



NOTA TÉCNICA NÚMERO 461

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0247049-13.2020.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

27/08/2020

Data do Parecer: 30/08/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	3
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	4
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	7
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	7
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	9
8. Custo do tratamento -----	9
9. Conclusões -----	10
10. Sobre as perguntas formuladas -----	10
11. Referências -----	13



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **bevacizumabe (Avastin®)**—para paciente com câncer colorretal metastático para fígado, pulmões e peritônio resistente a sucessivas linhas de quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.

2) Considerações teóricas

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. O CCR é potencialmente letal, sendo o prognóstico intimamente relacionado com o estágio clínico da doença.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimam-se 40.900 casos novos de câncer colorretal no Brasil para cada ano do triênio 2020-2022. Em 2017, um total de 18.800 brasileiros foram a óbito por complicações secundárias à doença. no Brasil. As taxas de incidência do CCR variam conforme a região geográfica, sendo mais altas na Região Sul e mais baixas na Região Norte, o que reflete a heterogeneidade de exposição a fatores de risco ambientais e dietéticos, assim como sua relação com a suscetibilidade genética.

A escolha do tratamento para o CCR depende do estadiamento da doença, das condições clínicas do paciente e das características biológicas da doença. 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 impacto do tratamento cai à medida em que diferentes agentes antineoplásicos são empregados, um sinal da progressiva resistência à quimioterapia adquirida pelo câncer colorretal ao longo do tempo. O tratamento inicial (de primeira linha) dos pacientes com CCR avançado associa-se a taxa de resposta de 40% a 70% e controle de doença por 9-12 meses. Após a falha ao tratamento inicial, o tratamento de segunda linha costuma ser indicado, quando resultados algo menores são esperados: taxa de resposta da ordem de 20% e controle de doença por 4-7 meses. Após falha às duas linhas iniciais de tratamento, as opções são escassas, e os resultados pobres. Nesse cenário, situação em que a parte autora se encontra no momento, a taxa de resposta com nova linha de tratamento é desprezível, e a sobrevida mediana identificada em estudos clínicos é de apenas 6 a 9 meses.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

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 em 4,7 meses a sobrevida mediana 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 pacientes refratários à quimioterapia – ou seja, naqueles doentes em que houve falha prévia a terapias baseadas em oxaliplatina e irinotecano - não é sustentado por qualquer estudo randomizado. Alguns pequenos estudos, que incluíram de 19 a 100 pacientes, exploraram o papel do bevacizumabe em adição à quimioterapia em doentes que progrediram após o uso de todos os agentes convencionais. A taxa de resposta encontrada variou de 0% a 28%, a sobrevida livre de progressão foi de 3,5 meses a 8,9 meses, e a sobrevida mediana variou de 7,7 meses a 13,8 meses.

Dois desses estudos foram conduzidos de forma prospectiva. No estudo de fase II TRC-0301, a análise de 100 pacientes quimiorrefratários tratados com fluoruracila em associação a bevacizumabe identificou uma taxa de resposta de apenas 4%, com sobrevida livre de progressão mediana de 3,5 meses. No estudo conduzido por Vincenzi et al. com 48 pacientes, a taxa de resposta foi de 6% e o tempo para progressão de doença de 3,5 meses.



Em resumo, a adição do bevacizumabe está associada a ganho de sobrevida mediana de até 4,7 meses em primeira linha e de 2,1 meses quando usado em segunda linha, mas não há evidência científica quanto a impacto da droga na sobrevida de doentes quimiorrefratários, como no caso da parte autora. Os melhores estudos clínicos conduzidos nesse cenário tiveram pequena dimensão, não possuíam grupo controle e mostraram sinais raros de atividade.

