

Nota Técnica 57054

Data de conclusão: 06/12/2021 18:42:15

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 57054

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 5mg/kg (370 mg EV) a cada 2 semanas

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? Sim

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, não necessariamente de eficácia equivalente, disponíveis no SUS. Por exemplo, o esquema de fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano sem associação ao bevacizumabe e a ressecção cirúrgica para metástase pulmonar constam nas opções terapêuticas para manejo de CCR do Ministério da Saúde.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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: Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF) (4). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão (4).

A eficácia do bevacizumabe associado a quimioterapia em pacientes com CCR avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia (irinotecano e fluoropirimidina) foi testada em um ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico (5). Os 829 pacientes incluídos foram randomizados em três grupos: o primeiro grupo recebeu oxaliplatina (FOLFOX4) associado ao bevacizumabe (10 mg/Kg de bevacizumabe), o segundo grupo utilizou apenas oxaliplatina (FOLFOX4) 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 FOLFOX4 associado a bevacizumabe (12,9 meses), quando comparado com o grupo que utilizou somente FOLFOX4 (10,8 meses) e bevacizumabe em monoterapia (10,2 meses). A comparação dos grupos FOLFOX4 + bevacizumabe vs. FOLFOX4 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 FOLFOX4 + 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 tratamento primário que ela usou (quimioterapia baseada em oxaliplatina) difere do estudo (irinotecano e fluoropirimidina). Da mesma forma, o esquema estudado neste estudo (FOLFOX) e até a dose de bevacizumabe são diferentes das pleiteadas no processo.

Uma revisão sistemática descreveu publicações que avaliaram a eficácia da combinação FOLFIRI+bevacizumabe como segunda linha de tratamento de CCR metastático, especificamente em pacientes já tratados com oxaliplatina, como o caso em tela (6). Foram encontrados 11 estudos, mas nenhum ensaio clínico randomizado de fase III (fase em que se estuda maior número de pacientes e testa-se eficácia e segurança). A análise conjunta de todos os estudos incluídos totalizou 435 pacientes e encontrou taxa de resposta de 23,7%, tempo de sobrevida livre de doença de 8,3 meses e sobrevida global de 17,2 meses. Novamente estes dados devem ser vistos com extremo cuidado, uma vez que são provenientes, na sua maioria, de estudos observacionais e sem grupo controle.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos

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 (nenhum ensaio clínico de fase III) há incerteza se adição de bevacizumabe ao esquema de quimioterapia FOLFIRI tratará algum benefício no contexto clínico da paciente (CCR metastático em segunda linha de tratamento). Além disso, há o risco de complicações relacionadas ao tratamento, que pode ser maximizado pelas comorbidades apresentadas pela paciente.

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. 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.
 6. Beretta GD, Petrelli F, Stinco S, Cabiddu M, Ghilardi M, Squadroni M, et al. FOLFIRI+ bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. *Med Oncol.* 2013;30(1):486.
 7. 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 first line chemotherapy. [Internet]. 2012 [citado 7 de fevereiro de 2020]. Disponível em: nice.org.uk/guidance/ta242.
 8. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer.* 2007;43(17):2487–94.

9. Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. Clin Ther. 2007;29(10):2256–67.

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 documentos e laudo médico que informam tratar-se de uma paciente de 54 anos com diagnóstico de adenocarcinoma de cólon (estadiamento IIIC) diagnosticado em outubro de 2017. O tratamento inicial foi feito com cirurgia (retossigmoidectomia) e quimioterapia convencional protocolo FOLFOX (5-fluorouracil+leucovorin+oxaliplatina) por 11 ciclos (até abril de 2018), sendo suspensa por reação infusional. A paciente ficou então em seguimento sem tratamento e em outubro de 2019 apresentou recidiva da doença, com surgimento de nódulo pulmonar e elevação do antígeno carcinoembrionário (CEA), um marcador tumoral. É também informado que a paciente tem mutação no gene KRAS. Neste contexto, como houve progressão da doença, foi prescrito um novo esquema de quimioterapia (FOLFIRI), que será fornecido pelo SUS, associado ao medicamento demandado neste processo, bevacizumabe. Em acréscimo, a paciente apresenta comorbidades oncológicas (carcinoma infiltrante de mama) e não-oncológicas importantes (infecção por HIV e transtorno de humor bipolar com quatro internações prévias por tentativas de suicídio).

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).