

# Nota Técnica 64983

Data de conclusão: 16/02/2022 22:56:37

## Paciente

---

**Idade:** 65 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 64983

---

**CID:** C18.9 - Neoplasia maligna do cólon, não especificado

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do cólon, não especificada

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico; exames laboratoriais

## 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 7,5 mg/kg. Aplicar 530 mg EV a cada 21 dias por tempo indeterminado (até progressão da doença) conforme prescrição de março de 2021 (Evento 1, EMENDAINIC2, Página 36).

**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?** 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:** 7.231,68

**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:** Em 9 de Agosto de 2021, foi realizada busca com os termos ("capecitabine" AND "bevacizumab" AND "colorectal cancer") e filtro de ensaios clínicos randomizados na base de dados Pubmed. Foram encontrados cerca de 100 títulos, envolvendo predominantemente o uso da combinação bevacizumabe e capecitabina no tratamento de manutenção de CCR, bem como no tratamento adjuvante à ressecção de metástases hepáticas. Portanto, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados avaliando a situação específica do caso em tela: combinação de bevacizumabe com capecitabina no tratamento de terceira linha depois de progressão da doença na vigência de quimioterapia com FOLFOX e com FOLFIRI.

No tratamento de manutenção, ensaio clínico randomizado, de fase 3, aberto e multicêntrico incluiu pacientes com diagnóstico de CCR metastático, sem tratamentos prévios, cuja resposta a quimioterapia com capecitabina+bevacizumabe+oxaliplatina (denominado CAPOX-B) foi satisfatória (4). Os pacientes foram randomizados em dois grupos: tratamento de manutenção com capecitabina+bevacizumabe (n=279) e observação (n=279). Depois de, em média, 48 meses de seguimento, verificou-se aumento da sobrevida livre de progressão da doença nos pacientes manejados com a combinação capecitabina+bevacizumabe (11,7 meses vs. 8,5 meses; OR=0,67, IC95% 0,56-0,81; P<0,001). Ademais, encontrou-se um ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto, multicêntrico que incluiu pacientes com mais de 70 anos de idade diagnosticados com CCR metastático, sem tratamentos prévios (5). Os pacientes não eram candidatos aos esquemas FOLFIRI e FOLFOX e, por esse motivo, foram randomizados no tratamento ou com capecitabina em monoterapia (n=140) ou em associação com bevacizumabe (n=140). O desfecho primário foi sobrevida livre da progressão da doença. A combinação foi associada à sobrevida livre da progressão da doença mais longa (9,1 meses vs. 5,1 meses; OR=0,53, IC95% 0,41-0,69; P<0,0001). Em contrapartida, foi responsável por maior frequência de eventos adversos moderados (40% vs. 22%) a graves (14% vs. 8%). Dentre eles, destacam-se a síndrome mão-pé (16% vs. 7%), eventos tromboembólicos (8% vs. 4%) e sangramentos (25% vs. 7%).

Bevacizumabe mostrou benefício marginal em casos de CCR metastático menos refratário que a situação em que se encontra o caso em tela (já refratário a duas linhas de quimioterápicos). Por exemplo, 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 (7). Os 829 pacientes incluídos foram

randomizados em três grupos: o primeiro grupo recebeu FOLFOX associado ao bevacizumabe, o segundo grupo utilizou apenas FOLFOX e o terceiro grupo fez uso de exclusivamente bevacizumabe. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global e, como desfecho secundário, foi avaliada 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 FOLFOX + 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 um ano, a proporção de pacientes vivos era de 56% no grupo FOLFOX + bevacizumabe vs. 43% no grupo FOLFOX, resultando em um número necessário para tratar (NNT) de cerca de 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 ao do caso em tela, o autor fez uso de duas linhas de quimioterapia (FOLFOX e FOLFIRI) e planeja-se a adição de bevacizumabe à capecitabina.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** ganho marginal de sobrevida global (incremento mediano de 2 meses).

**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 na situação do caso em tela, para a qual não foram encontrados estudos. Em situações com melhor prognóstico do que o presente caso, ensaios clínicos randomizados evidenciaram resultados controversos que, na melhor das hipóteses, representam ganho marginal em sobrevida global (cerca de dois meses).

(2) Trata-se de uma medicação com efeitos adversos graves.

(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 portanto é razoável inferir que o mesmo ocorra no Brasil, um país de renda média.

(4) Houve progressão da doença, no caso em tela, na vigência de tratamento contendo bevacizumabe.

**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: \[https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958\\\_26\\\_09\\\_2014.html\]\(https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958\_26\_09\_2014.html\)](#)
  - [4. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers G-JM, Loosveld OJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer \(CAIRO3\): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. \*The Lancet\*. 2015;385\(9980\):1843–52.](#)
  - [5. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer \(AVEX\): an open-label, randomised phase 3 trial. \*Lancet Oncol\*. 2013;14\(11\):1077–85.](#)
  - [6. 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;](#)
  - [7. 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.](#)
  - [8. 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: \[nice.org.uk/guidance/ta242\]\(http://nice.org.uk/guidance/ta242\)](#)
  - [9. 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>](#)
  - [10. 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 médico, a parte autora possui diagnóstico de câncer de cólon, realizado em novembro de 2019. Foi submetida a 12 ciclos de quimioterapia paliativa com o esquema FOLFOX. Na vigência do tratamento, houve progressão da doença com metástases à distância, verificadas em novembro de 2020. Datado de 23 março de 2021, novo laudo de médico oncologista (Evento 1, EMENDAINIC2, Página 35) esclarece que, em novembro de 2020, a parte autora iniciou tratamento quimioterápico paliativo com novo regime medicamentoso, denominado FOLFIRI. Em janeiro de 2021, associou-se o fármaco

bevacizumabe 5 mg/kg ao esquema FOLFIRI. Em março de 2021, verificou-se por meio de exame de imagem nova progressão da doença. Trocou-se, então, para quimioterapia de terceira linha com combinação dos medicamentos capecitabina e bevacizumabe 7,5 mg/kg. Nesse contexto, pleiteia o fármaco bevacizumabe para associação à quimioterapia de terceira linha.

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.