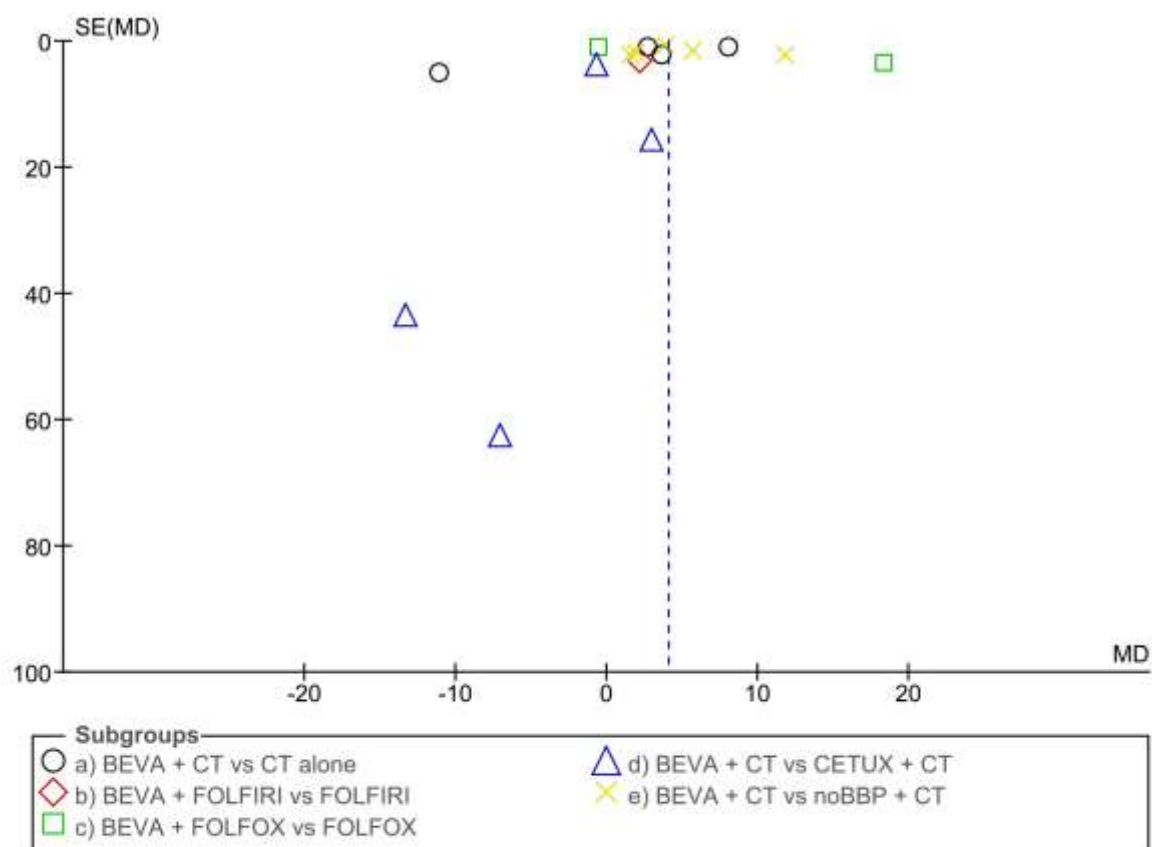


**NB:** BEVA= Bevacizumab; CETUX= Cetuximab; PANIT= Panitumumab. Data from the Núcleo de Atendimento à Judicialização da Saúde (NAJS) SES-MG, in June 2017.

