

SUPERVISÃO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – MINISTÉRIO DA SAÚDE
CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO – MINISTÉRIO DA SAÚDE
LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN – MINISTÉRIO DA SAÚDE

ELABORAÇÃO

ALINE DO NASCIMENTO – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS
LAURA AUGUSTA BARUFALDI – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS
MIRIAN CARVALHO DE SOUZA – DIPEP/CONPREV/INCA/MS
RAPHAEL DUARTE CHANÇA – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS

REVISÃO INTERNA

THAÍS CONCEIÇÃO BORGES - MINISTÉRIO DA SAÚDE
TACILA PIRES MEGA- MINISTÉRIO DA SAÚDE

REVISÃO EXTERNA

CRISTIANO GUEDES DUQUE – ONCOLOGIA CLÍNICA/INCA/MS

PROJETO GRÁFICO

PATRICIA MANDETTA GANDARA - MINISTÉRIO DA SAÚDE

CONTATOS TEL.: (61) 3315-3502

E-MAIL: MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR

SITE: CONITEC.GOV.BR/INDEX.PHP/MONITORAMENTO-DE-TECNOLOGIAS

SUMÁRIO

A DOENÇA.....	5
TRATAMENTOS SISTÊMICOS DE PRIMEIRA LINHA DISPONÍVEIS	7
ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	9
TECNOLOGIAS EM DESENVOLVIMENTO.....	10
A. Inibidor <i>Checkpoint</i> Imunológico PD-1.....	14
B. Inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico.....	22
C. Inibidor multi-tirosina quinase.....	25
D. Inibidor da proteína quinase BRAF	27
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS	31
APÊNDICE 1.....	37

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com a finalidade de identificar tecnologias emergentes para a indicação de tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

A DOENÇA

Os cânceres de cólon e reto, ou câncer colorretal, abrangem os tumores que acometem o intestino grosso (cólon) e o reto, sendo que cerca de 50% localizam-se no reto e sigmoide e 30% no ceco¹.

Estima-se que, no mundo, no ano de 2020, o câncer colorretal (CCR) tenha sido, entre os tipos de neoplasias malignas, o terceiro mais diagnosticado e o segundo mais letal, com 1,9 milhões de casos novos e 935.000 óbitos².

No Brasil, o CCR é considerado a segunda neoplasia maligna mais incidente entre homens e mulheres, desconsiderando os tumores de pele não melanoma. Para cada ano do triênio de 2020-2022, são estimados 20.520 casos em homens e 20.470 em mulheres. O risco estimado de novos casos é de 19,63 para cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres. Em 2019, foram registradas aproximadamente 20 mil mortes por câncer colorretal no Brasil³.

Para o controle desta doença, a adoção de hábitos de vida saudáveis pode contribuir como forma de prevenção¹. Além disso, há evidências de que o rastreamento e a detecção precoce reduzem a sua incidência e a sua mortalidade. As principais estratégias recomendadas com essa finalidade são: a pesquisa de sangue oculto nas fezes por método guaiaco ou imunoquímico, a retossigmoidoscopia e a colonoscopia¹.

É importante que a população e os profissionais de saúde saibam identificar sinais e sintomas de alerta relacionado aos cânceres de cólon e de reto, de forma que sejam oferecidos o diagnóstico precoce e o tratamento em estádios iniciais. Embora não sejam específicas para esta doença, as principais manifestações clínicas são: mudanças de hábitos intestinais (diarreia ou constipação), anemia, perda

inexplicável de peso, fezes escuras ou com sangue visível, massa abdominal e dor ou desconforto abdominal constante¹.

O estadiamento do CCR é realizado de acordo com o sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). O sistema TNM é utilizado para classificar principalmente tumores sólidos. A classificação é feita com base em três componentes: T – extensão do tumor primário; N – ausência ou presença do envolvimento de linfonodos regionais do tumor e M – ausência ou presença de metástase à distância. A adição de números a estes três componentes indicam a extensão da doença⁴.

As taxas de sobrevida em 5 anos são de 90%, 72% e 15%, respectivamente, para a doença localizada, regional e metastática⁵. Em geral, para pacientes com tumores recém diagnosticados estádios I e II, a ressecção cirúrgica ou endoscópica, quando realizada adequadamente, é considerada curativa, com pequeno risco de recidiva. Por outro lado, aqueles com estadiamento III possuem risco maior de recorrência à distância, sendo usualmente recomendado o tratamento adjuvante com quimioterapia, após a cirurgia. No câncer de reto, a radioterapia pode ser acrescentada ao tratamento, a fim de reduzir a recorrência locorregional⁶.

O diagnóstico de doença metastática no CCR implica aumento da morbidade e redução da sobrevida. Apesar disso, em um subgrupo de pacientes, a ressecção cirúrgica das metástases pode ser curativa, com sobrevida em 5 anos em torno de 45 a 60%^{7,8,9}. Outros tipos de terapias locais, como a ablação ou a radioterapia, podem ser utilizadas de forma complementar ou alternativa.

A fim de definir a melhor estratégia de tratamento e o protocolo de quimioterapia ideal, é importante tentar identificar aqueles doentes em que as metástases não são ressecáveis inicialmente, mas que podem tornar-se em caso de resposta ao tratamento sistêmico¹⁰.

Para os pacientes com tumor estágio IV e sem possibilidade de tratamento local, a quimioterapia paliativa pode aliviar os sintomas e evitar piora da qualidade de vida¹⁰. Ao longo dos anos, houve considerável aumento da sobrevida global, que pode ser atribuído a vários fatores, como estadiamento tumoral mais preciso, otimização do tratamento local das metástases, aprimoramento dos cuidados paliativos e também progressos da quimioterapia paliativa^{11,12}. Assim, para pacientes tratados em estudos clínicos realizados em diferentes épocas, a sobrevida global mediana aumentou de 10 para 30 meses, embora os dados de vida real possivelmente não sejam tão favoráveis¹²⁻¹⁷.

Além da quimioterapia citotóxica, há outras classes de medicamentos que podem ter efeito antitumoral no CCR metastático (CCRm), como as que possuem ação nos receptores do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), do fator de crescimento epidérmico (EGFR), do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), inibidores de BRAF, inibidores do receptor de tropomiosina quinase (TRK) e imunoterapia¹⁸.

Cada vez mais, a compreensão do CCR como uma doença heterogênea do ponto de vista molecular implica alterações prognósticas e terapêuticas, principalmente na doença metastática. Por exemplo, as mutações em KRAS e NRAS predizem falta de resposta ao tratamento com os anticorpos anti-EGFR. Já a mutação V600E no gene BRAF, além de também ser um biomarcador de resistência a estes anticorpos, confere um pior prognóstico da doença. Por isso, atualmente há diretrizes específicas da National Comprehensive Cancer Network para a testagem molecular de pacientes com CCRm, além de inúmeros ensaios clínicos em andamento, com medicamentos de diferentes classes sendo testados em subtipos moleculares específicos¹⁸⁻²⁰.

Este informe tem por objetivo identificar os potenciais medicamentos em desenvolvimento para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático.

TRATAMENTOS SISTÊMICOS DE PRIMEIRA LINHA DISPONÍVEIS

Na Agência Nacional de Vigilância Sanitária²¹ (Anvisa) estão registrados dez medicamentos com indicação em bula para o CCRm, que podem compor diferentes esquemas terapêuticos. São eles: aflibercepte, bevacizumabe, capecitabina, cetuximabe, fluorouracil (5-FU), irinotecano, oxaliplatina, panitumumabe, pembrolizumabe, regorafenibe e trifluridina + tipiracila.

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Cólon e Reto, publicada em 2014, estão em processo de atualização no momento^{22,23}. O CCRm irressecável não é alvo da versão atual em curso da diretriz supracitada, sendo seu tratamento apresentado de forma geral.

Para os doentes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima invasão extra-hepática é recomendada a quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, com o objetivo de reduzir o volume tumoral e permitir, assim, a ressecção cirúrgica. De acordo com a DDT, existe evidência de que o uso de esquema terapêutico associado ao cetuximabe ou bevacizumabe promove uma taxa de ressecabilidade maior que controles históricos, entretanto, na época da sua elaboração (busca realizada em 2012) ainda existia incerteza quanto ao significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida²².

