

## Parecer Técnico nº 02/2017

**Título:** Bevacizumab no tratamento do câncer colorretal metastático.

**Demandante:** Procuradoria da República no Município de Rondonópolis.

### RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é uma neoplasia que acomete os segmentos do intestino grosso (cólon, reto e ânus) e é considerada, segundo a Organização Mundial de Saúde, a neoplasia maligna mais comum do tubo digestivo; sendo mais frequente em homens do que em mulheres. A idade é um importante fator de risco; assim, esta doença é pouco frequente em pacientes abaixo de 40 anos. O CCR é potencialmente letal, sendo o prognóstico intimamente relacionado com o estágio clínico da doença.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil, as taxas de incidência do CCR, conforme a região demográfica sofrem importantes variações, sendo mais frequente na região Sul e menos frequente na região Norte, refletindo assim a heterogeneidade em termos de fatores ambientais, dietéticos e a sua relação com a suscetibilidade genética.

A escolha do tratamento para o CCR deve estar na dependência do estadiamento da doença, capacidade funcional e condições clínicas do paciente. As opções terapêuticas são cirurgia, quimioterapia e radioterapia. O Sistema Único de Saúde (SUS) oferta tratamento para CCR através de hospitais credenciados ao serviço de atendimento oncológico.

O bevacizumab é um antineoplásico com indicação de bula para uso em câncer de cólon metastático; sendo utilizado como terapia adicional a quimioterapia padrão.

A Procuradoria da República do Município de Rondonópolis solicitou a avaliação da eficácia e segurança do bevacizumab junto a Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica de Mato Grosso de forma que em sendo viável seja submetido a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para fins de incorporação ao elenco do SUS.

O objetivo deste parecer foi revisar a literatura especializada e buscar evidências da eficácia e segurança do bevacizumab em pacientes com câncer colorretal com metástase.

Palavras chave: Bevacizumab; Câncer colorretal e Metástase.

## 1-Questão de avaliação

A questão da avaliação foi elaborada utilizando a estratégia PICO com a seguinte estrutura:

**P:** Pacientes com câncer colorretal metastático.

**I:** Bevacizumab associado a quimioterapia padrão.

**C:** Quimioterapia isolada.

**O:** Sobrevida global; sobrevida livre de progressão.

## 2-Metodologia

Utilizando a questão de pesquisa apresentada no item anterior foi realizada busca bibliográfica, com o intuito de recuperar evidências de eficácia e segurança da intervenção nas principais bases de dados. Para tanto foram utilizados termos de busca controlados que se encontram detalhados no apêndice I.

As bases de dados utilizadas foram: Pubmed, Cochrane e CRD. Deu-se preferência a estudos de revisões sistemáticas e metanálise. A base de dados Micromedex (*drugdex healthcares series*) e *Up to date* foram utilizadas para recuperar informações sobre a tecnologia e o agravo analisados.

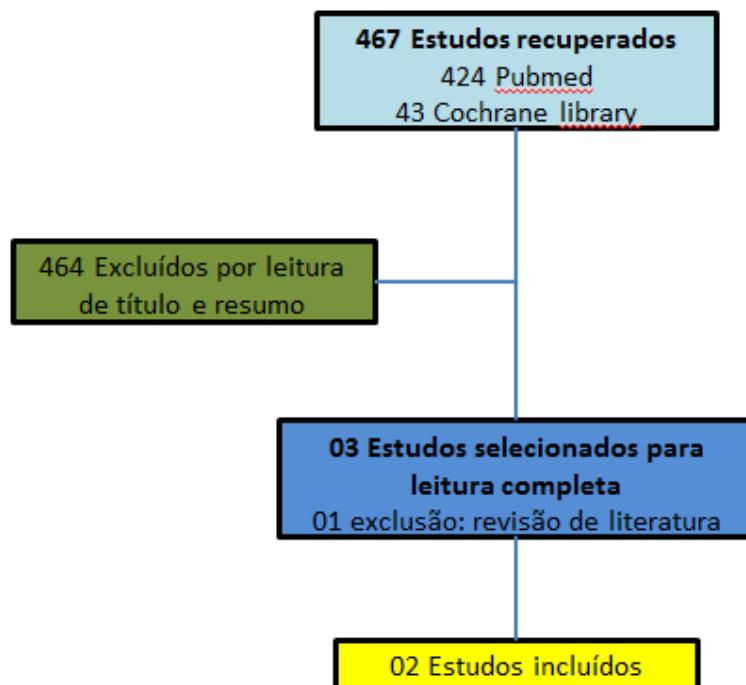
A busca foi realizada por dois técnicos independentes de forma sistematizada. A triagem dos artigos recuperados foi realizada com base na leitura de títulos e resumos.

Os estudos excluídos foram listados explicitando-se o motivo da exclusão conforme apêndice II. Já os artigos selecionados para o estudo foram sistematizados e submetidos à avaliação crítica da evidência aplicando-se a ferramenta AMSTAR (vide apêndice III).

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção da proposta aqui apresentada<sup>1</sup>.

A figura 1 representa o fluxograma de seleção dos estudos.

Figura 1- Fluxograma para seleção de estudos incluídos neste parecer.



### 3-Do agravo

#### Câncer Colorretal Metastático

O câncer caracteriza-se por um crescimento descontrolado, invasivo e ágil de células com alterações genéticas, que podem invadir tecidos e/ou órgãos através da corrente sanguínea ou sistema linfático, num processo denominado metástase<sup>2</sup>. A metástase é definida como o comprometimento à distância por uma parte do tumor que não guarda relação direta com o foco primário e pode ser dividido em cinco etapas: 1) invasão e infiltração de tecidos subjacentes por células tumorais, dada a permeação de pequenos vasos linfáticos e sanguíneos; 2) liberação na circulação de células neoplásicas, tanto isoladas como na forma de pequenos êmbolos; 3) sobrevivência dessas células na circulação; 4) sua retenção nos leitos capilares de órgãos distantes; 5) seu extravasamento dos vasos linfáticos ou sanguíneos, seguido do crescimento das células tumorais disseminadas<sup>2</sup>.

O câncer colorretal (CCR) é uma neoplasia que acomete os segmentos do intestino grosso (cólon, reto e ânus). Segundo a classificação Internacional de doença-CID10, é subdividido em neoplasia maligna do cólon - C18, da junção retossigmóide - C19, do reto - C20 e do ânus - C21<sup>3</sup>. Acredita-se que a maioria dos tumores colorretais origine-se de pólipos adenomatosos (neoplasias benignas que podem sofrer

malignização com o tempo), sendo o tipo histopatológico mais comum o adenocarcinoma, sendo que este pode ser caracterizado em três graus de diferenciação: bem diferenciado - grau I, moderadamente diferenciado - grau II e mal diferenciado - grau III<sup>4</sup>.

