

Nota Técnica 349413

Data de conclusão: 19/05/2025 09:30:16

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Panambi/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 Carazinho

Tecnologia 349413

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: neoplasia maligna do cólon

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 25 mg - uso contínuo. Aplicar 5 mg/kg (totalizando 275 mg) 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: 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 ([11](#)). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão.

A eficácia do bevacizumabe associado a quimioterapia em pacientes com CCR avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia (FOLFIRI) (ou seja, como segunda linha de tratamento) foi testada em um ensaio clínico randomizado (ECR), aberto, multicêntrico ([12](#)). 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 avaliou o uso de bevacizumabe como tratamento adjuvante do câncer colorretal metastático (CCR) em pacientes que não responderam à terapia de primeira linha. Cinco ensaios foram elegíveis na meta-análise ([13](#)). Os pacientes que receberam o tratamento combinado de bevacizumabe e quimioterapia no CCR como terapia de segunda linha apresentaram maior sobrevida global (OR 0,80; IC95% 0,72 a 0,89; $P<0,0001$) e maior sobrevida livre de progressão (OR 0,69; IC95% 0,61 a 0,77; $P<0,00001$). Entretanto, não foi observada diferença significativa no desfecho resposta objetiva (RR 1,36; IC95% 0,82 a 2,24; $P=0,23$) e no desfecho evento adverso grave (RR 1,02; IC95% 0,88 a 1,19; $P=0,78$).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
------	-----------	------------	----------------	-------------

BEVACIZUMABE 25 MG/ML SOL72
DIL INFUS IV CT
FA VD TRANS X 4
ML

R\$ 1.648,71

R\$ 118.707,12

* 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, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. 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 junho de 2024 e nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento, considerando a alternativa mais econômica disponível.

Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o contexto nacional.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico publicou três recomendações (“technology appraisals”) sobre o uso de bevacizumabe em CCR, para três cenários distintos. A TA 118, publicada em 2007, descreve que bevacizumabe em combinação com 5-fluorouracil mais ácido folínico, com ou sem irinotecano, não é recomendado para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático; o comitê considerou que os impactos em sobrevida com uso do fármaco eram pequenos, e que a tecnologia não seria uma utilização custo-efetiva dos recursos do NHS [\(13\)](#).

A TA 242, publicada em 2012, 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. O comitê observou que orientações anteriores de avaliação de tecnologia do NICE não haviam considerado o bevacizumabe um tratamento de primeira linha ou segunda linha custo-efetivo para o câncer colorretal metastático. Considerando que as pessoas que recebem o bevacizumabe como tratamento de segunda linha teriam uma doença mais avançada do que as pessoas que recebem o bevacizumabe como tratamento de primeira linha, seria razoável concluir que esses pacientes teriam ganhos menores em sobrevida do que as pessoas que não receberam quimioterapia anteriormente. Assim, considerando a falta de evidências e a avaliação anterior de que o bevacizumabe provavelmente seria menos eficaz como terapia de segunda linha do que como terapia de primeira linha, o comitê considerou improvável que o bevacizumabe seja um tratamento custo-efetivo para pessoas com câncer colorretal metastático que já tenham recebido tratamento de primeira linha [\(13\)](#).

Já a TA 212, publicada em 2010, determinou que bevacizumabe em combinação com oxaliplatina e fluorouracil mais ácido folínico ou capecitabina não é recomendado para o tratamento de câncer colorretal metastático [\(14\)](#). Foram avaliadas evidências para o uso em primeira e em segunda linha (indisponível evidências para outros cenários); na avaliação da evidência de segunda linha, foi considerado o ECR discutido na seção 6.1. O comitê observou que as evidências sugeriam que tanto a sobrevida geral quanto a sobrevida livre de progressão

melhoraram estatisticamente de forma significativa em 2 a 3 meses, e que a razão de custo-efetividade incremental apresentada pela tecnologia ficava muito acima dos limiares considerados razoáveis para o NHS.

