

NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

16/05/2021

Bevacizumabe (Avastin®) para tratamento de neoplasia de cólon sigmoide (CID-10 C 18.7)

I. ANÁLISE FARMACÊUTICA

1. O medicamento está registrado na ANVISA? () Não (X) Sim

Registro MS nº 1.0100.0637.

2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula?

- Câncer colorretal metastático (CCRm): 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;
- 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;
- Câncer de colo do útero.

Data de publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 02/12/2020.

3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? () Não (X) Sim

4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? (X) Não () Sim, _____

Trata-se de fabricante exclusivo: Avastin® (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS).

5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?

(X) Não () Sim, _____

6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.

() Não (X) Sim, _____

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto
Portaria SAS/MS nº 958, de 26 de setembro de 2014

I. CID 10 contemplados nesta DDT:

- C18 Neoplasia maligna do cólon;
- C18.0 Neoplasia maligna do ceco-válvula ileocecal;
- C18.1 Neoplasia maligna do apêndice (vermiforme);
- C18.2 Neoplasia maligna do cólon ascendente;
- C18.3 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) hepática(o);
- C18.4 Neoplasia maligna do cólon transversal;
- C18.5 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) esplênica(o);
- C18.6 Neoplasia maligna do cólon descendente;
- C18.7 Neoplasia maligna do cólon sigmoide—exclui junção retossigmoide;
- C18.8 Neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva;
- C18.9 Neoplasia maligna do cólon, não especificado.

II. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

- CIRURGIA:

O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado envolve a ressecção cirúrgica por via aberta do tumor primário e linfonodos regionais.

- QUIMIOTERAPIA – para o estágio clínico IV:

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

O uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida. Quando usada, deve ser limitada aos doentes com tumores que apresentem expressão do gene KRAS natural, pois os doentes com tumores expressando KRAS mutado logram piores resultados terapêuticos com o uso deste medicamento.

A conduta geral recomendada neste estágio é a ressecção cirúrgica para lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica. Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática. Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.

- RADIOTERAPIA - A radioterapia não é recomendada rotineiramente no tratamento pós-operatório de doentes com câncer de cólon. Há limitada evidência sugerindo que doentes selecionados poderiam ser beneficiados pela irradiação do leito tumoral em situações clínicas específicas (lesão T4, presença de perfuração ou obstrução intestinal e doença residual pós-operatória).

III. Procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do câncer 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 OU CITORREDUTORA) –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.

7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?

A Política Nacional de Atenção Oncológica - Portaria GM/MS nº 874/2013 determina que os estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando nas modalidades: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

Os medicamentos estão contemplados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC - ONCO (autorização de procedimentos de alta complexidade) e estes procedimentos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento, mas são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas.

CACON e UNACON podem escolher, padronizar, adquirir e fornecer os medicamentos oncológicos registrando conforme o respectivo procedimento.

Já as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) em Oncologia são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica.

O Ministério da Saúde optou por adquirir centralizadamente alguns medicamentos oncológicos, enviando-os às Secretarias de Estado da Saúde para posterior distribuição aos CACON e UNACON. São eles:

1) Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia da Leucemia Mielóide Crônica, da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de crianças e adolescentes e do Tumor do Estroma Gastrointestinal do adulto;

2) Dasatinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL);

3) Nilotinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL;

- 4) Trastuzumabe para a quimioterapia prévia do câncer de mama localmente avançado e câncer de mama inicial;
- 5) Rituximabe, para Linfoma não Hodgkin de grandes células B e linfoma folicular.
- 6) Dactinomicina, para tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, tumor de células germinativas, neoplasia trofoblástica gestacional e sarcoma de Ewing.

8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?

(X) Não () Sim, _____

9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?

Apresentação	PF (ICMS 18%)	PMVG (**) (ICMS 18%)	PMC
AVASTIN (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS) 25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML (*)	R\$ 7.275,78	R\$ 5.674,70	NC
AVASTIN (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS) 25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML (*)	R\$ 1.879,12	R\$ 1.465,61	NC

Listas atualizadas em 11/05/2021.