O CCR é considerado a neoplasia maligna mais comum do tubo digestivo, e de acordo com a Organização Mundial de Saúde<sup>5</sup>, como o terceiro tipo de câncer mais frequente entre os homens e o segundo nas mulheres. No Brasil, no ano de 2012, estimou-se um número de 14.180 casos novos de CCR em homens e 15.960 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 15 casos novos a cada 100.000 homens e 16 a cada 100.000 mulheres<sup>6</sup>. De acordo com as últimas estimativas do INCA, para o ano de 2016 no Estado de Mato Grosso, a taxa de incidência bruta de câncer colorretal estimada é de 9,43 novos casos para cada 100.000 homens (160 novos casos), e de 11 casos para cada 100.000 mulheres (170 novos casos)<sup>7</sup>. Estima-se que 20-25% dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal já apresentam metástases no diagnóstico<sup>8</sup>. As taxas de mortalidade por CCR no Brasil no ano de 2014 variaram de acordo com a região. As taxas foram maiores na região sul (11,07), sudeste (10,76) e centro-oeste (6,58) seguidas pela região nordeste (4,12) e norte (2,87), tendo alcançado a média nacional de 7,98 óbitos por 100.000 habitantes<sup>3</sup>.

Os sinais e sintomas do CCR são variados e pouco específicos, dentre os quais destacam-se sangue ou muco nas fezes, sangramento anal, anemia, alterações do hábito intestinal seja diarréia, obstipação ou ambos, dor ou desconforto abdominal ou anal, fraqueza, flatulência exacerbada ou distensão abdominal e perda de peso sem causa aparente<sup>9</sup>.

## Fatores de risco

Dentre os fatores considerados de risco para o desenvolvimento do CCR destacam-se o histórico familiar de CCR, idade, dieta baseada em gorduras animais, baixa ingestão de frutas, vegetais e cereais integrais, etilismo, tabagismo, obesidade e sedentarismo<sup>10</sup>. Outro fator de risco importante consiste nas infecções por patógenos ou vírus. Entre os vírus, o papiloma vírus humano (HPV) é o mais prevalente, tendo mais de 180 cepas, das quais 40 estão diretamente relacionadas com infecções genitais<sup>11</sup>.

O consumo de peixes, baixo consumo de carnes vermelhas e processadas e a prática de exercícios físicos são considerados fatores protetores<sup>10</sup>.

## Epidemiologia

O câncer colorretal pode ser classificado em esporádico e familiar (hereditário), sendo que 75% dos casos são de origem esporádica e 25% de origem familiar<sup>12</sup>. Indivíduos com história familiar, doença inflamatória intestinal e síndromes hereditárias, como a polipose

adenomatosa familiar (PAF) e a síndrome de Lynch (SL), tem maiores chances de desenvolver a doença. No entanto, a maior parte dos casos, a idade acima de 50 anos é o fator de risco mais importante para a doença<sup>13</sup>.

## **Diagnóstico**

É realizado por meio de biópsia (exame do fragmento da lesão suspeita) retirado durante a colonoscopia e/ou retossigmoidoscopia. O estadiamento (sistema usado para classificar o câncer de acordo com regras estabelecidas e aceitas universalmente) é realizado através do exame físico, das tomografias de tórax, abdome e pelve e dosagem ou níveis séricos do antígeno carcinoembrionário. Para o CCR, o estadiamento é determinado pela avaliação do grau de penetração e extensão das células cancerígenas na espessura da parede do trato intestinal, pela presença ou ausência de tumor nos linfonodos (metástases linfáticas) que habitualmente fazem parte da estrutura anatômica do órgão, ou pela propagação do tumor para outros órgãos (metástases), das quais os mais frequentes são fígado, pulmão e ossos<sup>3, 14</sup>.

## **Tratamento**

Dependerá do estágio do tumor, podendo ser cirúrgico, quimioterápico ou radiológico, ou até mesmo a associação de tratamentos<sup>3</sup>.

## **4-Da tecnologia**

O bevacizumab é considerado um dos novos agentes antineoplásicos que foram planejados para bloquear alvos específicos da fisiopatologia tumoral, sendo pertencente à classe dos inibidores da angiogênese<sup>15</sup>. É um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, dirigido contra o VEGF-A - Fator de Crescimento Vascular Endotelial A<sup>15,16</sup>. A ligação do bevacizumab ao VEGF-A exibe alta especificidade e afinidade, impedindo a ligação do VEGF-A aos seus respectivos receptores. Esses receptores pertencem à classe dos receptores acoplados a quinases iniciando o ciclo celular<sup>17</sup>. Ao inativar a ação desse fator de crescimento, o bevacizumab atenua a cascata de sinalização celular mediada pelo VEGF-A<sup>18</sup>. Dessa forma, impede a angiogênese, ou seja, a formação de novos vasos sanguíneos. O crescimento tumoral é diminuído em razão do menor aporte sanguíneo, que resulta na diminuição da oxigenação e do suprimento de outros nutrientes necessários ao seu crescimento<sup>16</sup>. Um mecanismo adicional dessa classe de medicamentos, de acordo com Jain 2009<sup>19</sup>, consiste na diminuição da pressão

intersticial dentro dos tumores, fato que favorece o fluxo sanguíneo na massa tumoral e aumenta a capacidade de agentes quimioterápicos em alcançar o tumor.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), existe somente um fabricante de Bevacizumab registrado e aprovado no Brasil, tendo o seguinte nome comercial: Avastin®<sup>20</sup>.

Deste modo, as indicações aprovadas do Bevacizumab no Brasil são<sup>21</sup>:

- Câncer colorretal metastático (CCRm).
- Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente.
- Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM).
- Câncer de células renais metastático e/ ou avançado (mRCC).
- Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário.
- Câncer de colo do útero.

Lembrando que conforme consta em bula, o Bevacizumab é usado em combinação com outras terapias, sendo que para o câncer colorretal metastático (CCRm) é administrado em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina.

#### **Contraindicações<sup>21</sup>:**

Conforme relatado na bula do fabricante, o Bevacizumab não deve ser utilizado em mulheres grávidas e naquelas em idade fértil, seguindo rigorosamente as orientações do médico para evitar a gravidez durante o tratamento e durante pelo menos seis meses após a última dose do medicamento. É contraindicado também seu uso para mulheres em fase de amamentação.

As reações adversas mais frequentes relacionadas ao uso do bevacizumab constam no quadro 1.

