Nota Técnica 350508

Data de conclusão: 20/05/2025 15:33:41

Paciente

Idade: 36 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Erechim/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 350508

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: EV

Posologia: bevacizumabe 400 mg/16ml - Aplicar 320 mg via endovenosa a cada 14 dias por tempo indeterminado.

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 (5). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão.
O ensaio clínico pivotal que avaliou o uso do bevacizumabe em primeira linha no tratamento do câncer colorretal metastático randomizou 813 pacientes para receber irinotecano, fluorouracil em bolus e leucovorina (IFL) mais bevacizumabe (5 mg por quilograma de peso corporal a cada duas semanas) ou IFL mais placebo (6). O desfecho primário foi a sobrevida global. Os desfechos secundários foram a sobrevida livre de progressão, a taxa de resposta, a duração da resposta, a segurança e a qualidade de vida. A duração média de sobrevida foi de 20,3 meses no grupo que recebeu IFL mais bevacizumabe, em comparação com 15,6 meses no grupo que recebeu IFL mais placebo, correspondendo a uma taxa de risco para morte de 0,66 (P<0,001). A duração média da sobrevida livre de progressão foi de 10,6 meses no grupo que recebeu IFL mais bevacizumabe, em comparação com 6,2 meses no grupo que recebeu IFL mais placebo (taxa de risco para progressão da doença, 0,54; P<0,001); as taxas de resposta correspondentes foram de 44,8% e 34,8% (P=0,004). A duração média da resposta foi de 10,4 meses no grupo que recebeu IFL mais bevacizumabe, em comparação com 7,1 meses no grupo que recebeu IFL mais placebo (taxa de risco para progressão, 0,62; P=0,001). A hipertensão de grau 3 foi mais comum durante o tratamento com IFL mais bevacizumabe do que com IFL mais placebo (11% vs. 2,3%), mas foi facilmente controlada.
Depois deste primeiro estudo, o benefício da adição de bevacizumabe a uma variedade de regimes contendo fluoropirimidina, irinotecano e oxaliplatina usados para terapia de primeira linha foi confirmado, embora a magnitude dos benefícios de sobrevida global e sobrevida livre de progressão sejam relativamente modestos, especialmente para quimioterapia relativamente mais eficaz como FOLFOX e FOLFIRI.
Neste contexto, destaca-se um segundo ensaio clínico randomizado em que 1.041 pacientes foram randomizados, em um desenho fatorial 2 x 2, para XELOX versus FOLFOX-4 e depois para bevacizumabe versus placebo (7). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (PFS). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 9,4 meses no grupo do bevacizumabe e de 8,0 meses no grupo do placebo (taxa de risco [HR], 0,83; IC97,5% 0,72 a 0,95; P=0,0023). A sobrevida global mediana foi de 21,3 meses no grupo do bevacizumabe e de 19,9 meses no grupo do placebo (HR, 0,89; IC 97,5% 0,76 a 1,03; P=0,077). As taxas de resposta foram

semelhantes em ambos os braços. A análise das interrupções do tratamento mostrou que, apesar da autorização do protocolo para a continuação do tratamento até à progressão da doença, apenas 29% e 47% dos que receberam bevacizumabe e placebo, respetivamente, foram tratados até à progressão. O perfil de toxicidade do bevacizumabe foi consistente com o documentado em ensaios anteriores.

Existem também revisões sistemáticas da literatura, demonstrando resultados semelhantes (8,9). Na sua avaliação, a CONITEC fez ampla revisão da literatura sobre o assunto. Em resumo, a conclusão da comissão foi de que em pacientes com doença metastática a associação de bevacizumabe à quimioterapia aumentou a sobrevida livre de progressão (HR 0,61; IC95% 0,51 a 0,74) e a sobrevida global (HR 0,86; IC95% 0,75 a 0,98), mas que devido ao impacto orcamentário esta terapêutica não foi incorporada.