## Apêndice J. Flowchart of the studies included

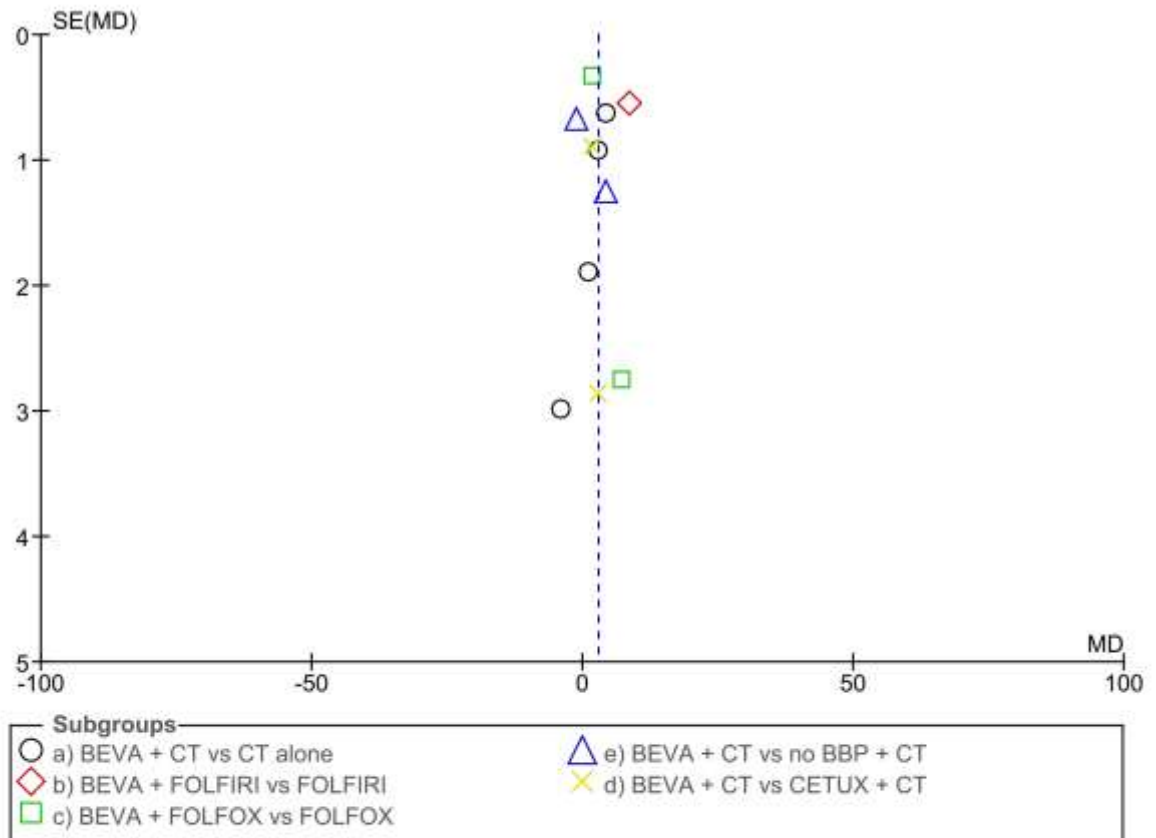


## Apêndice K. Overall Survival Funnel Plot



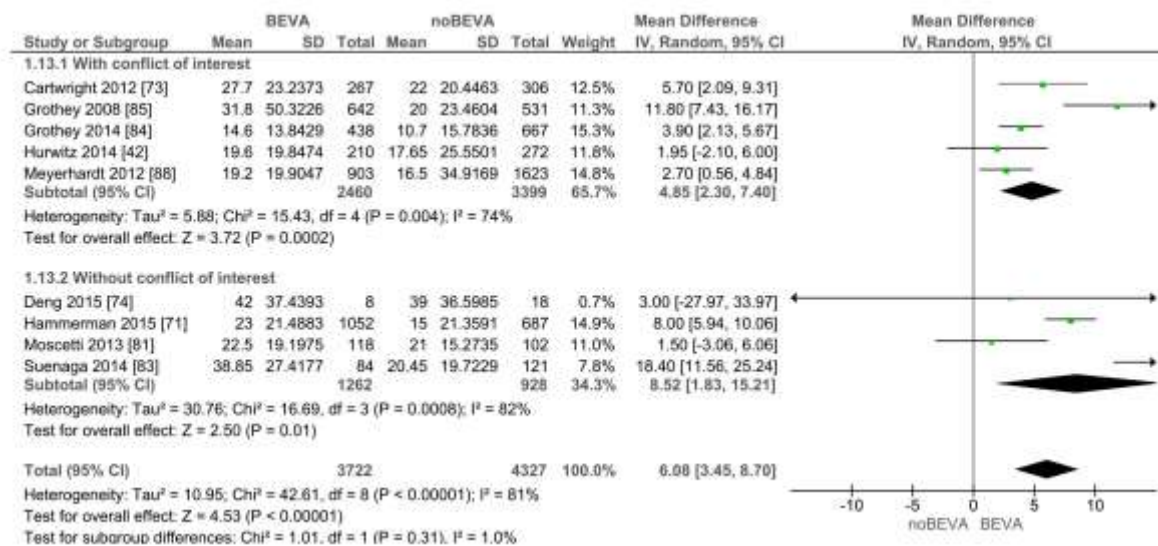
NB: BEVA= Bevacizumab; CT = Chemotherapy; CETUX = cetuximab; MD = Mean Difference; no BBP = no bevacizumab beyond progression.