#### **Quadro 1-Reações adversas comuns e muito comuns segundo bula do fabricante<sup>21</sup>**

Classe de sistema orgânico	Reações adversas grau 3 – 5 NCI-CTC ( $\geq 2\%$ de diferença entre os braços do estudo em pelo menos um estudo clínico)		Todos os graus de reações ( $\geq 10\%$ de diferença entre os braços do estudo em pelo menos um estudo clínico)
	Muito comum ( $\geq 10\%$ )	Comum ( $\geq 1\% < 10\%$ )	Muito comum ( $\geq 10\%$ )
Infecções e infestações		Sepse Abscesso Celulite	Paroníquia

		Infecção	
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Distúrbios no metabolismo e na nutrição		Desidratação Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica	Acidente cerebrovascular Síncope Sonolência Cefaleia	Disgeusia Cefaleia Disartria
Distúrbios oculares			Distúrbios oculares Lacrimejamento aumentado
Distúrbios cardíacos		Insuficiência cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Tromboembolismo (arterial) Trombose venosa profunda Hemorragia	Hipertensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Embolia pulmonar Dispneia Hipóxia Epistaxe	Dispneia Epistaxe Rinite Tosse
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia Náusea Vômito Dor abdominal	PerfurAÇÃO intestinal Obstrução íleo intestinal Fístula reto-vaginal** Distúrbios gastrintestinais Estomatite Proctalgia	Obstipação Estomatite Hemorragia retal Diarreia
Distúrbios endócrinos			Insuficiência ovariana*
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Dermatite esfoliativa Pele seca Manchas da pele
Distúrbios do osso, do tecido conectivo e musculoesquelético.		Fraqueza muscular Mialgia Artralgia Lombalgia	Artralgia
Distúrbios urinários e renais		Proteinúria Infecção do trato urinário	Proteinúria
Distúrbios gerais e condições do local de	Astenia Fadiga	Dor Letargia	Febre Astenia

administração		Inflamação mucosa	Dor Inflamação mucosa
Sistema reprodutivo e mama		Dor pélvica	
Exames complementares de diagnóstico			Perda de peso

\* Baseado no subestudo AVF3077s (NSABP C-08) com 295 pacientes.

\*\* Fístula reto-vaginal é a forma mais comum de fístula na categoria fístula gastrintestinal-vaginal.

As seguintes reações adversas, relatadas usando NCI-CTC (critério comum de toxicidade) para avaliação.

No Drugdex<sup>22</sup>, além das reações adversas citadas acima, conforme consta na bula do fabricante, também foi descrito efeitos sobre o sistema hepático, imunológico e psíquico.

### **Precauções<sup>22</sup>**

- a) Interromper o uso do Bevacizumab 28 dias antes da cirurgia eletiva e não reiniciar durante pelo menos 28 dias após a cirurgia e/ou até que a ferida cirúrgica esteja totalmente cicatrizada.
- b) Evitar o uso em pacientes com hemorragia grave ou hemoptise recente (0,5 colher de chá ou mais de sangue vermelho).
- c) A Fertilidade pode ser prejudicada, devido o aumento do risco de insuficiência ovariana.

Vale lembrar que conforme bula do fabricante não é recomendado o uso concomitante com o sunitinibe.

### **5-Evidências**

#### **E. Galfrascoli et al (2010)<sup>8</sup>**

Os autores do artigo “**Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis**” conduziram uma revisão sistemática com uma metanálise com o objetivo de quantificar o risco geral de efeitos colaterais relacionados ao bevacizumab em pacientes com câncer colorretal avançado e compará-los com seu benefício global.

O comparador utilizado no artigo foi:

- ✓ Quimioterapia mais Bevacizumab vs quimioterapia isolada, sendo utilizada a terapia combinada com bevacizumab como braço experimental e quimioterapia isoladamente como braço de controle.

Os desfechos assumidos foram:

**Desfecho primário:** perfil se segurança, sendo utilizado a combinação bevacizumab versus quimioterapia isolada.

**Desfecho secundário:** taxa de resposta objetiva (ORR), sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão.

Para análise de segurança foram consideradas as seguintes toxicidades: hipertensão arterial, proteinúria, hemorragia, eventos trombóticos arteriais, doença pulmonar, diarréia, perfurações/fístulas, leucopenia, levando-se até a descontinuação do tratamento.

Para Sobrevida Global (OS) foi definido como tempo de randomização para morte por qualquer causa.

Para Sobrevida Livre de Progressão (PSF) foi definido como tempo de randomização da progressão da doença ou morte por qualquer causa. Foi utilizado o número necessário para prejudicar (NNH) e o número necessário para tratar (NNT) para descrever o perfil risco/benefício final; para isso foram incluídos 6 ECRs correspondentes a 3385 pacientes.

Os resultados encontrados no estudo para a segurança foram:

- Hipertensão: para qualquer grau (RR 2,98, IC 95% 2,32-3,84, P <0,00001).
- Hipertensão grau 3 e 4 (RR 4,27, IC 95% 2,80-6,51, P < 0,00001).
- Proteinúria: o RR é ligeiramente aumentado para qualquer grau (RR 1,88, IC 95% 1,19-2,97, p = 0,007) e moderadamente aumentado para proteinúria grau 3 e 4, embora não significativa (RR 2,14, IC 95% 0,66-6,95, p = 0,21).
- Embolia Pulmonar: não foi encontrado nenhum risco aumentado (RR 0,86, IC 95% 0,47-1,58, p = 0,63).
- Eventos trombóticos venosos: não foi encontrado diferença entre os grupos (RR 1,23 IC 95% 0,93-1,62, p = 0,15).
- Também foi avaliado o risco de eventos trombóticos arteriais como a isquemia/acidente vascular cerebral e não houve diferença entre os grupos (RR 1,57 IC 95% 1,07-2,32, p = 0,02).
- Quanto ao risco de perfurações gastrointestinais e fístulas de qualquer grau, o mesmo foi estatisticamente elevado no grupo que faz uso do bevacizumab (RR 5,04, IC 95% 1,72-14,79, p = 0,003).

- Para o sangramento em qualquer região foi encontrado um risco relativo maior (RR 2,07, 95% CI 1,19-3,62, p = 0,01), no entanto a hemorragia G3-G4 não parece tão relevante (RR 1,69, IC 95% 0,91-3,12, p = 0,09). Entre estes, o sangramento gastrointestinal tem um risco relativo aumentado (RR 7,92, IC 95% 1,00-62,66, p = 0,05).
- Leucopenia de qualquer grau: encontrou-se o RR de 1,19 (IC 95% 0,98-1,44, P = 0,08) e de leucopenia G3-G4 foi de 1,18 (IC 95% 0,97-1,43, P = 0,09).
- Foram calculados RR para ambos os tipos de diarreia (RR 1,07, IC95% 0,96-1,20, p = 0,22) e G3-G4 (RR 1,07, IC 95% 0,83-1,36, p = 0,60).

Foram avaliados os principais efeitos colaterais (ambos os graus 3 e 4), levando à interrupção do tratamento.

Quanto aos resultados da eficácia encontrados nesse estudo registramos:

Para a sobrevida global, os dados da análise dos seis estudos mostraram um resultado estatístico significativamente alto a favor da utilização de bevacizumab (HR 0,80, IC 95% 0,71-0,91, p=0,0004); já para a sobrevida sem progressão os regimes contendo bevacizumab melhoraram a PFS quando comparada a quimioterapia isolada (HR 0,62, IC 95% 0,52-0,74, p <0,00001). No entanto, foi encontrado entre os estudos, uma heterogeneidade estatisticamente significativa.

