



## NOTA TÉCNICA Nº 396 Complementar

**Solicitante:** Juiz da 15ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0205305-38.2020.8.06.0001

**Data:** 23/03/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

### SUMÁRIO

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



## NOTA TÉCNICA EMERGENCIAL SUPOSTADA POR SISTEMA DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

### 1) Tema:

Avaliação tecnológica por meio de Nota Técnica Emergencial do uso de BEVACIZUMABE 400 mg (AVASTIN®), para tratamento de Neoplasia de Reto – CID 10 C20.

### 2) Considerações teóricas

Trata-se de reexame da nota de nota técnica (NT) rápida no. 391 (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura **suportado pelo uso de inteligência artificial para síntese das evidências**).

### 3) Eficácia do medicamento

Avastin® é o nome comercial de bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, produzido por tecnologia de DNA recombinante em um sistema de expressão de célula de mamífero de ovário de hamster chinês, em meio nutriente que contém o antibiótico gentamicina, o qual é purificado por um processo que inclui inativação viral específica e etapas de remoção. Gentamicina é detectável no produto final em  $\leq 0,35$  ppm. O bevacizumabe é constituído de 214 aminoácidos e tem peso molecular de, aproximadamente, 149 mil daltons.

Mecanismo de ação: Avastin® 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 murino 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 xenoinxerto 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.

#### 4) Evidências científicas

~~As evidências relevantes encontram-se sumarizadas no relatório de inteligência artificial anexo.~~

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 câncer colorretal metastático é uma condição de prognóstico sombrio. Mantido sem tratamento, a expectativa de vida mediana em estudos históricos é estimada em apenas cerca de seis meses. Ao longo das três últimas décadas, diversos medicamentos foram incorporados ao arsenal terapêutico antineoplásico no manejo da doença. Com as estratégias disponíveis atualmente, a sobrevida mediana dos doentes com o mesmo perfil é de 24 a 40 meses, com variação a depender de características clínicas dos doentes e dos regimes de tratamento utilizados.



O bevacizumabe é uma das drogas que oferecem benefício aos pacientes com câncer colorretal avançado. Aprovado em 2004, o agente antineoplásico tem papel estabelecido em diversos cenários do tratamento:

- na terapia de primeira linha, a adição de bevacizumabe ao regime com irinotecano, fluoruracila e folinato de cálcio (IFL) mostrou aumentar a sobrevida global dos doentes. O regime IFL foi paulatinamente substituído por regimes infusionais, destacadamente FOLFOX e FOLFIRI, que se mostraram mais seguros e eficientes que o esquema anterior. Quando analisada a adição de bevacizumabe a um dos dois esquemas otimizados, agora considerados terapias-padrão, não mais se identificou ganho de sobrevida global em estudos de fase 3. Houve, por outro lado, um benefício em sobrevida livre de progressão.
- no tratamento de segunda linha, o uso de bevacizumabe em associação à quimioterapia associou-se a uma ganho estatisticamente significativo de sobrevida mediana de 10,8 meses para 12,9 meses, além de ter mostrado aumento de taxa de resposta e sobrevida livre de progressão.
- Em meta-análises de diversos estudos de primeira e segunda linha, concluiu-se que o uso de bevacizumabe aumenta a sobrevida mediana de pacientes com câncer colorretal avançado em magnitude estimada em 2 a 3 meses. O conjunto de estudos sobre bevacizumabe em câncer colorretal fez da droga parte integrante de diversos algoritmos internacionais de conduta de pacientes com câncer colorretal avançado, seja em primeira linha ou em segunda linha, ainda que a droga ofereça um ganho modesto e a um custo significativo.
- É preciso destacar, contudo, que o papel do bevacizumabe no tratamento de terceira linha – ou seja, em doentes com falha prévia a terapias baseadas em oxaliplatina e irinotecano - não é sustentado por qualquer estudo de fase 3. Por conseguinte, é uma estratégia que não faz parte das recomendações nacionais ou internacionais de conduta.



## 5) Dos 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

O Medicamento Avastin® (bevacizumabe), possui registro aprovado na ANVISA. Conforme bula está indicado para:

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 alfa-interferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais



avanzado 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 carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial primário de ovário, tuba uterina e peritônio, recorrente e sensível à platina.

