

# Nota Técnica 19071

Data de conclusão: 06/10/2020 11:06:17

## Paciente

---

**Idade:** 75 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Camaquã/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 19071

---

**CID:** C18 - Neoplasia maligna do cólon

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do cólon.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo Médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** BEVACIZUMABE

**Via de administração:** ENDOVENOSA

**Posologia:** Bevacizumabe 400 mg/16mL uso contínuo. Aplicar 5 mg/Kg (475mg), EV, a cada 15 dias. Até progressão da 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?** Não informado

**Oncológico?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** BEVACIZUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** O SUS apresenta como alternativas outros tratamentos quimioterápicos e tratamento de suporte.

**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:** -

## **Evidências e resultados esperados**

---

### **Tecnologia:** BEVACIZUMABE

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

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 (12). Os 829 pacientes incluídos foram randomizados em três grupos: o primeiro grupo recebeu oxaliplatina (FOLFOX) associado ao bevacizumabe (10 mg/Kg de bevacizumabe), o segundo grupo utilizou apenas oxaliplatina (FOLFOX) e o terceiro grupo fez uso de exclusivamente bevacizumabe (10 mg/Kg de bevacizumabe). O desfecho primário do estudo foi sobrevida global, também sendo avaliado como desfecho secundário 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 FOLFOX4 + 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 FOLFOX4, 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 a da paciente em tela, o caso em tela foi previamente tratado com FOLFOX e, após, com FOLFIRI+cetuximabe - ou seja, sofreu progressão da doença na vigência do FOLFOX e de cetuximabe, cujo mecanismo de ação assemelha-se ao bevacizumabe.

Metanálise investigou a segurança da associação de bevacizumabe à quimioterapia padrão para tratamento de primeira linha de CCR avançado ou metastático (13). 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 quatro motivos principais:

- (1) os benefícios clínicos do bevacizumabe são incertos, especialmente como tratamento de terceira linha, como o caso em questão. Ensaios clínicos randomizados evidenciaram resultados controversos que, na melhor das hipóteses, representam ganho marginal em sobrevida global (cerca de três meses);
- (2) o caso em tela apresentou progressão da doença em tratamento com cetuximabe. Cetuximabe é um anticorpo monoclonal que age bloqueando o receptor do fator de crescimento epidérmico (do inglês, Epitelial Growth Factor Receptor ou EGFR). Juntamente com o bevacizumabe e o panitumumabe, é chamado de anticorpo anti-EGFR (17,18). Ou seja, trata-se de um fármaco cujo mecanismo de ação assemelha-se ao bevacizumabe;
- (3) o bevacizumabe possui efeitos adversos graves, como perfuração intestinal, sangramento e isquemia cardíaca;
- (4) 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. Logo, 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. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>

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)

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. 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.](#)

13. 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.](#)

14. 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)

15. 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>

16. 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.](#)

17. Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. [Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2008;28\(6\):742–54.](#)

18. Vincenzi B, Santini D, Tonini G. New Issues on cetuximab mechanism of action in epidermal growth factor receptor–negative colorectal cancer: The role of vascular endothelial growth factor. [J Clin Oncol. 2006;24\(12\):1957–1957.](#)

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico em que consta diagnóstico de adenocarcinoma de cólon em junho de 2018. Em função de doença avançada, iniciou quimioterapia paliativa de primeira linha com esquema FOLFOX (combinação de ácido folínico, "FOL", fluorouracil, "F", e oxaliplatina, "OX"). Realizou sete ciclos e, mediante progressão da doença, foi prescrito tratamento de segunda linha com a associação entre FOLFIRI (combinação de ácido folínico, "FOL", fluorouracil, "F", e irinotecano, "IRI") e cetuximabe. Seguiu com a combinação de FOLFIRI e cetuximabe até outubro de 2019, quando se evidenciou progressão da doença. Planeja-se, então, tratamento de terceira linha com a

combinação de FOLFOX e bevacizumabe.

O adenocarcinoma colorretal (CCR) é uma neoplasia de intestino comum no Brasil. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, estima-se que 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. 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 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 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 [\(8,9\)](#). Em contrapartida, bevacizumabe é recomendado em associação à quimioterapia paliativa em diretriz internacional [\(10\)](#).