Em 2020/2021 foi realizado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) um estudo de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para identificar as principais evidências científicas disponíveis na literatura sobre eficácia e segurança da utilização de bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe associados à quimioterapia para o tratamento de primeira linha de CCRm irressecável (relatório de recomendação em elaboração). Os resultados dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática realizada pelo INCA indicaram que a utilização de bevacizumabe associado a FOLFIRI (5-fluorouracil, leucovorin e irinotecano) aumentou a sobrevida global em cerca de cinco meses e a sobrevida livre de progressão em aproximadamente quatro meses^{24,25,26}. Com relação à utilização de cetuximabe associado à quimioterapia, foi observado um aumento de aproximadamente quatro meses em sobrevida global e um mês na sobrevida livre de progressão²⁷.

De acordo com as Diretrizes de Tratamentos Oncológicos de Cólon para Doença Avançada da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)²⁸, no caso de CCR metastático irressecável os tratamentos são recomendados de acordo com as seguintes classificações apresentadas no quadro 1.

Quadro 1: Recomendações das diretrizes de tratamentos oncológicos da SBOC para tratamento de primeira linha em pacientes com CCR metastático irressecável²⁸.

RAS selvagem (e BRAF-V600E selvagem, se disponível)	RAS ou BRAF-V600E mutado
<ul style="list-style-type: none"> - mFOLFOX6 ± cetuximabe/panitumumabe ou bevacizumabe^a; - FOLFIRI ± cetuximabe/panitumumabe ou bevacizumabe^a; - FOLFIRINOX ± bevacizumabe^a; - FOLFIRINOX ± cetuximabe/panitumumabe^b 	<ul style="list-style-type: none"> - mFOLFOX6^a ± bevacizumabe^c; - FOLFIRI^a ± bevacizumabe^c; - FOLFIRINOX ± bevacizumabe^a; <p><i>Pacientes com idade ≥ 70 anos, frágeis ou doença indolente:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - capecitabina + bevacizumabe^a <p><i>Doença agressiva, jovens, PS 0/1, sem comorbidades e/ou BRAF-V600E mutado</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - FOLFOXIRI + bevacizumabe^d
CCRm com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (dMMR)	
Pembrolizumabe ^a	

Legenda – RAS: *rat sarcoma viral oncogene*; BRAF: *B-Raf proto-oncogene*; CCRm: câncer colorretal metastático; FOLFOX e mFOLFOX6: 5-fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina em doses diferentes; FOLFIRI: 5-fluorouracil, leucovorin e irinotecano; FOLFIRINOX e FOLFOXIRI: 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecano e oxaliplatina em doses diferentes.

^aNível de evidência 1 e Força de recomendação A; ^b Nível de evidência 2 e Força de recomendação C; ^c Nível de evidência 1 e Força de recomendação B; ^d Nível de evidência 2 e Força de recomendação A.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os medicamentos em fase de desenvolvimento para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm foram identificados, inicialmente, na base de pesquisa clínica *Clinicaltrials.gov* em 01 de julho de 2021 e atualizado em 15 de outubro de 2021, com filtro para estudo de intervenção, na fase 3 de ensaio clínico e em andamento (situação do recrutamento: ativo, não recrutando ainda, ativo sem recrutamento, inscrição por convite).

Além disso, foram consultadas as bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Periódicos Capes) e BVS/LILACS em 12 de julho de 2021; e *Cortellis*²⁹, da *Clarivate Analytics*, em 02 de agosto de 2021, utilizando o termo “metastatic colorectal cancer” e seus sinônimos, com filtro para tecnologias em desenvolvimento na fase 3 de ensaio clínico. O Apêndice 1 apresenta o detalhamento das estratégias de busca.

Em todas as bases foram incluídos os estudos cujas características estavam de acordo com os critérios: ter pacientes com CCRm, indicação de tratamento de primeira linha e tecnologia sem registro para a indicação terapêutica na Anvisa.

Adicionalmente, o nome da doença e das tecnologias emergentes identificadas nas bases citadas foram pesquisados nos sítios eletrônicos das agências regulatórias *U. S. Food and Drug Administration (FDA)*³⁰, *Health Canada*³¹, *European Medicine Agency (EMA)*³² e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)³³, a fim de obter informações sobre a situação regulatória das tecnologias e na *American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting library*³⁴, em busca de resultados parciais publicados sobre os ensaios clínicos em andamento.

A seguir, são apresentadas informações sobre as tecnologias e os protocolos dos ensaios clínicos em desenvolvimento identificados nas bases pesquisadas. Não foram identificados resultados parciais publicados para os ensaios clínicos de fase 3 selecionados em nenhuma base pesquisada. Assim, optou-se por refazer a busca em 05 de outubro com o nome da doença associado a cada tecnologia emergente selecionada na primeira busca, nas bases MEDLINE (via PubMed), *Clinicaltrials.gov* e *American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting library*³⁴, ampliando o filtro para ensaios clínicos de fase 2 em andamento e/ou finalizados.

TECNOLOGIAS EM DESENVOLVIMENTO

A busca inicial no *Clinicaltrials.gov* retornou 52 registros de ensaios clínicos, dentre os quais onze ensaios foram selecionados a partir dos critérios de elegibilidade definidos. A partir desses ensaios clínicos foram identificados oito medicamentos potenciais em desenvolvimento nas classes: inibidores *checkpoint* imunológico PD-1, inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico, inibidor multi-tirosina quinase e inibidor da proteína quinase BRAF.

O quadro 2 apresenta os medicamentos incluídos neste informe de MHT com informações sobre sua classe terapêutica e situação regulatória nas agências sanitárias Anvisa, EMA, FDA e *Health Canada*.

Quadro 2: Tecnologias em desenvolvimento na fase 3 de ensaio clínico para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático e sua situação regulatória^a nas agências do Brasil, Europa, Estados Unidos da América e Canadá.

Classe terapêutica	Tecnologia	Indicação de uso autorizada ^a
Inibidor <i>Checkpoint</i> Imunológico PD-1	Atezolizumabe	<ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: registro para câncer urotelial, câncer de pulmão de pequenas células e câncer de mama triplo negativo localmente avançado irressecável ou metastático. - EMA: registro para câncer urotelial, câncer de pulmão, câncer de mama triplo negativo e carcinoma hepatocelular. - FDA: registro para câncer urotelial, câncer de pulmão de pequenas células e não pequenas, carcinoma hepatocelular, melanoma e câncer de mama triplo negativo localmente avançado irressecável ou metastático. - Health Canada: carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático.
	Nivolumabe	<ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: registro para as indicações melanoma maligno da pele, neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão, neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal, linfoma de Hodgkin, neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço, neoplasia maligna da bexiga, neoplasia maligna de esôfago, carcinoma hepatocelular, mesotelioma pleural maligno e neoplasia maligna do estômago. - EMA: registro para as indicações melanoma, câncer de pulmão de células não-pequenas, carcinoma de células renais avançado, linfoma de Hodgkin clássico, câncer de cabeça e pescoço, câncer urotelial, mesotelioma pleural maligno, câncer colorretal com instabilidade de microsatélites elevada (MSI-H) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (dMMR), câncer esofágico e junção entre o estômago e o canal digestivo. - FDA: registro para a indicação melanoma metastático não ressecável, carcinoma avançado de células renais, linfoma de Hodgkin, câncer de pulmão de células não-pequena, câncer de cabeça e pescoço, câncer urotelial metastático e câncer colorretal com instabilidade de microsatélites elevada (MSI-H) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (dMMR)^b. - Health Canada: registro para a indicação de melanoma na subpopulação de BRAF V600 selvagem.

