Nota Técnica 350382

Data de conclusão: 20/05/2025 14:21:48

Paciente

Idade: 52 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Miguel das Missões/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 Santo Ângelo

Tecnologia 350382

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 350mg - 1 aplicação EV de 15/15 dias por 6 meses.

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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 convencional 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 SOL12 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML	R$ 2.069,36	R$ 24.832,32

* 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 por 6 meses do tratamento, considerando a alternativa mais econômica disponível.

Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário no contexto nacional para o caso em tela (carcinoma colorretal em terceira linha de tratamento). A CONITEC apenas avaliou o uso de bevacizumabe nessa condição como primeira linha de tratamento em associação com a quimioterapia. A recomendação final foi pela não incorporação, justificada pelo benefício marginal para um impacto orçamentário elevado.

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 avaliou que, de acordo com orientações anteriores do NICE, o bevacizumabe não era considerado custo-efetivo como tratamento de primeira ou segunda linha para câncer colorretal metastático. Eles concluíram que, devido à maior gravidade da doença em pacientes que recebem bevacizumabe como segunda linha, esses pacientes provavelmente teriam menores ganhos em sobrevida. Portanto, o comitê achou improvável que o bevacizumabe seja custo-efetivo para pacientes com câncer colorretal metastático que já tenham sido tratados com 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 apontando 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 de qualidade que comprove 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. A 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. 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. 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 colorectal cancer [Internet]. 2010. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta212

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório médico anexado aos autos, trata-se de paciente com diagnóstico de câncer de cólon com metástase hepática e linfonodal e progressão após primeira linha de tratamento. Mencionada abordagem cirúrgica em data não especificada, estima-se que tenha ocorrido em meados de julho de 2022 - data em que foi realizada a biópsia. O médico assistente relata submissão à quimioterapia com “todos os fármacos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS)” após tratamento cirúrgico (Evento 1, LAUDO16, Página 2). Cabe instar que o médico assistente não especifica quais foram os fármacos utilizados, tampouco quando foram utilizados ou por quanto tempo, mesmo em laudo complementar (Evento 10, PET1, Página 1). Diante do quadro descrito, a parte autora pleiteia o bevacizumabe como tratamento paliativo para o câncer de cólon.
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 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.