## Apêndice L. Progression Free Survival Funnel Plot



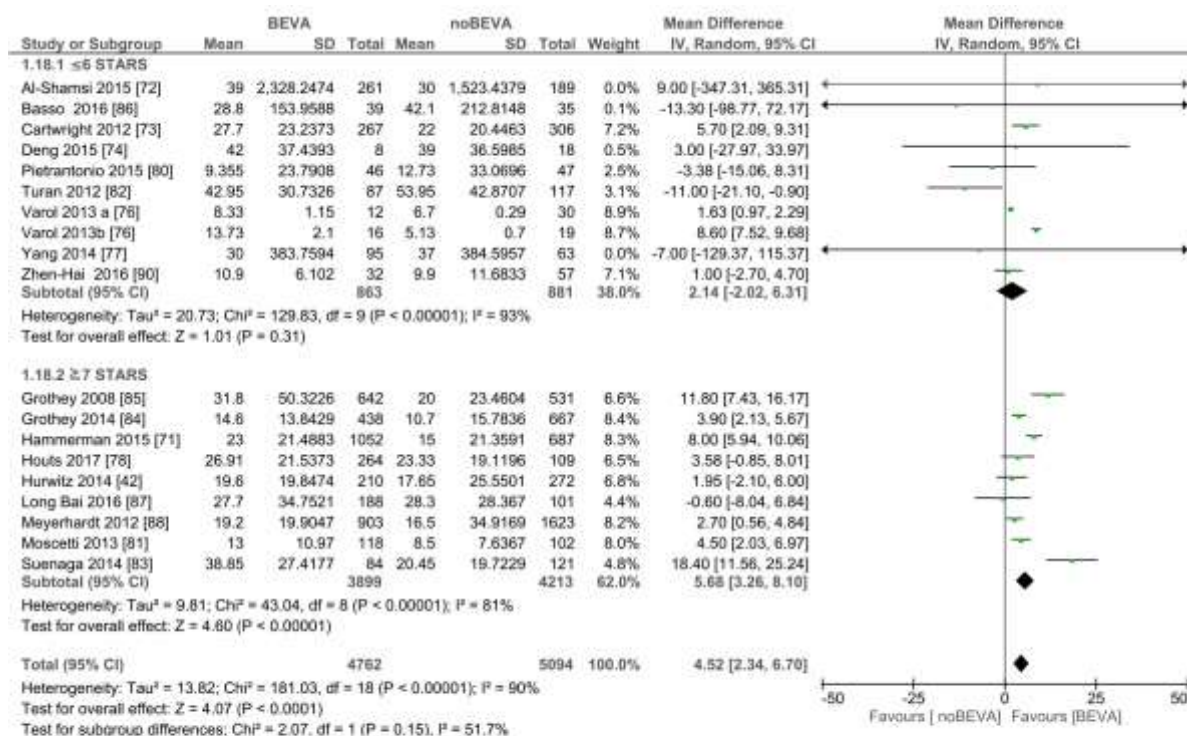
NB: BEVA - Bevacizumab; CT - Chemotherapy; CETUX - cetuximab; MD - Mean Difference; no BBP - no bevacizumab beyond progression.

