



Câncer Colorretal Metastático

Tratamento com Panitumumabe



Câncer Colorretal Metastático: Tratamento com Panitumumabe

Autoria: Associação Médica Brasileira

Participantes: Silvinato A, Pedreira IS, dos Reis JCB, Marcondes JGZ, Bernardo WM

Elaboração final: 22 de outubro de 2016.

Sumário

Câncer Colorretal Metastático: Tratamento com Panitumumabe	2
Método de coleta de evidências:.....	4
Dúvidas Clínicas:	5
Grau de recomendação e força de evidência:	5
Objetivo:	6
Conflito de interesse:.....	6
INTRODUÇÃO	7
Recomendações:	23
Síntese das Evidências:	31
REFERÊNCIAS.....	33

Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica. A MBE utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica.^{1,2}

As revisões sistemáticas são consideradas, atualmente, o nível I de evidências para qualquer questão clínica por sumariarem sistematicamente informações sobre determinado tópico através de estudos primários (ensaios clínicos, estudos de coorte, casos-controle ou estudos transversais), utilizando-se de uma metodologia reproduzível, além de integrarem informações de efetividade, eficiência, eficácia e segurança.^{1,2}

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente com **Câncer Colorretal Metastático**, **I** de intervenção com **Quimioterapia com panitumumabe**, **C** de

comparação **Quimioterapia sem panitumumabe e placebo**, e **O** de desfecho de **sobrevida e eventos adversos**. A partir da pergunta estruturada identificamos ou descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline-Pubmed (595 trabalhos) e COCHRANE/Lilacs/BVS (210 trabalhos). Assim, após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 12 trabalhos foram selecionados para responder às dúvidas clínicas (**Anexo I**).

Dúvidas Clínicas:

Pacientes com câncer colorretal metastático têm benefício com o uso do panitumumabe?

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

Esta diretriz destina-se a identificar a melhor evidência disponível na atualidade, relacionada ao uso do panitumumabe em pacientes com câncer colorretal metastático.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

INTRODUÇÃO

O panitumumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal recombinante, totalmente humano, que se liga com elevada afinidade e especificidade ao receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR). O EGFR é uma glicoproteína transmembranar que é membro de uma subfamília de receptores do tipo I das tirosina cinases incluindo o EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 e HER4³. O EGFR promove o crescimento celular nos tecidos epiteliais normais, incluindo a pele e o folículo piloso e exprime-se numa variedade de células tumorais⁴.

O panitumumabe liga-se ao domínio de ligação do ligando de EGFR e inibe a autofosforilação do receptor induzida por todos os ligandos conhecidos do EGFR. Esta ligação resulta numa internalização do receptor, inibição do

crescimento celular, indução da apoptose e diminuição da produção de interleucina 8 e de fator de crescimento vascular endotelial^{5,6}.

RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Monoterapia - Segunda ou terceira linha

Os resultados de um Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR) aberto, de fase III, internacional (Europa Ocidental, Europa Central, Europa Oriental, Canadá, Austrália, Nova Zelândia) multicêntrico em que 463 pacientes com câncer colorretal metastático, com expressão EGFR, foram randomizados para receber panitumumabe (6 mg/kg por infusão IV em 60 minutos a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável) e "melhor cuidado

de suporte" (BSC) [n = 231] ou "melhor cuidado de suporte apenas" [n = 232]. O estudo foi relatado em uma publicação principal⁷(B) e cinco publicações complementares^{8,9,10,11,12} que são resumidos na Tabela 1. Os critérios de elegibilidade incluíram diagnóstico patológico de adenocarcinoma colorretal metastático e documentação radiológica da progressão da doença durante o tratamento ou no prazo de 6 meses, após a última administração de fluoropirimidinas, irinotecano e oxaliplatina (segunda ou terceira linha).

