

# Nota Técnica 13900

Data de conclusão: 24/08/2020 11:46:04

## Paciente

---

**Idade:** 51 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Canoas/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 4ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 13900

---

**CID:** C20 - Neoplasia maligna do reto

**Diagnóstico:** C20 Neoplasia maligna do reto.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Conforme verificado a partir de contato por e-mail com médico prescriptor, em 09/07/2020, o caso em tela realizou retossigmoidoscopia externa com biópsia, em novembro de 2019, para o diagnóstico do tumor. Em dezembro de 2019, foi submetido à tomografia computadorizada de tórax e de abdome total com contraste, que evidenciou metástases pulmonares, hepáticas e em linfonodos retroperitoneais.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** BEVACIZUMABE

**Via de administração:** INTRAVENOSA

**Posologia:** Bevacizumabe 5mg/Kg. Aplicar, intravenoso, a dose 5mg/Kg (aplicação de 310 mg IV) a cada 14 dias, contínuo até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

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

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

**O medicamento está inserido no SUS?** Sim

**O medicamento está incluído em:** -

**Oncológico?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** BEVACIZUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Existem opções quimioterápicas e cirúrgicas, não necessariamente de eficácia equivalente, disponíveis no SUS. Por exemplo, o esquema de fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano sem associação ao bevacizumabe. Contudo, 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.

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

### **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:** VER POSOLOGIA\*

**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.

Ensaio clínico randomizado, de fase III, avaliou a utilização de bevacizumabe como primeira linha de tratamento para pacientes com diagnóstico de CCR metastático, com boa reserva funcional e expectativa de vida superior a 3 meses (5). Os participantes (n=1401) foram randomizados em quatro grupos: XELOX+placebo (n=350), XELOX+bevacizumabe (n=350), FOLFOX-4+placebo (n=351) e FOLFOX-4+bevacizumabe (n=349). Após o seguimento mediano de 27,6 meses, os grupos em uso de bevacizumabe, associado à FOLFOX-4, apresentaram sobrevida livre de progressão de doença mais longa em comparação com o placebo (9,4 vs. 8,0 meses; RR=0,83; IC 97,5% 0,72-0,95; P=0,0023). Contudo, bevacizumabe, quando comparado ao placebo, não prolongou sobrevida global (21,3 vs. 19,9 meses; RR=0,89; IC 97,5% 0,76-1,03; P=0,077). Eventos moderados a graves ocorreram mais nos grupos em uso do bevacizumabe em comparação com placebo (16% vs. 8%). Dessa forma, a interrupção do tratamento, devido a eventos adversos foi mais frequente nos grupos manejados com bevacizumabe em comparação com os grupos utilizando placebo (30% vs. 21%). Os eventos adversos moderado a graves mais comuns foram eventos tromboembólicos (8% vs. 5%), hipertensão (4% vs. 1%) e sangramentos (2% vs. 1%).

Metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da utilização de bevacizumabe para o tratamento de primeira linha de CCR metastático (14). Sete ensaios clínicos randomizados foram incluídos e todos apresentaram elevado risco de viés, tanto por interferência da indústria farmacêutica quanto por questões metodológicas, como ausência de cegamento. A partir do

total de 2.040 pacientes, verificou-se que a associação de bevacizumabe à quimioterapia contendo fluorouracil aumenta sobrevida livre de progressão da doença (RR=0,71, IC95% 0,65-0,77; P<0,00001) e sobrevida global (RR=0,85, IC95% 0,78-0,94; P=0,0008). Contudo, quando associado à quimioterapia contendo fluorouracil e oxaliplatina (como prescrito ao caso em tela), bevacizumabe fora responsável apenas pelo aumento de sobrevida livre de progressão da doença (RR=0,79, IC95% 0,71-0,88; P<0,00001), sem interferir na sobrevida global.

Metanálise investigou a segurança da associação de bevacizumabe à quimioterapia padrão para tratamento de primeira linha de CCR avançado ou metastático (15). A adição de bevacizumabe à quimioterapia padrão elevou risco de hipertensão (RR=3,56, IC95% 2,58-4,92; P<0,00001), de proteinúria (RR=1,89, IC95% 1,26-2,84; P=0,002), de perfuração gastrointestinal (RR=3,63, IC95% 1,31-10,09; P=0,01), de quaisquer eventos tromboembólicos (RR=1,44, IC95% 1,20-1,73; P=0,0001) e de sangramento (RR=1,81, IC95% 1,22-2,67; P=0,003).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Ver benefícios no item anterior.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** BEVACIZUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** O parecer desfavorável justifica-se por três motivos principais. Primeiramente, os benefícios clínicos do bevacizumabe são incertos. Ensaio clínico randomizado evidenciaram resultados controversos que, na melhor das hipóteses, representam ganho marginal em sobrevida global (cerca de dois meses). Ademais, trata-se de uma medicação com efeitos adversos graves. 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>](#)  
[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: \[https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958\\\_26\\\_09\\\_2014.html\]\(https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958\_26\_09\_2014.html\)](#)
  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, Ciquini 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. [National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary \[Internet\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>](#)
  13. [Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Olinisky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? 2013;](#)
  14. [Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, Graeven U, Holch JW, Schmiegel W, et al. Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2019;106:37–44.](#)
  15. [Botrel TEA, de Oliveira Clark LG, Paladini L, Clark OAC. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2016;16\(1\):677.](#)
  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: \[nice.org.uk/guidance/ta242\]\(https://www.nice.org.uk/guidance/ta242\)](#)
  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.](#)

**NatJus 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 de reto realizado em novembro de 2019. Concomitantemente, verificou-se presença de metástases em pulmões, em fígado e em linfonodos retroperitoneais. Em função de doença avançada, iniciou quimioterapia paliativa de primeira linha com esquema FOLFOX (combinação de ácido folínico, "FOL", fluorouracil, "F", e oxaliplatina, "OX"). Planeja-se associar bevacizumabe ao esquema FOLFOX.

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, como ocorrido no caso em tela, 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 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 - como prescrito ao caso em tela - reforça-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 (10).