Nota Técnica 349968

Data de conclusão: 19/05/2025 17:11:33

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 349968

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: endovenosa

Posologia: bevacizumabe 25 mg/ml ou 400 mg/16ml ou 100 mg/4ml - Uso contínuo. Aplicar 650 mg, EV, nos dias D1 e D15 a cada 28 dias.

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: 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.

Já a trifluridina/tipiracila é uma associação de dois fármacos quimioterápicos, de uso oral, composta pela trifluridina, um antineoplásico análogo da timidina - um nucleosídeo-base, e o cloridrato de tipiracila, um inibidor da timidina fosforilase (TPase). Esta associação é também conhecida como TAS-102. Após ser captada pelas células cancerígenas, a trifluridina é fosforilada pela timidina quinase, depois é metabolizada nas células em um substrato do ácido desoxirribonucleico (DNA) e incorporada diretamente no DNA, interferindo com a função do DNA para prevenir a proliferação desta célula cancerígena. Por meio desse mecanismo de ação inibe as vias de promoção do crescimento tumoral (12).

Um ensaio internacional de fase 3, aberto, visou avaliar se a combinação de trifluridina/tipiracila (FTD/TPI) mais bevacizumabe era melhor do que trifluridina/tipiracila isoladamente para pacientes que já tiveram dois tratamentos diferentes para câncer de intestino metastático. Os pacientes foram alocados aleatoriamente (em uma proporção de 1:1) para receber FTD/TPI mais bevacizumabe ou monoterapia FTD/TPI. O desfecho primário foi a sobrevida global. Os desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão e segurança, incluindo o tempo para piora da pontuação do status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (13).

A duração média do tratamento foi de 5,0 meses (variação de 0,1 a 18,5) no grupo de combinação e de 2,1 meses (variação de 0,6 a 14,3) no grupo FTD/TPI. A mediana de acompanhamento foi de 14,2 meses (intervalo interquartil, 12,6 a 16,4) no grupo de combinação e 13,6 meses (intervalo interquartil, 12,7 a 15,9) no grupo FTD/TPI. A sobrevida global mediana foi de 10,8 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%, 9,4 a 11,8) no grupo de combinação e 7,5 meses (IC de 95%, 6,3 a 8,6) no grupo FTD/TPI (taxa de risco para morte, 0,61; IC 95%, 0,49 a 0,77). A sobrevida global em 6 meses foi de 77% no grupo de combinação e 61% no grupo FTD/TPI; a sobrevida global em 12 meses foi de 43% e 30%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 5,6 meses (IC 95%, 4,5 a 5,9) no grupo de combinação e 2,4 meses (IC 95%, 2,1 a 3,2) no grupo FTD/TPI (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,44); IC 95%, 0,36 a 0,54; A sobrevida livre de progressão em 6 meses foi de 43% no grupo de combinação e 16% no grupo FTD/TPI; a sobrevida livre de progressão

em 12 meses foi de 16% e 1%, respectivamente.(13)

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
BEVACIZUMABE	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML	26	R$ 2.069,36	R$53.803,36
BEVACIZUMABE	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML	78	R$ 509,65	R$ 39,752,70
TRIFLURIDINA-TIPIRACILA	(20,0 + 8,19) MG COM REV CT BL AL AL X 20	52	R$ 4.605,80	R$ 239.501,60
Total				R$ 333.057,66

* 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 agosto 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 ainda não publicou avaliação do uso de bevacizumabe em conjunto com Trifluridina–Tipiracila (14).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda que a trifluridina-tipiracila em combinação com o bevacizumabe seja reembolsada pelo tratamento do CCR metastático em adultos que foram previamente tratados ou não são candidatos a terapias disponíveis, somente se as condições listadas a seguir se estiverem presentes além de redução do preço de 77% tanto do bevacizumabe quanto da trifluridina-tipiracila: adenocarcinoma histologicamente confirmado com doença irressecável ou metastática;. progressão da doença ou intolerância demonstrada a um máximo de 2 regimes de quimioterapia anteriores para o tratamento de câncer colorretal avançado; o tratamento prévio deve incluir fluoropirimidina, irinotecano, oxaliplatina, um anticorpo monoclonal anti-VEGF e/ou um anticorpo monoclonal anti-EGFR para RAS do tipo selvagem; pacientes que receberam quimioterapia adjuvante/neoadjuvante e tiveram recorrência durante ou dentro de 6 meses após a conclusão poderiam contar a terapia adjuvante/neoadjuvante como um do máximo de 2 regimes de quimioterapia anteriores necessários. (15)

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de 3,3 na sobrevida global mediana e aumento da sobrevida livre de progressão de 3,2 meses.

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

Conclusão

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Considerando terceira linha de tratamento, há evidência proveniente de ensaio clínico randomizado de ganho marginal de sobrevida global (cerca de 3 meses) e de sobrevida livre de progressão (cerca de 3 meses), quando o bevacizumabe é adicionado a trifluridina/tipiracila em pacientes com CCR metastático previamente tratados. Cabe ressaltar que a trifluridina-tipiracila também é um medicamento que não está presente no rol de medicamentos disponibilizados no SUS.
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 canadense apenas recomendou a incorporação desse tratamento se presente redução de 77% no preço de cada um dos medicamentos. 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. Disponível em: 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-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, 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 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]. 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. Mayer RJ, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2015;372:1909-19
13. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1657-1667. doi:10.1056/NEJMoa2214963
14. National Institute for Health and Care Excellence. Trifluridine–tipiracil with bevacizumab for treating metastatic colorectal cancer after 2 systemic treatments [ID6298]. 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11390/documents
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation (Draft) Trifluridine-tipiracil (Lonsurf) [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0330%20Lonsurf%20-DRAFT%20Recommendation.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1, LAUDO3, Página 1), trata-se de paciente portador de neoplasia maligna do cólon, com metástases para o fígado, diagnosticada

em 2018. Ao diagnóstico, o paciente foi submetido a sigmoidectomia. Em 2019, iniciou quimioterapia com capecitabina associada à oxaliplatina e posterior troca para associação de ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina de abril a junho, com posterior realização de metastasectomia hepática em novembro de 2019. Em 2020, constatada progressão hepática e pulmonar da doença, submetido a novo ciclo de ácido folínico, 5-fluorouracilo e oxaliplatina, suspenso posteriormente por neuropatia periférica acentuada. Iniciou, então, terapia com irinotecano e cetuximabe. No entanto, houve aumento progressivo da doença, quando indicada terapia paliativa com trifluridina/tipiracila, a qual iniciou uso em abril de 2024 através de pleito judicial. Devido a progressão bioquímica de doença em junho de 2024, recebeu a indicação de associar bevacizumabe ao tratamento paliativo já em uso. Esta nota versará sobre o uso da associação de bevacizumabe com trifluridina-tipiracila no contexto em tela.

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 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.