Classe terapêutica	Tecnologia	Indicação de uso autorizada ^a
	Serplulimabe	<ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: não possui registro. - EMA: não possui registro, mas em junho de 2019 houve uma autorização de dispensa da obrigação de apresentar um plano de investigação pediátrica como parte de um pedido de autorização de introdução no mercado, para todas as faixas etárias pediátricas na condição de câncer de pulmão (de pequenas e não pequenas células). - FDA: não possui registro. - Health Canadá: não possui registro.
Inibidor <i>Checkpoint</i> Imunológico PD-1	Sintilimabe	<ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: não possui registro. - EMA: não possui registro, mas uma designação de medicamento órfão foi definida para o tratamento de linfoma periférico de células T, em fevereiro de 2020. - FDA: não possui registro. - Health Canada: não possui registro.
	Imunoterapia de Células Autólogas	De acordo com a RDC N° 338 de 20 de fevereiro de 2020, não é passível de registro o produto de terapia avançada produzido de forma não rotineira, para paciente específico ³⁵ . Segundo a RDC n° 214, de 7 de fevereiro de 2018, as células humanas somente poderão ser disponibilizadas para terapia mediante a comprovação de que o respectivo procedimento terapêutico se encontra autorizado pelos Conselhos de Classe Profissional ³⁶ .
Inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico (<i>EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor</i>)	Cetuximabe biossimilar	<ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: não possui registro. - EMA: não possui registro. - FDA: não possui registro. - Health Canada: não possui registro.

Classe terapêutica	Tecnologia	Indicação de uso autorizada ^a
Inibidor multi-tirosina quinase	Anlotinibe	<ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: não possui registro. - EMA: não possui registro, mas uma designação de medicamento órfão foi definida para o tratamento de sarcoma de tecidos moles, em fevereiro de 2018. - FDA: não possui registro. - Health Canada: não possui registro.
Inibidor de BRAF V600	Encorafenibe (Braftovi [®])	<ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: não foram identificadas informações de registro, mas o medicamento já possui Denominação Comum Brasileira, de acordo com a Resolução³⁷ - RDC nº 469, de 23 de fevereiro de 2021. - EMA: registro para melanoma irressecável ou metastático com uma mutação BRAF V600 e para câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E. - FDA: registro para melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600E ou V600K e câncer colorretal metastático com uma mutação BRAF V600E. - Health Canada: registro para melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600.

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; *European Medicine Agency*, *US Food and Drug Administration*, *Health Canada* e *Cortellis*.

Legenda: ^a pesquisa até 28/09/2021. ^b aprovação acelerada.

A. Inibidor *Checkpoint* Imunológico PD-1

O receptor PD-1 é uma proteína transmembrana na superfamília das imunoglobulinas que é expressa nas células T. Funciona como um ponto de verificação imunológico que regula negativamente a ativação das células T e a função efetora quando ativada por seus ligantes 1 e 2 de morte celular programada-1 (PD-L1 e PD-L2). Após sua ligação, o anticorpo monoclonal age como um imunorregulador negativo, inibindo o receptor PD-1 e suas vias de sinalização. Isso faz com que a função imunológica seja restaurada por meio da ativação das células T e de suas respostas imunológicas³⁸.

Entre os medicamentos em desenvolvimento em fases avançadas de ensaio clínico para o tratamento de primeira linha de CCRm nessa classe destacam-se: atezolizumabe, nivolumabe, serplulimabe e sintilimabe, além da terapia avançada com imunoterapia de células autólogas.

1) Atezolizumabe

Outros nomes: Tecentriq®.

O atezolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 no qual o domínio Fc do anticorpo se liga diretamente ao PD-L1 promovendo um bloqueio duplo dos receptores PD-1 e B7.1, administrado na forma intravenosa. Essa ação inibe a via PD-L1/PD-1 da resposta imune natural, mantendo a via PD-L2/PD-1 intacta. O medicamento está registrado para outras indicações no Brasil e nas demais agências pesquisadas^{39,40}.

Para a indicação de CCRm foi identificado um ensaio clínico de fase 3 em andamento, que será apresentado a seguir e no quadro 3.

NCT02997228

O estudo COMMIT é um ensaio clínico randomizado, sem mascaramento, com pacientes com CCRm e instabilidade de microssatélite elevada (*microsatellite instability-high – MSI-H*) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (*mismatch repair deficient – dMMR*). O objetivo do estudo é avaliar a eficácia da associação do atezolizumabe com bevacizumabe e esquema mFOLFOX6 em comparação ao atezolizumabe em monoterapia como tratamento de primeira linha por meio do desfecho de sobrevida livre de progressão. O estudo iniciou em novembro de 2017 e sua finalização está prevista para abril de 2022^{41,42}. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados parciais desse ensaio clínico. Também não foram selecionadas publicações com resultados anteriores de fase 2.

Quadro 3: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer colorretal metastático com o medicamento atezolizumabe.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT02997228 (COMMIT) Recrutando Ensaio clínico randomizado, paralelo, sem mascaramento	Experimental braço 1: bevacizumabe + mFOLFOX6 Experimental braço 2: atezolizumabe Comparador braço C: atezolizumabe + bevacizumabe + mFOLFOX6	231 participantes a partir de 18 anos de idade	418 locais nos Estados Unidos da América

Legenda: mFOLFOX6 – 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatina.

Fonte: clinicaltrials.gov; *atualizada em 21/10/2021.

2) Nivolumabe

Outros nomes: BMS-936558, Opdivo.

O nivolumabe⁴³ é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2.

O medicamento está registrado para outras indicações no Brasil e nas demais agências pesquisadas, sendo utilizado, principalmente, para o tratamento de alguns tipos de câncer (melanoma, esôfago e junção entre o estômago e o canal digestivo) em estágio avançado não ressecável com metástase e na prevenção de recorrência⁴³. Para o CCRm a indicação, nas agências EMA e FDA, é específica para os pacientes que apresentam instabilidade de microssatélite elevada (*microsatellite instability-high – MSI-H*) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (*mismatch repair deficient – dMMR*)^{44,45}.

Os pedidos de registro sanitário do nivolumabe para CCR foram baseados nos resultados do ensaio clínico de fase 2, NCT02060188 (CheckMate142)⁴⁶ que recrutou pacientes com CCRm com MSI-H e dMMR. Foi avaliado o uso do nivolumabe associado ao ipilimumabe em segunda, terceira ou quarta linha de tratamento⁴⁷.

Os resultados com 119 pacientes no seguimento médio de 13,4 meses demonstraram que 80% dos pacientes tiveram controle da doença no período; e taxa de resposta objetiva de 55% (IC 95%; 45,2 a 63,8)⁴⁷. A sobrevida livre de progressão foi de 76% em nove meses e 71% em 12 meses; e a sobrevida global foi de 87% em nove meses e 85% em 12 meses⁴⁷.

As informações sobre os eventos adversos estão descritas na publicação de resultados parciais com 74 pacientes. Os eventos adversos de qualquer gravidade relacionados ao tratamento ocorreram em 70,3% dos pacientes. Entre as classificações de gravidade desses eventos adversos foram observados 48,6% de grau 1(leve) ou grau 2 (moderada); 17,6% grau 3 (grave); 2,7% de grau 4 (que representam risco de morte) e

1,4% de grau 5 (morte relacionada ao evento adverso). Os tipos mais comuns de eventos adversos relacionados ao tratamento foram: fadiga (21,6%), diarreia (20,3%), prurido (13,5%) e *rash* (10,8%)⁴⁸.

Em outro ensaio clínico de fase 2 (NCT04072198 – NIVACOR)⁴⁹ que avaliou pacientes com CCRm KRAS e BRAF mutado, em uso de nivolumabe associado com FOLFOXIRI + bevacizumabe, os resultados parciais de segurança de 10 pacientes indicam que a combinação foi bem tolerada e tem mostrado um perfil de toxicidade aceitável, não tendo sido relatado nenhum evento adverso grau 3 ou 4.

Foram identificados dois ensaios clínicos de fase 3 em andamento com o nivolumabe para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm⁵⁰: NCT04008030 e NCT03414983, que serão descritos a seguir.

NCT04008030

O ensaio clínico *CheckMate* 8HW é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico global, sem mascaramento, com controle por tratamento de escolha do médico pesquisador que inclui oxaliplatina, leucovorina, fluorouracila, irinotecano, bevacizumabe e cetuximabe. Seu objetivo é avaliar o nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou em monoterapia em participantes com CCRm com instabilidade de microssatélite elevada (*microsatellite instability-high* – *MSI-H*) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (*mismatch repair deficient* – *dMMR*)⁵¹.