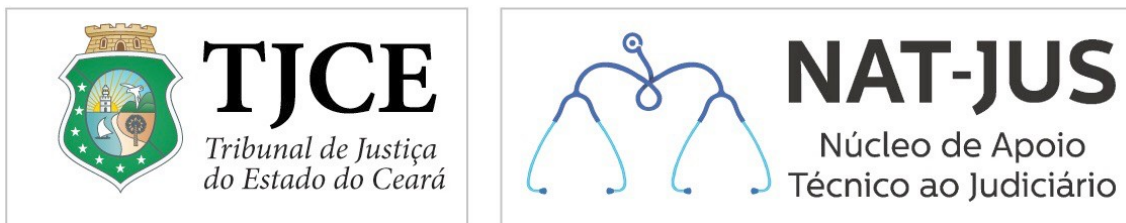
A recomendação do uso do bevacizumabe em associação à quimioterapia de primeira linha ou de segunda linha é sustentada por diversas diretrizes internacionais de conduta. Por outro lado, devido à escassez de evidências clínicas e à fragilidade dos resultados encontrados, a terapia com bevacizumabe em doentes refratários a oxaliplatina e a irinotecano não tem sido recomendada.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	Avastin®
Princípio ativo	Bevacizumabe
Registro ANVISA	101000637
Vencimento do registro	05/2025
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	Solução injetável de 100 mg ou 400 mg
Laboratório	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer colorretal metastático: 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: 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

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



avançado, metastático ou recorrente. Em combinação com erlotinibe, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irresssecável, 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. 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 carboplatina e



TJCE

Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS

Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

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.

*<https://consultas.anvisa.gov.br> (14) (Acesso 16 Mai 2020)

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não foram encontradas manifestações da CONITEC acerca do uso do bevacizumabe para câncer colorretal.

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

A Portaria no. 958 de setembro de 2014 aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. As seguintes recomendações sobre o tratamento da doença metastática irresssecável são encontradas:

A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. (...) Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



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 individuais, perfil de toxicidade, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais..(...)

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.



Portanto, a portaria cita o bevacizumabe como opção terapêutica no manejo do CCR avançado, à semelhança das diretrizes internacionais e nacionais. Faz referência a algumas limitações dos estudos sobre bevacizumabe em primeira e segunda linha, cenário em que o uso da droga é considerado. Não faz recomendações específicas sobre regimes terapêuticos de terceira linha.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do carcinoma de colorretal avançado:

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

O código de quimioterapia de segunda linha remunera ao serviço de oncologia R\$ 2.224,00 por mês de tratamento. O valor é suficiente para a disponibilização de alguns dos agentes antineoplásicos mais ativos no tratamento da doença: fluoruracila, capecitabina, irinotecano e oxaliplatina. Outros agentes mais novos, como o bevacizumabe, o cetuximabe, o panitumumabe, o regorafenibe e a trifluridina/tipiracila, têm custo mais elevado e não são acessíveis pelo SUS. O bevacizumabe não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

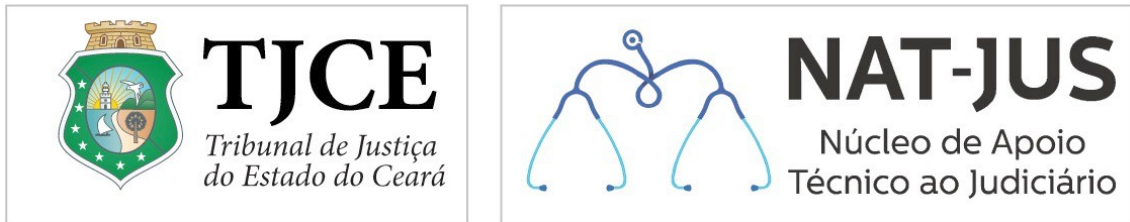
8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 30/08/2020. Os custos são calculados a partir da dose recomendada pelo médico assistente.

