Nota Técnica 486051

Data de conclusão: 25/03/2026 19:56:02

Paciente

Idade: 66 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 486051

CID: C22.0 - Carcinoma de células hepáticas

Diagnóstico: Carcinoma de células hepáticas (C22.0)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: bevacizumabe e atezolizumabe

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: bevacizumabe e atezolizumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia paliativa com outros medicamentos, tratamento não medicamentoso (por exemplo, radioterapia) e tratamento de suporte.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: bevacizumabe e atezolizumabe

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: bevacizumabe e atezolizumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Ambos os fármacos pleiteados são anticorpos monoclonais. O atezolizumabe bloqueia a interação da proteína PD-L1, altamente expressa em certos tumores e relacionada à redução da ativação de células imunes (ou seja, a inibição de PD-L1 pelo atezolizumabe pode remover este efeito inibidor e, assim, gerar resposta antitumoral) (15). Já o bevacizumabe atua ligando-se seletivamente ao VEGF circulante, inibindo assim a ligação do VEGF aos seus receptores de superfície celular; esta inibição leva a uma redução no crescimento microvascular dos vasos sanguíneos do tumor e, portanto, limita o suprimento de sangue aos tecidos tumorais (16).
O principal estudo que avaliou essa combinação de fármacos no tratamento do CHC foi o ensaio clínico de fase 3 chamado IMbrave150, um estudo randomizado, aberto (não-cegado), que comparou a tecnologia pleiteada ao sorafenibe. Foram incluídos no estudo pacientes com todos os seguintes critérios: não ter recebido terapia sistêmica para câncer de fígado anteriormente; doença mensurável que não era passível de terapias curativas ou loco-regionais ou que havia progredido posteriormente; uma pontuação de status de desempenho de 0 ou 1 na escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); uma classificação A na escala de função hepática de Child-Pugh; e função hematológica e orgânica adequada. Os pacientes incluídos foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber atezolizumabe mais bevacizumabe ou sorafenibe, até que ocorressem efeitos tóxicos inaceitáveis ou houvesse uma perda do benefício clínico. Os desfechos primários foram a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP) na população com intenção de tratar, conforme avaliado por uma comissão independente e com instrumento previamente estabelecido. A população com intenção de tratar incluiu 336 pacientes no grupo de atezolizumabe-bevacizumabe e 165 pacientes no grupo de sorafenibe. No momento da análise primária, após seguimento mediano de 8,6 meses, o hazard ratio (HR) para risco de morte com atezolizumabe-bevacizumabe em comparação com sorafenibe foi de 0,58 [intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,42 a 0,79; P<0,001]. A mediana da SLP foi de 6,8 meses (IC95% 5,7 a 8,3) e 4,3 meses (IC95% 4,0 a 5,6) nos respectivos grupos (razão de risco para progressão da doença ou morte, 0,59; IC95% 0,47 a 0,76; P<0,001). A SG também foi maior com atezolizumabe-bevacizumabe; as taxas estimadas de sobrevida em 6 meses e 12 meses foram 84,8% (IC95% 80,9 a 88,7) e 67,2% (IC95% 61,3 a 73,1), respectivamente, no grupo atezolizumabe-bevacizumabe e 72,2% (IC95%