Tabela 1 - Resumo do estudo principal e complementares para panitumumabe + BSC vs BSC no mCRC

Estudo	Descrição	Mediana (intervalo) de follow-up (meses)
---------------	------------------	---

Van Cutsem et al⁷	Estudo principal PAN + BSC vs BSC	8.8 (3.8-19)
Siena et al⁸	Análise da associação da PFS com sintomas do câncer colorretal, HRQoL e OS	18 (13-28.3)
Van Cutsem et al⁹	Estudo de extensão Crossover	15.3 (4.5-25.8)
Amado et al¹⁰	Análise retrospectiva do estudo principal para KRAS	14.1 (para 36 pacientes restantes no momento da análise)
Peeters et	Análise da associação de gravidade da	18 (13-28.3)

al¹¹ toxicidade cutânea com a eficácia do
PAN

Peeters et al¹² Análise retrospectiva do estudo principal ___
para vários genes

BSC, melhor cuidado de suporte; PAN, panitumumabe; OS, sobrevida global; PFS, sobrevida livre de progressão; HRQoL, health-related quality of life.

No grupo BSC 176 (76%) dos pacientes receberam panitumumabe (PAN) segundo um protocolo de crossover. O tempo médio de crossover foi de 7 semanas (6,6 - 7,3 semanas) e o seguimento médio após o crossover foi de 61 semanas (18 - 103 semanas).⁷(B)

Os valores da sobrevida global (OS) mediana não foram dados, porém, foi relatado que não houve diferença com significância estatística entre os grupos na análise da OS (hazard ratio [HR] = 1.00, IC 95% 0.82 - 1.22; p = 0.81). Este resultado pode ter sido afetado pela alta taxa de crossover.⁸(B)

Uma avaliação retrospectiva da eficácia do panitumumabe e status KRAS (wild-type [WT] e mutante), não mostrou diferença na OS estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento em qualquer um dos status KRAS.¹⁰(B) Os HRs para OS foram de 1,02 (IC 95% 0,75-1,39) e 0,99 (IC 95% 0,75 de 1,29) para o KRAS mutante e KRAS-WT, respectivamente¹⁰(B). Também não houve diferença na OS mediana. Os pacientes com KRAS-WT tratados com panitumumabe mostraram uma OS mediana de 8,1 meses em comparação com 7,6 para aqueles tratados com BSC; e pacientes com KRAS mutante tratados

com panitumumabe mostraram uma OS mediana de 4,9 meses, em comparação com 4,4 meses para aqueles tratados com BSC¹⁰(**B**).

Foi observada uma melhora na sobrevida livre de progressão (PFS) no grupo de pacientes tratados com PAN + BSC (HR = 0.54; IC 95%, 0.44 -0.66; [P < 0.0001]). A diferença entre os grupos foi de 5 dias para a PFS mediana (56; IC95% 55 - 59 vs 51; IC95% 50 - 54) e de 37 dias para a PFS média (média [SD]; 96,4 [5,3] vs 59,7 [3,75]), favorável ao PAN + BSC.^{7,13}(**B**)

Uma análise suplementar para gene KRAS, revelou benefício do panitumumabe + BSC em pacientes com KRAS-WT (não mutante) códon 12 e 13 (HR = 0,45, IC95% 0,3 - 0,59), com um acréscimo de 5 semanas na PFS mediana (12,3 vs 7,3). Não houve diferença na PFS, entre os tratamentos, em pacientes com mutação nos códon 12 e 13 do gene KRAS (HR = 0,99; IC95% 0,73 - 1,36).¹⁰(**B**)

Com este mesmo estudo, em uma análise retrospectiva envolvendo 90% (n = 288) das amostras de tumor que estavam disponíveis (PAN, n = 147; BSC, n = 141), obteve-se informações para vários genes. As taxas de mutações para KRAS, NRAS e BRAF foram 45%, 5% e 7%, respectivamente. O tratamento com PAN foi associado com maior PFS entre os pacientes com KRAS-WT (códon 12/13/61); HR = 0,39 (IC95% 0,28 - 0,56). Entre os pacientes com KRAS-WT (códon 12/13/61), o tratamento com panitumumabe mostrou benefício, aumentando a PFS, em pacientes que apresentavam também NRAS-WT (sem mutação; n = 138), [HR = 0,39; IC95% 0,27 - 0,56; p < 0,001] ou BRAF-WT (n = 115), [HR = 0,37; IC95% 0,24 - 0,55; p < 0,001], porém, não houve este benefício quando os pacientes apresentavam mutação no NRAS (HR = 1,94; IC95% 0,444 - 8,44).¹²(B).

