

# Nota Técnica 17108

Data de criação: 08/09/2020 09:59:55

Data de conclusão: 08/09/2020 10:15:40

## Paciente

---

**Idade:**

54 anos

**Sexo:**

Masculino

**Cidade:**

Tuparendi/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

1ª Vara Federal de Santa Rosa

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Neoplasia maligna do cólon não especificado.

**CID:**

C18.9 - Neoplasia maligna do cólon, não especificado

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Laudo médico, afirmando diagnóstico, e tomografia computadorizada de abdômen total (06/01/2020), evidenciando metástases hepáticas.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

BEVACIZUMABE

**Via de administração:**

ENDOVENOSA

**Posologia:**

Avastin® 400mg (25mg/16ml). 1 amp EV a cada 14 dias por tempo indeterminado (até

progressão).

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

(Indeterminado)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**Oncológico?**

Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não sabe

---

## Outras Tecnologias Disponíveis

---

**Tecnologia:**

BEVACIZUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Esclarece-se que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, uma vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

---

## Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:**

BEVACIZUMABE

**Laboratório:**

PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

**Marca Comercial:**

Avastin®

**Apresentação:**

BEVACIZUMABE 25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

5.444,40

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

### Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:**

BEVACIZUMABE

**Dose Diária Recomendada:**

25mg/mL(16ml) (1amp)

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

---

### Evidências e resultados esperados

---

**Tecnologia:**

BEVACIZUMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante direcionado ao fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), ao qual se conecta, bloqueando-o [\(11\)](#). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão. Por esse motivo, também é utilizado no tratamento de câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário; de câncer de colo do útero; câncer de mama; de câncer de pulmão; e de câncer de células renais.

Em 29/07/2020, foi realizada busca com os termos ("capecitabine" AND "bevacizumab" AND "colorectal cancer") e filtro de ensaios clínicos randomizados na base de dados Pubmed. Foram encontrados 74 títulos, envolvendo predominantemente o uso da combinação bevacizumabe e capecitabina no tratamento de manutenção de CCR, bem como no tratamento

adjuvante à ressecção de metástases hepáticas. Portanto, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados avaliando a situação específica do caso em tela: combinação de bevacizumabe com capecitabina no tratamento de terceira linha depois de progressão da doença na vigência de quimioterapia com FOLFOX e com FOLFIRI.

No tratamento de manutenção, ensaio clínico randomizado, de fase 3, aberto e multicêntrico incluiu pacientes com diagnóstico de CCR metastático, sem tratamentos prévios, cuja resposta a quimioterapia com capecitabina+bevacizumabe+oxaliplatina (denominado CAPOX-B) foi satisfatória (12). Os pacientes foram randomizados em dois grupos: tratamento de manutenção com capecitabina+bevacizumabe (n=279) e observação (n=279). Depois de, em média, 48 meses de seguimento, verificou-se aumento da sobrevida livre de progressão da doença nos pacientes manejados com a combinação capecitabina+bevacizumabe (11,7 meses vs. 8,5 meses; OR=0,67, IC95% 0,56-0,81; P<0,001). Ademais, encontrou-se um ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto, multicêntrico que incluiu pacientes com mais de 70 anos de idade diagnosticados com CCR metastático, sem tratamentos prévios (13). Os pacientes não eram candidatos aos esquemas FOLFIRI e FOLFOX e, por esse motivo, foram randomizados no tratamento ou com capecitabina em monoterapia (n=140) ou em associação com bevacizumabe (n=140). O desfecho primário foi sobrevida livre da progressão da doença. A combinação foi associada a sobrevida livre da progressão da doença mais longa (9,1 meses vs. 5,1 meses; OR=0,53, IC95% 0,41-0,69; P<0,0001). Em contrapartida, foi responsável por maior frequência de eventos adversos moderados (40% vs. 22%) a graves (14% vs. 8%). Dentre eles, destacam-se a síndrome mão-pé (16% vs. 7%), eventos tromboembólicos (8% vs. 4%) e sangramentos (25% vs. 7%).

