



NOTA TÉCNICA NÚMERO 172

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Francisco Eduardo Fontenele
Batista

Comarca de Fortaleza, 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0153725-71.2017.8.06.0001

Data: 04/11/18

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	4
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	4
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	5
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	5
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	5
9. Custo do tratamento -----	6
10. Sobre as perguntas formuladas -----	7
11. Referências -----	8

NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de ação judicial cuja parte interessada é representada por paciente do sexo feminino, 41 anos, portadora de um tumor cerebral do tipo glioma/glioblastoma (CID-10: 71) em grau avançado e refratário a tratamentos prévios. A paciente é acompanhada em serviço especializado de oncologia. Documentos médicos acostados aos autos atestam que a doença foi diagnosticada em junho de 2017, que a paciente foi tratada com neurocirurgia, radioterapia e tratamento medicamentoso com várias drogas, incluindo o medicamento Temozolamida (TEMODAL[®]), que em junho de 2018 a doença demonstrou progressão tendo evoluído para glioma de alto grau, que Temozolamida foi suspensa, que foi iniciado outro medicamento (Irinotecam) e que foi prescrito Bevacizumabe (AVASTIN[®]) em associação.

2) Tema

Tratamento de glioma de alto grau com a droga Bevacizumabe (AVASTIN[®]).

3) Considerações iniciais

Os tumores cerebrais primários são um conjunto de neoplasias malignas originárias de células de sustentação do tecido nervoso. São tumores raros, correspondendo a 2% dos todos os cânceres conhecidos, porém com elevada mortalidade em adultos – status pouco modificada pelo emprego das modalidades terapêuticas disponíveis. Os gliomas de alto grau representam 50-75% das neoplasias primárias intracranianas. As demais causas são meningiomas, adenomas de hipófise, neurofibromas, e outros. O glioblastoma é uma variante de glioma de alto grau e costuma evoluir rapidamente e tem mau prognóstico. A combinação de ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia é considerada a terapia padrão e pode prolongar a vida. A recidiva após este tratamento é a regra e a sobrevida em 5 anos de um paciente com glioblastoma é de apenas 10%.

A quimioterapia antineoplásica é pouco ativa para o câncer cerebral, produzindo benefício clínico temporário para alguns doentes. Esquemas terapêuticos, quimioterápicos, contendo nitrosureias (carmustina ou lomustina), alquilantes (procarbazina, dacarbazina ou temozolomida), derivados da platina (cisplatina ou carboplatina), vincristina, teniposídeo, hidroxiureia, cloroquina, bevacizumabe e irinotecano se mostraram úteis no tratamento paliativo de gliomas de alto grau, incluindo glioblastoma. Muitos destes quimioterápicos são administrados concomitantemente à radioterapia.

A temozolomida é um antineoplásico oral que, em associação à radioterapia para gliomas de alto grau, mostrou-se eficaz quando comparado com placebo. Outros estudos demonstraram eficácia comparável da temozolomida e do esquema PCV (procarbazina, lomustina e vincristina) para doentes com gliomas de alto grau. A Temozolomida é o principal quimioterápico utilizado para tratamento de gliomas de alto grau. Corticosteroides, manitol, anticonvulsivantes são medicamentos eventualmente utilizados como coadjuvantes no tratamento de complicações do glioma. Há diretrizes que recomendam que a quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, a qualquer tempo, na evidência clínico-neurológica de progressão de doença.

