

Nota Técnica 67883

Data de conclusão: 14/03/2022 17:32:30

Paciente

Idade: 67 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: Juízo Substituto da 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 67883

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

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon, não especificado

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, aplicar 5 mg/kg (650 mg), EV, a cada 14 dias (peso atual: 130kg), uso contínuo 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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para a linha de tratamento do câncer de cólon estão previstas opções quimioterápicas e cirúrgicas. 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: -

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 (11). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão. Por esse motivo, pode ser 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.

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=1.401) foram randomizados em quatro grupos: XELOX+placebo (n=350), XELOX+bevacizumabe (n=350), FOLFOX-4+placebo (n=351) e FOLFOX-4+bevacizumabe (n=349). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 9,4 meses no grupo de bevacizumabe e 8,0 meses no grupo de placebo (HR 0,83; IC97,5% 0,72 a 0,95; P=0,0023). A sobrevida global mediana foi de 21,3 meses no grupo de bevacizumabe e 19,9 meses no grupo de placebo (HR 0,89; IC97,5% 0,76 a 1,03; P=0,077). As taxas de resposta foram semelhantes em ambos os braços. Quando avaliados os esquemas de quimioterapia separadamente, a sobrevida livre de progressão foi maior no grupo bevacizumabe vs. placebo no subgrupo XELOX (HR 0,77; IC97,5% 0,63 a 0,94; P=0,0026), mas não atingiu o nível de significância no subgrupo FOLFOX-4 (HR 0,89; IC97,5% 0,73 a 1,08; P=0,1871). Eventos adversos 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 moderados a graves mais comuns foram eventos tromboembólicos (8% vs. 5%), hipertensão (4% vs. 1%) e sangramentos (2% vs. 1%).

Um segundo ensaio clínico randomizado, de fase III, avaliou a utilização de bevacizumabe como primeira linha de tratamento para pacientes com diagnóstico de CCR metastático e boa capacidade funcional (ECOG 0 e 1) (12). Os participantes (n=813) foram randomizados em dois grupos: combinação de irinotecano, fluorouracil e leucovorina (FOLFIRI) mais bevacizumabe (5 mg/Kg a cada duas semanas) (n=402) e FOLFIRI mais placebo (n=411). De acordo com os resultados, a mediana da sobrevida global foi maior no grupo FOLFIRI + bevacizumabe (20,3 vs. 15,6 meses; HR 0,66; P=0,001) assim como a sobrevida livre de progressão (10,6 vs. 6,2 meses; HR 0,54; P<0,001) e a taxa de resposta (44,8% vs. 34,8 %;

P=0,004). Eventos adversos moderados a graves ocorreram mais nos grupos em uso do bevacizumabe em comparação com placebo (84,9% vs. 74%). 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 (8,4% vs. 7,1%).

Revisão sistemática com metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da utilização de bevacizumabe para o tratamento de primeira linha de CCR metastático (13). 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 oxaliplatina, 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.

Uma segunda revisão sistemática com metanálise investigou a segurança da associação de bevacizumabe à quimioterapia padrão para tratamento de primeira linha de CCR avançado ou metastático (14). 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 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: A adição de bevacizumabe a esquemas de quimioterapia em pacientes sem tratamento prévio paliativo aumenta a sobrevida livre de progressão e sobrevida global em cerca de 5 meses. Esses resultados parecem diferir de acordo com o esquema no qual o medicamento é adicionado. Todos os estudos demonstraram que o uso do bevacizumabe implica em risco importante de efeitos adversos graves.

Apesar do benefício acima descrito, 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.

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](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. [BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. 2014. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal_26092014.pdf](#)
5. [Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. 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.](#)
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 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. [Hurwitz, H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2004; 350 \(23\):2335-42.](#)
13. [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.](#)
14. [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.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a paciente tem diagnóstico de neoplasia de cólon em estágio IV (lesão abdominal metastática). Realizou tratamento com cirurgia em dezembro de 2014, e quimioterapia adjuvante entre fevereiro e julho de 2015. Teve recidiva em adrenal direita ressecada em janeiro de 2018, e nova recidiva abdominal evidenciada em exame de março de 2021, realizando então nova cirurgia em junho do mesmo ano. Realizou primeiro ciclo de quimioterapia paliativa com protocolo FOLFOX (composto por 5-fluorouracil, oxaliplatina e leucovorin) em 11/08/2021, com plano de mantê-la por tempo indeterminado (até progressão da doença ou toxicidade inaceitável) e pleiteia recebimento do medicamento bevacizumabe para uso em associação a este protocolo.

O adenocarcinoma colorretal (CCR) é uma neoplasia de intestino comum no Brasil. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorreram 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. 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 (7–9). Em contrapartida, bevacizumabe é recomendado em associação à quimioterapia paliativa em diretriz internacional (10).