O evento adverso mais comum associado com o panitumumabe foi a toxicidade cutânea (90% no grupo PAN e 9% no BSC), embora tenha sido demonstrado que a gravidade da toxicidade cutânea pode estar associada com a eficácia¹¹(**B**). Hipomagnesemia grau 3 ou 4 ocorreu em 3% dos pacientes no grupo PAN.

O estudo de extensão de braço único mostrou que 92% dos pacientes apresentaram eventos adversos relacionados com o panitumumabe; (16% tinham grau 3 e 2% tinham grau 4 (insuficiência renal aguda, embolia pulmonar).⁹(**B**)

Primeira linha

Em um ensaio multicêntrico, fase III, aberto que incluiu pacientes com câncer colorretal metastático (mCRC) não tratado anteriormente e com performance status *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 2. Os pacientes (N = 1.183) foram randomizados para FOLFOX-4 mais panitumumabe 6 mg / kg IV durante 1 hora, a cada 2 semanas no dia 1 (D1) versus FOLFOX-4 apenas. FOLFOX-4 foi administrado a cada 2 semanas e consistiu de oxaliplatina 85 mg/m² infusão IV no D1+ leucovorin 200 mg/m² (ou equivalente) infusão IV D1 e D2 + fluorouracil 400 mg/m² (bolus) + fluorouracil 600 mg/m² (infusão contínua de 22 hs) D1 e D2. Os resultados do status KRAS estavam presentes para 93% dos pacientes (laboratório central e cego). ¹⁴(B)

Em pacientes com mCRC e KRAS-WT (605 dos pacientes) foi observado uma melhora com significância estatística na PFS com FOLFOX-4 + PAN comparado com FOLFOX-4 (HR = 0,80; IC95% 0,66 a 0,97; p = 0,02). Houve um

acréscimo de 1,6 meses na PFS mediana (9,6 meses [IC95% 9,2 a 11,1] para FOLFOX-4 + PAN vs 8,0 meses [IC95% 7,5 a 9,3] para FOLFOX-4). Não houve melhora na OS para esses pacientes (HR = 0,83; IC95% 0,67 a 1,02; p = 0,072).

¹⁴(B)

Nos pacientes com KRAS mutante exon 2 (40% dos pacientes) notou-se uma redução, com significância estatística, na PFS com FOLFOX-4 + PAN comparado com FOLFOX-4 (HR = 1,29; IC95% 1,04 a 1,62; p = 0,02). Não houve redução com significância estatística na OS; (HR = 1,24; IC95% 0,98 a 1,57). A PFS mediana foi de 7,3 meses (IC95% 6,3 - 8,0) para FOLFOX-4 + PAN e 8,8 meses (IC95% 7,7 - 9,4) para FOLFOX-4.

Subsequentemente, uma análise retrospectiva de um subconjunto pré-definido dos dados deste estudo¹⁵(B), avaliou 108 (17%) pacientes sem mutação no exon

2 do KRAS mas com mutações RAS adicionais (*KRAS* exon 3 ou 4; *NRAS* exon 2, 3, ou 4) e 53 (8%) pacientes com mutação BRAF exon 15. Pacientes sem quaisquer mutações RAS ou BRAF apresentaram uma PFS mediana maior (10,8 meses [IC95% 9.4–12.4] versus 9,2 meses [IC95% 7.4–9.6] quando submetidos ao tratamento com FOLFOX-4 + PAN e comparados com FOLFOX-4 apenas, portanto, um acréscimo de 1,4 meses na PFS mediana.

Os eventos adversos grau 3 e 4 mais comuns, conhecidos por estarem associadas com a terapia anti-EGFR foram: neutropenia, toxicidade cutânea, diarreia e toxicidade neurológica.