Mais recentemente, a terapia antiangiogênica tem despontado como alternativa na abordagem terapêutica de diferentes neoplasias. Angiogênese refere-se ao desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes. Angiogênese anormal tem sido implicada na patogênese de tumores malignos. A dependência da angiogênese anormal para o crescimento do tumor é hoje um aspecto bem estabelecido da biologia do câncer. Estudos recentes demonstraram que a terapia antiangiogênica direcionada aos vasos sanguíneos tumorais interfere no crescimento e na disseminação de glioma de alto grau. Esta é uma nova estratégia antineoplásica que tem sido objeto de vários ensaios clínicos no glioma de alto grau e outros cânceres. Foram desenvolvidos anticorpos monoclonais inibidores da angiogênese que bloqueiam a formação de novos vasos sanguíneos tumorais enquanto induzem a regressão dos vasos sanguíneos tumorais existentes. Com isso, há uma tendência a se utilizar anticorpos monoclonais como parte do tratamento.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

Bevacizumabe (AVASTIN[®]) é um anticorpo monoclonal cujo alvo é o fator de crescimento endotelial vascular (FCEV). Esta proteína é um fator determinante para a formação de novos vasos sanguíneos, processo fundamental para o crescimento e disseminação de tumores. A ativação do receptor FCEV inicia vários processos que promovem o crescimento celular e a sobrevivência dos vasos sanguíneos tumorais. O anticorpo anti-FCEV (bevacizumab) liga-se ao fator angiogênico circulante FCEV-A, impede a formação de novos vasos sanguíneos e tem atividade no glioblastoma recorrente.

São poucas as evidências relevantes (ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises) avaliando a eficácia e a segurança de bevacizumab no tratamento de glioma de alto grau recidivado. Em metanálise realizada em 2014 pela Cochrane Library, apenas 2 ensaios clínicos (um de fase III e um de fase II) foram encontrados na literatura avaliando a eficácia e segurança de bevacizumab no tratamento de glioma de alto grau recidivado. O resultado desta metanálise concluiu que não houve melhora na sobrevida global e na qualidade de vida dos pacientes com glioma de alto grau tratados com bevacizumab.

5) Sobre o registro pela ANVISA

Bevacizumabe (AVASTIN[®]) é um agente antineoplásico registrado na ANVISA sob número 101000637. O registro é válido até maio de 2020. É comercializado no Brasil pelo laboratório Roche e, no momento, não existe medicamento genérico ou mesmo similar que o substitua. Conforme indicação em bula, o referido antineoplásico pode ser utilizado em combinação com outros quimioterápicos para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático; 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 e câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático.

Considerando o exposto acima, o Bevacizumabe (AVASTIN®) não possui registro no Brasil para ser utilizado em neoplasia tipo glioma de alto grau, configurando, segundo a legislação atual, como uso *off label*. Bevacizumabe também não está aprovado pela Comunidade Europeia para tratamento de glioma de alto grau. Já nos EUA, a agência regulatória aprovou o uso de bevacizumabe para este tratamento.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Consoante informações obtidas no endereço eletrônico da CONITEC, até o presente momento, não consta solicitação de incorporação do Bevacizumabe (AVASTIN®) para tratamento de glioma de alto grau.

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

No site da CONITEC consta disponível a íntegra da Portaria SAS/MS nº 599, de 26 de junho de 2012 que aprova documento denominado Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Tumor Cerebral no Adulto no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). É um documento de caráter nacional que contempla o conceito geral do tumor cerebral no adulto, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes e pelos Serviços de Saúde habilitados junto ao SUS.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento pleiteado (Bevacizumabe - AVASTIN®) não faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Conforme a Portaria SAS/MS nº 599, de 26 de junho de 2012, a seleção do tratamento deverá ser adequada ao tipo histológico e gradação do tumor segundo a classificação da OMS dos tumores do sistema nervoso, localização do tumor, capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente.

No âmbito do SUS, a assistência oncológica está contemplada por meio das Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs ou CACONs) em parceria com secretarias estaduais e municipais de Saúde. Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte e cuidados paliativos.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

Ademais, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraído da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 15/10/2018.