O estudo foi dividido em duas partes na qual a primeira incluiu pacientes com ou sem histórico de tratamento prévio; e na segunda parte apenas pacientes sem tratamento prévio. O estudo iniciou em julho de 2019 e sua finalização está prevista para agosto de 2025. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados parciais⁵¹.

O quadro 4 apresenta as características do estudo *CheckMate* 8HW no qual serão avaliados os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva; com seguimento em até cinco anos⁵¹.

NCT03414983

O estudo *CheckMate* 9X8 é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico global, de fase 2 e 3, sem mascaramento, e controle com tratamento padrão com quimioterapia e anticorpo monoclonal bevacizumabe. O objetivo do estudo é avaliar o uso do nivolumabe em combinação com quimioterapia e bevacizumabe no tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm⁵².

O estudo iniciou em fevereiro de 2018 e sua finalização está prevista para agosto de 2022. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados parciais.

O quadro 4 apresenta as características do estudo *CheckMate* 9X8 no qual serão avaliados os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta

objetiva, taxa de controle da doença, duração da resposta e eventos adversos; com seguimento em até 28 semanas⁵².

Quadro 4: Ensaios clínicos de fase 3 em andamento para câncer colorretal metastático com o medicamento nivolumabe.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
<p>NCT04008030 (CheckMate 8HW)</p> <p>Recrutando</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo, sem mascaramento</p>	<p>Experimental braço A: nivolumabe em monoterapia</p> <p>Experimental braço B: nivolumabe associado ao ipilimumabe</p> <p>Comparador braço C: tratamento de escolha do médico pesquisador (oxaliplatina, leucovorina, fluorouracila, irinotecano, bevacizumabe e cetuximabe). Os participantes do braço C foram autorizados a receber nivolumabe + ipilimumabe caso houvesse progressão da doença</p>	<p>748 participantes a partir de 18 anos de idade</p>	<p>159 locais em 24 países</p>
<p>NCT03414983 (CheckMate 9X8)</p> <p>Ativo, não recrutando</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo, sem mascaramento</p>	<p>Experimental braço A: nivolumabe + tratamento padrão (oxaliplatina, leucovorina, fluorouracil e bevacizumabe)</p> <p>Comparador braço B: tratamento padrão (oxaliplatina, leucovorina, fluorouracil e bevacizumabe)</p>	<p>180 participantes a partir de 18 anos de idade</p>	<p>49 locais em 5 países</p>

Fonte: clinicaltrial.gov; *atualizada em 21/10/2021.

3) Serplulimabe

Outros nomes: HLX-10

O serplulimabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado IgG4-kappa direcionado ao receptor de morte programada-1 (PD-1), com potencial para agir como imunorregulador negativo no ponto de verificação imunológico (*checkpoint*) e desempenhar atividades antineoplásicas²⁹.

Foi identificado um ensaio clínico de fase 3 (NCT04547166) em andamento para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm, apresentado a seguir⁵³.

Em abril de 2021, um pedido de registro com designação de revisão prioritária foi apresentado na agência sanitária da China para o tratamento de tumores sólidos metastáticos com instabilidade de microsatélite alta²⁹ (*MSI-H – metastatic microsatellite instability-high*) que não respondem a terapia padrão com base nos resultados do ensaio de fase 2.

Até a última atualização deste informe, não foram identificados resultados publicados de fase 2 e 3.

NCT04547166

O estudo HLX10-015-CRC301 é um ensaio clínico randomizado, com mascaramento quádruplo, controlado por placebo e tratamento padrão. O objetivo é avaliar a eficácia clínica do serplulimabe combinado com bevacizumabe biossimilar (HLX04) e quimioterapia XELOX (capecitabina + oxaliplatina) comparado ao esquema terapêutico de placebo combinado com bevacizumabe de referência (Avastin®) e quimioterapia XELOX⁵³.

O estudo iniciou em setembro de 2020 e sua finalização está prevista para junho de 2025⁵³. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações sobre esse estudo.

O quadro 5 apresenta as características desse estudo, no qual serão avaliados os seguintes desfechos⁵³:

- Sobrevida livre de progressão ao final de dois anos;
- Sobrevida global ao final de dois anos;
- Taxa de resposta objetiva em dois anos;
- Duração da resposta, com seguimento de até dois anos;
- Taxa de controle de doença, definida por proporção de pacientes com a melhor resposta geral de resposta completa, parcial ou doença estável persistindo por 12 semanas.

Quadro 5: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer colorretal metastático com o medicamento serplulimabe.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
<p>NCT04547166 (HLX10-015-CRC301)</p> <p>Não recrutando ainda</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo, com mascaramento</p>	<p>Experimental: serplulimabe (HLX-10) + bevacizumabe biossimilar (HLX-04) + quimioterapia com XELOX</p> <p>Comparador: Placebo + bevacizumabe (Avastin®) + quimioterapia com XELOX</p>	<p>666 participantes com idade entre 18 e 75 anos</p>	<p>Não informado ainda</p>

Fonte: clinicaltrial.gov; *atualizada em 21/10/2021.

Legenda: XELOX (capecitabina + oxaliplatina).

4) Sintilimabe

Outros nomes: IBI-308, Tyvyt, xindi, xindili e cindilizumabe.

O sintilimabe é um anticorpo IgG4-kappa monoclonal humanizado direcionado ao receptor de morte programada-1 (PD-1)²⁹. Foi identificado um ensaio clínico de fase 3 em andamento, que será apresentado a seguir.

NCT04194359

O estudo NCT04194359 é um ensaio clínico randomizado, sem mascaramento, com o objetivo de avaliar a eficácia do sintilimabe combinado com XELOX e bevacizumabe no tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm e gene KRAS mutado. O estudo iniciou em fevereiro de 2021 e sua finalização está prevista para junho de 2025⁵⁴.

O quadro 6 apresenta as características do estudo no qual serão avaliados os seguintes desfechos⁵⁴:

- sobrevida livre de progressão ao final de seis meses;
- sobrevida global em 12 meses;
- taxa de resposta objetiva em 12 meses;
- eventos adversos em 12 meses de acompanhamento.

Quadro 6: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer colorretal metastático com o medicamento sintilimabe.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT04194359 Recrutando Ensaio clínico randomizado, paralelo, sem mascaramento	Experimental: sintilimabe + bevacizumabe + XELOX Comparador: bevacizumabe + XELOX	436 participantes com idade entre 18 e 75 anos	1 local na China

Fonte: clinicaltrial.gov; *atualizada em 21/10/2021.

Legenda: XELOX (capecitabina + oxaliplatina).

5) Imunoterapia de Células Autólogas

Outros nomes: PD1-T

A imunoterapia ativa por meio da vacinação contra o câncer envolve uma ampla gama de abordagens, que pode ser essencialmente dividida em três estratégias: vacinas de proteína, vacinas baseadas em células e vacinas genéticas⁵⁵.

A imunoterapia de células autólogas de linfócitos T é um tipo de vacina baseada em células na qual os linfócitos T do sangue periférico do próprio paciente são retirados e passam por processamento *ex-vivo* para ativar a receptor de morte programada-1 (PD1) e são transfundidos de volta para o paciente⁵⁵.

Foi identificado um ensaio clínico de fase 3 em andamento com esta tecnologia, que será apresentado a seguir.

NCT03950154

O estudo NCT03950154 é um ensaio clínico randomizado, sem mascaramento com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do linfócito T autólogo ativado para ter como alvo o receptor de morte programada-1 (PD1-T) no tratamento de primeira linha em pacientes com CCRm ou recorrente. Metade dos pacientes foi dividida para o braço com PD1-T combinado com bevacizumabe e quimioterapia XELOX, e a outra metade para o braço comparador somente com bevacizumabe e quimioterapia XELOX⁵⁶.

O estudo iniciou em junho de 2019 e sua finalização está prevista para dezembro de 2022, com a avaliação do desfecho de sobrevida livre de progressão no seguimento de três anos⁵⁶. O quadro 7 apresenta as características do estudo.

Até a última atualização deste informe, não foram identificados resultados publicados para esse ensaio clínico.