TABELA DE PREÇOS (R\$)

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Ustequinumabe	PF	ICMS 0%		Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
		PMC	PMVG [#]		
AVASTIN 400 mg 25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML	5.586,80	-	4,464,41	4.849,73	58.196,77

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

*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Comunicado n° 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora. NA Não se aplica

9) Conclusões

A parte autora é portadora de câncer colorretal metastático para fígado, peritônio e pulmão e mutação do gene *RAS*. Foi previamente tratada com a combinação de fluoruracila e oxaliplatina em primeira linha; depois a fluoruracila e irinotecano em segunda linha; e, por fim, foi reexposta a fluoruracila e oxaliplatina em terceira linha. Atualmente é refratária aos tratamentos oferecidos. É uma condição dramática, em que a expectativa de vida é contada em poucos meses e em que não há tratamento remanescente capaz de alterar de forma significativa a evolução da doença. No cenário específico da parte autora, não há evidência robusta quanto a benefício do uso de bevacizumabe. O medicamento está associado a ganho discreto de sobrevida, mas apenas quando usado nas fases iniciais do tratamento. O custo do tratamento anual é estimado em R\$ 58.196,77. Não é um agente disponibilizado pelo SUS.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

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?

No caso em exame, foi solicitado o uso de bevacizumabe em associação à quimioterapia como um tratamento de quarta linha do câncer colorretal refratário. Não há evidência científica de eficácia do bevacizumabe nesse cenário. O medicamento foi desenvolvido para pacientes com câncer colorretal avançado e está aprovado pela ANVISA com essa indicação, mas seu impacto é conhecido apenas na primeira e segunda linhas de tratamento. Não há expectativa de cura. O medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto. Não há contraindicação conhecida para a parte autora.

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?

Quimioterapia é recomendada apenas para pacientes com ECOG 0 a 2. Não há informação sobre o ECOG atual da paciente no relatório médico.

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

O SUS oferece acesso aos seguintes medicamentos para o tratamento do câncer colorretal avançado não passível de ressecção: fluoruracila, oxaliplatina, irinotecano e capecitabina. Os agentes ativos disponíveis no SUS já foram todos utilizados. É uma situação dramática, em que a expectativa de vida é contada em poucos meses e em que não existe tratamento remanescente com impacto expressivo. No SUS, uma alternativa comumente utilizada é a reexposição a agentes previamente utilizados, uma estratégia que pode ser considerada a critério clínico, a depender do benefício anterior e da toxicidade cumulativa. O benefício esperado com esse tratamento, contudo, é muito limitado.



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

Não há evidência de impacto do bevacizumabe como quarta linha de tratamento em sobrevida, melhora de saúde, qualidade de vida ou qualquer outro desfecho oncológico. Trata-se de um caso em que as opções de tratamento foram essencialmente esgotadas.

e) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS? Haja vista que a rede credenciada recebe valores e benefícios do Estado para que realize os tratamentos oncológicos em UNACON ou CACON, a rede credenciada fornece o medicamento pedido pela parte autora? Se sim, onde ocorre a aplicação e/ou entrega do medicamento?

Sim, tem registro na ANVISA. Não é disponibilizado pelo SUS. A rede credenciada não fornece o medicamento.

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

Vide item c.

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?

Dois fármacos aprovados pela ANVISA têm impacto em sobrevida em pacientes com câncer colorretal refratário: o regorafenibe e a trifluridina/tipiracila. Nenhum dos dois agentes é disponível no SUS. O custo de ambos é mais elevado que o do bevacizumabe. Ambos estão associados a ganho de sobrevida mediana de apenas 1 a 2 meses, com taxa de resposta desprezível e toxicidade significativa.



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?

Como exposto no item a, não há evidência robusta de eficácia do medicamento solicitado no caso específico da parte autora.

i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pela paciente (observada quantidade/periodicidade recomendada pelo médico assistente)?

O custo anual seria de R\$ 58.196,77.

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?

Não se pode dizer que o fármaco é imprescindível, já que não há evidência de eficácia quando usado em quarta linha de tratamento.

11) Referências

Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2006-2012.

Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer.* 2011;105(1):58-64.

Zhang C, Wang J, Gu H, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett.* 2012;3(4):831-838.



Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2007;25(27):4217-4223.

Bula da medicação Avastin® (bevacizumabe). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 03/05/2019.

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.