Segunda linha

Pacientes com mCRC sem terapia anterior com Anti-EGFR e ECOG performance status de 0 a 2. Pacientes (N = 1.186) que não tinham respondido a um tratamento quimioterápico prévio (fuoropirimidina esquema) foram randomizados para panitumumabe 6 mg/kg a cada duas semanas mais FOLFIRI ou FOLFIRI apenas, até progressão da doença ou intolerabilidade. FOLFIRI consistiu de irinotecano 180 mg/m² e leucovorin racêmico 400 mg/m² (ou L- leucovorin 200 mg/m²) por infusão IV no D1 e 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² em bolus no D1, seguido de 5-FU 2.400 mg/m² administrado em infusão contínua ao longo dos D1 e D2. O status KRAS estava disponível para 91% (55% KRAS-WT e 45% KRAS mutante) dos pacientes. O acompanhamento médio foi de 10,2-13,3 meses para pacientes com KRAS-WT. ¹⁶(B)

Quando associado ao esquema FOLFIRI como tratamento de segunda linha, os pacientes com KRAS-WT que receberam panitumumabe apresentaram um

acrécimo de 2 meses na PFS mediana (5,9 meses [CI95%, 5.5 s-6.7] versus 3,9 meses [CI95%, 3.7-5.3]; $p = 0,004$). O aumento na OS mediana de 2 meses não teve significância estatística (14,5 meses versus 12,5 meses; $p = 0,12$).¹⁶(B)

Os pacientes com KRAS mutante não apresentaram diferenças, com significância estatística, nas avaliações da PFS e OS. ¹⁶(B)

Este mesmo estudo em uma análise com acompanhamento médio de 64 semanas¹⁷(B), para pacientes com KRAS-WT, mostrou resultados semelhantes. Comparando adição de panitumumabe ao FOLFIRI com apenas FOLFIRI, houve um acréscimo de 1,8 meses na PFS mediana ($p = 0,023$), porém, o aumento de 2 meses na OS mediana não apresentou significância estatística ($p > 0.05$).¹⁷(B)

Os eventos adversos grau 3 e 4 mais comuns foram: toxicidade cutânea, neutropenia e diarreia.¹⁷(B)

Panitumumabe + bevacizumabe

ECR aberto, multicêntrico que avaliou panitumumabe adicionado ao bevacizumabe associado à quimioterapia baseada em oxaliplatina e irinotecano, como primeira linha em pacientes com mCRC não selecionados por mutação KRAS. O panitumumabe foi interrompido após análise interina planejada ter mostrado que quando ele foi adicionado ao regime FOLFOX/bevacizumabe houve uma piora na PFS e aumento na toxicidade comparado com o regime FOLFOX/bevacizumabe apenas. Em ambos os regimes quimioterápicos (oxaliplatina e irinotecano) o panitumumabe foi associado com maior taxa de

progressão da doença ou morte (NNH= 16) e mortalidade global (NNH = 11 na oxaliplatina e NNH = 14 no irinotecano).¹⁸(**B**)

Recomendações:

1. PAN + BSC versus BSC (Monoterapia de segunda ou terceira linha)

Pacientes com mCRC com expressão EGFR, após confirmação de falência de regimes contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.

- Não houve diferença com significância estatística entre os grupos na análise da sobrevida global (HR = 1.00, IC 95% 0.82 - 1.22; p = 0.81).
- O panitumumabe não mostrou diferença com significância estatística na sobrevida global (OS) entre os grupos de tratamento em qualquer um dos status KRAS (tipo selvagem ou mutante).

- Não houve diferença na PFS, entre os tratamentos, em pacientes com mutação nos códons 12 e 13 do gene KRAS (HR = 0,99; IC95% 0,73 - 1,36).
- A diferença entre os grupos foi de 5 dias para a PFS mediana (56 vs 51) e de 37 dias para a PFS média (média [SD]; 96,4 [5,3] vs 59,7 [3,75]), favorável ao PAN + BSC.
- Houve benefício do panitumumabe + BSC em pacientes com KRAS-WT (não mutante) códons 12 e 13 (HR = 0,45, IC95% 0,3 - 0,59), com um acréscimo de 5 semanas na PFS mediana (12,3 vs 7,3) .
- Em pacientes com KRAS-WT (códons 12/13/61), o tratamento com panitumumabe mostrou benefício, aumentando a PFS, em pacientes que apresentavam também NRAS-WT (sem mutação), [HR = 0,39; IC95%

0,27 - 0,56; $p < 0,001$] ou BRAF-WT, [HR = 0,37; IC95% 0,24 - 0,55; $p < 0,001$].

- Em pacientes com KRAS-WT (códon 12/13/61), o tratamento com panitumumabe não mostrou benefício quando os pacientes apresentam mutação no NRAS (HR = 1,94; IC95% 0,444 - 8,44)

2. FOLFOX-4 + PAN versus FOLFOX-4 - Primeira linha

≡ Pacientes com mCRC não tratados para doença metastática e KRAS-WT :

- Não houve aumento na OS; (HR = 0,83; IC95% 0,67 a 1,02).
- Houve aumento com significância estatística na PFS com FOLFOX-4 + PAN comparado com FOLFOX-4 (HR = 0,80; IC95% 0,66 a 0,97; p = 0,02).
- Houve um acréscimo de 1,6 meses na PFS mediana (9,6 vs 8,0 meses).
- Pacientes com mCRC e KRAS mutante exon 2
- Não houve diferença na OS; (HR = 1,24; IC95% 0,98 a 1,57).

- Em pacientes com KRAS mutante exon 2 houve uma redução na PFS com FOLFOX-4 + PAN comparado com FOLFOX-4; (HR = 1,29; IC95% 1,04 a 1,62; p = 0,02).
- Pacientes sem quaisquer mutações RAS (KRAS exon 2, 3 ou 4; NRAS exon 2, 3, ou 4) ou mutação BRAF exon 15 apresentaram um acréscimo de 1,4 meses na PFS mediana (10,8 meses [IC95% 9.4-12.4] versus 9,2 meses [IC95% 7.4-9.6] quando submetidos ao tratamento com FOLFOX-4 + PAN e comparados com FOLFOX-4.

3. FOLFIRI + PAN versus FOLFIRI - Segunda linha

Pacientes com mCRC que já tinham recebido um regime quimioterápico prévio com fluoropirimidina.

Pacientes com KRAS-WT:

- O aumento na OS mediana de 2 meses não teve significância estatística (14,5 meses versus 12,5 meses; $p = 0,12$).
- Pacientes que receberam panitumumabe apresentaram um acréscimo de 2 meses na PFS mediana (5,9 meses versus 3,9 meses; $p = 0,004$).
- Pacientes com KRAS mutante
- Não houve diferença nas avaliações da PFS e OS (sem significância estatística)

4. PAN + QT baseada em Oxaliplatina/bevacizumabe ou QT baseada em irinotecano/bevacizumabe versus QT Oxal/bevacizumabe ou QT Iri/bevacizumabe

- Em ambos os regimes quimioterápicos (oxaliplatina e irinotecano) o panitumumabe foi associado com maior taxa de progressão da doença ou morte (NNH= 16) e mortalidade global (NNH = 11 na oxaliplatina e NNH = 14 no irinotecano).
- Os eventos adversos mais comuns relacionados ao uso do panitumumabe, grau 3 e 4, foram: toxicidade cutânea, neutropenia, diarreia, embolia pulmonar, insuficiência renal aguda e toxicidade neurológica.

Síntese das Evidências:

Em pacientes com câncer colorretal metastático e KRAS tipo selvagem, a adição de panitumumabe com esquema de quimioterapia de primeira linha (FOLFOX-4) acrescentou 1,6 meses na sobrevida livre de progressão, porém, sem mostrar melhora na sobrevida global. Quando associado com esquema quimioterápico de segunda linha (monoterapia ou FOLFIRI), em pacientes com bom status performance e adequada função orgânica, acrescentou 1 a 2 meses na sobrevida livre de progressão sem mostrar também resultado favorável com aumento na sobrevida global.

Os resultados dos estudos foram afetados por tratamentos cruzados (crossover) e sequenciais. Salienta-se ainda vieses importantes encontrados na

análise crítica dos estudos como análise de subgrupos e falta de avaliador independente para análise de dados.

REFERÊNCIAS

1. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidencias. Parte I - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4):445-9.
2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidencias. Parte II - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1):104-8.
3. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(2 Suppl):21-6. Review. PMID: 15142631.
4. Holbro T, Hynes NE. ErbB receptors: Directing key signaling networks throughout life. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004;44:195-217.
5. Wainberg Z, Hecht JR. Panitumumab in colon cancer: A review and summary of ongoing trials. Expert Opin Biol Ther 2006;6:1229 -1235.

6. Veronese ML, O'Dwyer PJ. Monoclonal antibodies in the treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1292–1301.
7. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, 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. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–64.
8. Siena S, Peeters M, Van C, Humblet Y, Conte P, Bajetta E, et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer* 2007;97:1469–74.
9. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta E, et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19:92–8.
10. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman D, et al. Wild-Type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626–34.

- 11.** Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, Sobrero A, Hendlisz A, Cascinu S, et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer* 2009;115:1544-54.
- 12.** Peeters M, Oliner KS, Parker A, Siena S, Van Cutsem E, Huang J et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013 1; 19(7):1902-12.
- 13.** Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: panitumumab (Vectibix). *Oncologist* 2007;12(5):577-83.
- 14.** Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010 1;28(31):4697-705.

- 15.** Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013 Sep 12;369(11):1023-34.
- 16.** Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010 1; 28(31):4706-13.
- 17.** Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25(1): 107-16.
- 18.** Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009 10; 27(5):672-80.

19. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
20. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
21. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
22. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Pacientes com câncer colorretal metastático tem benefício com o uso do panitumumabe?

2. Pergunta Estruturada

P - Pacientes com câncer colorretal metastático
I - Quimioterapia com panitumumabe
C - Quimioterapia sem panitumumabe ou placebo ou cuidado de suporte
O - Sobrevida e eventos adversos (eficácia e segurança)

3. Estratégia de Busca de Evidência

3.1. PubMed-Medline

#1 - Colorectal Neoplasms

#2 - (Antibodies, Monoclonal OR panitumumab)

#3 - Random*

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 595

(Colorectal Neoplasms AND (Antibodies, Monoclonal OR panitumumab)
AND Random*)

3.2. Cochrane/Lilacs/BVS

#1 - Colorectal Neoplasms

#2 - Antibodies, Monoclonal

2ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 = 210

(Colorectal Neoplasms AND Antibodies, Monoclonal)

4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed e Cochrane/Lilacs/BVS. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

Foram recuperados 595 trabalhos recuperados até a última data de busca com a estratégia de busca final.

5. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de

forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados. Nas bases primárias, após a primeira avaliação crítica, foram selecionados: PubMed-Medline (12) e Cochrane/Lilacs/BVS (zero). Na busca manual não foram selecionados trabalhos.

5.1 Segundo os desenhos de estudo

Só foram incluídos os trabalhos com desenho de estudo de Ensaio Clínico Randomizado (fase III). Quando a questão clínica era considerada relevante o protocolo desta revisão permitiu alargar os critérios de pesquisa incluindo alguma evidência com análise de subgrupos.

5.2 Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

5.3 Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

6. Método de avaliação crítica

Os trabalhos considerados para sua leitura em texto completo foram avaliados criticamente segundo os critérios de inclusão e exclusão, por Desenho de estudo, PICO, língua e disponibilidade do texto completo.

De 12 trabalhos considerados para avaliação crítica, nenhum foi excluído por indisponibilidade de texto completo.

Os trabalhos incluídos na avaliação são do período entre 2007 e 2014.

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 1). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD¹⁹, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE²⁰ (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um

Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 2), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE²¹, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6 .

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento	Análise Intenção de tratamento, analisados

Intervenção, controle e cegamento	intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 1 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
--	---	--	--	--	--	------------------------------------

Tabela 2 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 3).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 3 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

8. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford²², e da utilização do sistema GRADE²⁰.