

Nota Técnica 56556

Data de conclusão: 30/11/2021 18:07:35

Paciente

Idade: 54 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: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 56556

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: Neoplasia maligna de 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: EV

Posologia: bevacizumabe 25 mg/mL, uso endovenoso de 275 mg (5 mg/kg), a cada 14 dias, uso contínuo até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Uso contínuo? Não

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? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: existem opções quimioterápicas e cirúrgicas, 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: 1.465,61

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 recombinante direcionado ao fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), ao qual se conecta, bloqueando-o [\(10\)](#). 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.

Metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da utilização de bevacizumabe para o tratamento de primeira linha de CCR metastático [\(12\)](#), situação do caso em tela. 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 a 0,77; $P<0,00001$) e sobrevida global (RR 0,85; IC95% 0,78 a 0,94; $P=0,0008$). Contudo, quando associado à quimioterapia contendo fluorouracil e oxaliplatina, bevacizumabe foi responsável apenas pelo aumento de sobrevida livre de progressão da doença (RR 0,79; IC95% 0,71 a 0,88; $P<0,00001$), sem interferir na sobrevida global.

Uma segunda 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 a 4,92; $P<0,00001$), de proteinúria (RR 1,89; IC95% 1,26 a 2,84; $P=0,002$), de perfuração gastrointestinal (RR 3,63; IC95% 1,31 a 10,09; $P=0,01$), de quaisquer eventos tromboembólicos (RR 1,44; IC95% 1,20 a 1,73; $P=0,0001$) e de sangramento (RR 1,81; IC95% 1,22 a 2,67; $P=0,003$).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ganho em sobrevida livre de progressão da doença e em sobrevida global.

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:

- (1) os benefícios clínicos do bevacizumabe são incertos. Ensaios clínicos randomizados evidenciaram resultados controversos que, na melhor das hipóteses, representam ganho marginal em sobrevida global (cerca de três meses);
- (2) o bevacizumabe possui efeitos adversos graves, como perfuração intestinal, sangramento e isquemia cardíaca;
- (3) 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 e não recomendam o uso do bevacizumabe associado à terapia FOLFOX de primeira linha, situação de pleito do caso em tela. 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. [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;](#)

2. [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.](#)

3. [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: \[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html\]\(https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html\)](#)

4. [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.](#)

5. [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.](#)

6. [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.](#)

7. [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.](#)

8. [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.](#)

9. 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
10. 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.
11. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>
12. 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.
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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica oncologista (Evento 1, INIC1, Página 34), a parte autora é portador sintomático da patologia CID10 C.18 Neoplasia Maligna de Cólon - estágio clínico IV (carcinomatose peritoneal) e apresenta as comorbidades: diabetes mellitus tipo 2, trombose venosa profunda poplíteia distal em membro inferior direito e história prévia de AVE isquêmico com transformação hemorrágica há 6 anos. Foi submetido ao primeiro ciclo de quimioterapia em 01/08/2021 - protocolo FOLFOX (1ª linha paliativa) - com plano de realização a cada 14 dias por 6 meses, com medicamentos contemplados pelo SUS, por meio de autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Neste contexto, é pleiteado o acesso ao medicamento bevacizumabe para utilizar em associação como o tratamento do protocolo FOLFOX.

O adenocarcinoma colorretal (CCR) é uma neoplasia de intestino comum no Brasil. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), 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 (1). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (2). A sobrevida de pacientes com CCR metastático, em cinco anos, é inferior a 7% (1).

Segundo Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR, para pacientes com CCR metastático, está indicada a quimioterapia paliativa (3). 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 (4) e em metanálises (5,6). Por fim, frisou-se que o uso do bevacizumabe associa-se a risco aumentado de perfuração intestinal, sangramento e isquemia cardíaca (7,8). Em contrapartida, o bevacizumabe é recomendado em associação à quimioterapia paliativa em diretriz internacional (9).