## Apêndice M. Conflict of Interest Forest Plot



BEVA= Bevacizumab; CI: confidence interval; I<sup>2</sup> - Heterogeneity; I<sup>2</sup>> 50% and p-value of the chi-square test <0.10 indicate significant heterogeneity between the studies;; no BEVA = other therapeutic schemes that did not contain BEVA; SD = Standard Deviation.

## Apêndice N. Quality of the studies-Newcastle-Ottawa scale Forest Plot



BEVA= Bevacizumab; CI: confidence interval; I<sup>2</sup> - Heterogeneity; I<sup>2</sup>> 50% and p-value of the chi-square test <0.10 indicate significant heterogeneity between the studies;; no BEVA = other therapeutic schemes that did not contain BEVA; SD = Standard Deviation.

**ANEXOS**

## Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 44121315.2.0000.5149

Interessado(a): Prof<sup>a</sup>. Mariangela Leal Cherchiglia  
Departamento de Medicina Preventiva Social  
Faculdade de Medicina- UFMG

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de maio de 2015, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz  
Coordenadora do COEP-UFMG

## Anexo 2. Termo de Responsabilidade – Utilização de dados



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE

## TERMO DE RESPONSABILIDADE

**Termo de responsabilidade para uso, guarda e divulgação de dados, arquivos, registros e informações cedidos pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG).**

A Dra. Eli Iola Gurgel Andrade, brasileira, RG nº 973798, expedido pela Secretaria de Segurança Pública/SSP-MG, e CPF nº 244.863.886-15, Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, doravante chamada de SIGNATÁRIA, firma o presente TERMO DE RESPONSABILIDADE, que disciplina a utilização, guarda e divulgação de dados, arquivos, registros e informações cedidos pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) (Anexo II) mediante as cláusulas e condições descritas a seguir.

## CLÁUSULA PRIMEIRA – DO OBJETO

O presente termo estabelece as regras que regulam a utilização, guarda e divulgação de dados, arquivos, registros e informações cedidos pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, à SIGNATÁRIA, sem prejuízo dos parâmetros legais vigentes.

## CLÁUSULA SEGUNDA – DAS OBRIGAÇÕES DO SIGNATÁRIO

A SIGNATÁRIA se declara ciente de todos os termos do presente instrumento, assumindo toda e qualquer responsabilidade por quaisquer condutas, ações ou omissões que importem a inobservação do presente e consequente violação de quaisquer das cláusulas aqui descritas bem como por outras normas previstas em lei, aqui não especificadas, respondendo de forma ilimitada perante a fornecedora dos dados, arquivos, registros e informações em eventuais ações regressivas, bem como perante terceiros eventualmente prejudicados por sua não observação.

A SIGNATÁRIA compromete-se a:

- a) utilizar os dados, arquivos, registros e informações a ela cedidos exclusivamente para as consultas e estudos acadêmicos e de interesse do projeto *Análise do impacto orçamentário no Sistema Único de Saúde (SUS) de incorporação dos medicamentos mais demandados pela via judicial nos Programas de Assistência Farmacêutica* (Anexo I), e a guardar sigilo sobre o conteúdo solicitado, sendo vedada qualquer forma de disponibilização ou cessão a terceiros, bem como o uso em outro projeto, seja a que título for.
- b) utilizar os dados, arquivos, registro e informações e divulgar eventuais resultados em estrita observação aos princípios éticos de pesquisa, a Resolução SES nº196/96 e suas complementares, e a respeitar o direito a intimidade e a privacidade dos consultados, sejam eles pacientes ou não.
- c) divulgar/publicar eventuais informações e resultados acerca do projeto acima mencionado única e exclusivamente para fins de pesquisa científica, sendo obrigatória a menção da SES/MG como a cedente dos dados, arquivos, registros e informações utilizadas, no que couber.

