



NOTA TÉCNICA Nº 164

Solicitante: Juíz(a) da 9ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0163338-81-018.8.06.0001

Data: 08/10/2018

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento	2
4. Evidências científicas	3
5. Dos Riscos	4
6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	11
7. Sobre a liberação na ANVISA	13
8. Sobre a incorporação pela CONITEC	15
9. Do fornecimento da medicação pelo SUS	15
10. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	15
11. Custo da medicação	15
12. Conclusões	16
13. Respostas aos questionamentos	16
14. Referências	18



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso do BEVACIZUMBAB (Avastin) para o tratamento do Neoplasia Maligna de Encéfalo (CID 10 C71)/Glioblastoma Multiforme (CID10 C71).

2) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação((ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios bem estabelecidos na literatura.

A documentação enviada não apresenta exames complementares comprobatórios recentes (último há mais de 10 meses).

3) Eficácia do medicamento

O Avastin® (bevacizumabe) é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga e neutraliza seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF). O bevacizumabe contém regiões estruturais humanas, com regiões ligantes de antígenos de um anticorpo murinho humanizado, que se liga ao VEGF. Avastin® inibe a ligação de VEGF a seus receptores, Flt-1 e KDR, na superfície das células endoteliais. A neutralização da atividade biológica do VEGF reduz a vascularização de tumores, inibindo, assim, o crescimento tumoral.

A administração de bevacizumabe (ou de seu anticorpo murino original) a modelos de xenoenxerto de câncer em camundongos resultou em atividade antitumoral extensa em cânceres humanos, incluindo câncer colorretal, mama, pâncreas e próstata. A progressão da doença metastática foi inibida, e a permeabilidade microvascular foi reduzida.

Em pacientes com glioblastoma (GBM) recém-diagnosticados, o uso de terapia antiangiogênica não melhora a sobrevida, apesar da evidência de melhora da



sobrevida livre de progressão. Assim, neste momento, as evidências são insuficientes para apoiar o uso de terapia antiangiogênica em pacientes com GBM recém-diagnosticados com base nos efeitos sobre a sobrevida.

O bevacizumabe pode conferir benefício de sobrevida livre de progressão no GBM; no entanto, evidências em favor do uso de outras terapias antiangiogênicas em GBM recorrente são insuficientes. Embora o bevacizumabe pareça prolongar a sobrevida livre de progressão no GBM recentemente diagnosticado e recorrente, o impacto disso na qualidade de vida ainda não está claro. São necessários estudos adequados, randomizados, controlados por placebo, com bevacizumab em GBM recorrente (ou HGG).

4) Evidências científicas

Gliomas de alto grau (HGGs), compreendendo tumores grau III da Organização Mundial de Saúde (OMS) (por exemplo, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico) e tumores grau IV (glioblastoma ou GBM), representam 75% dos tumores cerebrais primários em adultos. O tratamento inicial padrão para o glioblastoma, um tumor grau IV da OMS e a variante de glioma mais comum, envolve a ressecção cirúrgica máxima seguida de radioterapia com quimioterapia concorrente e adjuvante com o alquilador de temozolomida de DNA. A sobrevida em cinco anos dos pacientes com GBM é de aproximadamente 10%. Os tumores grau III da OMS têm um prognóstico melhor do que o GBM, mas provavelmente progridem e seguem um curso clínico semelhante. Os fatores prognósticos tradicionais incluem idade, status de desempenho, histologia, gravidade dos sintomas e extensão da ressecção. A classificação de análise de partição recursiva (RPA) usa um composto desses fatores prognósticos para definir agrupamentos prognósticos. Fatores prognósticos moleculares, incluindo mutações MGMT, 1p / 19q LOH e isocitrato desidrogenase (IDH), foram identificados. O MGMT é o promotor da hipermetilação do gene methylguanine methyltransferase (MGMT)



no glioblastoma. A co-deleção ou perda de heterozigossidade 1p / 19q (LOH) envolve a perda do braço curto do cromossomo 1 e do braço longo do cromossomo 19 em tumores oligodendrogliais (co-deleção 1p / 19q) e prediz um melhor prognóstico. Mutações mais recentemente identificadas de importância prognóstica incluem os genes que codificam a enzima IDH 1 e 2, que desempenham um papel importante no metabolismo da glicose (Yan 2009). Esses marcadores moleculares são prognósticos, mas a metilação da MGMT tem sido associada à sensibilidade à quimioterapia e à radioterapia.