Bevacizumabe mostrou benefício marginal em casos de CCR metastático menos refratário que a situação em que se encontra o caso em tela (já refratário a duas linhas de quimioterápicos). Por exemplo, a eficácia do bevacizumabe associado a quimioterapia em pacientes com CCR avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia (FOLFIRI) foi testada em um ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico (15). Os 829 pacientes incluídos foram randomizados em três grupos: o primeiro grupo recebeu FOLFOX associado ao bevacizumabe, o segundo grupo utilizou apenas FOLFOX e o terceiro grupo fez uso de exclusivamente bevacizumabe. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global e, como desfecho secundário, foi avaliada sobrevida livre de progressão de doença. A sobrevida global foi maior no grupo que utilizou FOLFOX associado a bevacizumabe (12,9 meses), quando comparado com o grupo que utilizou somente FOLFOX (10,8 meses) e bevacizumabe em monoterapia (10,2 meses). A comparação dos grupos FOLFOX + bevacizumabe vs. FOLFOX demonstrou um odds ratio (OR, medida de risco) de 0,75 para morte (P=0,0011). Além disso, a associação aumentou 2,7 meses a sobrevida livre de progressão da doença (7,3 meses contra 4,7 meses; OR 0,61; P<0,0001). Em 1 ano, a proporção de pacientes vivos era de 56% no grupo FOLFOX + bevacizumabe vs. 43% no grupo FOLFOX, resultando em um número necessário para tratar (NNT) de cerca 8. Em contrapartida, a associação foi mais frequentemente associada a efeitos adversos graves (neuropatia, hipertensão e sangramentos). Dois pacientes em uso da associação faleceram em decorrência de sangramento (3,1% versus 0,4%, P=0,011). Aqui cabe pontuar que, apesar da condição clínica estudada ser similar ao do caso em tela, o autor fez uso de duas linhas de quimioterapia (FOLFOX e FOLFIRI) e planeja-se a adição de bevacizumabe à capecitabina.

#### **Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

#### **Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

## Conclusão

---

### Conclusão Justificada:

Não favorável

### Conclusão:

O parecer desfavorável justifica-se por três motivos principais. (1) Primeiramente, os benefícios clínicos do bevacizumabe são incertos - especialmente na situação do caso em tela, para a qual não foram encontrados estudos. Em situações com melhor prognóstico do que o presente caso, ensaios clínicos randomizados evidenciaram resultados controversos que, na melhor das hipóteses, representam ganho marginal em sobrevida global (cerca de dois meses). (2) Ademais, trata-se de uma medicação com efeitos adversos graves. (3) Por fim, o bevacizumabe apresenta um custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos para a realidade brasileira, países de alta renda não consideraram ser essa alternativa custo-efetiva, é razoável inferir que o mesmo ocorra no Brasil, um país de renda média.

### Há evidências científicas?

Sim

### Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

### Referências bibliográficas:

- [1. Câncer de intestino - versão para Profissionais de Saúde \[Internet\]. Instituto Nacional de Câncer \(INCA\). 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude>](https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude)
- [2. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab \(mono-or combination chemotherapy\), bevacizumab \(combination with non-oxaliplatin chemotherapy\) and panitumumab \(monotherapy\) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy \(review of technology appraisal No. 150 and part review of technology appraisal No. 118\): a systematic review and economic model. 2013;](#)
- [3. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library; 2007.](#)
- [4. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. \[Internet\]. 2014. Report No.: PORTARIA No 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. Disponível em: \[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958\\\_26\\\_09\\\_2014.html\]\(https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958\_26\_09\_2014.html\)](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html)
- [5. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol. 20 de abril de 2008;26\(12\):2013–9.](#)
- [6. Whyte S, Pandor A, Stevenson M, Rees A. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Health Technol Assess. 2010;14\(2\):47–53.](#)
- [7. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of](#)

[bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2011;43\(4\):286–94.](#)

8. [Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67\(6\):613–23.](#)

9. [Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol. 2010;49\(3\):287–97.](#)

10. [National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practices Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines\): Colon Cancer. \[Internet\]. 2020 \[citado 25 de julho de 2020\]. Disponível em: \[https://www.nccn.org/professionals/physician\\\_gls/pdf/colon.pdf\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/colon.pdf\)](#)