Já em relação à análise risco / benefício, identificou-se que o benefício final é explicado em termos de NNT e NNH. Sendo que o NNT para sobrevida global é de 2 anos e PFS é de 1 ano, tendo a Sobrevida global de 12 meses (IC 95% 8-29) e Sobrevida Livre de Progressão de 6 meses (IC 95% 4-9).

Para este estudo os autores concluíram que os benefícios do tratamento com bevacizumab superam a toxicidade e que, no futuro, será importante desenvolver modelos preditivos para selecionar pacientes para uso de bevacizumab, bem como excluir aqueles em risco de toxicidade, levando ao aumento do índice terapêutico e evitando gastos inúteis e graves toxicidades para pacientes.

### **Wagner ADADW, Arnold D, Grothey AAG, Haerting J, Unverzagt S., 2009<sup>23</sup>**

Os autores deste estudo, revisão sistemática com metanálise, tiveram como objetivo avaliar a eficácia e a toxicidade de terapêuticas anti-angiogênicas específicas para além da quimioterapia, em doentes com câncer de colorretal.

Foram encontrados os seguintes resultados de acordo considerados os seguintes desfechos:

**Desfechos primários:** sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

**Desfechos secundários:** taxas de resposta, toxicidade e ressecabilidade secundária.

Nesta pesquisa foram utilizados os seguintes comparadores:

- ✓ Quimioterapia de primeira linha em combinação com o inibidor da angiogênese vs quimioterapia de primeira linha sem combinação de inibidor de angiogênese;
- ✓ Quimioterapia de segunda linha em combinação com o inibidor da angiogênese vs quimioterapia de segunda linha sem combinação de inibidor de angiogênese

Os resultados encontrados foram:

**Sobrevida livre de progressão (PSF) e sobrevida global (OS):** A hazard ratio (HR) total para PFS (0,61, IC 95% 0,45 - 0,83) e OS (0,81, 95% 0,73-0,90) utilizando a quimioterapia de primeira linha com ou sem bevacizumab demonstrou benefícios estatisticamente significativos e clinicamente relevantes em favor dos pacientes tratados com bevacizumab. No entanto, o efeito sobre a PFS mostra heterogeneidade significativa, que é provavelmente atribuído a diferenças no efeito do tratamento do bevacizumab em combinação com diferentes "backbones de quimioterapia".

Somente em um único grande estudo de ensaio randomizado encontrou benefícios do bevacizumab tanto para o PSF (HR 0,61, IC 95% 0,51 - 0,73) quanto para o OS (HR 0,75, IC95% 0,63-0,89), quando comparado com a quimioterapia de segunda linha.

Contudo, diferenças estatisticamente significativas na toxicidade, com maior incidência nos pacientes tratados com bevacizumab, foram observados para hipertensão grau 3 e 4, eventos tromboembólicos arteriais e perfurações gastrintestinais.

A conclusão que os autores chegaram ao fim desse estudo foi que o bevacizumab em associação com a quimioterapia prolonga a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global de pacientes com câncer colorretal, em comparação com a quimioterapia isolada, porém o impacto da adição de bevacizumab à quimioterapia na PFS na primeira linha de quimioterapia apresenta heterogeneidade significativa:

- Efeito de bevacizumab em combinação com irinotecano e 5-FU.
- Na combinação IFL, ou 5-FU como agente único é clinicamente relevante e consistente; o efeito do bevacizumab em combinação com capecitabina / oxaliplatin é muito menor.

Dados importantes disponíveis não sugerem benefício de adicionar bevacizumab a FOLFOX-4 em terapia de primeira linha. O benefício de adicionar bevacizumab à primeira e segunda linhas de quimioterapia em pacientes com câncer colorretal tem que ser ponderada

contra a toxicidade relacionada com o tratamento, principalmente hipertensão arterial, perfurações gastrointestinais, proteinúria e eventos tromboembólicos, destacando-se o tromboembolismo arterial.

## 6- Condutas clínicas

### Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Carcinoma Colorretal – Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde (MS) com o intuito de atualizar parâmetros pertinentes ao câncer de cólon e reto no Brasil instituiu diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos acometidos por este agravio.

O MS reforça que embora as referidas diretrizes tenham sido aprovadas, hospitais credenciados ao serviço de oncologia do SUS devem dispor de protocolo institucional completo.

As diretrizes em grifo fazem as seguintes pontuações:

- O estadiamento clínico da doença; as condições clínicas e preferências do paciente; a capacidade funcional que, pode ser medida pela escala ECOG/Zubrod, deve figurar entre os critérios de seleção do tratamento.
- Se o câncer de cólon é localizado, o tratamento convencional inclui a ressecção cirúrgica por via aberta do tumor primário e linfonodos regionais. No entanto, em casos selecionados, a cirurgia laparoscópica pode ser utilizada com taxa de sucesso terapêutico semelhante à cirurgia por via convencional.
- Para casos selecionados de doentes com metástase hepática ou pulmonar ressecável o tratamento cirúrgico pode ser indicado com fins curativos e paliativos. Entretanto sempre considerar as condições clínicas do paciente e da reserva funcional do órgão acometido.
- Quimioterapia adjuvante está indicada para câncer colorretal no estágio III e estágio II a critério médico.

O tratamento de câncer de cólon segundo a diretriz do MS está resumido no quadro 2 abaixo:

Quadro 2-Conduta terapêutica para os estágios do câncer de colorretal segundo o Ministério da Saúde

Estágio	Conduta recomendada	Observações
0	-Excisão local ou polipectomia, com margens livres. -Ressecção segmentar do cólon, quando a excisão local não é possível.	
1	-Ressecção segmentar do cólon (via aberta ou laparoscopia)	
2	-Ressecção segmentar do cólon (via aberta ou	Quimioterapia adjuvante

	laparoscopia). -Quimioterapia adjuvante apenas para casos selecionados	(apenas fluoropirimidina) fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina.
3	-Ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica. -Quimioterapia adjuvante com esquema terapêutico baseado em fluoropirimidina e oxaliplatina.	Quimioterapia: fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina – para casos em estágio II), associada ou não a oxaliplatina. Não são recomendados irinotecano, mitomicina C, bevacizumab ou cetuximabe.
IV ou doença recidivada	-Ressecção cirúrgica (lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática) como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica. -Radioterapia paliativa. -Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.	Esquema terapêutico pra quimioterapia paliativa: fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumab, cetuximabe ou panitumumabe.
Observações gerais:		<ul style="list-style-type: none"> <li>No tratamento pós-operatório de doentes com câncer de cólon não é recomendada a radioterapia.</li> <li>O papel da quimioterapia contendo bevacizumab ou cetuximabe no tratamento adjuvante do câncer de cólon não está definido.</li> <li>Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja realizada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Já a quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod.</li> </ul>

## 7- Posicionamentos de outras agências de incorporação

➤ NICE (National Institute for Health and Care Excellence)<sup>25</sup>

Conforme relatório TA 118 atualizado em janeiro de 2012 intitulado “Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer” o NICE emitiu seu parecer frente ao pedido de incorporação no Sistema Nacional de Saúde (NHS) de bevacizumab para câncer colorretal metastático. Neste parecer o Comitê analisou os dados disponíveis sobre a eficácia de bevacizumab e cetuximabe para câncer colorretal metastático, considerando os benefícios do bevacizumab para pessoas com câncer colorretal, bem como o uso eficiente do recurso do Sistema Nacional de Saúde.

