

Nota Técnica 88675

Data de conclusão: 05/08/2022 16:49:52

Paciente

Idade: 63 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Butiá/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 88675

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: IV

Posologia: bevacizumabe 480 mg a cada 3 semanas

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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, não necessariamente de eficácia equivalente, 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: 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, 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.

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=1401) foram randomizados em quatro grupos: XELOX+placebo (n=350), XELOX+bevacizumabe (n=350), FOLFOX-4+placebo (n=351) e FOLFOX-4+bevacizumabe (n=349). Após o seguimento mediano de 27,6 meses, os grupos em uso de bevacizumabe, associado à XELOX, apresentaram sobrevida livre de progressão de doença mais longa em comparação com o placebo (Razão de riscos/HR 0,77; IC97,5% 0,63-0,94; P=0,0026). Contudo, a diferença absoluta é marginal, de aproximadamente 2 meses (mediana de 7,4 meses no grupo placebo e 9,3 meses no grupo que recebeu bevacizumabe + XELOX). Eventos 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%).

Metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da utilização de bevacizumabe para o tratamento de primeira linha de CCR metastático (14). 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% 0,65-0,77; P<0,00001) e sobrevida global (RR=0,85, IC95% 0,78-0,94; 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.

Metanálise investigou a segurança da associação de bevacizumabe à quimioterapia padrão para tratamento de primeira linha de CCR avançado ou metastático (15). A adição de

bevacizumabe à quimioterapia padrão elevou risco de hipertensão (RR=3,56, IC95% 2,58-4,92; P<0,00001), de proteinúria (RR=1,89, IC95% 1,26-2,84; P=0,002), de perfuração gastrointestinal (RR=3,63, IC95% 1,31-10,09; P=0,01), de quaisquer eventos tromboembólicos (RR=1,44, IC95% 1,20-1,73; P=0,0001) e de sangramento (RR=1,81, IC95% 1,22-2,67; P=0,003).

O bevacizumabe é produzido pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sob o nome comercial Avastin® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 400 mg (25 mg/mL com 16mL) e de 100mg (25mg/mL com 4 mL). Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em abril de 2021, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de uma ampola de 25 mg/mL (16 mL) era de R\$ 5.674,70, e de uma ampola com 25mg/mL (4mL) era de R\$ 1.465,61. Tendo em vista que, conforme consta em bula, após aberto o medicamento deverá ser aplicado imediatamente, o caso em tela necessita utilizar 1 ampola de 16mL e 1 ampola de 4mL a cada três semanas, totalizando 17 ampolas de cada apresentação para um ano de tratamento, representando custo anual de R\$ 121.385,27. O Instituto Nacional de Excelência em Saúde (National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, avaliou a adição de bevacizumabe à FOLFOX no tratamento de primeira linha de CCR metastático, e concluiu por não recomendar o tratamento (16). Calculou-se razão custo-efetividade incremental (RCEI) de £88.364 QALY quando comparada a combinação bevacizumabe e FOLFOX ao esquema FOLFOX (17). Conforme relatório, análises de sensibilidade probabilística sugerem que, com um limite de disposição para pagar de £30.000, a probabilidade do bevacizumabe ser custo-efetivo é zero. Nessa linha, análise de custo-efetividade global encontrou resultados desfavoráveis em inúmeros países (18). Foi estimado ICER nos EUA (US\$571.000 QALY), na Austrália (US\$277.000 QALY) e no Canadá (US\$350.536 QALY). Reforçou-se, então, que a adição de bevacizumabe à quimioterapia padrão não é custo-efetiva.

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 três motivos principais. Primeiramente, os benefícios clínicos do bevacizumabe são incertos. Ensaios clínicos randomizados evidenciaram resultados controversos que, na melhor das hipóteses, representam ganho marginal em sobrevida global (mediana de dois meses). Ademais, seu uso implica em risco importante de efeitos adversos graves. Por fim, 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

- 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. 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: \[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html\]\(https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html\)](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html)
 - [5. 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.](#)
 - [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: \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf\)](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. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary \[Internet\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>](https://www.nice.org.uk/glossary)
 - [13. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Ollansky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? 2013;](#)
 - [14. 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.](#)
 - [15. 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.](#)

[16. National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first line 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. Disponível em: \[nice.org.uk/guidance/ta242\]\(http://nice.org.uk/guidance/ta242\)](#)

[17. 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>](#)

[18. 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: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de adenocarcinoma do reto com metástase pulmonar e hepática desde 2020. Ainda, conforme laudo, trata-se de tumor KRAS positivo. Atualmente, encontra-se em tratamento quimioterápico com o protocolo XELOX (capecitabina + oxaliplatina) e pleiteia acesso ao bevacizumabe para uso associado.

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. 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).

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 - como prescrito ao caso em tela - 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).