Nailson Sebastião Moreira da Cruz  
Secretário-Adjunto  
SES/SUS-MG

ELI IOLA GURGEL ANDRADE  
RG 973798  
CPF 244.863.886-15



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE

A SIGNATÁRIA somente poderá permitir o acesso aos dados disponibilizados, mediante assinatura de Termo de Confidencialidade e Sigilo (modelo: Anexo III), aos pesquisadores vinculados ao projeto supramencionado, assim identificados:

Eli Iola Gurgel Andrade – CPF: 244.863.886-15  
 Luciana de Melo Nunes Lopes – CPF: 084.457.156-31  
 Semíramis Domingues Diniz – CPF: 074.999.806-77  
 Tiago Lopes Coelho – CPF: 064.267.346-24  
 Lira Amaral – CPF: 060.733.896-20  
 Wânia Cristina da Silva – CPF: 630.588.046-87

A SIGNATÁRIA compromete-se a enviar, à SES/MG, cópia do relatório produzido, em formato impresso e eletrônico, assim que o estudo tiver sido finalizado.

#### CLÁUSULA TERCEIRA – DAS PENALIDADES

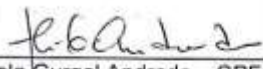
A SIGNATÁRIA, bem como os pesquisadores envolvidos no projeto, responderão civil e criminalmente pela utilização, guarda e divulgação de dados, arquivos, registros e informações cedidos pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) para fins diversos do previsto na Cláusula Segunda, e por quaisquer danos causados pela divulgação inadequada de informações contidas nos dados, arquivos, registros e informações cedidos.

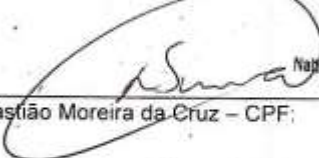
#### CLÁUSULA QUARTA – DISPOSIÇÕES GERAIS

Este presente termo será assinado conjuntamente, pelo Sr. Secretário-Adjunto da SES/MG e pela Assessora-Chefe de Planejamento, lotada na Assessoria de Planejamento, os quais mediarão as relações entre a SES/MG e a SIGNATÁRIA.

E, por estar de pleno acordo, firmam o presente Termo, em 3 (três) vias de igual teor e forma.

Belo Horizonte, 22 de agosto de 2016

  
 Eli Iola Gurgel Andrade – CPF: 244.863.886-15  
 Professora Titular de  
 Patologia – UFMG

  
 Nilton Sebastião Moreira da Cruz – CPF: \_\_\_\_\_  
 Secretário-Adjunto  
 SES/SUS-MG

  
 Marco Túlio da Carvalho Rocha  
 Procurador do Estado  
 OAB/MG 57.191 - MASP 170.291-4

  
 Poliana Cardoso Lopes – CPF: 075.183.616-80

Poliana Cardoso Lopes  
 Assessoria-Chefe de Planejamento  
 SES/MG  
 1949-1286/11-1255-505-111



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE

*Anexo I: Projeto do trabalho "Análise do impacto orçamentário no Sistema Único de Saúde (SUS) de incorporação dos medicamentos mais demandados pela via judicial nos Programas de Assistência Farmacêutica."*



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE

Anexo II: Lista dos dados, arquivos, registros e informações entregues à SIGNATÁRIA Eli Iola Gurgel Andrade pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG):

- *Acesso ao módulo de Judicialização do SIGAF (Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica), por meio de liberação de senha de acesso aos pesquisadores citados no presente documento com assinatura de Termo de Compromisso de Sigilo.*
- *Acesso às notas técnicas elaboradas pelos servidores do NAJS, para auxiliar na elaboração das defesas realizadas pelos Procuradores do Estado de Minas Gerais com assinatura de Termo de Compromisso de Sigilo.*
- *Acesso ao conteúdo dos convênios/contratos que tiveram por objeto a contratação de auxílio técnico nos termos da recomendação 31/2010 do CNJ. Principalmente parcerias firmadas com o Núcleo de Avaliação de Tecnologias de Saúde da UFMG (NATS/UFMG) e do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES).*
- *Acesso às notas técnicas elaboradas a partir das parcerias com o (NATS/UFMG) e (CCATES).*

## Anexo 3. Termo de Confidencialidade e Sigilo



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE

Anexo III: Modelo de Termo de Confidencialidade e Sigilo.

**TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO**

Pelo presente instrumento, eu, Eli Iola Gurgel Andrade, brasileira, RG: 973798, expedido pela Secretaria de Segurança Pública- SSP MG, CPF: 244.863.886-15, Professora efetiva da Faculdade de Medicina Da Universidade Federal de Minas Gerais, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas os dados, arquivos, registros e informações técnicas verbais, escritas ou magnéticas relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado "Análise do impacto orçamentário no Sistema Único de Saúde (SUS) de incorporação dos medicamentos mais demandados pela via judicial nos Programas de Assistência Farmacêutica" a que tiver acesso.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me:

1. A não utilizar os dados, arquivos, registros e informações técnicas verbais, escritas ou magnéticas a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. Não divulgar, copiar, revelar, reproduzir, adaptar, comercializar, noticiar ou publicar qualquer aspecto relativo ao projeto de pesquisa acima mencionado;
3. A não repassar o conhecimento dos dados, arquivos, registros e informações técnicas verbais, escritas ou magnéticas, responsabilizando-me por todas as pessoas que vierem a ter acesso aos dados, arquivos, registros e informações técnicas verbais, escritas ou magnéticas, por meu intermédio, e obrigando-me, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e/ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo dos dados, arquivos, registros e informações técnicas verbais, escritas ou magnéticas fornecidas.

A vigência da obrigação de confidencialidade e sigilo, assumida pela minha pessoa por meio deste termo, terá validade por 20 (vinte) anos, a contar da data de assinatura do presente instrumento;

Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todos os efeitos e sanções de ordem penal, civil e administrativa que poderão advir.

Belo Horizonte, 22 de agosto de 2016

*Eli Iola Gurgel Andrade*  
Eli Iola Gurgel Andrade

Eli Iola Gurgel Andrade

Eli Iola Gurgel Andrade  
CPF 244.863.886-15

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade  
Faculdade de Medicina - UFMG

## Anexo 4. Registro PROSPERO

CRD42016046613 (link: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>)

21/02/2019

PROSPERO

### Systematic review

This record cannot be edited because it is being assessed by the editorial team

#### 1. \* Review title.

Give the working title of the review, for example the one used for obtaining funding. Ideally the title should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems. Where appropriate, the title should use the P(I)E(C)DS structure to contain information on the Participants, Intervention (or Exposure) and Comparison groups, the Outcomes to be measured and Study designs to be included.

Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

#### 2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

#### 3. \* Anticipated or actual start date.

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

04/04/2016

#### 4. \* Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

30/01/2018

#### 5. \* Stage of review at time of this submission.

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant Started and Completed boxes. Additional information may be added in the free text box provided.

Please note: Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. Should evidence of incorrect status and/or completion date being supplied at the time of submission come to light, the content of the PROSPERO record will be removed leaving only the title and named contact details and a statement that inaccuracies in the stage of the review date had been identified.

This field should be updated when any amendments are made to a published record and on completion and publication of the review. If this field was pre-populated from the initial screening questions then you are not able to edit it until the record is published.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes

21/02/2019

PROSPERO

Review stage	Started	Completed
Data analysis	Yes	Yes

Provide any other relevant information about the stage of the review here (e.g. Funded proposal, protocol not yet finalised).

### 6. \* Named contact.

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

Wânia Cristina Silva

Email salutation (e.g. 'Dr Smith' or 'Joanne') for correspondence:

Dra Wania

### 7. \* Named contact email.

Give the electronic mail address of the named contact.

wania\_logistica@hotmail.com

### 8. Named contact address

**PLEASE NOTE** this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information

Give the full postal address for the named contact.

