



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO
TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 547**

Solicitante: Juiz da 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0185015-
41.2016.8.06.0001

Data: 16/12/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	3
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	6
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	6
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	7
7. Conclusões	8
8. Respostas aos questionamentos	8
9. Referências	10



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Uso de Bevacizumabe (AVASTIN®) para o tratamento do Glioblastoma multiforme (CID 10 C71.9).

2) Considerações teóricas

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

Os tumores cerebrais primários são um conjunto de neoplasias malignas originárias de células de sustentação do tecido nervoso. São tumores raros, correspondendo a 2% de todos os cânceres conhecidos, porém alguns tipos mais agressivos ainda mantêm elevada mortalidade em adultos – condição pouco modificada pelo emprego das modalidades terapêuticas disponíveis. Os gliomas cerebrais, ou neoplasias gliais, são um tipo específico de câncer do sistema nervoso, que pode acontecer no cérebro e na medula (que se localiza dentro da coluna). Esse tipo de tumor é causado por células chamadas de “células da glia”, que compõem o tecido nervoso e ajudam o neurônio a exercer suas funções.

Vários são os fatores normalmente relacionados ao risco de glioma, mas suas definições são comprometidas devido à qualidade metodológica dos estudos e mesmo os resultados significantes são limítrofes. Estudos demonstraram que alergias em geral, asma, eczema, presença de diabetes e o consumo de vegetais e fatores genéticos, como os polimorfismos rs273600 e XRCC1-rs25487 são fatores protetores para o glioma. No entanto, outros estudos evidenciaram que fatores alimentares e metabólicos, como consumo de carne vermelha/processada, chá, café, álcool, tabaco, sobrepeso e prática de atividade física, não são fatores de risco para gliomas.

A associação entre outras formas de radiação, como radiação eletromagnética e radiação de radiofrequência, e câncer é menos clara, e os dados não suportam um papel importante para esses tipos de radiação como fatores de risco para tumores cerebrais. Numerosos estudos epidemiológicos têm procurado uma possível relação entre o uso do telefone celular e o desenvolvimento de tumores cerebrais. Uma meta-análise não conclusiva que incluiu dados de 22 estudos caso-controle apontou um ligeiro aumento



no risco associado ao uso do telefone celular. Além disso, o risco pareceu estar associado a um período de indução de 10 anos ou mais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) / Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classifica os campos eletromagnéticos de radiofrequência como possivelmente cancerígenos para os seres humanos (Grupo 2B). No entanto, análises considerando mudanças nas taxas de incidência ao longo do tempo, prevalência do uso do telefone celular e período de latência não fornecem suporte para associações causais. O uso de hormonioterapia também não está relacionado ao risco de glioma. A radiação ionizante é o único fator de risco ambiental firmemente estabelecido para tumores cerebrais.

Uma pequena proporção de tumores cerebrais acontece devido a síndromes genéticas que estão atribuídas a maior risco de desenvolver tumores do sistema nervoso. Estes incluem neurofibromatose tipo 1, neurofibromatose tipo 2, síndrome de von Hippel-Lindau, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Turcot e síndrome do nevo basocelular. A susceptibilidade genética também desempenhou um papel na determinação do risco de tumores cerebrais, embora coletivamente essas variantes não representem uma grande proporção de risco.

A avaliação inicial compreende o exame clínico neurológico detalhado e exames de neuroimagem. A extensão da doença é diagnosticada minimamente por tomografia computadorizada contrastada (TC), complementada por ressonância nuclear magnética (RNM) e espectroscopia/perfusão, quando disponíveis.

O diagnóstico definitivo é firmado pelo estudo histopatológico. Nos pacientes candidatos à cirurgia, recomenda-se que o diagnóstico seja realizado pelo procedimento cirúrgico definitivo. Nos pacientes que não são candidatos à cirurgia primária (por condições clínicas ou localização do tumor em áreas críticas), o diagnóstico poderá ser obtido por intermédio de biópsia estereotáxica ou a céu aberto. Preferencialmente, o patologista deve ser informado sobre o quadro clínico do doente e os achados ao exame de neuroimagem. A gradação dos tumores é baseada em aspectos histopatológicos, quais sejam: atipias nucleares, índice mitótico, proliferação endotelial e grau de necrose.

Embora se valorize o diagnóstico histológico nos tumores cerebrais, as lesões de tronco cerebral são uma exceção, dado o potencial de complicações relacionado ao procedimento. Nesse sentido, o diagnóstico se ancora, iminentemente, na RMN, sendo que essa guia a conduta terapêutica. Embora estudos avaliando o diagnóstico de gliomas de tronco tenham mostrado



resultados favoráveis para a biópsia, esta resultou em maior risco de complicações que a RMN. Sendo assim, biópsia estereotáxica pode ser indicada, de acordo com critério clínico, conforme a avaliação dos riscos e benefícios da técnica para o paciente.

De acordo com o número de achados histopatológicos, os gliomas são classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em:

- OMS grau I: lesões não infiltrativas, com baixo potencial proliferativo, sem atipias nucleares, mitoses, proliferação endotelial ou necrose;
- OMS grau II: lesões em geral infiltrativas, com atipias nucleares e baixo índice mitótico, sem proliferação endotelial ou necrose;
- OMS grau III: lesões infiltrativas, com dois critérios presentes, em geral atipias nucleares e alto índice mitótico;
- OMS grau IV: lesões infiltrativas, com três ou quatro critérios presentes.