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,

## 7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não foram encontradas manifestações da CONITEC acerca do uso da medicação Bevacizumabe para câncer de reto.





## 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento Avastin (bevacizumabe ) não é fornecido 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 medicamento 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 da medicação

---

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

nat.ceara@tjce.jus.br



Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
AVASTIN (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS) 25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML	R\$ 5412,00	R\$ 4324,73	R\$6600,00	R\$ 8.649,46	R\$ 103.793.52
<p><b>PF:</b> Preço de fábrica  <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor  <b>PMG:</b> preço máximo ao governo</p>					

## 11) Conclusões

De acordo com a avaliação de literatura médica pertinente, não há evidência científica de alto nível de que a adição de bevacizumabe à terapia de terceira linha confira benefício clínico aos pacientes tratados. Além de não ter sido testado de forma randomizada nesse cenário, a droga está associada a complicações como perfuração intestinal, sangramento e isquemia cardíaca.

## 12) Respostas aos Questionamentos

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de *Off Label*? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Resposta: Não; sim; não há índice de cura, e não se recomenda em terapia de terceira linha; sim.



b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

Resposta: Sim, sem subsídios para afirmar com convicção.

c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: Sim. Há a possibilidade de se reexpor a paciente a um dos esquemas anteriormente utilizados, uma estratégia disponível no SUS e amparada em estudos clínicos de menor impacto, desde que se preencham critérios clínicos para reexposição.

d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida do mesmo? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: Não.

e) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado voluntariamente pelo SUS? É fornecido por CACON/UNACON?

Resposta: Tem registro na ANVISA, mas não é disponibilizado pelo SUS nem fornecido por CACON/UNACON.

f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia teria a mesma eficácia do que o fármaco requerido?

Resposta: No atual cenário, o sistema público disponibilizaria a reexposição a agente ao qual a paciente foi previamente exposta. Sim, sim.

g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Resposta: Sim.



h) 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: Sim.

i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.

Resposta: 103.793.52 reais.

j) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, 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: Não.



### 13) Referências

- 1) **Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer.** Cassidy,Jim, Clarke,Stephen, Díaz-Rubio,Eduardo, Scheithauer,Werner, Figer,Arie, Wong,Ralph, Koski,Sheryl, Lichinitser,Mikhail, Yang,Tsai-Shen, Rivera,Fernando, Couture,Felix, Sirzén,Florin, Saltz,Leonard. J. Clin. Oncol.. 2008-04- 20. Pubmed PMID: 18421053.
- 2) **Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer.** Cassidy,Jim, Clarke,Stephen, Díaz-Rubio,Eduardo, Scheithauer,Werner, Figer,Arie, Wong,Ralph, Koski,Sheryl, Lichinitser,Mikhail, Yang,Tsai-Shen, Rivera,Fernando, Couture,Felix, Sirzén,Florin, Saltz,Leonard. J. Clin. Oncol.. 2008-04-20. Pubmed PMID: 18421053.
- 3) **XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results.**Cassidy,J, Clarke,S, Díaz-Rubio,E, Scheithauer,W, Figer,A, Wong,R, Koski,S, Rittweger,K, Gilberg,F, Saltz,L. Br. J. Cancer. 2011-06-28. Pubmed PMID: 21673685.
- 4) **Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Metaanalysis of randomized controlled trials.**Zhang,Chengyao, Wang, Jiawu, Gu,Haitao, Zhu,Daihua, Li,Yang, Zhu,Peng, Wang,Yaxu, Wang,Jijian. Oncol Lett. 2012-04-01.Pubmed PMID: 22741002.
- 5) **Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group.**Porschen,Rainer, Arkenau,Hendrik-Tobias, Kubicka,Stephan, Greil,Richard, Seufferlein,Thomas, Freier,Werner,Kretzschmar,Albrecht, Graeven,Ullrich, Grothey,Axel, Hinke,Axel, Schmiegel,Wolff, Schmoll,Hans-Joachim, AIO Colorectal StudyGroup. J. Clin. Oncol.. 2007-09-20. Pubmed PMID: 17548840.
- 6) **Bula da medicação Avastin® (bevacizumabe).** Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 03/05/2019.



- 7) MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. PORTARIA Nº 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto.