Nota Técnica 68358

Data de conclusão: 16/03/2022 19:00:42

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Itaqui/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 Federal da 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 68358

CID: C19 - Neoplasia maligna da junção retossigmóide

Diagnóstico: Neoplasia maligna da junção retossigmóide

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: IV

Posologia: bevacizumabe 5 mg/mL, administrar 430 mg (5 mg/kg) a cada 14 dias.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: -

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.
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 (11). Os 829 pacientes incluídos foram randomizados em três grupos: o primeiro grupo recebeu oxaliplatina (FOLFOX) associado ao bevacizumabe (10 mg/Kg), o segundo grupo utilizou apenas oxaliplatina (FOLFOX) e o terceiro grupo fez uso de exclusivamente bevacizumabe (10 mg/Kg). 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 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 FOLFOX4 + 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 1 ano, a proporção de pacientes vivos era de 56% no grupo FOLFOX + bevacizumabe vs. 43% no grupo FOLFOX4, resultando em um número necessário para tratar (NNT) de cerca de oito. 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).
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 (12). Foram encontrados 11 estudos, mas nenhum ensaio clínico randomizado de fase III para este cenário clínico específico (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.
Uma segunda revisão sistemática 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: possível ganho marginal (cerca de 2 meses) 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 (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. 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
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. 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.
12. 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.
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 first line chemotherapy. 2012 . Disponível em: nice.org.uk/guidance/ta242.

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 informando ser portador de neoplasia de cólon, em estágio clínico IV (metástases peritoneais), com diagnóstico em agosto de 2019. Não possui mutação no gene KRAS. Recebeu tratamento com quimioterapia (esquema FOLFOX) por 12 ciclos, porém apresentou aumento das lesões metastáticas. Foi então submetido a segunda linha de tratamento, com protocolo FOLFIRI, também com

progressão das lesões. Pleiteia, então, a associação de bevacizumabe o protocolo FOLFIRI.
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 caracteŕisticas 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 beneficio 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).