11. [Ferrara N, Hillan KJ, Gerber H-P, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2004;3\(5\):391–400.](#)

12. [Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers G-JM, Loosveld OJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer \(CAIRO3\): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. The Lancet. 2015;385\(9980\):1843–52.](#)

13. [Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer \(AVEX\): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14\(11\):1077–85.](#)

14. [Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? 2013;](#)

15. [Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin \(FOLFOX4\) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 20 de abril de 2007;25\(12\):1539–44.](#)

16. [National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after firstline chemotherapy: Cetuximab \(monotherapy or combination chemotherapy\), bevacizumab \(in combination with non-oxaliplatin chemotherapy\) and panitumumab \(monotherapy\) for the treatment of metastatic colorectal cancer after firstline chemotherapy. \[Internet\]. 2012 \[citado 7 de fevereiro de 2020\]. Disponível em: \[nice.org.uk/guidance/ta242\]\(http://nice.org.uk/guidance/ta242\)](#)

17. [National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer \[Internet\]. 2012. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta118>](#)

18. [Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, Chan KK, Virik K, Hammerman A, et al. Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: A Global Cost-Effectiveness Analysis. The Oncologist. 2017;22\(6\):694.](#)

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

A parte autora apresenta documentos e laudo médico nos quais constam diagnóstico de adenocarcinoma colorretal realizado em março de 2019, quando foi submetida à cirurgia de retossigmoidectomia com uso de colostomia. Em abril de 2019, foi verificada presença de metástases hepáticas irressecáveis. Em função de doença avançada, iniciou quimioterapia paliativa de primeira linha com esquema FOLFOX (combinação de ácido folínico, "FOL", fluorouracil, "F", e oxaliplatina, "OX"). Diante da progressão da doença, em dezembro de 2019, fez-se troca para esquema de segunda linha com FOLFIRI (combinação de ácido folínico, "FOL", fluorouracil, "F", e irinotecano, "IRI"). Novamente, houve progressão da doença e foi iniciado capecitabina com plano de associar bevacizumabe. Conforme informado pela prescritora, cientes de que a associação não representa aumento de sobrevida global, prescreveu-se com a intenção de prolongar a sobrevida livre de progressão da doença, "mesmo em divergência de estudos (alguns positivos e alguns negativos nesse cenário)" (Evento 20, RESPOSTA1, Página 1).

O adenocarcinoma colorretal (CCR) é uma neoplasia de intestino comum no Brasil. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorrerão 40.990 novos casos, sendo 20.520 homens e 20.470 mulheres (1). Em 2017, 18.867 pacientes faleceram de CCR, sendo 9.207 homens e 9.660 mulheres (1). Eventualmente, as células cancerígenas podem espalhar-se para linfonodos locais e, a seguir, alcançar outros órgãos do corpo, caracterizando o CCR metastático. Os pulmões estão entre os locais mais comumente afetados por metástases do CCR (2). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (3). A sobrevida de pacientes com CCR metastático, em cinco anos, é inferior a 7% (2).

Segundo Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas (DDT) do CCR, para pacientes com CCR metastático está indicada a quimioterapia paliativa (4). Para tal, sugerem-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe. Mais precisamente, para a quimioterapia de primeira linha recomenda-se esquema contendo fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano, adaptado conforme características do paciente e protocolos terapêuticos institucionais. Com relação à associação de bevacizumabe à quimioterapia de primeira linha com fluoropirimidina e oxaliplatina reforçou-se que não resultou em benefício significativo em termos de ganho de sobrevida para os doentes tratados em um ensaio clínico randomizado (5) e em metanálises (6,7). Por fim, frisou-se que o uso do bevacizumabe associa-se a risco aumentado de perfuração intestinal, sangramento e isquemia cardíaca (7-9). Em contrapartida, bevacizumabe é recomendado em associação à quimioterapia paliativa em diretriz internacional na primeira linha de tratamento do CCR metastático (10). Muito provavelmente em decorrência da escassez de estudos randomizados, a recomendação da combinação de bevacizumabe e capecitabina, como terceira linha de quimioterapia paliativa, não foi encontrada em diretriz nacional nem internacional.