

NAT JUS/CE

Solicitante:

Ana Paula Feitosa Oliveira

Juíza de Direito respondendo pela 15ª Vara da
Fazenda Pública

Comarca de Fortaleza

Número do processo: 0136758-48.2017

Data: 04/08/2017

NOTA TÉCNICA

1. Tema
2. Considerações Teóricas
3. Eficácia do Medicamento
4. Evidências Científicas
5. Tratamentos disponibilizados pelo SUS
6. Sobre a Liberação pela ANVISA
7. Sobre a Incorporação pela CONITEC
8. Fornecimento da Medicação pelo SUS
9. Sobre a Presença de Diretriz Clínica do Ministério da Saúde ou de Órgão Público
10. Custo do Medicamento
11. Conclusões
12. Referências

NOTA TÉCNICA

1. TEMA

Tratam os presentes autos (proc. 0136758-48.2017) de Ação proposta por [REDACTED], 74 anos, visando o fornecimento do medicamento AVASTIN® (Bevacizumabe) para tratamento de NEOPLASIA MALIGNA DE CÓLON (CID C 18).

Solicito esclarecimentos sobre o medicamento prescrito, benefícios e indicação para a doença que acomete a parte autora, evidência científica de sua eficácia, possibilidade de sua substituição por outro de mesmo efeito e outras informações que entender relevantes para o presente caso.

Atenciosamente,

ANA PAULA FEITOSA OLIVEIRA
JUÍZA DE DIREITO RESPONDENDO PELA 15ª VARA
DA FAZENDA PÚBLICA
COMARCA DE FORTALEZA

~~

2. CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS

3. EFICÁCIA DO MEDICAMENTO

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Esclarecimentos sobre o medicamento prescrito:

Avastin® é o nome comercial para bevacizumabe, um agente antineoplásico, um anticorpo monoclonal produzido por tecnologia de DNA recombinante, inibidor do fator de crescimento endotelial vascular, ou seja, se liga e neutraliza seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), reduzindo a vascularização de tumores, inibindo, assim, o crescimento tumoral.

Tem como indicações terapêuticas o tratamento de cânceres metastáticos colorretal, pulmonar, renal e de cérebro em combinação a outros medicamentos.

Avastin® (bevacizumabe) é indicado no tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou do reto (CCRm) em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina.

Segundo uma revisão da Cochrane dados de cinco estudos randomizados que incluíram um total de 3101 pacientes e avaliaram o efeito do

bevacizumabe na sobrevida sem progressão da doença e sobrevida global de pacientes com neoplasia de cólon:

A adição do bevacizumabe à quimioterapia prolonga ambos a sobrevida sem progressão da doença em cerca de 7,1 a 9,7 meses (quando usado como terapia primária) assim como a sobrevida total em 17,7 a 20,5 meses após o uso prévio de quimioterapia (terapia de “segunda linha”) para câncer coloretal metastático.

O medicamento Avastin® (bevacizumabe) é um antineoplásico injetável disponível no Brasil em solução para diluição para infusão através de caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).

O medicamento tem alerta em bula quanto ao risco de perfuração gastrointestinal, hemorragias e complicações em feridas operatórias; além dos efeitos adversos como epistaxe, cefaléia, hipertensão, rinite, proteinúria, alteração do sabor, pele seca, hemorragia retal, distúrbio lacrimal, dor lombar e dermatite exfoliativa.

O medicamento é registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109

Rio de Janeiro –RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

O Avastin® (bevacizumabe) foi registrado nos EUA e tem liberação pelo FDA (*Food and Drug Administration*), agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos desde 2004, inicialmente para o tratamento de primeira linha de pacientes com **câncer colorretal metastático**, para câncer do pulmão em 2006, rins e cérebro (glioblastoma) em 2009.

Em 2010 o FDA (*Food and Drug Administration*), agência reguladora americana de medicamentos e alimentos e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendaram a retirada da indicação do Avastin® (bevacizumabe) de tratamento de câncer de mama metastático por considerá-lo não seguro e efetivo para esta indicação (**câncer de mama metastático**).

5. TRATAMENTOS DISPONIBILIZADOS PELO SUS

O Sistema Único de Saúde disponibiliza o tratamento quimioterápico baseado em 5-fluorouracil e leucovorin além da ressecção cirúrgica.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do carcinoma de cólon ou do reto:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA - ADULTO

03.04.02.001-0 - Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado -1ª linha

03.04.02.002-8 - Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado - 2ª linha

03.04.02.009-5 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado - 1ª linha

03.04.02.010-9 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado - 2ª linha

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE) - ADULTO 03.04.04.001-0 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto (prévia)

03.04.04.005-3 - Quimioterapia do carcinoma epidermoide de reto/canal anal/margem anal

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) - ADULTO

03.04.05.002-4 - Quimioterapia de adenocarcinoma de cólon

03.04.05.003-2 - Quimioterapia do adenocarcinoma de reto (adjuvante)

QUIMIOTERAPIA - PROCEDIMENTOS ESPECIAIS

03.04.08.004-7 - Quimioterapia intra-arterial

03.04.08.006-3 - Quimioterapia intracavitária

Para fins de avaliação e controle, deve ser considerada quimioterapia de 2ª linha toda quimioterapia antineoplásica paliativa realizada após uma quimioterapia paliativa inicial (1ª linha) não

importa em que estabelecimento ou sistema de saúde tenha sido realizada.

6. SOBRE A LIBERAÇÃO PELA ANVISA

No Brasil, esse produto foi registrado em 2005 para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático.