Nesse relatório, o NICE considera os seguintes pontos:

- O tratamento do câncer colorretal metastático normalmente tem um caráter paliativo e pode requerer uma associação de tratamentos especializados como cirurgia, quimioterapia e radioterapia com o intuito de favorecer tanto a sobrevida quanto a qualidade de vida paciente.

- Quimioterapia ativa pode ser recomendada para indivíduos com doença metastática e considerados aptos ao tratamento (classificação 2 ou melhor segundo a Organização Mundial da Saúde) nos seguintes esquemas: quimioterapia de primeira linha incluindo infusão de 5-fluorouracil plus ácido folínico ou Leucovorina (folinato de cálcio) (5-FU / FA, 5-FU / LV), oxaliplatina mais infusão 5-FU / FA (FOLFOX), e irinotecano mais infusão 5-FU / FA (FOLFIRI). Quimioterapia oral também pode ser considerada como análogos de 5-FU (capecitabina e tegafur com uracilo). Já para pacientes que receberam FOLFOX na primeira linha ao invés de 5-FU infusional, o irinotecano pode ser uma opção de tratamento de segunda linha, enquanto que para FOLFIRI, o FOLFOX pode ser uma opção de tratamento de segunda linha. Os doentes que receberam 5-FU / FA ou terapia oral como primeira linha, tratamento com FOLFOX e irinotecano como tratamento de segunda linha.

No que tange ao bevacizumab o NICE faz as seguintes pontuações:

- Perfuração gastrointestinal, problemas de cicatrização de feridas, hipertensão, proteinúria, tromboembolismo arterial, hemorragia e cardiomiopatia são complicações que podem estar associadas ao tratamento com bevacizumab.
- O tratamento com bevacizumab quando recomendado na progressão da doença subjacente deve obedecer a uma dose de 5mg/Kg de peso corporal por perfusão intravenosa a cada 14 dias.
- A adição de bevacizumab ao irinotecano, em bolus, 5-FU e leucovorina (folinato de cálcio) (IFL) levou a uma diferença estatisticamente significativa na média de sobrevida global em comparação com IFL sozinho (20,3 meses vs 15,6 meses, respectivamente; Hazard ratio [HR] 0,66, intervalo de confiança 95% [IC] 0,54 a 0,81) ou seja uma sobrevida global de 4 meses. Já nos estudos que utilizaram 5-FU / LV como comparador não houve diferenças significativas na média de sobrevida global.
- Estudo comparando bevacizumab e IFL com IFL sozinho, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 10,6 meses no braço bevacizumab e 6,2 meses no braço de controlo (HR 0,54, IC 95% 0,45 a 0,66) uma diferença de 4,4 meses.

A conclusão do NICE é que Bevacizumab em combinação com 5-fluorouracilo mais ácido folínico, com ou sem irinotecano, não é recomendado para o tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático.

- Ministério da Saúde<sup>26</sup>

O Ministério da Saúde emitiu Parecer Técnico Científico (PTC) 13/2012 intitulado “Eficácia e segurança do bevacizumab no tratamento do câncer colorretal metastático” com objetivo de analisar as evidências científicas disponíveis sobre o uso do bevacizumab no

tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático. O parecer foi elaborado estabelecendo a seguinte pergunta:

O bevacizumab, adicionado a esquema convencional de quimioterapia, é seguro e eficaz no tratamento do câncer colorretal metastático, em pacientes em 1<sup>a</sup> ou 2<sup>a</sup> linha de tratamento?

O Ministério de Saúde considerou os seguintes pontos:

- Quando comparado com terapia usual como primeira linha o Bevacizumab associado com 5-FU/FA ou IFL é efetivo em aumentar a sobrevida em pacientes com câncer colorretal metastático.
- Os estudos apresentaram aumento significativo de eventos adversos graves e fatais.
- O uso isolado do bevacizumab foi muito inferior à combinação de outros esquemas com oxaliplatina e 5-FU.

As conclusões e recomendações do Ministério da Saúde foram:

A associação de bevacizumab com quimioterapia convencional apresentou aumento significativo da sobrevida livre de progressão e sobrevida global na utilização de 1<sup>a</sup>. linha de câncer colorretal.

Os dados são menos consistentes sobre o uso do bevacizumab para pacientes que falharam o esquema de tratamento de primeira linha.

Os ganhos absolutos em sobrevida livre de recorrência e sobrevida global são pequenos, em média 3-5 meses, com uso de bevacizumab, comparados com a quimioterapia padrão.

Os benefícios parecem serem melhores com combinações de esquemas quimioterápicos baseados em irinotecano.

O Bevacizumab adicionado ao esquema convencional pode ter um aumento na sobrevida global de 0,2 a 0,3 anos de vida.

#### **Recomendações de Outras Agências Internacionais de ATS:**

Na Argentina, O Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), em 2008 avaliou o uso do bevacizumab para o tratamento de pacientes com câncer colorretal avançado e concluiu que:

Apesar da adição de bevacizumab à quimioterapia baseada em irinotecano ou oxaliplatina resultar em ganho de sobrevida seja primeira ou segunda linha de tratamento, o seu elevado custo em relação ao benefício obtido levou a agência a não recomendar o seu uso.

No Reino Unido, o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), avaliou em 2007 e 2010 o uso do bevacizumab em primeira linha e, em 2012, o seu uso em

segunda linha de tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático com as seguintes conclusões e recomendações:

A adição de bevacizumab aos esquemas tradicionais baseados em irinotecano ou oxaliplatina aumenta a sobrevida de pacientes com câncer colorretal metastático, em primeira ou segunda linha, porém, o seu alto custo em relação aos seus benefícios não favorece a sua cobertura de uso.

Não recomenda o uso do bevacizumab combinado a esquema baseado em irinotecano ou em 5-FU/leucovorin, como tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal avançado.

Não é recomendado o uso de bevacizumab combinado a FOLFOX ou XELOX no tratamento de pacientes com câncer colorretal avançado e também não recomendam o uso do bevacizumab no tratamento de pacientes com câncer colorretal que falharam a uma linha de tratamento.