Federal University of Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 Campus Pampulha,  
Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil

### 9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+55(31)97120-0576

### 10. \* Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Federal University of Minas Gerais

Organisation web address:

[www.farmacia.ufmg.br/ppgmaf/](http://www.farmacia.ufmg.br/ppgmaf/)

### 11. \* Review team members and their organisational affiliations.

Give the title, first name, last name and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

Dr Wânia Cristina Silva. Federal University of Minas Gerais  
 Professor Vania Eloisa Araujo. Pontifical Catholic University of Minas Gerais  
 Dr Jessica Barreto Ribeiro Santos. Federal University of Minas Gerais  
 Dr Elias Magalhaes e Abreu Lima. Mario Penna Institute  
 Dr Michael Ruberson Ribeiro Silva. Federal University of Minas Gerais  
 Professor Mariangela Leal Cherchiglia. Federal University of Minas Gerais  
 Professor Eli Iola Gurgel Andrade. Federal University of Minas Gerais  
 Professor Francisco de Assis Acúrcio. Federal University of Minas Gerais  
 Dr Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida. Federal University of Minas Gerais

21/02/2019

PROSPERO

Professor Brian Godman, Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK

Amanj Kurdi, Division of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

### 12. \* Funding sources/sponsors.

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Include any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed.

None

### 13. \* Conflicts of interest.

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

None

### 14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Professor Helder Motta Filipe, INFARMED - National Authority of Medicines and Health Products, Portugal

### 15. \* Review question.

State the question(s) to be addressed by the review, clearly and precisely. Review questions may be specific or broad. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PICO where relevant.

Are there comparative differences in the effectiveness and safety of treatments with monoclonal antibodies versus without monoclonal antibodies used for metastatic colorectal cancer?

Are there comparative differences in the effectiveness and safety of treatments with monoclonal antibodies versus monoclonal antibodies plus chemotherapy used to treat metastatic colorectal cancer?

### 16. \* Searches.

Give details of the sources to be searched, search dates (from and to), and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

The research will be conducted in MEDLINE / PubMed, LILACS, Cochrane Library and EMBASE, including research on literature for manual magazine (until March 2016). The scale of Newcastle-Ottawa will be used to assess the methodological quality of observational studies.

### 17. URL to search strategy.

Give a link to a published pdf/word document detailing either the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies), or upload your search strategy.

Do NOT provide links to your search results

[http://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/46613\\_STRATEGY\\_20160726.pdf](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/46613_STRATEGY_20160726.pdf)

Yes I give permission for this file to be made publicly available

### 18. \* Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

Metastatic colorectal cancer(mCRC), overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and post progression survival.

21/02/2019

PROSPERO

**19. \* Participants/population.**

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Age > 18 years, both sexes, mCRC (stage IV), ECOG <2, Life expectancy > 3 months, wild type or mutant KRAS: 1st, 2nd or 3rd line treatment.

**20. \* Intervention(s), exposure(s).**

Give full and clear descriptions or definitions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed.

Bevacizumab; cetuximab; panitumumab, associated with chemotherapy

**21. \* Comparator(s)/control.**

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Bevacizumab + CT versus CT alone; bevacizumab + CT versus cetuximab + CT; bevacizumab + CT versus panitumumab + CT; cetuximab + CT versus CT alone; cetuximab + CT versus panitumumab + CT

CT = Chemotherapy.

**22. \* Types of study to be included.**

Give details of the types of study (study designs) eligible for inclusion in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, or certain study types are excluded, this should be stated. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Observational cohort studies (OCS)

**23. Context.**

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

**24. \* Main outcome(s).**

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Overall survival, progression-free survival, postprogression survival, severe adverse events, Grade = 3 (hypertension, gastrointestinal perforation, arterial thromboembolism, venous thromboembolism, bleeding, diarrhoea, neutropenia)

Timing and effect measures

**25. \* Additional outcome(s).**

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Disease control rate - Responsive Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) measured in a proportion of patients presenting a complete response (CR) + partial response (PR) + stable disease (SD) as disease control rate.

Metastasectomy rate.

Timing and effect measures

**26. \* Data extraction (selection and coding).**

Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

21/02/2019

PROSPERO

Two reviewers independently analyze the titles and abstracts of all studies identified by the research and discrepancies will be discussed and addressed. Complete studies considered potentially relevant after the discussion between the reviewers will be obtained and two independent reviewers evaluate these studies for inclusion; any dispute will be resolved by consensus or discussion with a three reviewer.