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
AVASTIN® (ROCHE)	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal[§]	Custo médio estimado do tratamento anual[§]
	PF	PMC	PMVG[#]		
25 MG/ML SOL INJ P/ INF IV CT FA VD INC X 4 ML	1339,76	(*)	1069,66	14.975,24	179.702,88
25 MG/ML SOL INJ P/ INF IV CT FA VD INC X 16 ML	5187,39	(*)	4141,61	16.566,44	198.797,28

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

(*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. O CAP (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 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

10) Sobre as perguntas formuladas

1) há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

Resposta: Sim, porém, as evidências são escassas pouco relevantes (um estudo de fase II e um estudo de fase III). Os resultados destes estudos levaram a conclusão de que não houve melhora na sobrevida global e na qualidade de vida dos pacientes com glioma de alto grau tratados com bevacizumab.

2) há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: O glioblastoma costuma evoluir rapidamente e tem mau prognóstico. A combinação de ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia com temozolomida é considerada a terapia padrão. Em casos de recidiva após este tratamento o prognóstico é muito ruim e não há estudos mostrando melhora na sobrevida global e na qualidade de vida destes pacientes mesmo tratados com bevacizumab.

3) existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: Além do exposto acima, não há estudos de fármaco-economia que respaldem o uso de bevacizumabe para a situação em tela.

4) o fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Resposta: Bevacizumabe (AVASTIN®) é um agente antineoplásico registrado na ANVISA sob número 101000637. O registro é válido até maio de 2020. É comercializado no Brasil e, no momento, não existe medicamento genérico ou mesmo similar que o substitua. O medicamento pleiteado (Bevacizumabe - AVASTIN®) não

faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

5) em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo disponibilizado pelo sistema público?

Resposta: No âmbito do SUS, a assistência oncológica está contemplada por meio das Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS ou CACONS) em parceria com secretarias estaduais e municipais de Saúde. Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte e cuidados paliativos.

6) havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Resposta: Há tratamento oficial alternativo disponibilizado no SUS (radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte e cuidados paliativos). De acordo com as evidências científicas, este tratamento não se mostrou inferior ao tratamento com bevacizumabe.

7) considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Resposta: O fármaco prescrito e requerido judicialmente, à luz do conhecimento científico disponível no momento, não trará benefício em termos de melhora na sobrevida global e na qualidade de vida da paciente em questão (glioma de alto grau recidivado).

11) Referências

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas/ Medicamentos. Disponível em: <
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351255514200483/?nomeProduto=>

avastin>. Acesso em 22 de outubro de 2018.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário Eletrônico - AVASTIN® (bevacizumabe). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=727342017&pIdAnexo=4627941>. Acesso em 22 de outubro de 2018.

Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolos e Diretrizes. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tumor_CerebralAdulto.pdf>. Acesso em 23 de outubro de 2018.

Brasil. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 962/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS Disponível em: <https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=3477748&infra_hash=93d630b03e08e5261023f24780b07404>. Acesso em 23 de outubro de 2018.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em:<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2018-10-15.pdf/f6d585d6-4fdd-446d-a7c8-e333b0300111>. Acesso em 23 de outubro de 2018.

Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4733-40.

Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer treatment reviews*. 1997 Jan;23(1):35-61.

Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(4):CD007415.

Diaz RJ, Ali S, Qadir MG, De La Fuente MI, Ivan ME, Komotar RJ. The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma. *J. Neurooncol*. 2017;133:455–467.

de Lemos ML, Markarian A, Chan E, Schaff K, Walisser S. Clinical effectiveness of bevacizumab in patients with recurrent brain tumours: a population-based evaluation. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2016;24:33–36.

Wang Y, Xing D, Zhao M, Wang J, Yang Y. The role of a single angiogenesis inhibitor in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE.* 2016;11:e0152170.

Heiland DH, Masalha W, Franco P, Machein MR, Weyerbrock A. Progression-free and overall survival in patients with recurrent glioblastoma multiforme treated with last-line bevacizumab versus bevacizumab/lomustine. *J. Neuro-Oncol.* 2016;126:567–575.

Khasraw M, Ameratunga MS, Grant R, Wheeler H, Pavlakis N. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Systematic Review - Intervention Version* published: 22 September 2014