## **8-Conclusões**

Considerando que o bevacizumab é uma terapia adjuvante que não exclui as terapias convencionais e seu efeito pode diferir de acordo com a quimioterapia padrão utilizada;

Considerando ainda que possui uso restrito, uma vez que a seleção dos pacientes é dependente da capacidade funcional apresentada;

Considerando um ganho de sobrevida global em torno de 2 a 3 meses, dependente de vários fatores, dentre os quais: terapia padrão utilizada, idade e capacidade funcional. Além disso, não foram encontrados estudos que avaliassem a qualidade de vida desses pacientes durante esse período adicional de sobrevida;

Considerando que o câncer colorretal tem como importante fator de risco a idade avançada e que o bevacizumab quando utilizado em pacientes mais idosos apresenta um risco maior de complicações dentre as quais destacamos: trombofilia, perfuração intestinal, proteínúria, problemas em cicatrização de feridas, hemorragia e cardiomiopatia;

Considerando que o estudo de impacto orçamentário (anexo) apresenta um custo anual adicional estimado de 60.156,12 por paciente/ano.

Baseado no exposto, a equipe técnica NÃO recomenda a incorporação de bevacizumab para o tratamento de câncer colorretal no sistema de saúde no âmbito estadual.

**Declaração de conflito de interesse:** a equipe de elaboração, redação e revisão declara não haver qualquer conflito de interesse em relação às tecnologias aqui envolvidas.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

**Grupo de Trabalho:** Elisângela Saturnino de Souza Almeida; Elton Hugo Maia Teixeira; Helder Cássio de Oliveira; Ivana Cristina Alcântara; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Luci Emilia G. de Oliveira; Maria do Carmo Souza; Neyres Zínia de Jesus Tavares.

**Revisão Técnica:** Elton Hugo Maia Teixeira; Helder Cássio de Oliveira.

**Consultor Técnico:** Elton Hugo Maia Teixeira.

## **Referências**

- 1-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos– 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 2-Instituto Nacional do Câncer (INCA). Intervenções de enfermagem no controle do câncer. Uma proposta de integração ensino-serviço. INCA 3 ed. rev.atual.ampl. Rio de Janeiro. 2008. 628p.
- 3-Menezes, C.C.S.; Ferreira, D.B.B.; Faro, F.B.A.; Bomfim, M.S.; Trindade, L.M.D.F. Câncer colorretal na população brasileira: taxa de mortalidade no período de 2005-2015. Revista Brasileira em promoção da saúde, 29(2): 172-179. 2016.
- 4-Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia/Ministério da saúde, secretaria de atenção à saúde-Brasília: Ministério da saúde, 2014.
- 5-Organização Mundial de Saúde. Relatório Mundial do Câncer. Lyon: Agência Internacional de Pesquisa sobre o câncer, de 2014. Disponível em: [http://globocan.iarc.fr/pages/fact\\_sheets\\_population.asp](http://globocan.iarc.fr/pages/fact_sheets_population.asp) acesso em: 19/05/2017.
- 6-Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: INCA; 2012.

**7**-Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

**8**-Galfrascoli, E.; Piva, S.; Cinquini, M.; Rossi, A.; La Verde, N.; Bramati, A.; Moretti, A.; Manazza, A.; Damia, G.; Torri, V.; Muserra, G.; Farina, G.; Garassino, M.C. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease* 43: 286-294. 2011.

**9**-Averbach, M.; Borges, J. L. A. Diagnóstico de câncer colorretal. In: ROSSI, B. M. et al. Câncer de cólon, reto e ânus. 1.ed. São Paulo: Lemar e Tecmed Editora, p.63-75. 2004.

**10**-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

**11**-Pelizzetti, T.; Dias, C.P.; Poeta, J.; Torriani, T.; Roncada, C. Prevalência de câncer colorretal associado ao papilomavírus humano: Uma revisão sistemática com metanálise. *Tevista Brasileira de Epidemiologia*, 19(4): 781-802.2016.

**12**-Migliore, L. et al. Genetics, Cytogenetics, and Epigenetics of Colorectal Cancer. *J Biomed Biotechnol*, v. 2011, 2011. ISSN 1110-7243 (Print)1110-7251 (Electronic). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2011/792362>>.

**13**-Garborg, K. Colorectal Cancer Screening. *Surg Clin North Am*, v. 95 (5): 979-89. 2015.

**14**-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer do intestino / Instituto Nacional de Câncer, Sociedade Brasileira de Coloproctologia, Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro: INCA, 2003.

**15**-Brunton, L.L.; Chabner, B.B.A.; Knollmann, B.C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

**16**-Minneman, K.P.; Wecker, L. Brody- Farmacologia Humana. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

**17**-Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Flower, R.J.; Henderson, G. Rang e Dale: Farmacologia. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

**18**-Saif, M.W.; Elfiky, A.; Salem, R.R. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Annals of surgical oncology* 14(6): 18860-1869. 2007.

**19**-Jain, R.K. A new target for tumor therapy. *New England J. Med* 360:2669-2671. 2009.

**20**-ANVISA. Registro de produtos. Disponível em:  
<http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=23106>. Acesso em 17/05/2017.

**21-ANVISA.** Bulário eletrônico. Avastin. PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.. Farm. Resp.: Dra. Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ nº 6942. Bula de remédio.

Disponível em:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5702132015&pIdAnexo=2709180](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5702132015&pIdAnexo=2709180). Acesso em 17/05/2017.

**22-Micromedex Healthcare Series [internet].** Class, Contraindications, Serious Adverse Effects, Mecanismo de ação. Disponível em:  
<https://mail.google.com/mail/u/0/#search/drogdex/15bea3e1343caeb0?projector=1>. Acesso em 17/05/2017

**23-Wagner Adadw, Arnold D, Grothey AAG, Haerting J, Unverzagt S.** Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.

**24-Brasil.** PORTARIA Nº 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. Aprova, na forma do Anexo desta Portaria, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Carcinoma Colorretal.

**25-** National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Reino Unido: NIC; 2012. Disponível em <https://www.nice.org.uk/search?q=ta+118>.

**26-Brasil.** Ministério da Saúde. Parecer Técnico Científico 13/2012: Eficácia e segurança do bevacizumab no tratamento do câncer colorretal metastático. Brasília: Ministério da saúde, 2012.