Nota: PF = preço de fábrica com alíquota de ICMS para o Paraná. PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS para o Paraná. PMC = Preço Máximo ao Consumidor. NC = não consta na lista CMED.

(*) 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, regulamentado pela 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%.

Considerando a prescrição de 04/03/2021, devem ser infundidos 382 mg via endovenosa, a cada 21 dias, até toxicidade ou progressão da doença. Um frasco de 16 mL contém 400 mg e atende a prescrição.

Se considerado o valor do preço fábrica (PF) da lista CMED o custo pode ser de R\$ 7.275,78 a cada 21 dias e, o custo anual (17 aplicações) poderá ser de até R\$ 123.688,26.

10. Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.

No Reino Unido, o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) traz como recomendação em seu guia para o tratamento de câncer colorretal (2020), que o bevacizumabe em combinação com oxaliplatina e fluorouracil mais ácido folínico ou capecitabina, ou em combinação com 5-FU mais ácido folínico - com ou sem irinotecano - não é recomendado para o tratamento de câncer colorretal metastático.

O relatório com avaliação do bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe, utilizado para a construção do guia é de 2012 e o NICE informa que ainda não houve atualização.

Revisão sistemática avaliou a eficácia e segurança de bevacizumabe em combinação com irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorina (FOLFIRI) e, irinotecano, fluorouracil, leucovorina (IFL) para pacientes com câncer colorretal metastático. Neste estudo foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados, com total de 2.165 participantes (1109 no grupo de tratamento, 1056 no grupo de controle). Em comparação com FOLFIRI-panitumumabe/cetuximabe, a adição de bevacizumabe reduziu significativamente a taxa de

resposta completa¹ (RR [IC de 95%] = 0,31 [0,11, 0,89], p = 0,03). Comparado com FOLFIRI e IFL sozinho, a adição de bevacizumabe aumentou significativamente as taxas de resposta parcial². Comparado com IFL sozinho, a adição de bevacizumabe reduziu significativamente o risco de mortalidade de sobrevida livre de progressão da doença³ (RR [IC 95%] = 0,53 [0,42, 0,66], p <0,00001) e sobrevida global⁴ (RR [IC 95%] = 0,70 [0,60, 0,82], p <0,00001), mas aumentou o risco de eventos adversos (RR [IC 95%] = 1,14 [1,06, 1,21], p = 0,0002). Os autores consideraram que a adição do bevacizumabe demonstrou eficácia e segurança aceitável para o tratamento de câncer colorretal metastático (CHEN et al, 2016).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVASTIN®. Bevacizumabe. Solução injetável 25 mg/mL 4 mL e 16 mL. Bula de medicamento. Fabricado por Roche Diagnostics GmbH, Alemanha ou por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça ou por Genentech Inc., Hillsboro, EUA. Importado por: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Rio de Janeiro –RJ. 2020.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 04/05/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. 2014. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf>. Acesso em 04/05/2021.

CHEN K, GONG Y, ZHANG Q, SHEN Y, ZHOU T. Efficacy and safety of addition of bevacizumab to FOLFIRI or irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016 Nov;95(46):e5221. doi: 10.1097/MD.00000000000005221. PMID: 27861344; PMCID: PMC5120901.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer. 2020. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151> > Acesso em: 07/05/2021.

Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica

Declaramos não possuir conflitos de interesse

¹ Resposta Completa: Quando há o desaparecimento total da(s) lesão(ões) previamente existente(s). Sem aparecimento de novas lesões.

² Resposta Parcial: Quando se observa uma redução de, no mínimo, 50% da(s) lesão(ões) previamente existente(s). Sem aparecimento de novas lesões.

³ Sobrevida livre de progressão (Progression-Free Survival [PFS]): É o tempo entre a randomização e a progressão objetiva do tumor ou morte do paciente por qualquer causa.

⁴ Aumento da Sobrevida Global: tempo decorrido entre o diagnóstico e a última avaliação do paciente, transplantado ou não, quer tenha recidivado ou não.

Fonte: ANVISA. *Guia para desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos*. 2015