Quadro 7: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer colorretal metastático com a tecnologia de imunoterapia de células autólogas.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
<p>NCT03950154</p> <p>Recrutando</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo, sem mascaramento</p>	<p>Experimental: Células PD1-T + bevacizumabe (Avastin®) + oxaliplatina + capecitabina</p> <p>Comparador: bevacizumabe (Avastin®) + oxaliplatina + capecitabina</p>	<p>284 participantes com idade entre 18 e 75 anos</p>	<p>1 local na China</p>

Fonte: clinicaltrial.gov; *atualizada em 21/10/2021.

B. Inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico

1) Cetuximabe biossimilar

Outros nomes: KL-140, A-140, CMAB-009, CT-P15, ABP 494, STI-001 e ENZ-124.

O cetuximabe biossimilar é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1, especificamente, direcionado ao receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor*). Com a expiração da patente do medicamento de referência Erbitux® em vários países, alguns ensaios clínicos foram iniciados com diferentes biossimilares com o objetivo de demonstrar sua não inferioridade em relação ao medicamento de referência. No terceiro trimestre de 2023 está previsto o registro do cetuximabe biossimilar para CCRm na China²⁹.

No estudo NCT01550055 (CRC009) de fase 2 e 3 finalizado em 2015, os pacientes com CCRm e KRAS selvagem que falharam no tratamento com FOLFOX, foram randomizados para o grupo com CMAB-009 associado ao irinotecano ou o grupo com irinotecano em monoterapia⁵⁷. Observou-se que o CMAB-009 associado ao irinotecano aumentou a sobrevida livre de progressão, a taxa de resposta objetiva, a duração da resposta e a taxa de controle da doença. Houve um pequeno aumento na sobrevida global, apesar da diferença não ser significativa em relação ao comparador⁵⁸. Os resultados são apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Resultados do ensaio clínico NCT01550055 com CMAB-009 como segunda linha de tratamento⁵⁸.

Desfechos	CMAB-009 + irinotecano (n= 337)	Irinotecano em monoterapia (n= 164)	Estimativa de Efeito / valor p
Sobrevida livre de progressão (dias)	169	95	HR = 0,50; (IC 95%: 0,40 a 0,63; p < 0,001)
Sobrevida global (dias)	425	401	HR = 1,02; (IC 95%: 0,82 a 1,28; p = 0,940)
Duração da Resposta (dias)	210	109	HR = 0,39; (IC 95%: 0,22 a 0,66; p < 0,001)
Taxa de resposta objetiva (%)	33,2	12,8	p < 0,001
Taxa de controle da doença (%)	80,1	65,2	p < 0,001

Legenda: HR = Hazard Ratio; IC = Intervalo de confiança; Taxa de controle da doença = compreende contagem de resposta completa, resposta parcial ou doença estável.

Foram identificados três ensaios clínicos de fase 3 em andamento com os biossimilares do cetuximabe (códigos: A-140, KL-140 e CMAB-009) para o tratamento de primeira linha do CCRm, apresentados a seguir.

NCT04835142

O ensaio clínico NCT04835142 é um ensaio clínico randomizado, com mascaramento quádruplo controlado com o medicamento de referência e tratamento padrão. O objetivo é avaliar a eficácia e segurança do tratamento de primeira linha com biossimilar do cetuximabe (A140) em pacientes com CCRm com gene RAS selvagem. O estudo iniciou em fevereiro de 2021 e sua finalização está prevista para abril de 2023 (quadro 9). Nesse estudo serão avaliados os seguintes desfechos⁵⁹:

- taxa de resposta objetiva em até 16 semanas;
- sobrevida livre de progressão em 12 meses;
- sobrevida global em 12 meses.

NCT03426371

O estudo NCT03426371 é um ensaio clínico randomizado, com mascaramento triplo, controlado por placebo e tratamento padrão. O objetivo é avaliar a eficácia e a segurança do cetuximabe biossimilar (KL-140) como tratamento de primeira linha em pacientes com CCRm com gene KRAS selvagem. O estudo iniciou em fevereiro de 2018 e sua finalização está prevista para dezembro de 2023. As características do estudo são apresentadas no quadro 9. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados parciais desse ensaio. Serão avaliados os seguintes desfechos⁶⁰:

- sobrevida livre de progressão em 128 semanas;
- sobrevida global em 258 semanas;
- taxa de melhor resposta global em 128 semanas;
- tempo para falha de tratamento com seguimento de até 128 semanas;
- qualidade de vida em até 258 semanas.

NCT03206151

O estudo NCT03206151 é um ensaio clínico randomizado, com mascaramento somente do avaliador de desfecho e controlado por tratamento padrão com quimioterapia. O objetivo do estudo é avaliar o uso do cetuximabe biossimilar (CMAB-009) para o tratamento de primeira linha em pacientes com CCRm e gene RAS/BRAF selvagem. O estudo iniciou em dezembro de 2017 e sua finalização está prevista para dezembro de 2021. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados parciais desses ensaios⁶¹.

As características do estudo são apresentadas no quadro 9. Serão avaliados os seguintes desfechos:

- sobrevida livre de progressão em 24 meses;
- taxa de resposta em 24 meses;
- sobrevida global em 48 meses;
- duração da resposta em 24 meses;

- número de participantes com cirurgia curativa de metástase no fígado em 12 meses;
- avaliação da qualidade de vida em 24 meses;
- parâmetros farmacocinéticos;
- incidência de anticorpos anti-CMAB-009 em 32 semanas.

Quadro 9: Ensaios clínicos de fase 3 em andamento para câncer colorretal metastático com o medicamento cetuximabe biossimilar.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
<p>NCT04835142</p> <p>Recrutando</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo, com mascaramento</p>	<p>Experimental: A-140 + mFOLFOX 6</p> <p>Comparador: Cetuximabe referência (Erbitux®) + mFOLFOX 6</p>	686 participantes com idade entre 18 e 75 anos	2 locais na China
<p>NCT03426371</p> <p>Recrutando</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo, com mascaramento</p>	<p>Experimental: KL-140 + mFOLFOX 6</p> <p>Comparador: Placebo + mFOLFOX 6</p>	570 participantes com idade entre 18 e 75 anos	1 local na China
<p>NCT03206151</p> <p>Recrutando</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo, com mascaramento único (avaliador do desfecho)</p>	<p>Experimental CMAB-009 + FOLFIRI</p> <p>Comparador: FOLFIRI</p>	512 participantes com idade entre 18 e 75 anos	2 locais na China

Legenda: mFOLFOX6 – 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatina; FOLFIRI – 5-fluorouracil + leucovorin + irinotecano.

Fonte: clinicaltrials.gov; *atualizada em 21/10/2021.

C. Inibidor multi-tirosina quinase

1) Anlotinibe

Outros nomes: AL-3818, catequentenibe, Focus V[®].

Anlotinibe é um inibidor de tirosina quinase, administrado pela via oral, direcionado aos receptores do fator de crescimento endotelial vascular 2 e 3 (*VEGF2*, *VEGF3* – *Vascular Endothelial Growth Factor*), receptor do fator de crescimento de fibroblasto (*FGF* – *fibroblast growth factor*), receptor do fator de células-tronco e receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGF* – *platelet-derived growth factor receptor*)²⁹.

Os resultados parciais do ensaio clínico (NCT04080843 - ALTER-C-002) de fase 2, braço único com uso do esquema terapêutico de CapeOx e anlotinibe em pacientes com CCRm sem tratamento prévio demonstraram melhora em alguns desfechos. Dos 12 pacientes com avaliação do tumor, 10 tiveram resposta parcial e dois tiveram doença estabilizada⁶².

A taxa de resposta objetiva nesse grupo foi de 83,3% (IC 95%: 51,6 a 97,9) e taxa de controle da doença de 100% (IC 95%: 73,5 a 108,1). Em relação a segurança, 47,4% (n=9) tiveram eventos adversos grau 3 e 5,3% (n=1) tiveram eventos adversos grau 4. Entre os tipos de eventos grau 3 estão incluídos: hipertensão (n=8), diarreia (n=3), hipertrigliceridemia (n=2), leucopenia e neutropenia (n=3), aumento da enzima alanina transferase, obstrução intestinal (n=1), náusea e vômito (n=1); e no grau 4 houve o aumento de bilirrubina⁶².

Foi identificado um ensaio clínico de fase 3 em andamento com o anlotinibe para CCR metastático, apresentado a seguir.

NCT04854668

O estudo ALTN-III-02 é um ensaio clínico randomizado, sem mascaramento controlado por quimioterapia. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e a segurança do anlotinibe como tratamento de primeira linha em pacientes com gene RAS/BRAF selvagem. As características do estudo são apresentados no quadro 10. O estudo iniciou em maio de 2021, e sua finalização está prevista para dezembro de 2024, no qual serão avaliados os seguintes desfechos⁶³:

- sobrevida livre de progressão em 15 meses;
- sobrevida global em 20 meses;
- taxa de resposta objetiva em 15 meses;
- taxa de controle da doença em 15 meses;
- duração da resposta com seguimento de até 15 meses.

Quadro 10: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer colorretal metastático com o medicamento anlotinibe.

Identificação, situação*, fase e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
<p>NCT04854668 (ALTN-III-02)</p> <p>Recrutando</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo, sem mascaramento</p>	<p>Experimental:</p> <p>anlotinibe + CapeOx</p> <p>Comparador:</p> <p>bevacizumabe + CapeOx</p>	<p>698 participantes com idade entre 18 e 75 anos</p>	<p>5 locais na China</p>

Legenda: CapeOx – capecitabina + oxaliplatina. Fonte: clinicaltrial.gov; *atualizada em 21/10/2021

D. Inibidor da proteína quinase BRAF

1) Encorafenibe

Outros nomes: Braftovi[®], LGX818

Encorafenibe é um medicamento oral inibidor da quinase que tem como alvo principal o BRAF V600E. O BRAF é uma serina-treonina quinase que desempenha um papel fundamental como efetor de RAS na cascata de transdução de sinal da proteína quinase ativada por mitogênio (*mitogen-activated protein kinase – MAPK*) e quinase regulada por sinal extracelular (*extracellular signal-regulated kinase – ERK*). A mutação BRAF V600E causa uma ativação inadequada desta via, levando à proliferação celular descontrolada, migração, angiogênese e escape da apoptose⁶⁴.

O medicamento está registrado nas agências EMA e FDA para pacientes com CCR metastático e gene BRAF V600E mutado associado com o cetuximabe (inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico – *EGFR*), para ser utilizado após tratamento prévio. As autorizações foram baseadas no ensaio clínico ARRAY-818-302 ou BEACON CRC (NCT02928224) com pacientes que progrediram após um ou dois tratamentos prévios.

Foi identificado um ensaio clínico de fase 3 em andamento com o encorafenibe para tratamento em primeira linha nos pacientes com CCR metastático.

NCT04607421

O estudo BREAKWATER é um ensaio clínico randomizado, com mascaramento apenas do avaliador de desfecho e controlado por esquemas terapêuticos contendo FOLFOX, mFOLFOX6 e bevacizumabe.

O estudo foi dividido em duas etapas, a primeira (*safety lead-in*) com pacientes com CCRm BRAF V600E mutado e com nenhum ou um tratamento prévio. O objetivo foi avaliar a segurança e a definição do quimioterápico que seria associado na etapa seguinte. A segunda etapa do estudo é de fase 3, com o objetivo de avaliar se a adição do encorafenibe ao cetuximabe com ou sem quimioterapia melhora os desfechos clínicos em pacientes com CCRm BRAF V600E mutante sem tratamento prévio⁶⁵.

As características do estudo são apresentadas no quadro 12. O estudo iniciou em dezembro de 2020 e sua finalização está prevista para novembro de 2026, na qual serão avaliados os seguintes desfechos⁶⁵:

- segurança (etapa *safety lead-in* em 12 meses);
- sobrevida livre de progressão em 34 meses;
- sobrevida global em 34 meses;
- taxa de resposta global em 34 meses;
- duração da resposta em 34 meses;
- tempo de resposta em 34 meses;
- eventos adversos em 34 meses;
- mudança de parâmetros laboratoriais em 34 meses;

- avaliação da qualidade de vida em 34 meses (questionário EuroQol-5D-5L);

Até a última atualização deste informe, não foram identificados resultados publicados, de fase 2 ou 3, com o encorafenibe para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm. Entretanto, existem resultados promissores com os ensaios clínicos com o encorafenibe em pacientes com CCRm com BRAFV600 mutante que progrediram após tratamento prévio.

No estudo BEACON CRC (NCT02928224), por exemplo, o desfecho de sobrevida global mediano para o braço com o encorafenibe + binimetinibe + cetuximabe em relação ao comparador foi de 9,0 meses *versus* 5,4 meses (HR = 0,52; IC 95%: 0,39 a 0,70; p<0,001), respectivamente. A taxa de resposta global foi de 26% (IC 95%:18 a 35) no braço com encorafenibe + binimetinibe + cetuximabe e 2% (IC 95%: 0 a 7) no braço comparador⁶⁶.

Quadro 12: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer colorretal metastático com o medicamento encorafenibe.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT04607421 (BREAKWATER)	Experimental 1: encorafenibe + cetuximabe	930 participantes a partir de 16 anos de idade	77 locais em 11 países
Recrutando	Experimental 1: encorafenibe + cetuximabe + FOLFOX ou FOLFIRI		
Ensaio clínico randomizado, paralelo, com mascaramento parcial	Comparador: bevacizumabe + FOLFOX ou FOLFIRI ou FOLFOXIRI ou CAPOX		

Legenda: FOLFOX – 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatina; FOLFIRI – 5-fluorouracil + leucovorin + irinotecano; FOLFOXIRI – 5-fluorouracil + leucovorin + irinotecano + oxaliplatina CAPOX – capecitabina + oxaliplatina. * atualizada em 21/10/2021.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em 2020, o câncer colorretal (CCR) foi o terceiro tipo de câncer mais incidente e a segunda causa mais comum de mortes relacionadas ao câncer no mundo². Quando detectado precocemente e sem a presença de metástase em outros órgãos o CCR pode ser tratado e curado. Entretanto, quando há a presença de metástases não ressecáveis, o quadro clínico é de pior prognóstico.

Nas últimas duas décadas, o tratamento de câncer colorretal metastático (CCRm) teve avanços com a aprovação de novos medicamentos citotóxicos e de terapia-alvo. As classes de inibidores do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (cetuximabe e panitumumabe) e do receptor do fator de crescimento epidérmico (bevacizumabe) representaram um aumento na sobrevida dos pacientes com CCR.

Apesar dos ganhos em sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença com as diferentes combinações de esquemas terapêuticos entre quimioterápicos e biológicos, o componente genético característico do CCR tem importante influência sobre o desempenho dos tratamentos entre os pacientes.

Este informe de Monitoramento do Horizonte Tecnológico identificou oito tecnologias que se encontram em fase 3 de ensaio clínico para o tratamento de primeira linha do CCRm, inclusive pela via oral para maior comodidade posológica dos pacientes. Entre as classes dos medicamentos estão os inibidores de pontos de verificação imunológico PD-1 (*checkpoint*), inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico, inibidores multi-tirosina quinase e inibidores da proteína quinase BRAF.

Na classe de inibidores *checkpoint* imunológico PD-1 foram identificadas cinco tecnologias (atezolizumabe, nivolumabe, serplulimabe, sintilimabe e imunoterapia com células autólogas). O atezolizumabe, nivolumabe, serplulimabe e o sintilimabe são anticorpos monoclonais humanizados direcionados ao receptor de morte programada-1.

O nivolumabe é registrado no FDA e EMA para pacientes com CCRm com a presença confirmada de instabilidade de microssatélites elevada (*MSI-H – microsatellite instability-high*) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (*dMMR – mismatch repair deficient*).

O atezolizumabe também está sendo estudado para os pacientes com CCRm e presença de MSI-H e dMMR. O serplulimabe e sintilimabe iniciaram seus ensaios clínicos de fase 3 recentemente, em 2020 e 2021, respectivamente e não apresentam resultados parciais publicados. Os resultados da fase anterior (fase 2) em outras linhas de tratamento demonstraram que o serplulimabe apresentou uma taxa de resposta objetiva em torno de 38% para os tumores com MSI-H e dMMR, incluindo o CCR⁶⁷.