The data will be extracted by only one reviewer using a standard data extraction form. Any disagreements will be resolved by consensus or discussion with a third reviewer

### 27. \* Risk of bias (quality) assessment.

State whether and how risk of bias will be assessed (including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved), how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

Two review authors will independently assess the risk of bias in included studies by considering the following characteristics. The Newcastle-Ottawa scale will be used to evaluate the observational studies methodological quality

### 28. \* Strategy for data synthesis.

Give the planned general approach to synthesis, e.g. whether aggregate or individual participant data will be used and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. It is acceptable to state that a quantitative synthesis will be used if the included studies are sufficiently homogenous.

RevMan software, version 5.3, will be used to conduct a meta-analysis. Results of analysis using the I-squared statistic of  $> 50\%$  and a p-value from the Chi-square test of  $< 0.10$  will be considered to indicate significant heterogeneity. We will also investigate the causes of the heterogeneity, excluding one study at a time and checking the change in the I-squared and p values. Data will be presented by relative risk (dichotomous variables) and mean difference (continuous variables), with a 95% CI (confidence interval), as measures of association.

### 29. \* Analysis of subgroups or subsets.

Give details of any plans for the separate presentation, exploration or analysis of different types of participants (e.g. by age, disease status, ethnicity, socioeconomic status, presence or absence or co-morbidities); different types of intervention (e.g. drug dose, presence or absence of particular components of intervention); different settings (e.g. country, acute or primary care sector, professional or family care); or different types of study (e.g. randomised or non-randomised).

None planned.

### 30. \* Type and method of review.

Select the type of review and the review method from the lists below. Select the health area(s) of interest for your review.

#### Type of review

Cost effectiveness	No
Diagnostic	No
Epidemiologic	No
Individual patient data (IPD) meta-analysis	No
Intervention	No
Meta-analysis	No
Methodology	No
Narrative synthesis	No
Network meta-analysis	No
Pre-clinical	No
Prevention	No

21/02/2019	PROSPERO
Prognostic	No
Prospective meta-analysis (PMA)	No
Review of reviews	No
Service delivery	No
Synthesis of qualitative studies	No
Systematic review	No
Other	No
<b>Health area of the review</b>	
Alcohol/substance misuse/abuse	No
Blood and immune system	No
Cancer	No
Cardiovascular	No
Care of the elderly	No
Child health	No
Complementary therapies	No
Crime and justice	No
Dental	No
Digestive system	No
Ear, nose and throat	No
Education	No
Endocrine and metabolic disorders	No
Eye disorders	No
General interest	No
Genetics	No
Health inequalities/health equity	No
Infections and infestations	No
International development	No
Mental health and behavioural conditions	No
Musculoskeletal	No

21/02/2019	PROSPERO
Neurological	No
Nursing	No
Obstetrics and gynaecology	No
Oral health	No
Palliative care	No
Perioperative care	No
Physiotherapy	No
Pregnancy and childbirth	No
Public health (including social determinants of health)	No
Rehabilitation	No
Respiratory disorders	No
Service delivery	No
Skin disorders	No
Social care	No
Surgery	No
Tropical Medicine	No
Urological	No
Wounds, injuries and accidents	No
Violence and abuse	No

### 31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is an English language summary

### 32. Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

### 33. Other registration details.

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered (such as with The Campbell Collaboration, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned. (N.B. Registration details for Cochrane protocols will be automatically entered). If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

21/02/2019

PROSPERO

**34. Reference and/or URL for published protocol.**

Give the citation and link for the published protocol, if there is one

Yes I give permission for this file to be made publicly available

**35. Dissemination plans.**

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

**36. Keywords.**

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords will help users find the review in the Register (the words do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

metastatic colorectal cancer

bevacizumab

cetuximab

panitumumab

monoclonal antibody

comparative effectiveness

meta-analysis

**37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.**

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

**38. \* Current review status.**

Review status should be updated when the review is completed and when it is published. For new registrations the review must be Ongoing.

Review\_Completed\_published

**39. Any additional information.**

Provide any other information the review team feel is relevant to the registration of the review.

**40. Details of final report/publication(s).**

This field should be left empty until details of the completed review are available.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/30499082>