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 Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Considerando segunda linha de tratamento, há evidência proveniente de ensaio clínico randomizado de ganho marginal de sobrevida global (cerca de 2 meses) e de sobrevida livre de progressão (cerca de 3 meses), quando o bevacizumabe é adicionado a quimioterapia em pacientes com CCR metastático previamente tratados, o que é corroborado pela evidência proveniente de revisão sistemática. Cabe ressaltar que a paciente em tela está pleiteando o fármaco em terceira linha, associado a quimioterapia convencional, cenário clínico no qual não há evidência proveniente de ensaios clínicos que comprovem esse mesmo benefício.

Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agência de avaliação de tecnologias em saúde do sistema de saúde britânico não recomendou a incorporação desse tratamento por não apresentar perfil de custo-efetividade favorável. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, 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](https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estatisticas-de-cancer)

[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. Health Technol Assess Winch Engl. abril de 2013;17\(14\):1–237.](#)

3. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Adenocarcinoma de Estômago [Internet]. 2014. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2018/portaria_conjunta_n3_adenocarcinoma_de_estomago-15-01-2018.pdf)

[pcdt/arquivos/2018/portaria_conjunta_n3_adenocarcinoma_de_estomago-15-01-2018.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2018/portaria_conjunta_n3_adenocarcinoma_de_estomago-15-01-2018.pdf)

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 Off J Am Soc 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 Winch Engl*. outubro de 2010;14(Suppl. 2):47–53.

6. Galfrascoli E, Piva S, Cini 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 Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. abril de 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*. junho de 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 Stockh Swed*. abril de 2010;49(3):287–97.

9. Botrel TEA, Clark LG de O, 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*. 24 de agosto de 2016;16(1):677.

10. CONITEC. Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático [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

11. 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.

12. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de abril de 2007;25(12):1539–44.

13. Ruan WC, Che YP, Ding L, Li HF. Efficacy and Toxicity of Addition of Bevacizumab to Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2018;21(10):718-724. doi:10.2174/1386207322666190119162352

14. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer [Internet]. 2007. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta118/>

15. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório (Evento 1 - LAUDO3; Evento 20 - LAUDO2), trata-se de paciente com diagnóstico em 2023 de câncer de cólon, estágio clínico IV, com metástases pulmonares, hepática e mesentérica. Paciente teve progressão tumoral apesar do tratamento com as quimioterapias dos protocolos FOLFOX e FOLFIRI. Inicialmente no processo fora solicitado o medicamento panitumumabe, mas em petição posterior, foi solicitada a troca deste medicamento por bevacizumabe, este o qual paciente pleiteia neste processo para fazer uso junto com a quimioterapia em 3ª linha paliativa.

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais diagnosticado em homens no mundo e o segundo em mulheres (1). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorreram cerca de 40 mil novos casos (2). Em 2017, 18.867 pacientes faleceram de CCR, sendo 9.207 homens e 9.660 mulheres. O diagnóstico dessa doença é geralmente realizado por meio de colonoscopia e a avaliação de extensão da doença (também denominado estadiamento) é realizado com base em dados da ressecção cirúrgica em associação com exames de imagem. Lesões localizadas apenas no cólon, podem ser passíveis de tratamento com intenção curativa com ressecção cirúrgica. A cirurgia geralmente é acompanhada de ressecção de linfonodos localizados nas proximidades do intestino. Na presença de linfonodos comprometidos por células malignas a doença já está associada a pior prognóstico, porém este ainda é melhor em comparação com a doença metastática, a qual traduz a presença de lesões em outros órgãos como pulmão e fígado (3).

Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal desenvolvem metástases hepáticas durante o curso da doença (4). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (5). A sobrevida em casos de doença metastática é inferior a 7% em cinco anos (2). O fígado está entre os locais mais frequentemente afetados por metástases desse tumor (2,6).

Segundo Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR, para pacientes com CCR metastático, está indicada a quimioterapia paliativa (7). 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.