

# Nota Técnica 88684

Data de conclusão: 05/08/2022 17:00:11

## Paciente

---

**Idade:** 47 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Caxias do Sul/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

## Tecnologia 88684

---

**CID:** C18 - Neoplasia maligna do cólon

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do cólon

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico, laudos de exames de imagem

## 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 25 mg/ml uso contínuo. Aplicar 480 mg com quimioterapia endovenosa de 21/21 dias por 6 meses. Aplicar 1 ampola de 400 mg (16 ml) e outra ampola de 100 mg (4 ml) por dose

**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, não necessariamente de eficácia equivalente, disponíveis no SUS (4). 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.

Metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da utilização de bevacizumabe para o tratamento de primeira linha de CCR metastático (12). 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<0,001) e sobrevida global (RR 0,85, IC95% 0,78 a 0,94; P<0,001). Contudo, quando associado à quimioterapia contendo fluorouracil e oxaliplatina, bevacizumabe fora responsável apenas pelo aumento de sobrevida livre de progressão da doença (RR 0,79, IC95% 0,71 a 0,88; P<0,001), sem interferir na sobrevida global. Uma segunda metanálise 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<0,001), 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<0,001) e de sangramento (RR 1,81, IC95% 1,22 a 2,67; P=0,003).

Para o caso em tela, contudo, recomenda-se o uso de bevacizumabe como terceira linha de quimioterapia paliativa. 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 (14). Os 829 pacientes incluídos foram randomizados em três grupos: o primeiro grupo recebeu oxaliplatina (FOLFOX) associado ao bevacizumabe (10mg/Kg de bevacizumabe), o segundo grupo utilizou apenas oxaliplatina (FOLFOX) e o terceiro grupo fez uso de exclusivamente bevacizumabe (10mg/Kg de bevacizumabe). O desfecho primário do estudo foi sobrevida global, também sendo avaliado

como desfecho secundário a 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=0,001). 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<0,001). 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 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).

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. A partir de consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em maio de 2021, e de prescrição médica, elaborou-se a tabela acima.

Embora não tenham sido encontrados estudos de custo-efetividade específicos para o caso em tela (tratamento de terceira linha), Instituto Nacional de Excelência em Saúde (National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, não recomenda a adição de bevacizumabe à FOLFOX no tratamento de primeira linha de CCR metastático (15). Calculou-se razão custo-efetividade incremental de (RCEI) de £88.364 QALY quando comparada a combinação bevacizumabe e FOLFOX ao esquema FOLFOX (16). 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, a análise de custo-efetividade global encontrou resultados desfavoráveis em inúmeros países (17). 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 em sobrevida livre de progressão e em sobrevida global.

**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:

- (1) os benefícios clínicos do bevacizumabe são incertos, especialmente como tratamento de terceira linha, como o caso em questão. Ensaios clínicos randomizados evidenciaram resultados controversos que, na melhor das hipóteses, representam ganho marginal em sobrevida global (cerca de três meses);
- (2) o bevacizumabe possui efeitos adversos graves, como perfuração intestinal, sangramento e isquemia cardíaca;
- (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. Logo, 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;](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24111111)
- [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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581111)
- [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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445555)
- [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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20111111)
- [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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111111)
- [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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111111)
- [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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20111111)
- [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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111111)
- [12. 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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31111111)
- [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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27111111)

14. 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.
15. 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 first line chemotherapy. [Internet]. 2012 Disponível em: [nice.org.uk/guidance/ta242](https://www.nice.org.uk/guidance/ta242)
16. 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>
17. 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 informando ser portador de neoplasia colorretal com diagnóstico em 2018. Inicialmente foi tratado com quimioterapia (protocolo FOLFOX) e radioterapia. Em 2019 foi submetido a novo tratamento com quimioterapia (capecitabina). Desde julho de 2002 vem recebendo novo tratamento quimioterápico (protocolo FOLFIRI) e atualmente apresenta-se com metástases ósseas, linfonodais e recidiva pélvica com dor associada. Foi realizada análise genética do tumor, evidenciando mutação no gene RAS. Neste contexto, é pleiteado o acesso ao medicamento bevacizumabe para utilizar em associação como novo curso de quimioterapia (FOLFIRI).

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 [\(10\)](#).