Tem indicação aprovada na ANVISA para o tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático.

A ANVISA concedeu autorização ainda de uso excepcional do medicamento Avastin® (Bevacizumabe) na rede pública de saúde para tratamento de pessoas que desenvolveram Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI), condição que compromete a visão conforme publicação em Diário Oficial da União em 08 de setembro de 2016.

7. SOBRE A INCORPORAÇÃO PELA CONITEC

Não consta na RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS (RENAME).

8. DO FORNECIMENTO DA MEDICAÇÃO PELO SUS

O medicamento não é disponível pelo SUS.

9. SOBRE A PRESENÇA DE DIRETRIZ CLÍNICA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE OU DE ÓRGÃO PÚBLICO

Existe uma diretriz aprovada pelo Ministério da Saúde através da PORTARIA Nº 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014 que aprova as **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto**:

A quimioterapia adjuvante está indicada para doentes com câncer colorretal no estágio III e, excepcionalmente, no estágio II, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos, quimioterápicos, baseados em fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina – para casos em estágio II), associados ou não a oxaliplatina (para casosem estágio III). Não se encontra definido o papel da quimioterapia contendo **bevacizumabe** ou cetuximabe no tratamento adjuvante do câncer de cólon. O início do tratamento adjuvante deve ocorrer entre 4 e 6 semanas após à cirurgia, havendo evidência de que o ganho em termos de sobrevida reduz-se 14% a cada 4 semanas de atraso, havendo porém algum benefício para tratamentos iniciados até 12 semanas após o tratamento cirúrgico.

A quimioterapia prévia (pré-operatória) está indicada para doentes com câncer de reto no estágio II ou III,

associada à radioterapia. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina. Não se encontra definido o papel da quimioterapia contendo oxaliplatina, irinotecano, **bevacizumabe** ou cetuximabe na quimioterapia prévia do câncer de reto.

A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, **bevacizumabe**, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital.

Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como 5-fluorouracil, capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, raltitrexede, **bevacizumabe** e cetuximabe, em monoterapia ou em associação, por até três linhas de tratamento. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individual, perfil de toxicidade, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais.

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja realizada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando medicamente possível, o tratamento deve ser feito com esquema contendo

fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano. Doentes em tratamento com esquema baseado em oxaliplatina, com benefício antitumoral, mas que apresentem neuropatia periférica sintomática, podem receber tratamento com 5-FU e ácido folínico como terapia de manutenção.

A adição de **bevacizumabe** à quimioterapia de 1ª linha com fluoropirimidina e oxaliplatina não resultou em benefício em termos de ganho de sobrevida para os doentes tratados em um estudo primário, em que pese análise de subgrupo posterior (doentes maiores de 65 anos), não planejada antes do experimento, e meta-análise de estudos negativos sugerirem o contrário. Com esquemas contendo irinotecano, recomenda-se a associação com fluoropirimidina por infusão prolongada ou em formulação oral. Não há demonstração de vantagem em termos de ganho de sobrevida para a adição de **bevacizumabe** à quimioterapia de 1ª linha com fluoropirimidina infusional e irinotecano. O uso do **bevacizumabe** associa-se a um maior risco de perfuração intestinal, sangramento e isquemia cardíaca.

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha sejam realizadas apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod, pois não há evidência científica de que o tratamento antineoplásico paliativo seja seguro ou eficaz para doentes com capacidade funcional 2. O esquema quimioterápico deve ser selecionado segundo o esquema usado

anteriormente e o perfil de segurança e eficácia então observados.

10. CUSTO DO MEDICAMENTO

AVASTIN® (ROCHE)

| | ICMS 0%: |
|-------------------------------|----------------|
| Ampola 04 ml(25mg/ml) =100mg | = R\$ 1.312,33 |
| Ampola 16 ml(25mg/ml) = 400mg | = R\$ 5.081,00 |
| | ICMS18%: |
| Ampola 04 ml(25mg/ml) =100mg | = R\$ 1.600,40 |
| Ampola 16 ml(25mg/ml) = 400mg | = R\$ 6.159,01 |

A dose solicitada (700mg) corresponde a um valor entre R\$9.017,99 a R\$10.960,20 a cada 21 dias.

Fonte: CMED Atualizada em 21/07/2017

11. CONCLUSÕES

Avastin® (bevacizumabe) é um anticorpo IgG1 monoclonal recombinante humanizado que em combinação com outros quimioterápicos está indicado no tratamento de pacientes com carcinoma metastático de cólon e reto fazendo parte de diretriz clínica aprovada pelo Ministério da Saúde.É aprovado pela ANVISA embora não esteja disponível pelo SUS nem conste na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).O tratamento

proposto tem custo ao ano entre R\$108.215,88 – R\$131.522,40.

12. REFERÊNCIAS:

1. Avastin® (Bula FDA)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf
2. Avastin® (Bula Roche)
www.anvisa.gov.br
3. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde, 2014
<http://conitec.gov.br/index.php/diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia>
4. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED 2017
www.anvisa.gov.br
5. American Cancer Society <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/treating/targeted-therapy.html>
6. Cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas.

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS – CONITEC-79. Dezembro de 2013

7. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer
N Engl J Med 2014; 371:1609-18.

8. The addition of bevacizumab to chemotherapy of metastatic colorectal cancer prolongs both progression-free survival as well as overall survival in first- and second line therapy.

9. 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. Art. No.: CD005392. DOI: 10.1002/14651858.CD005392.pub3

10. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC N°111, DE 6 DE SETEMBRO DE 2016(Publicada em DOU n° 173, de 8 de setembro de 2016)