A angiogênese refere-se ao desenvolvimento de novos vasos sanguíneos de vasos pré-existentes; angiogênese anormal tem sido implicada em processos de doença, tais como tumores malignos. A dependência do crescimento do tumor no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos é agora um aspecto bem estabelecido da biologia do câncer. A terapia antiangiogênica, como a promovida por bevacizumabe, leva ao direcionamento dos vasos sanguíneos tumorais, interfere no crescimento do tumor e se espalha no HGG

Ensaio clínico considerado em revisão sistemática da Colaboração Cochrane não mostraram melhora na sobrevivência global com terapia antiangiogênica. No entanto, eles demonstraram uma melhoria global significativa no tempo livre de doença. Esses resultados divergentes refletem a incerteza em relação à eficácia da terapia antiangiogênica em glioma de alto grau e questionam ainda a correlação entre a avaliação da resposta radiológica.

Conclui-se que as evidências são insuficientes para apoiar o uso de terapia antiangiogênica em casos de glioma de alto grau recentemente diagnosticado (GBM, assim como outras histologias) e que evidências a favor ou contra o uso de terapia antiangiogênica em GBM recorrente são insuficientes.

Outras revisões sistemáticas chegam a mesma conclusão.

A dose recomendada de AVASTIN é de 5 mg / kg, administrada uma vez a cada 14 dias, em perfusão IV, até ser detectada progressão da doença.



5) Dos Riscos

Perfurações gastrintestinais e fístulas: Pacientes podem estar sob risco aumentado para desenvolvimento de perfuração gastrintestinal (vide item “Reações adversas”) e de vesícula biliar (vide itens “Reações adversas” e “Experiência Pós-comercialização”) quando tratados com Avastin®. Avastin® deve ser suspenso permanentemente em pacientes que desenvolverem perfuração gastrintestinal. Pacientes em tratamento com Avastin® para câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático podem apresentar risco aumentado de fístula entre a vagina e qualquer parte do trato gastrintestinal (fístula gastrintestinal-vaginal) (vide item “Reações adversas”). Radiação prévia é um fator de risco para perfuração gastrintestinal e para fístula gastrintestinal-vaginal em pacientes tratadas com Avastin® para câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático, e todas as pacientes com perfuração gastrintestinal e fístula gastrintestinal-vaginal apresentaram histórico de radiação prévia.

Fístula não gastrintestinal: Os pacientes podem ter risco aumentado para o desenvolvimento de fístula quando tratados com Avastin®. O tratamento com Avastin® deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com fístula traqueoesofágica ou qualquer fístula grau 4. A informação disponível ainda é limitada quanto ao uso contínuo de Avastin® em pacientes com outros tipos de fístula. Em casos de fístula interna não gastrintestinal, a descontinuação de Avastin® deve ser considerada.

Hemorragia: Pacientes tratados com Avastin® apresentam risco aumentado de hemorragia, especialmente hemorragias associadas ao tumor. Avastin® deve ser suspenso definitivamente em pacientes que apresentarem sangramento graus 3 ou 4 durante o tratamento. Hemorragia grave ou fatal, incluindo hemoptise, sangramento gastrintestinal, hemorragia do SNC, epistaxe e sangramento vaginal ocorrem até cinco vezes mais frequentemente em pacientes recebendo Avastin®,



em comparação a pacientes recebendo apenas quimioterapia. Baseando-se em diagnósticos por imagens, sinais ou sintomas, pacientes com metástases no SNC não tratados foram rotineiramente excluídos dos ensaios clínicos com Avastin®. Portanto, o risco de hemorragia no SNC em tais pacientes não foi avaliado prospectivamente em estudos clínicos randomizados. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de sangramento no SNC, e o tratamento com Avastin® deve ser interrompido em caso de sangramento intracraniano.

Não existe nenhuma informação sobre o perfil de segurança de Avastin® em pacientes com diátese hemorrágica congênita, coagulopatia adquirida ou que recebem dose plena de anticoagulantes para tratamento de tromboembolismo antes do início do tratamento com Avastin®, visto que pacientes com tais condições foram excluídos dos estudos clínicos. Portanto, recomenda-se cautela antes de iniciar o tratamento com Avastin® nesses pacientes. No entanto, pacientes que desenvolveram trombose venosa enquanto tratados com Avastin® não pareceram apresentar incidência aumentada de sangramento grau 3 ou maior quando tratados com dose plena de varfarina e Avastin® concomitantemente.

Infecções oculares graves após uso intravítreo não aprovado: Casos individuais e agrupamentos de eventos adversos oculares graves foram relatados após uso intravítreo não aprovado de Avastin®, incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira.

Hemorragia pulmonar / hemoptise: Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células tratados com Avastin® podem ter risco de apresentar hemorragia pulmonar / hemoptise grave e, em alguns casos, fatal. Pacientes com hemorragia pulmonar / hemoptise recente (> ½ colher de chá de sangue) não devem ser tratados com Avastin®.

Hipertensão: Foi observada incidência aumentada de hipertensão em pacientes tratados com Avastin®. Dados de segurança clínica sugerem que a incidência de hipertensão é, provavelmente, dose dependente. Hipertensão preexistente deve ser



adequadamente controlada antes de se iniciar o tratamento com Avastin®. Não existem informações sobre o efeito de Avastin® em pacientes com hipertensão não controlada no início do tratamento com Avastin®. O monitoramento da pressão arterial é recomendável durante o tratamento com Avastin®. Na maioria dos casos, a hipertensão foi adequadamente controlada com terapia anti-hipertensiva padrão baseada na avaliação individual do paciente afetado. Avastin® deve ser permanentemente interrompido se a hipertensão não puder ser adequadamente controlada com medicamentos anti-hipertensivos ou se o paciente desenvolver crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva.

Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR): Houve raros relatos de pacientes tratados com Avastin® que tenham desenvolvido sinais e sintomas que são consistentes com a SEPR. O diagnóstico de SEPR requer confirmação por imagem do cérebro, preferencialmente por ressonância magnética (IRM). Em pacientes que desenvolvem SEPR, o tratamento de sintomas específicos, incluindo controle de hipertensão, é recomendado juntamente à descontinuação de Avastin®. A segurança da retomada do tratamento com Avastin® em pacientes que anteriormente tenham apresentado SEPR não é conhecida (vide item “Experiência pós-comercialização”).

Tromboembolismo arterial: Em estudos clínicos, a incidência de tromboembolismo arterial, incluindo acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório (AIT) e infarto agudo do miocárdio (IAM), foi maior em pacientes que receberam Avastin® em combinação com quimioterapia, em comparação aos pacientes que receberam apenas quimioterapia. Avastin® deve ser definitivamente interrompido em pacientes que desenvolverem eventos tromboembólicos arteriais. Pacientes que recebem Avastin® mais quimioterapia com histórico de tromboembolismo arterial, diabetes ou idade acima de 65 anos apresentam risco aumentado de desenvolvimento de eventos tromboembólicos arteriais durante o tratamento com Avastin®. Recomenda-se cautela ao tratar tais pacientes com Avastin®.



Tromboembolismo venoso: Pacientes sob tratamento com Avastin® podem estar sob risco de desenvolver eventos tromboembólicos venosos, incluindo embolia pulmonar. Pacientes tratados com Avastin® para câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático podem estar sob risco aumentado de eventos tromboembólicos venosos. Avastin® deve ser descontinuado em pacientes com eventos tromboembólicos venosos grau 4 (risco de morte), incluindo embolia pulmonar. Pacientes com eventos tromboembólicos venosos grau ≤ 3 necessitam de monitoramento rigoroso.