Os pacientes devem ser avaliados e o plano de tratamento determinado por uma equipe multidisciplinar especializada, incluindo neurocirurgiões, oncologistas, radioterapeuta, patologista e neuroradiologista.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

O 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 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 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.

Não há estudos de qualidade metodológica adequada avaliando o bevacizumabe no tratamento do glioblastoma. Há poucos estudos, de



qualidade metodológica ruim, sem braço comparador, como o estudo de Desjardins.

O estudo de Desjardins et al. 2008, uma série de casos (um braço), estudo de fase II, que teve como objetivo reportar a eficácia e segurança do bevacizumabe + IRI em pacientes com gliomas grau III (astrocitoma anaplásico: 25 (76%); oligodendroglioma anaplásico: 8 (24%)) recorrentes após terapia padrão RT/TMZ se assemelha ao quadro em tela. No total foram 33 participantes (1ª Coorte:9; 2ª Coorte:24). A idade mediana dos pacientes era 43 (22–62), 67% do sexo masculino, KPS 90% em maioria e foram seguidos em mediana por 106 semanas. As sobrevidas livres de doença calculadas foram: AA + AO: 30 semanas (IC 95%: 21- 60 semanas); AO: 50 semanas (IC 95%: 21, não determinado); AA: 28 semanas (95% CI, 17-60 semanas) (AA: astrocitoma anaplásico; AO: oligodendroglioma anaplásico). **O valor de p da resposta do tumor foi 0,09.**

Já o estudo de Raizer et al com sessenta e um pacientes portadores de gliomas de alto grau recorrente (50 com glioblastoma), os quais receberam bevacizumabe na dose de 15mg/Kg a cada três semanas, mostrou que a mediana de sobrevida global dos pacientes foi de cerca de 25, 6 semanas (seis meses), o que não difere da mediana de sobrevida global relatada para a doença nesse estágio sem qualquer intervenção. Os eventos adversos ocorreram em 11 (18%), dois deles tiveram eventos adversos graves: um perfuração intestinal e, outro hemorragia retal.

Não foram encontrados estudos avaliando se o uso do bevacizumabe melhora a qualidade de vida dos pacientes com glioblastoma multiforme recorrente.

Por fim, a medicação não está autorizada pela ANVISA para uso no caso em tela.



4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material

A medicação não está autorizada pela ANVISA para uso no caso em tela.

	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
Medicamento BEVACIZUMABE (Avastin) 25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML	R\$5.586,80	R\$5.586,80	R\$ 6.731,08	R\$ 40.386,48	R\$ 969.275,52
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS:

Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

O financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias



Municipais e Estaduais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. Os hospitais habilitados em Oncologia pelo SUS, sejam ele públicos ou privados, com ou sem fins lucrativos, são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos para tratamento do câncer por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS e são ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código da APAC. Estes medicamentos são padronizados, adquiridos e prescritos pelo próprio hospital e devem seguir os protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes. É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados. Assim caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento em questão em seu estabelecimento, sugere-se ao autor que verifique junto ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado. Entretanto, para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que são fornecidos pelos hospitais credenciados (CACON e UNACON).

6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

Nas Diretrizes Diagnóstico Terapêuticas (DDT) Tumor Cerebral no Adulto de Dezembro/2019, a CONITEC relata que o tratamento sistêmico do glioma de alto grau recorrente pode ser realizado com nitrosureia (carmustina ou temozolomida), inclusive re-exposição a temozolomida em dose protraída (50mg/m²) ou mesmo combinações de bevacizumabe, com quimioterapia (lomustina e irinotecano). Entretanto, isso ainda não levou a mudança na bula da medicação.



7) Conclusões

As evidências disponíveis sobre eficácia e segurança não são suficientes para demonstrar o benefício do uso do bevacizumabe em termos de redução de progressão da doença, nem de melhora da qualidade de vida. No caso em questão, o próprio médico informa que o fim do tratamento é “paliativo”, reduzindo ainda mais sua eficácia relativa. É uma medicação que pode ocasionar eventos adversos graves, possivelmente fatais. A medicação que foi prescrita não tem aprovação da ANVISA para este tipo específico de câncer.

8) Respostas aos Questionamentos

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

Resposta: Não.

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

Resposta: Sim.

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

Resposta: Ver acima.

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

Vide item 5.

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

Resposta: Sim.

f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui eficácia similar daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*

Resposta: Sim.

g) *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*



Ihe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde em detrimento a outros disponibilizados, se for o caso?

Resposta: Não.



9) Referências

1. Avastin® (bevacizumabe) Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula de remédio. 02/12/2020. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp.
2. Ministério da Saúde. CONITEC. Diretrizes Diagnóstico Terapêuticas (DDT) Tumor Cerebral no Adulto. Dezembro/2019.
3. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, Nicholas MK, Chandler JP, Muro K et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5297-305.
4. Desjardins A RD, Herndon JE, Marcello J, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Bailey L, Bigner DD. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(21):7068-73.
5. Chemotherapy for high-grade glioma. The Cochrane database of systematic reviews. 2002(4):Cd003913.
6. Blomgren H. Brain tumors. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1996;35 Suppl 7:16- 21.
7. Gutin PH, Posner JB. Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas-- past, present, and future. *Neurosurgery*. 2000;47(1):1-8.