A imunoterapia de células autólogas é uma terapia avançada na qual os linfócitos T autólogos são retirados e ativados para ter como alvo o receptor de morte programada-1 e assim retornam ao mesmo paciente para desempenhar melhor seu

papel imunológico de modo direcionado ao tumor. Os resultados de fase 3 também não foram publicados até o momento da busca.

Após a expiração da patente do medicamento cetuximabe de referência, algumas empresas começaram a desenvolver biossimilares. Atualmente, existem alguns ensaios clínicos em andamento em diversas fases com o cetuximabe biossimilar para a indicação de CCR metastático. Não foram identificados resultados publicados para a fase 3 em andamento para o tratamento de primeira linha, entretanto resultados para a segunda linha de tratamento de CCR metastático indicaram que o CMAB009 (um dos códigos de biossimilares sendo estudado) aumentou a taxa de resposta global em relação ao irinotecano em monoterapia.

Outro medicamento, o anlotinibe foi identificado na classe de inibidores multi-tirosina quinase, que possui ação em vários receptores que implicam no crescimento tumoral, na angiogênese e na progressão metastática do câncer. Os ensaios clínicos de fase 3 ainda estão em andamento com previsão de finalização em 2024. Resultados preliminares de fase 2 com o anlotinibe indicaram melhora em alguns desfechos.

Por fim, foi identificado o medicamento encorafenibe, pertencente à classe de inibidor da proteína quinase BRAF, que possui resultados promissores em estudos de fase 2, tendo sido registrado, recentemente, nas agências EMA e FDA para os pacientes com CCR metastático com gene BRAF V600E mutado que apresentaram progressão com tratamentos anteriores. Motivados por esses resultados promissores em linhas posteriores de tratamento o esquema terapêutico com o encorafenibe associado a outros medicamentos vem sendo testado na população de pacientes com CCRm BRAF V600 mutado sem tratamento prévio.

Os ensaios clínicos de todos os medicamentos identificados específicos para tratamento de primeira linha estão em andamento com previsão de finalização até 2025. De modo que é preciso continuar seu monitoramento a fim de observar os resultados e os impactos que as tecnologias estudadas possam apresentar no tratamento inicial dos pacientes com CCR metastático.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//detecca-0a-precoce-do-cancer.pdf>>. Acesso em: 10 Out. 2021.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3), 209-249.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2021.
4. Rosen RD, Sapro A. TNM Classification. [Updated 2021 Feb 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>>.
5. National Cancer Institute. Disponível em: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=20&data_type=4&graph_type=5&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&series=9&sex=1&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on/. Acesso em: 04 Jan. 2022.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
7. Choti MA, Sitzmann, JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsinsin R., Schulick, R D et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002; 235(6), 759.
8. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett, CR, Overman MJ, Eng C et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1083–90.
9. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg.* 2010; 210:934–41.
10. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii1- iii9 [PMID: 25190710 DOI: 10.1093/annonc/mdu260].
11. Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology.* 2010; 78(3-4), 237-248.
12. Aguiar, S, Oliveira MMD, SILVA DRM, Mello CALD, Calsavara VF, et al. Survival of patients with colorectal cancer in a Cancer Center. *Arq Gastroenterol.* 2020; 57, 172-177.

13. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Mailliard JA et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1994; 12(1), 14-20.
14. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989; 7(10), 1407-1418.
15. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(17), 1609-1618.
16. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S et al.. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16:1306-1315.
17. Hamers P, Bos AC, May AM, Punt CJ, Koopman M, Vink, G. R. Recent changes in overall survival of real-life stage IV colorectal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2019; 37(suppl 15), 3522-3522.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. Version 3.2021. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf> Acesso em: 10 Out. 2021.
19. Martini G, Dienstmann R, Ros J, Baraibar I, Cuadra-Urteaga JL, Salva F et al. Molecular subtypes and the evolution of treatment management in metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2020; 12, 1758835920936089.
20. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020; 31(11):1491-1505.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos Registrados. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>>. Acesso em: 10 Out. 2021.
22. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf>. Acesso em: 10 Set. 2021.
23. CONITEC. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>>. Acesso em: 10 Set. 2021.
24. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
25. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3502-8.
26. Zhong-Zhen Guan, Jian-Ming Xu, Rong-Cheng Luo, Feng-Yi Feng, Li-Wei Wang, Lin Shen, Shi-Ying Yu, Yi Ba, Jun Liang, Dong Wang, Shu-Kui Qin, et al. Efficacy

- and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer*. 2011, 30(10):682-689.
27. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
 28. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Disponível em: <<https://sboc.org.br/images/23-Diretrizes-SBOC-2021---Clon-avanado-FINAL.pdf>>. Acesso em: 10 Set. 2021.
 29. Cortellis. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>.
 30. FDA. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/>>.
 31. Health Canada. The Drug and Health Product Register. Disponível em: <<https://hpr-rps.hres.ca/index.php?lang=en>>.
 32. EMA. European Medicine Agency. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en>>.
 33. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>.
 34. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Disponível em: <<https://meetinglibrary.asco.org/>>. Acesso em: 10 Set. 2021.
 35. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 338, de 20 de Fevereiro de 2020. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. *Diário da União [Internet]*. 2020; Edição: 38; Seção: 1; Página: 69. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-338-de-20-de-fevereiro-de-2020-244803291>>. Acesso em: 28 Set. 2021.
 36. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 214, de 7 de Fevereiro de 2018. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. *Diário da União [Internet]*. 2018; Edição: 36; Seção: 1; Página: 56-65. Disponível: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/kujrw0TZC2Mb/content/id/4054235/do1-2018-02-22-resolucao-rdc-n-214-de-7-de-fevereiro-de-2018-4054231>. Acesso em: 28 Set. 2021.
 37. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 469, de 23 de Fevereiro de 2021. Aprova a Lista das Denominações Comuns Brasileiras - DCB da Farmacopeia Brasileira. *Diário da União [Internet]*. 2021; Edição: 36; Seção: 1; Página: 84. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-469-de-23-de-fevereiro-de-2021-304916045>>. Acesso em: 29 Out. 2021.
 38. National Institutes of Health. NCI Dictionaries. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/serplulimab>>. Acesso em: 30 Ago. 2021.
 39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351102551201639/?-nomeProduto=Tecentriq>>. Acesso em 15 Out. 2021.
 40. U. S. Food and Drug Administration – FDA. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761034s044lbl.pdf>. Acesso em 15 Out. 2021.

41. Lee JJ, Yothers G, Jacobs SA, Sanoff HK, Cohen DJ, Guthrie KA, et al. Colorectal Cancer Metastatic dMMR Immuno-Therapy (COMMIT) study (NRG-GI004/SWOG-S1610): A randomized phase III study of mFOLFOX6/bevacizumab combination chemotherapy with or without atezolizumab or atezolizumab monotherapy in the first-line treatment of patients with deficient DNA mismatch repair (dMMR) metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, TPS3615-TPS3615).
42. Clinicaltrials.gov. Estudo NCT02997228. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02997228?term=NCT02997228&draw=2&rank=1>>. Acesso em 21 Out. 2021.
43. Anvisa. Bula Nivolumabe (Opdivo®). Disponível: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?nomeProduto=opdivo>>. Acesso em: 30 Ago. 2021.
44. European Medicines Agency – EMA. Bula OPDIVO. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_en.pdf>. Acesso em: 28 Set. 2021.
45. U. S. Food and Drug Administration – FDA. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s034lbl.pdf>. Acesso em: 28 Set. 2021.
46. Clinicaltrials.gov. Estudo NCT02060188. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02060188>>. Acesso em: 28 Set. 2021.
47. Overman MJ, Lonardi S, Ka Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al., Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):773-779.
48. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledezne JM, Maglinte GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1182-1191.
49. Damato A, Berselli A, Iachetta F, Romagnani A, Larocca M, Arias AG, *et al.* Preliminary safety analysis of phase II open-label NIVACOR trial (GOIRC-03-2018) in patients with advanced colorectal cancer RAS or BRAF mutated. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 3_suppl (January 20, 2021) 37-37. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.37.
50. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nivolumab+AND+%22metastatic+colorectal+cancer%22&phase=2&draw=2&rank=3#rowId2>>. Acesso em: 28 set. 2021.
51. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04008030?term=nivolumab+AND+%22metastatic+colorectal+cancer%22&phase=2&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 28 set. 2021.
52. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03414983?term=nivolumab+AND+%22metastatic+colorectal+cancer%22&phase=2&draw=2&rank=3>>. Acesso em: 28 Set. 2021.

53. Clinicaltrials.gov. Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04547166?term=metastatic+colorectal+cancer&recrs=abdf&type=Intr&phase=2&draw=1&rank=14>>. Acesso em: 21 Set. 2021.
54. Clinicaltrials.gov. Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194359?term=metastatic+colorectal+cancer&recrs=abdf&type=Intr&phase=2&draw=1&rank=9>>. Acesso em: 21 Set. 2021.
55. Forster S and Radpour R. Molecular Immunotherapy: Promising Approach to Treat Metastatic Colorectal Cancer by Targeting Resistant Cancer Cells or Cancer Stem Cells. *Front. Oncol.* 2020. 10:569017.
56. Clinicaltrials.gov. Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03950154?term=metastatic+colorectal+cancer&recrs=abdf&type=Intr&phase=2&draw=1&rank=22>>. Acesso em: 21 Set. 2021.
57. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01550055?term=NCT01550055&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 05 out. 2021.
58. Shi, Y., Li, J., Xu, J., Sun, Y., Wang, L., Cheng, Y., et al. CMAB009 plus irinotecan versus irinotecan-only as second-line treatment after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: promising findings from a prospective, open-label, randomized, phase III trial. *Cancer Communications*, 2019; 39(1). doi:10.1186/s40880-019-0374-8.
59. Clinicaltrials.gov. Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04835142?term=metastatic+colorectal+cancer&recrs=abdf&type=Intr&phase=2&draw=1&rank=25>>. Acesso em: 21 Set. 2021.
60. Clinicaltrials.gov. Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03426371?term=metastatic+colorectal+cancer&recrs=abdf&type=Intr&phase=2&draw=1&rank=39>>. Acesso em: 21 set. 2021.
61. Clinicaltrials.gov. Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03206151?term=%22metastatic+colorectal+cancer%22+OR+mCRC&recrs=abdf&phase=2&draw=1&rank=18>>. Acesso em: 15 out. 2021.
62. Ding KF, Liu Y, Chen J, Sun L, Xu D, Liao X, et al. Anlotinib combined with CAPEOX in first-line treatment of patients with RAS and BRAF wild-type unresectable metastatic colorectal cancer: A single-arm, phase II study (ALTER-C-002 trial). *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 3; abstr 75). Disponível em:
<<https://meetinglibrary.asco.org/record/194155/abstract>>.
63. Clinicaltrials.gov. Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04854668>>. Acesso em: 21 Set. 2021.
64. Taieb, J.; Lapeyre-Prost, A.; Laurent Puig, P.; Zaanan, A. Exploring the best treatment options for BRAF-mutant metastatic colon cancer. *Br. J. Cancer* 2019, 121, 434–442.
65. Clinicaltrials.gov. Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04607421>>. Acesso em: 21 Out. 2021.

66. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019, 381(17), 1632–1643.
67. Qin S, Li J, Zhong H, Jin C, Chen L, Yuan X, et al. Efficacy and safety of HLX10, a novel anti-PD-1 antibody, in patients with previously treated unresectable or metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient solid tumors: A single-arm, multicenter, phase 2 study. Abstract. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 2566). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2566.

APÊNDICE 1

1) Estratégia de busca no clinicaltrials.gov

Data: 01/07/2021; atualizado em 15/10/2021.

N= 54

"metastatic colorectal cancer" OR mCRC | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 3

2) Estratégia de busca no MEDLINE (via Pubmed)

Data: 12/07/2021

N= 127

Search: (((colorectal cancer metasta*[tiab] OR colorectal tumor metasta*[tiab] OR colorectal carcinoma metasta*[tiab] OR metastatic colorectal cancer*[tiab] OR metastatic colorectal tumor*[tiab] OR metastatic colorectal carcinoma*[tiab] OR metastatic colorectal tumour*[tiab] OR colorectal adenocarcinoma metasta*[tiab] OR metastatic colorectal adenocarcinoma[tiab] OR colorectal metasta*[tiab] OR colorectal liver metasta*[tiab]) AND (Pharmaceutical Preparations[mj] OR Drug*[tiab] OR Medication*[tiab] OR Antineoplastic Agents[mj] OR Antineoplas*[tiab])) AND (Clinical Trial, Phase III[pt] OR Phase 3[ti] OR Phase III[ti]))

3) Estratégia de busca no EMBASE (via Periódicos Capes)

Data: 12/07/2021

N= 112

('colorectal cancer metasta*':ti,ab OR 'colorectal tumor metasta*':ti,ab OR 'colorectal carcinoma metasta*':ti,ab OR 'metastatic colorectal cancer'/mj OR 'metastatic colorectal cancer':ti,ab OR 'metastatic colorectal tumor*':ti,ab OR 'metastatic colorectal carcinoma*':ti,ab OR 'metastatic colorectal tumour*':ti,ab OR 'colorectal adenocarcinoma metasta*':ti,ab OR 'metastatic colorectal adenocarcinoma*':ti,ab OR 'colorectal metasta*':ti,ab OR 'colorectal liver metastasis'/mj OR 'colorectal liver metastasis':ti,ab OR 'antineoplas*':ti,ab) AND ('drug'/mj OR 'drug':ti,ab OR 'drugs':ti,ab OR 'medicament':ti,ab OR 'pharmaceutical preparations':ti,ab OR 'antineoplastic agent'/mj OR 'antineoplastics':ti,ab OR 'anti neoplastic agent':ti,ab) AND ('phase 3 clinical trial'/mj OR 'clinical trial, phase 3':ti,ab OR 'phase 3 clinical study':ti,ab OR 'phase 3 clinical trial':ti,ab OR 'phase 3 study':ti,ab OR 'phase 3 trial':ti,ab OR 'phase iii clinical study':ti,ab OR 'phase iii clinical trial':ti,ab OR 'phase iii study':ti,ab OR 'phase iii trial':ti,ab OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/mj OR 'clinical trials, phase iii':ti,ab OR 'clinical trials, phase iii as topic':ti,ab OR 'phase 3 clinical trial (topic)':ti,ab OR 'phase iii clinical trials':ti,ab OR 'phase iii clinical trials as topic':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

4) BVS/LILACS

Data: 12/07/2021

N= 4

("colorectal cancer metastasis" OR "colorectal tumor metastasis" OR "colorectal carcinoma metastasis" OR "metastatic colorectal cancer" OR "metastatic colorectal tumor" OR "metastatic colorectal carcinoma" OR "metastatic colorectal tumour" OR "colorectal adenocarcinoma metastasis" OR "metastatic colorectal adenocarcinoma" OR "colorectal metastasis" OR "colorectal liver metastasis" OR "metástase de câncer colorretal" OR "metástase de tumor colorretal" OR "metástase de carcinoma colorretal" OR "câncer colorretal metastático" OR "tumor colorretal metastático" OR "carcinoma colorretal metastático" OR "metástase de adenocarcinoma colorretal" OR "adenocarcinoma colorretal metastático" OR "metástase colorretal" OR "metástase colorretal hepática" OR "metástasis de câncer colorrectal" OR "metástasis de tumor colorrectal" OR "metástasis de carcinoma colorrectal" OR "metástasis de carcinoma colorrectal" OR "câncer colorrectal metastático" OR "tumor colorrectal metastático" OR "carcinoma colorrectal metastático" OR "metástasis de adenocarcinoma colorrectal" OR "adenocarcinoma colorrectal metastático" OR "metástasis colorrectal" OR "metástasis colorrectal hepática") AND ("Pharmaceutical Preparations" OR Drug* OR Medication* OR "Antineoplastic Agents" OR Antineoplas* OR "Preparações Farmacêuticas" OR Droga* OR Medicamento* OR "Agentes Antineoplásicos" OR "Preparaciones farmacéuticas" OR Fármaco*) AND ("Clinical Trial, Phase III" OR Phase 3 OR Phase III OR Fase 3 OR Fase III) AND (db:("LILACS"))

5) Cortellis® (via Clarivate Analytics)

Data: 02/08/2021

N= 35

"metastatic colorectal cancer"; Highest Phase: Phase 3 Clinical