

# Nota Técnica 55152

Data de conclusão: 21/11/2021 21:50:55

## Paciente

---

**Idade:** 42 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Pelotas/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Pelotas

## Tecnologia 55152

---

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

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do reto

**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:** EV

**Posologia:** bevacizumabe 400 mg uso contínuo. Aplicar 5 mg/Kg (350 mg), EV, a cada 15 dias. 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?** Não

**Oncológico?** Não

---

## 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?** Não

**Existe Similar?** Não

---

## Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:** BEVACIZUMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 5.674,70

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

## **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** BEVACIZUMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** BEVACIZUMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF) (11). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão.

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:** Benefício modesto em sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** BEVACIZUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Em função da baixa qualidade da evidência disponível há incerteza se a adição de bevacizumabe ao esquema de quimioterapia FOLFOX tratará algum benefício no contexto clínico da paciente (CCR metastático em primeira linha de tratamento e responsiva a quimioterapia isolada). Ensaio clínico randomizado evidenciaram resultados controversos que, na melhor das hipóteses, representam ganho marginal em sobrevida global (cerca de dois meses). Além disso, há o risco de complicações relacionadas ao tratamento.

Em relação a custo efetividade, 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. 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.

5. PORTARIA Nº 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. - Diretrizes Diagnósticas e terapêuticas em Oncologia Carcinoma Colorretal - acessado através do site: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_Colorretal\\_\\_26092014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf)

6. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer 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*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9.

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 Apr;43(4):286-94.

8. 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*. 2011;14(Suppl. 2):47-53.

9. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3523.

10. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, 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* 2007; 25:1539.

11. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, 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* 2008; 26:2013.

12. Tang W, Ren L, Liu T, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:3175.

13. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer [Internet]. 2010. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta212>

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico que informa que trata-se de paciente com 39 anos, feminina, diagnosticada com neoplasia de reto inferior, estágio clínico IV com metástases hepáticas e pulmonares. Paciente possui mutação em gene RAS. Está em uso de quimioterapia com o protocolo FOLFOX (5-fluorouracila, ácido folínico e oxaliplatina) apresentando resposta em fígado e pulmões e mantendo doença estável local. Além disso, recebeu tratamento com radioterapia em reto. A parte autora solicita bevacizumabe para associação com o protocolo de quimioterapia atualmente em uso.

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).