**Apêndice 1**

<b>Base</b>	<b>Descritores</b>	<b>Observações</b>
Pubmed Data: 03/05/2017	(("Bevacizumab"[Mesh] AND ("bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[All Fields] OR "avastin"[All Fields])) AND ("Colonic Neoplasms"[Mesh] AND ("colon"[MeSH Terms] OR "colon"[All Fields] OR "colonic"[All Fields]) OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "colonic"[All Fields])) OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "colonic"[All Fields]) OR "neoplasms, colonic"[All Fields]) OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("colon"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colon neoplasms"[All Fields] OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "colon"[All Fields])) OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "colon"[All Fields])) OR ("colonic neoplasms"[All Fields] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "colon"[All Fields])) OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "colon"[All Fields]) OR "cancer of colon"[All Fields] OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("cancers"[All Fields] OR "colon cancers"[All Fields]) OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "colon"[All Fields]) OR "cancer of the colon"[All Fields]) OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("colonic cancer"[All Fields] OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "colonic"[All Fields]) OR "cancer, colonic"[All Fields]) OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("colonic cancer"[All Fields] OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("cancers, colon"[All Fields]))) NOT ("macular degeneration"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "degeneration"[All Fields]) OR "macular degeneration"[All Fields]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]))	424 estudos encontrados: -3 Metanálise. -10 Revisões Sistemáticas.
Cochrane Library Data: 03/05/2017	Bevacizumab and colon cancer	Encontrados 43 artigos 03 RS

**Apêndice II – Lista de estudos excluídos**

<b>Estudo</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2007 Jun;14(6):1860-9. Epub 2007 Mar 14. Review. PubMed PMID: 17356952.	Trata-se de revisão de literatura

**Apêndice III – Avaliação Crítica da Evidência**

<b>Estudo</b>	<b>Análise crítica da evidência</b>
Galfrascoli, E.; Piva, S.; Cinquini, M.; Rossi, A.; La Verde, N.; Bramati, A.; Moretti, A.; Manazza, A.; Damia, G.; Torri, V.; Muserra, G.; Farina, G.; Garassino, M.C. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Digestive and Liver Disease</i> 43: 286-294. 2011.	Ferramenta: AMSTAR Pontuação: 7/11
<b>Tipo do estudo:</b> Metanálise.  Wagner ADADW, Arnold D, Grothey AAG, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2009, Issue 3.	Ferramenta: AMSTAR Pontuação: 11/11

## **Análise de impacto orçamentário da provável incorporação de bevacizumab para câncer de cólon metastático no SUS no âmbito de Mato Grosso.**

### **Contextualização**

A Procuradoria da República no Município de Rondonópolis solicitou que o estado de Mato Grosso, através da Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica (CPFT), avaliasse alguns medicamentos no sentido de submeter à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) para uma possível incorporação no rol de medicamentos do Sistema Único de Saúde.

Tal pedido foi fundamentado no fato do estado de Mato Grosso possuir pacientes em condições clínicas que pudessem se beneficiar com o uso desses medicamentos. Um desses pedidos refere-se a incorporação de bevacizumab para câncer de cólon metastático.

As evidências científicas atualmente disponíveis apontam para um pequeno efeito na sobrevida global de pacientes com câncer de colorretal metastático que receberam, além da quimioterapia padrão, o bevacizumab. Efeito esse que corresponde a um ganho aproximado de 2,4 a 3,6 meses na sobrevida global<sup>1</sup>. Entretanto, complicações como perfuração gastrointestinal, problemas de cicatrização de feridas, hipertensão, proteinúria, tromboembolismo arterial, hemorragia e cardiomiopatia estão associadas ao tratamento com bevacizumab<sup>2</sup>.

No Brasil não foram encontrados estudos de custo efetividade para bevacizumab no câncer de cólon metastático. Esse tipo de estudo compara duas ou mais alternativas terapêuticas através da diferença entre seus custos divididos pela diferença de efetividade (expressos em anos de vidas ganhos, números de vidas salvas, eventos clínicos evitados).

Assim, o objetivo desta análise foi o de avaliar as consequências financeiras para o estado de Mato Grosso de uma possível incorporação de bevacizumab para câncer de cólon metastático no SUS no âmbito de Mato Grosso.

## 1. Metodologia

### 1.1-O modelo utilizado no impacto orçamentário (IO)

A análise de impacto orçamentário para o estado de Mato Grosso de uma possível incorporação de bevacizumab para câncer de cólon metastático foi gerada por intermédio de modelagem estática no programa *Microsoft Excel* para um horizonte temporal de 5 anos.

A análise seguiu as diretrizes para impacto orçamentário do Ministério da Saúde<sup>3</sup>.

### 1.2-Delimitação da população de interesse

Com o objetivo de povoar o modelo com o cálculo aproximado da população elegível para uso de bevacizumab no tratamento de câncer de cólon metastático foi considerado a população residente em Mato Grosso segundo IBGE; a taxa bruta de incidência deste tipo de câncer por 100.000 habitantes, bem como a proporção de casos de câncer de cólon que evoluem para metástase conforme detalhado na tabela 1.

Tabela 1- Dados utilizados para povoar o modelo de impacto orçamentário.

Descrição	Dado	Fonte
Proporção de pacientes com câncer de cólon que evoluem para metástase.	20-25%	Hamilton JM, Grem JL. 1998 <sup>2</sup> .
Taxa de incidência anual de câncer de colorretal	<b>Mato Grosso:</b> Mulheres: 6,83/100.000 habitantes. Homens: 6,69/100.000 habitantes	DATASUS <sup>4</sup>

População residente	<b>Mato Grosso</b> Total: 3.035.122 Homens: 1.549.536 Mulheres: 1.485.586	IBGE <sup>5</sup> .
---------------------	--	---------------------

### 1.3. Custos

Considerando que as análises foram feitas sob a perspectiva do SUS foram utilizados preços praticados na administração pública disponíveis no banco de preço público. Para tanto foi considerada a média aritmética dos preços ali registrados<sup>6</sup>.

Foram incluídos apenas os custos diretos com a aquisição da tecnologia proposta, bevacizumab. Também não foram considerados os custos com a infusão uma vez que a tecnologia aqui proposta é utilizada em associação a terapia padrão.

Ponderou-se ainda que a dose de bevacizumab recomendada para pacientes é de 5 mg/Kg de peso a cada 14 dias como terapia adicional (*add on*) a quimioterapia padrão<sup>7</sup>.

Presumiu-se ainda um peso corpóreo de 80kg, o que perfaz uma dose de 400mg por infusão. Concentração esta correspondente a um frasco de 16ml.

Também foi considerado uma duração de tratamento de até 6 meses tendo em vista dados de sobrevida global de pacientes com câncer de colorretal, bem como a taxa de mortalidade elevada nas faixas etárias em que a doença é mais comum. Segundo o sistema de informação sobre mortalidade a taxa de mortalidade por este tipo de câncer nas faixas etárias de 60-69; 70-79 e 80 anos ou mais é de 13,9; 34,3 e 58,3/100.000 habitantes, respectivamente<sup>8</sup>.

### 1.4. Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade multivariada no programa *Microsoft Excel* variando simultaneamente a taxa de implantação em 20% para mais e para menos e o custo com bevacizumab em 10%(para mais e para menos).

## **1.5. Taxa de implantação da tecnologia**

Pressupomos uma taxa de implantação gradativa de 40% no primeiro ano e de 45, 50%, 60% e 70% nos anos subsequentes.

## **1.6. Impacto Orçamentário (IO)**

O impacto orçamentário será apresentado na forma de IO incremental uma vez que a tecnologia aqui proposta, bevacizumab, deve ser utilizada em conjunto com a terapia padrão, não havendo desta forma cenários com substituição de tecnologias.