Por fim, em relação à segurança do medicamento há risco aumentado de perfurac?a?o intestinal, sangramento e isquemia cardi?aca (10,11). Uma revisão sistemática que investigou a segurança da associação de bevacizumabe à quimioterapia padrão para tratamento de primeira linha de CCR avançado ou metastático demonstrou que a adição de bevacizumabe à quimioterapia padrão elevou risco de hipertensão (RR 3,56; IC95% 2,58 a 4,92; P<0,00001), 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=0,0001) e de sangramento (RR 1,81; IC95% 1,22 a 2,67; P=0,003) (12).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
BEVACIZUMABE	25 MG/ML SOL26 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML		R$ 2.069,36	R$ 53.803,36

* 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 setembro de 2023 e nos 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 (4). 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 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. Calculou-se RCEI de £ 88.364 por QALY ganho quando comparada a combinação bevacizumabe e FOLFOX ao esquema FOLFOX somente. 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 (13).
Nessa linha, a análise de custo-efetividade global encontrou resultados desfavoráveis em inúmeros países (14). Foram estimados RCEI nos EUA (US$ 571.000 por QALY ganho), na Austrália (US$ 277.000 por QALY ganho) e no Canadá (US$ 350.536 por QALY ganho). Em todos estes cenários, a adição de bevacizumabe à quimioterapia padrão não foi considerada custo-efetiva.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: quando associado a quimioterapia à base de platina, possível ganho marginal em sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Associar o bevacizumabe à quimioterapia padrão em pacientes com câncer de cólon metastático leva a um ganho marginal de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão.
No entanto, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, e emitiu parecer de não incorporação. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, 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. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/ddt_colorretal__26092014.pdf

2. Overman MJ. UpToDate. Overview of the management of primary colon cancer.

3. Clark JW, Sanoff HK. UpToDate. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: General principles.

4. 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

5. 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.

6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2335.

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. 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.

13. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer [Internet]. 2012. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta118

14. 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

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios médicos (Evento 1 - LAUDO4; Evento 75 - LAUDO1), trata-se de paciente com diagnóstico em fevereiro 2024 de adenocarcinoma sincrônico de cólon e reto, em estágio clínico IV, com metástases hepáticas e peritoneais. Paciente submetido desde o início do tratamento a esquema com protocolo FOLFOX associado a bevacizumabe, este último concedido por tutela antecipada. Neste contexto, paciente pleiteia manter o uso de bevacizumabe por via jurisdicional.
O câncer de cólon e reto abrange tumores malignos do intestino grosso. Tanto homens como mulheres são igualmente afetados, sendo uma doença tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. Acredita-se que a maioria dos tumores colorretais origine-se de pólipos adenomatosos. Tais pólipos são neoplasias benignas do trato gastrointestinal, mas podem sofrer malignização com o tempo. O tipo histopatológico mais comum é o adenocarcinoma; outros tipos são neoplasias malignas raras, perfazendo 2% a 5% dos tumores colorretais, e requerem condutas terapêuticas específicas (1).
O diagnóstico de câncer de cólon é estabelecido pelo exame histopatológico de espécime tumoral obtido por meio de colonoscopia ou do exame de peça cirúrgica. A investigação de possíveis metástases intra-abdominais e pélvicas deve ser feita alternativamente por meio de exame ultrassonográfico, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, a critério médico. A investigação de metástases pulmonares deve ser efetuada por meio de radiografia simples de tórax ou tomografia computadorizada, também a critério médico (1).
O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado envolve a ressecção cirúrgica do tumor primário e linfonodos regionais. O tratamento cirúrgico pode ainda ser indicado com intenção curativa para casos selecionados de doentes com metástase hepática ou pulmonar ressecável, ou com finalidade paliativa, sempre na dependência das condições do doente e da reserva

funcional do órgão acometido (1-3). A quimioterapia pode ser feita antes da cirurgia (neoadjuvante), após a cirurgia (adjuvante) ou ainda em caráter paliativo naqueles pacientes com doença metastática. Neste último caso, 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 (1-3).