65,1 a 79,4) e 54,6% (IC95% 45,2 a 64,0) no grupo de sorafenibe, mostrando maior sobrevivência aos seis meses (17).
Quanto à segurança, eventos adversos de qualquer grau, independentemente da causalidade, foram relatados por 323 pacientes (98,2%) que receberam atezolizumabe e bevacizumabe e por 154 pacientes (98,7%) que receberam sorafenibe. Eventos adversos de grau 5 (que levaram a óbito) ocorreram em 15 pacientes (4,6%) no grupo de atezolizumabe-bevacizumabe e em 9 pacientes (5,8%) no grupo de sorafenibe. Eventos adversos graves ocorreram com mais frequência com atezolizumabe-bevacizumabe (125 pacientes [38,0%]) do que com sorafenibe (48 pacientes [30,8%]). Nenhum evento específico foi responsável pelo aumento da incidência de eventos adversos graves no grupo atezolizumabe-bevacizumabe, e nenhum evento adverso grave apresentou uma diferença maior que 2% entre os grupos (17).
Em atualização do ensaio clínico fase III IMbrave150, com seguimento mediano de 15,6 meses, manteve-se o benefício clínico da combinação atezolizumabe e bevacizumabe em comparação ao sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular irressecável (17). Observou-se mediana de SG favorecendo a combinação de medicamentos em 5,8 meses (19,2 meses no grupo combinado versus 13,4 meses no grupo sorafenibe), com redução relativa do risco de morte de 34% (hazard ratio [HR] 0,66; IC95% 0,52–0,85; P<0,001). A mediana de SLP foi de 6,9 meses versus 4,3 meses, respectivamente (HR 0,65; IC95% 0,53–0,81; P<0,001). A taxa de resposta objetiva foi de 30% no grupo atezolizumabe-bevacizumabe e 11% no grupo sorafenibe, com maior duração mediana de resposta no grupo combinado (18,1 meses) (18).
O perfil de segurança permaneceu semelhante ao da análise primária, com incidência comparável de eventos adversos grau 3/4 relacionados ao tratamento (43% vs. 46%) e baixa frequência de eventos grau 5 (2% vs. <1%), sem identificação de novos sinais de toxicidade (18).
Uma revisão sistemática com metanálise avaliou 2.179 pacientes selecionados de 12 coortes, em que todos os pacientes, com exceção do estudo de Su et al., receberam atezolizumabe e bevacizumabe como terapia sistêmica de primeira linha com doses consistentes com o esquema de dosagem do estudo IMbrave150, anteriormente citado. Nessa revisão, 80,5% dos participantes incluídos eram do sexo masculino, a mediana de idade era de 66 anos, 61,6% apresentavam CHC em estágio avançado e 83,6% eram da classe Child-Pugh A (19).
Nesse estudo, a sobrevida global agrupada em 6 e 12 meses foi de 82% (IC 95%: 76–86%; I^2 = 80%) e 65% (IC 95%: 60–70%; I^2 = 66%), respectivamente. A mediana de SG dos pacientes com função hepática Child-Pugh A foi de 20,9 meses (IC 95%: 15,7–20,9), consistente com as estimativas do estudo anteriormente citado, IMbrave150. A SLP agrupada em 6 e 12 meses foi de 57% (IC 95%: 53–61%; I^2 = 49%) e 35% (IC 95%: 31–39%; I^2 = 60%), respectivamente. Entre os pacientes com acompanhamento mais longo, as taxas de SG (n = 1.783) e SLP (n = 959) foram de 52% (IC 95%: 46–58; I^2 = 90%) e 26% (IC 95%: 17–37; I^2 = 91%) em 18 meses, respectivamente. Em 24 meses, a taxa de SG (n = 1.556) foi de 39% (IC 95%: 31–49; I^2 = 90%) e a taxa de SLP (n = 732) foi de 25% (IC 95%: 12–45; I^2 = 95%) (19).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
ATEZOLIZUMABE	1200 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML	18	R$ 26.547,50	R$ 477.855,00
BEVACIZUMABE	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT	54	R$ 2.123,17	R$ 114.651,18

	FA VD TRANS X 16 ML		
BEVACIZUMABE	25 MG/ML SOL36 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML	R$ 1.112,29	R$ 40.042,44
TOTAL:	R$ 632.548,62		

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.
A partir de consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em março de 2026, e considerando os dados de prescrição médica e o peso de 87 kg (Evento 1, RECEIT10), elaborou-se a tabela acima estimando o custo anual do tratamento pleiteado.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agência de avaliação de tecnologias do sistema de saúde britânico, avaliou o uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe para pacientes com CHC irressecável. A agência recomendou o uso da combinação de fármacos nesse contexto, para pacientes que tivessem insuficiência hepática Child-Pugh grau A e um status de desempenho ECOG de 0 ou 1, mas apenas após acordo comercial confidencial. Nas análises de custo efetividade, o relatório informa que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada estaria abaixo de £ 50.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho, mas que os valores exatos não podem ser relatados devido aos acordos comerciais confidenciais para o fornecimento dos medicamentos (20).
O grupo responsável por avaliações de fármacos oncológicos da agência canadense de avaliação de tecnologias (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health [CADTH]) também avaliou essa combinação de fármacos no mesmo contexto clínico, com relatório final publicado em novembro de 2020, e condicionou o uso dos medicamentos à melhora da relação de custo-efetividade estimada (21). Segundo o relatório, o comitê de especialistas considerou que há um benefício clínico líquido de atezolizumabe mais bevacizumabe em comparação com sorafenibe, com melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Porém, o comitê concluiu que, ao preço apresentado, a combinação de atezolizumabe e bevacizumabe não é considerada custo-efetivo; foi observado que os resultados da análise de custo-efetividade foram impulsionados pelo alto custo desses medicamentos, e que, mesmo com uma redução substancial do preço de cada medicamento, é altamente improvável que o atezolizumabe mais o bevacizumabe se tornem custo-efetivos para o sistema canadense. O comitê também concluiu que o impacto orçamentário do uso de atezolizumabe mais bevacizumabe ao preço submetido seria substancial.
Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o contexto nacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de 5,8 meses em sobrevida global e aumento de 2,6 meses de sobrevida livre de progressão em comparação com sorafenibe, em acompanhamento mediano de 15,6 meses.

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

Conclusão

Tecnologia: bevacizumabe e atezolizumabe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade, proveniente de revisão sistemática com metanálise, que aponta benefício limitado no aumento de sobrevida global (5,8 meses) e sobrevida livre de progressão (2,6 meses) da combinação de atezolizumabe e bevacizumabe em comparação ao tratamento com sorafenibe. Este último já foi apreciado pela CONITEC para incorporação e obteve parecer desfavorável à incorporação (benefícios limitados, eventos adversos considerados e custo-efetividade desfavorável). De fato, a doença é grave e carece de terapêuticas modificadoras da história natural da doença.
Além do benefício modesto, 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. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. 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 à 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. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. novembro de 2018;68(6):394–424.
2. Chagas AL, Mattos AA de, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma, Vezozzo DCP, et al. BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY UPDATED RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. Arq Gastroenterol. 2020;57(suppl 1):1–20.

3. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(1):161–73.
4. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JID, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. Ann Hepatol. 2014;13(4):386–93.
5. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Clin Sao Paulo Braz. 2010;65(12):1285–90.
6. Xie L, Guang Y, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging for focal liver lesions: a meta-analysis. Ultrasound Med Biol. junho de 2011;37(6):854–61.
7. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. outubro de 2011;17 Suppl 2:S34-43.
8. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol. janeiro de 2012;13(1):e11-22.
9. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. abril de 2010;17(2):72–82.
10. Mohanty S, Rajaram R, Bilimoria KY, Salem R, Pawlik TM, Bentrem DJ. Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol. fevereiro de 2016;113(2):175–80.
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 14 de março de 1996;334(11):693–9.
12. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS One. 2014;9(12):e112530.
13. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. Hepatol Baltim Md. janeiro de 2013;57(1):112–9.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria conjunta nº 18, de 14 de outubro de 2022. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma hepatocelular no adulto [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221024_portariaconjunta18ddtcarcinomahepatocelularnoadulto.pdf
15. Liu X, Lu Y, Qin S. Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies. Future Oncol Lond Engl. junho de 2021;17(17):2243–56.
16. Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JHM. Bevacizumab. The Oncologist. 2010;15(8):819–25.
17. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 14 de maio de 2020;382(20):1894–905.
18. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2022;76(4):862-873. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.030
19. Manfredi GF, Montalti R, Facciorusso A, Pinato DJ. Efficacy of atezolizumab plus

bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis of real-world evidence. JHEP Reports. 2025;7:101431. doi:10.1016/j.jhepr.2025.101431.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma | Guidance | NICE [Internet] [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/
21. Canada's Drug Agency (CAD-AMC. Tecentriq & Avastin for Hepatocellular Carcinoma - Details [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/tecentriq-avastin-hepatocellular-carcinoma-details

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 (Evento 1, LAUDO9), trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna de hepatocarcinoma (CID-10: C22), inicialmente tratado com quimioembolização e após, com alcoolização. Consta nos autos que se tratam de lesões irreversíveis ou passíveis de qualquer outro tratamento local devido a trombose tumoral da veia porta. Ressonância magnética de abdome superior datada de 07/11/25 aponta "Hepatopatia crônica, sem sinais inequívocos de hipertensão porta. Não se observam sinais inequívocos de neoplasia viável nas lesões nodulares dos segmentos V e VI previamente submetidas a tratamento locorregional (LI-RADS TR não viável), com persistência de material endoluminal nos ramos porta do segmento V com restrição à difusão da água e possível realce (LI-RADS TIV)." (Evento 1, EXMMED20). Neste contexto, foi prescrito para parte autora a associação de bevacizumabe + atezolizumabe, como tratamento de primeira linha, o qual pleiteia obter por via judicial.
As neoplasias malignas hepáticas primárias são o sexto tipo mais comum de neoplasia maligna e a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. O carcinoma hepatocelular (CHC) representa 75 a 85% das neoplasias primárias do fígado. Sua incidência global anual é estimada entre 500.000 e 1.000.000 novos casos, levando a 700.000 mortes por ano (1,2). A grande maioria dos casos (90%) está associada ao desenvolvimento de cirrose. As infecções crônicas pelos vírus da hepatite B e vírus da hepatite C estão envolvidas em mais de 80% dos casos de CHC (3).
O Brasil é considerado um país com baixa incidência de CHC, com incidência anual de 3,5% em pacientes cirróticos (4). A cirrose hepática está presente em 98% dos casos e as etiologias mais comuns foram infecção crônica por hepatite C (54%), hepatite B (16%) e alcoolismo (14%) (5). A cirrose, independentemente da etiologia, é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de CHC, principalmente nos pacientes portadores de hepatite C.
O diagnóstico do CHC deve ser realizado, preferencialmente, por exames de imagem não invasivos, tais como a ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), as quais também podem ser utilizadas para o estadiamento, conforme o método proposto pelo "Barcelona Clinic Liver Cancer Group" (BCLC) (6). Já o diagnóstico anatomopatológico deve ser reservado para pacientes não cirróticos e para aquelas situações em que os exames de imagem sejam inconclusivos. Nestes casos, deve-se realizar o exame citopatológico ou histopatológico de espécime tumoral obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto (7).
Para avaliar a extensão da doença, TC do tórax e TC ou RM do abdome e pelve devem ser realizadas (8). Além disso, o potencial de ressecção da lesão deve ser definido por estudo angiográfico hepático, podendo ser realizado por via convencional, por TC helicoidal (angioTC)

ou por angioressonância magnética (angioRM) (9).
A ressecção é a principal opção terapêutica curativa para o paciente com CHC e com fígado não cirrótico (10). No entanto, a minoria dos pacientes (10% a 15%) apresentam condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização deste procedimento cirúrgico no momento do diagnóstico. Portanto, o procedimento cirúrgico de ressecção hepática será indicada conforme o estado clínico do paciente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante, a qual deve ser de aproximadamente 10% do peso corporal. Já nos pacientes com CHC associado à cirrose, o transplante de fígado (TxH) é considerado o tratamento curativo quando o paciente possui boa função hepática (classificação Child-Pugh A, bilirrubinas normais e ausência de hipertensão portal) (11).
A quimioterapia sistêmica paliativa pode resultar em benefício clínico (aumento de sobrevida de 2 a 3 meses) e está indicada para pacientes com doença avançada ou metastática e com boa capacidade funcional. Nessa situação o sorafenibe é o medicamento atual mais estudado (12). Para o tratamento em segunda linha pode ser empregado o regorafenibe, quando os pacientes apresentarem boa capacidade funcional (escores ECOG 0 ou 1) e tiverem apresentado falha terapêutica ao uso de sorafenibe. Os pacientes com capacidade funcional comprometida (escore ECOG 3 ou 4) ou que apresentem grande extensão de doença não devem receber terapia antineoplásica (13).