Insuficiência cardíaca congestiva: Eventos consistentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram relatados em estudos clínicos. Os sintomas variaram de declínios assintomáticos na fração da ejeção ventricular esquerda à insuficiência cardíaca congestiva sintomática, exigindo tratamento ou hospitalização. Deve-se ter cautela ao tratar com Avastin® pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa, tais como doença arterial coronariana ou insuficiência cardíaca congestiva preexistente. A maioria dos pacientes que desenvolveu ICC sofria de câncer de mama metastático e tinha recebido tratamento prévio com antraciclina, além de radioterapia prévia na parede do hemitórax esquerdo ou outros fatores de risco para ICC estavam presentes. Nas pacientes do estudo AVF3694g que receberam tratamento com antraciclina e que não receberam antraciclina previamente, não foi observado aumento da incidência de todos os graus de ICC no grupo antraciclina + bevacizumabe em comparação ao grupo em tratamento somente com antraciclina. Eventos de ICC grau 3 ou maior foram um pouco mais frequentes entre os pacientes que receberam bevacizumabe mais quimioterapia em comparação aos pacientes que recebem somente quimioterapia. Esse resultado é consistente com os ocorridos em pacientes em outros estudos de câncer de mama metastático que não receberam tratamento com antraciclina concomitantemente.

Neutropenia: Índices aumentados de neutropenia grave, neutropenia febril ou infecção com neutropenia grave (incluindo óbito) foram observados em pacientes



tratados com alguns regimes mielotóxicos de quimioterapia associados ao Avastin[®], em comparação à quimioterapia sem adição de Avastin[®].

Cicatrização: Avastin[®] pode afetar de forma adversa o processo de cicatrização. Foram relatadas graves complicações na cicatrização com consequências fatais. O tratamento com Avastin[®] não deve ser iniciado durante o prazo de, no mínimo, 28 dias depois de cirurgia de grande porte ou até que a ferida cirúrgica esteja completamente cicatrizada. Em pacientes com complicações na cicatrização de feridas durante tratamento com Avastin[®], o medicamento deve ser suspenso até que a ferida esteja completamente cicatrizada. O tratamento com Avastin[®] deve ser suspenso antes de cirurgia eletiva. Fasciite necrosante, incluindo casos fatais, tem sido raramente relatada em pacientes tratados com Avastin[®]. É geralmente secundária a complicações na cicatrização, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula. Em pacientes que desenvolvam fasciite necrosante, deve-se iniciar prontamente o tratamento adequado e interromper o tratamento com Avastin[®].

Proteinúria: Em estudos clínicos, a incidência de proteinúria foi maior em pacientes que receberam Avastin[®] em combinação com quimioterapia, em comparação àqueles que receberam apenas quimioterapia. Proteinúria grau 4 (síndrome nefrótica) foi observada em até 1,4% dos pacientes tratados com Avastin[®]. Em caso de síndrome nefrótica, o tratamento com Avastin[®] deve ser permanentemente descontinuado.

Mutagenicidade / carcinogenicidade: Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico e mutagênico de Avastin[®].

Toxicidade reprodutiva: Não foram realizados estudos específicos em animais para avaliar o efeito de Avastin[®] sobre a fertilidade. Não foi observado nenhum efeito adverso sobre os órgãos reprodutivos masculinos em estudos de toxicidade com doses repetidas em macacos cynomolgus. A inibição da função ovariana foi caracterizada por reduções no peso ovariano e / ou uterino e no número de corpos lúteos, redução na proliferação endometrial e inibição da maturação folicular em



macacas cynomolgus tratadas com Avastin® durante 13 ou 26 semanas. As doses associadas com esse efeito foram \geq quatro vezes a dose terapêutica humana ou \geq duas vezes acima da exposição humana esperada, com base nas concentrações séricas médias em macacas. Em coelhas, a administração de 50 mg/kg de bevacizumabe resultou em redução significativa do peso ovariano e do número de corpos lúteos. Os resultados em macacas e coelhas foram reversíveis com a interrupção do tratamento. É provável que a inibição da angiogênese após a administração de bevacizumabe resulte em efeito adverso sobre a fertilidade feminina.

Teratogenicidade: Foi demonstrado que Avastin® é embriotóxico e teratogênico quando administrado a coelhas. Os efeitos observados incluíram reduções de peso materno e fetal, número aumentado de reabsorções fetais e incidência aumentada de alterações macroscópicas e esqueléticas fetais específicas. As evoluções fetais adversas foram observadas em todas as doses testadas, de 10 a 100 mg/kg. Informações sobre as malformações fetais observadas no período de pós-comercialização estão apresentadas nos itens “Contraindicações e Reações adversas”.

Reações de hipersensibilidade e à infusão: Os pacientes podem ter risco de desenvolver reações à infusão e hipersensibilidade. Por isso, o paciente precisa ser observado cuidadosamente durante e após a administração de bevacizumabe, como esperado para qualquer infusão de anticorpo monoclonal humanizado em uso terapêutico. Caso alguma reação ocorra, a infusão deve ser interrompida, e medidas clínicas apropriadas devem ser aplicadas. A pré-medicação sistêmica não se justifica. Insuficiência ovariana / fertilidade: Avastin® pode prejudicar a fertilidade feminina. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com Avastin®, estratégias de preservação da fertilidade devem ser discutidas com mulheres com potencial de engravidar.



Idosos: A idade acima de 65 anos está associada a risco aumentado de problemas vasculares arteriais, incluindo derrame cerebral e infarto, durante o tratamento com Avastin®.

Crianças: A eficácia e a segurança de Avastin® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Avastin® não é aprovado para uso em pacientes abaixo de 18 anos. Em relatórios publicados, foram observados casos de osteonecrose em outros locais além da mandíbula, em pacientes abaixo de 18 anos expostos a Avastin® (vide item “Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica, Desenvolvimento epifisário”).

Pacientes com insuficiência hepática ou renal: A eficácia e a segurança de Avastin® em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foram estudadas.

6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Conforme Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, do Ministério da Saúde, 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), já citada acima, condições clínicas e preferência do doente.

Cirurgia: A ressecção cirúrgica é o tratamento recomendado na maioria dos casos de tumor cerebral, com objetivo de remover amplamente a neoplasia com a máxima preservação das funções neurológicas. Eventualmente, a localização do tumor em área eloquente permite apenas citorredução ou biópsia da lesão. Doentes com hidrocefalia podem necessitar ventriculostomia ou derivação ventriculoperitoneal para palição de sintomas. Gastrostomia está indicada quase sempre que houver comprometimento da deglutição ou do reflexo da tosse.

Radioterapia: A radioterapia desempenha um papel central no tratamento paliativo do tumor cerebral, na doença inicialmente inoperável ou recorrente. A irradiação focal por meio de técnicas convencionais permite estabilizar ou melhorar a condição



funcional de muitos doentes. A dose empregada situa-se entre 54-60 Gy, podendo atingir 72 Gy com hiperfracionamento; o campo irradiado deve incluir a área de realce visível à TC com margens de 2-3 cm ou margem de 1-2 cm em torno da imagens de RM ponderadas em T2. Doentes com lesão pequena (até 4 cm) e contra-indicação para cirurgia podem se beneficiar de radioterapia focal estereotática.

Quimioterapia: A quimioterapia antineoplásica é pouco ativa para o câncer cerebral, produzindo benefício clínico temporário para alguns doentes. A necessidade de uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes para muitos doentes parece estar associada a melhor prognóstico, em particular com o ácido valproico, a despeito de toxicidade variável. 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 cerebrais grau III ou IV, muitos deles administrados concomitantemente à radioterapia.

A temozolomida é um medicamento oral relacionado a um antineoplásico clássico, a dacarbazina; enquanto a dacarbazina requer metabolização hepática para produção do agente antineoplásico clinicamente ativo (monometiltriazenoimidazol carboxamida, MTIC), a temozolomida é convertida em MTIC no plasma. Em dois estudos clínicos randomizados sobre temozolomida em associação à radioterapia para gliomas de alto grau, este tratamento mostrou ser ativo 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 ou com astrocitoma anaplásico. Inexiste demonstração de que a temozolomida seja mais segura ou eficaz que outra terapia antineoplásica associada à radioterapia para doentes com gliomas malignos.

É o seguinte o procedimento da tabela do SUS para a quimioterapia de tumor cerebral em adulto, associada ou não à radioterapia:



QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

03.04.02.032-0 – Quimioterapia de tumor do sistema nervoso central avançado.

7) Sobre a liberação pela ANVISA

O Avastin® (bevacizumabe) foi liberado pela ANVISA para uso nas seguintes condições:

Câncer colorretal metastático (CCRm): Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático.

Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente: Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente avançado, metastático ou recorrente.

Avastin®, em combinação com erlotinibe, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, avançado, metastático ou recorrente com mutações ativadoras de EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).

Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM): Avastin®, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia prévia para doença metastática ou localmente recorrente.

Avastin®, em combinação com capecitabina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático para os quais o tratamento com outras opções de quimioterapia, incluindo taxanos e antraciclina, não seja considerado apropriado. Pacientes que tenham recebido regimes de tratamento adjuvante contendo taxanos e antraciclina



nos últimos 12 meses não são elegíveis ao tratamento com Avastin® em combinação com capecitabina.

Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC): Avastin®, em combinação com alfainterferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais avançado e / ou metastático.

Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário: Avastin®, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO – III B, III C e IV).

Avastin®, em combinação com carboplatina e gencitabina, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário com primeira recorrência e sensível à platina, sem terapia prévia com bevacizumabe ou outros inibidores de VEGF ou agentes direcionados a receptores de VEGF.

Avastin®, em combinação com paclitaxel, topotecana ou doxorubicina lipossomal peguilada, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário, recorrentes e resistentes à platina, que não tenham recebido mais do que dois regimes prévios de quimioterapia e que não receberam terapia prévia com bevacizumabe ou outros inibidores de VEGF ou agentes direcionados a receptores de VEGF.

Câncer de colo do útero: Avastin®, em combinação com paclitaxel e cisplatina ou, alternativamente, paclitaxel e topotecana em pacientes que não podem receber terapia com platina, é indicado para o tratamento de câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático.

Não consta na bula emitida pela ANVISA autorização para o uso de Neoplasia Neoplasia Maligna de Encéfalo (CID 10 C71).



8) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há parecer da CONITEC sobre o uso de Avastin® (bevacizumabe) para o tratamento de Neoplasia Maligna de Encéfalo (CID 10 C71)/Glioblastoma Multiforme (CID10 C71).

9) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O uso de Avastin® (bevacizumabe) para o tratamento de Neoplasia Maligna de Encéfalo (CID 10 C71) não está previsto no fornecimento atual do SUS.

10) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O uso de Avastin® (bevacizumabe) para o tratamento de Neoplasia Maligna de Encéfalo (CID 10 C71) não está previsto no Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, do Ministério da Saúde.

11) Custo da medicação

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, que foi regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor. 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 padrão corresponderia a um valor de cerca de R\$ 5601,4 a cada 14 dias.

12) Conclusões

Com as evidências disponíveis até a presente data conclui-se que as evidências são insuficientes para apoiar o uso de terapia antiangiogênica em casos de glioma de alto grau recentemente diagnosticado (GBM, assim como outras histologias) e que evidências a favor ou contra o uso de terapia antiangiogênica em Glioblastoma Multiforme recorrente são insuficientes.

13) Respostas aos Questionamentos

a) *Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?*

Evidências a favor ou contra o uso de terapia antiangiogênica em Glioblastoma Multiforme recorrente são insuficientes.

b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?*

Não há evidência consolidada para o tratamento quimioterápico além do que está sendo feito.

c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*

Não há exames recentes (mais de 10 meses) comprobatórios, e os exames demonstrados revelam que paciente é beneficiário da saúde suplementar.

d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*

Tem registro, porém não para a indicação em questão e não é disponibilizado pelo SUS.

e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*



Não há evidência consolidada para o tratamento quimioterápico além do que está sendo feito.

- f) *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?*

A partir das evidências clínicas, científicas e legais, não há imprescindibilidade da droga em questão no caso mencionado.



14) Referências

- a. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde. BRASIL. 2014.
- b. KHASRAW, Mustafa et al. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma. **The Cochrane Library**, 2014.
- c. FU, Peng et al. Bevacizumab treatment for newly diagnosed glioblastoma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Molecular and clinical oncology**, v. 4, n. 5, p. 833-838, 2016.
- d. Bula da medicação AVASTIN. PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. 0066032/17-9. 13/01/2017.