Nota Técnica 286460

Data de conclusão: 26/11/2024 11:02:07

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Masculino

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 286460

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 500 mg + SF 0,9% 500 ml EV em 1 hora, antes do início dos quimioterápicos.

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: sim, existem opções quimioterápicas e cirúrgicas, disponíveis no SUS. 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? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

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 (14). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão.
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 (15). Foram encontrados 11 estudos, mas nenhum ensaio clínico randomizado de fase 3 para este cenário clínico específico. 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. Estes dados devem ser vistos com extremo cuidado, uma vez que são provenientes, na sua maioria, de estudos observacionais e sem grupo controle.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
BEVACIZUMABE	25 MG/ML SOL130 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML		R$ 487,71	R$ 63.402,30

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em janeiro de 2024 e com os dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento, considerando a alternativa mais econômica disponível.

No seu relatório a CONITEC realizou avaliação econômica do tratamento com bevacizumabe, porém para o cenário do tratamento de primeira linha (16). Todas as estratégias terapêuticas apresentaram ganhos incrementais em comparação ao tratamento padrão com FOLFIRI (5-fluorouracil associado a leucovorina ou ácido folínico e irinotecano), sendo a disponibilidade das terapias com FOLFIRI + panitumumabe + bevacizumabe ou FOLFIRI + cetuximabe + bevacizumabe as que apresentaram melhores resultados de efetividade, ambas com incremento de 1,72 ano de vida ajustado para qualidade (QALY). A avaliação de custo-efetividade demonstrou que a disponibilidade dos tratamentos com FOLFIRI + panitumumabe e FOLFIRI + panitumumabe + bevacizumabe são as alternativas com melhores razões de custo-efetividade incremental (RCEI) em relação à quimioterapia com FOLFIRI isolada: R$ 145.479/QALY e R$ 184.262/QALY, respectivamente. Para atingir um limiar de até 3 PIB per capita, seria necessária uma redução de 61,7% no preço do bevacizumabe, 63,5% no cetuximabe e 30,2% no panitumumabe. O impacto orçamentário incremental variou de cerca de R$ 230 milhões/ano para a disponibilidade do tratamento com FOLFIRI + panitumumabe a R$ 630 milhões/ano para a disponibilidade das opções de tratamento com FOLFIRI + cetuximabe + bevacizumabe. O modelo buscou considerar além dos custos com os medicamentos, os custos diretos relacionados aos tratamentos e tratamento dos eventos adversos.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não recomenda o uso de bevacizumabe em combinação com quimioterapia não oxaliplatina (à base de fluoropirimidina) no tratamento de CCR metastático que progrediu após a quimioterapia de primeira linha. Essa decisão foi baseada principalmente na ausência de evidências científicas (em especial ensaios clínicos randomizados de fase 3) que estudaram esse esquema terapêutico nesta situação clínica (17).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sem avaliação de eficácia em estudos comparativos e, portanto, sem dados de benefício clínico conhecidos

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem ensaios clínicos randomizados avaliando o bevacizumabe em segunda linha para o tratamento do CCR metastático que progrediu após a quimioterapia de primeira linha. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendam o tratamento em segunda linha..
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave. No entanto, frente à incerteza de benefícios, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. INCA. Estatísticas de câncer [Internet]. 2023 [citado 7 de março de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estatisticas-de-

cancer
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Câncer de Cólon e Reto [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_colorretal__26092014.pdf
3. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol. outubro de 2006;13(10):1271–80.
4. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Health Technol Assess Winch Engl. março de 2007;11(12):1–128, iii–iv.
5. 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. Health Technol Assess Winch Engl. abril de 2013;17(14):1–237.
6. 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
7. 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. 2008;26(12):2013–9.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2 de março de 2021;19(3):329–59.
13. 20220427_relatorio_anticorpos_monoclonais_cancer_colorretal_cp_25.pdf [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220427_relatorio_anticorpos_monoclonais_cancer_colorretal_cp_25.pdf
14. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(5):391–400.
15. 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.
16. CONITEC. Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. Julho de 2022. Disponível em:

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220720_relatorio_anticorpos-monoclonais_cancer-colorretal_754_2022.pdf
17. 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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATESTMED7) descrevendo ser portadora de adenocarcinoma de cólon. Em avaliação molecular sua doença apresenta mutação V600E no gene BRAF. Já foi tratado com CAPOX, porém apresentou progressão de doença a esse tratamento. Devido a isso, foi prescrito o protocolo quimioterápico CAPIRI como tratamento paliativo de segunda linha. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com bevacizumabe a ser utilizado em combinação com o esquema terapêutico já em uso.
O câncer colorretal (CCR) engloba tumores malignos que se desenvolvem no intestino grosso. Afeta igualmente homens e mulheres e, quando detectado no estágio inicial, é geralmente tratável e frequentemente curável (1). O principal fator de recorrência após tratamento cirúrgico é uma causa significativa de morte relacionada à doença. A maioria desses tumores provém de pólipos adenomatosos, que podem se tornar malignos ao longo do tempo. O tipo mais comum é o adenocarcinoma, categorizado em graus de diferenciação (2).
O diagnóstico é estabelecido por meio de exames histopatológicos obtidos por colonoscopia ou cirurgia. A colonoscopia é preferida, permitindo exame completo do intestino grosso e remoção de pólipos. Exames de imagem como ultrassonografia, tomografia e ressonância magnética são usados para avaliar metástases. Exames de toque retal e retossigmoidoscopia são realizados em casos suspeitos de câncer retal. O PET-CT é útil para detectar metástases distantes em pacientes de alto risco. O tratamento padrão para câncer de cólon localizado envolve cirurgia para remoção do tumor primário e linfonodos regionais. A cirurgia laparoscópica é uma opção, com benefícios e riscos. A ressecção cirúrgica deve buscar margens livres de câncer, com ressecção de linfonodos. Em casos selecionados, a cirurgia é indicada para metástases hepáticas ou pulmonares ressecáveis, ou com finalidade paliativa, considerando as condições do paciente e a função do órgão afetado (2).
A quimioterapia desempenha um papel importante no tratamento do câncer colorretal em diferentes estágios da doença. É indicada como tratamento adjuvante após cirurgia para pacientes com estágio III, podendo ser considerada para estágio II a critério médico (2). Envolve terapias à base de fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina), com ou sem oxaliplatina. Pode também ser utilizada antes da cirurgia para Câncer de Reto (Estágio II ou III) em associação com radioterapia para estágios II ou III, também com esquemas baseados em fluoropirimidina. Por fim, aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal desenvolvem metástases hepáticas durante o curso da doença (3). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (4). A sobrevida em casos de doença metastática é inferior a 7% em cinco anos (5). O fígado está entre os locais mais frequentemente afetados por

metástases desse tumor (4,5).
Segundo Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR, para pacientes com CCR metastático, está indicada a quimioterapia paliativa (6). Para tal, sugerem-se esquemas terape?uticos baseados em fluoropirimidina, associada ou na?o 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 caracteri?sticas do paciente e protocolos terape?uticos institucionais.
Com relação à associação de bevacizumabe a? quimioterapia de primeira linha com fluoropirimidina e oxaliplatina reforça-se que na?o resultou em benefi?cio significativo em termos de ganho de sobrevida para os doentes tratados em um ensaio clínico randomizado (7) e em revisões sistemáticas (8,9). Por fim, frisou-se que o uso do bevacizumabe associa-se a risco aumentado de perfurac?a?o intestinal, sangramento e isquemia cardi?aca (10,11). Em contrapartida, o bevacizumabe é recomendado em associação à quimioterapia paliativa em diretriz internacional (12).