Desta forma temos a seguinte fórmula para obtenção do IO:

$$\begin{aligned} \text{Impacto orçamentário incremental} &= \\ (\text{PNt} \times \text{CtNt}) \times \text{Txi} \end{aligned}$$

Sendo:

$\text{PNt}$  = População selecionada para o novo tratamento

$\text{CtNt}$  = Custo total do novo tratamento.

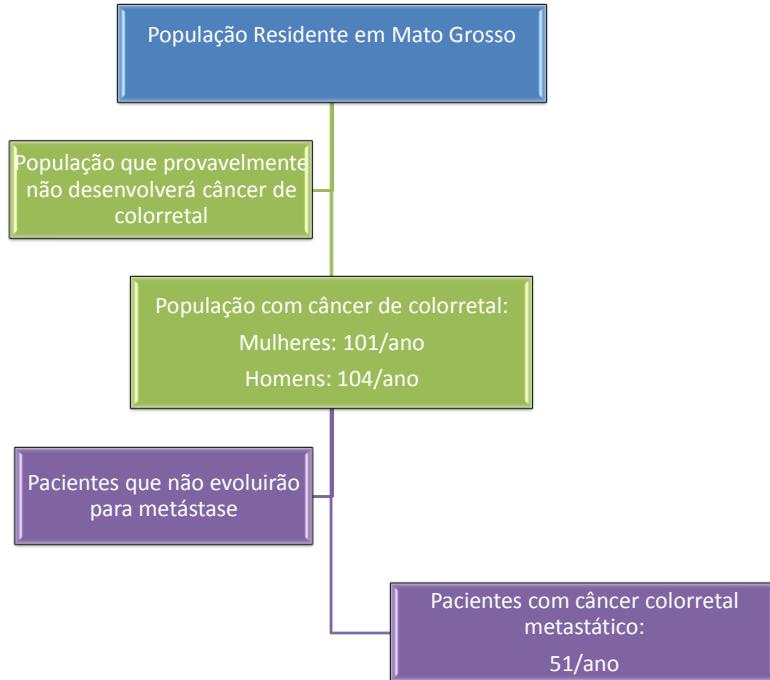
$\text{Txi}$ =Taxa de implantação da nova tecnologia

## **2. Resultados**

### **2.1. População**

A população elegível para uso de bevacizumab considerando a população residente, a incidência anual de câncer de colorretal e a proporção destes casos que evoluem para metástase encontra-se detalhada na figura 1.

Figura 1 – Delimitação da população elegível para bevacizumab.



## 2.2. Custos

Foram considerados apenas os custos diretos com a tecnologia proposta de acordo com a tabela 2.

Tabela 2- Custo direto com a tecnologia, segundo preços da administração pública.

Descrição dos custos diretos	Custos (R\$)
Preço unitário do medicamento	R\$ 5013,01
Custo mensal/paciente	R\$ 10.026,02
Custo com o medicamento (6 meses)	R\$ 60.156,12

## 2.3. Impacto orçamentário

O impacto orçamentário da adoção de bevacizumab com câncer metastático nos próximos cinco anos, sob a perspectiva do SUS em Mato Grosso encontra-se detalhado ano a ano nas tabelas 3.

Tabela 3-Impacto orçamentário segundo modelagem estática - Cenário 1: Impacto orçamentário incremental.

Impacto orçamentário incremental	
Ano 1	R\$ 1.227.185,00
Ano 2	R\$ 1380.583,00
Ano 3	R\$ 1.533.981,00
Ano 4	R\$ 1.840.777,00
Ano 5	R\$ 2.147.573,00

## 2.4. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade bivariada, tendo sido variada simultaneamente o custo para a nova tecnologia em 10% (para mais e para menos) e a taxa de implantação em 20% (para mais e para menos) podemos obter o menor e maior impacto orçamentário considerando o menor e maior preço e a menor e maior população para cada ano conforme a tabela 5.

Tabela 5- Impacto orçamentário conforme análise de sensibilidade bivariada. Cenário 1

Ano	Menor valor	Maior valor
Ano 1(R\$)	882.912,00	1.620.576,00
Ano 2(R\$)	993.276,00	1.823.148,00
Ano 3(R\$)	1.103.640,00	1.991.958,00
Ano 4(R\$)	1.324.368,00	2.430.864,00
Ano 5(R\$)	1.545.096,00	2.836.008,00

## 3. Conclusão

O impacto no orçamento para a Secretaria Estadual da Saúde de Mato Grosso em decorrência da adoção de um programa que garante acesso a bevacizumab para pacientes com câncer de cólon metastático no SUS é estimado em R\$ 1.227.185,00 no primeiro ano podendo chegar a R\$ 2.147.573,00 no quinto ano.

Este impacto atenderia aproximadamente 51 pacientes/ano com no máximo 6 meses de tratamento.

A análise de sensibilidade mostra que o impacto orçamentário poderá variar de R\$ 882.912,00 a R\$ 2.836.008,00 nos cinco primeiros anos a depender de variações, para mais e para menos, do preço do medicamento e taxa de implantação.

O impacto orçamentário médio da possível incorporação de bevacizumab em Mato Grosso, de acordo com o plano de trabalho anual 2017<sup>9</sup>, corresponde a 41% do orçamento reservado para execução do componente especializado da assistência farmacêutica com fonte de recurso próprio (natureza 3.3.90.32.001).

#### **4. Limitações**

O estudo aqui realizado tem o objetivo de auxiliar o gestor na tomada de decisão pela incorporação ou não da tecnologia (bevacizumab) informando qual seria o impacto no orçamento de tal conduta. Não contempla custos com a doença, sejam eles individuais ou para sociedade.

Por ter utilizado um modelo estático, a análise aqui apresentada não contempla movimentos complexos no mercado farmacêutico ao longo do tempo.

#### **Referências**

- 1-** Ministério da Saúde. Parecer Técnico Científico 13/2012: Eficácia e segurança do bevacizumab no tratamento do câncer colorretal metastático. Brasília - DF2012.
- 2-** Hamilton JM, Grem JL. Chapter 9: Lower gastrointestinal cancer. In: Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM editor(s). Current Cancer Therapeutics. Vol. 3, Churchill Livingstone, 1998.
- 3-** Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 76 p. : il.
- 4-** DATASUS. Indicadores de Morbidade. Taxa de incidência anual de câncer de colorretal.

- 5- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Estatística de gênero. [acesso em 18 maio 2017]. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/apps/snig/v1/?loc=0&cat=-1,1,2,-2,-3,128&ind=4707>.
- 6- Banco de Preços em Saúde. Relatório Público [Internet]. Disponível em: <https://www.bancodeprecos.com.br/PrecosPublicos/Pesquisa>. Acesso em: 17 maio 2017.
- 7- Avastin. [Bula]. Suiça/Alemanha: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A; 2015.
- 8- Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade-SIM. Taxa de mortalidade específica por neoplasias malignas.
- 9- Fiplan. Plano de Trabalho anual 2017.