

**NOTA TÉCNICA 2393**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. Rodrigo Fernando Di Gioia Colosimo

**PROCESSO Nº.:** 50008213320218130522

**CÂMARA/VARA:** Vara Única

**COMARCA:** Porteirinha

**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**REQUERENTE:** SSS

**IDADE:** 60 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** BEVACIZUMABE (400MG/AMPOLA) e BEVACIZUMABE (100MG/ AMPOLA)

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** neoplasia cólon metastática

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção terapêutica substituta à alternativa terapêutica disponível na rede pública - SUS

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG- 41414

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2021.000 2393

**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Auxiliar na tomada de decisão

**III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

O **Bevacizumabe** é um novo agente antineoplásico, pertencente a classe dos inibidores da angiogênese; é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, dirigido contra o VEGF-A – Fator de Crescimento Endotelial A. A ação seletiva do bevacizumabe possibilita a inativação desse fator de crescimento, atenuando a cascata de sinalização celular mediada pelo VEGF-A, e dessa forma impedindo a angiogênese (formação de novos vasos), gerando um menor crescimento tumoral, em virtude da diminuição do aporte sanguíneo, ocasionando diminuição da oxigenação

e do suprimento de outros nutrientes necessários ao crescimento tumoral.

Como agente antineoplásico, as indicações aprovadas do Bevacizumabe no Brasil são:

- Câncer colorretal metastático (CCRm).
- Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente.
- Câncer de células renais metastático e/ ou avançado (mRCC).
- Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário.
- Câncer de colo do útero.

Em 2010 o FDA (*Food and Drug Administration*), agência reguladora americana de medicamentos e alimentos e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendaram a retirada da indicação do Avastin® (bevacizumabe) do tratamento de câncer de mama metastático por considerá-lo não seguro e efetivo para esta indicação (câncer de mama metastático).

Para outra indicação, a ANVISA concedeu autorização, ainda que de uso excepcional do medicamento Avastin® (Bevacizumabe) na rede pública de saúde para tratamento de pessoas que desenvolveram Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI), condição que compromete a visão conforme publicação em Diário Oficial da União em 08 de setembro de 2016.

A toxicidade / reações adversas mais frequentes relacionadas ao uso do Bevacizumabe são: hipertensão arterial, proteinúria, embolia pulmonar, eventos trombo embólicos venosos e arteriais, perfurações gastrointestinais e fístulas, risco de sangramento em qualquer região, leucopenia.

A seleção dos pacientes para indicação do uso do Bevacizumabe também é dependente da avaliação da capacidade funcional do paciente, que pode ser medida pela escala ECOG/Zubrod.

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de primeira linha seja realizada para pacientes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Já a quimioterapia paliativa de segunda linha ou terceira linha para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod. **No caso concreto não foi informada a capacidade funcional do paciente/requerente.**

## **DADOS DE LITERATURA - RESUMOS DE REVISÕES RECENTES (DADOS COPILADOS)**

### **Metastatic Colorectal Cancer. First Line Therapy for Unresectable Disease**

O câncer colorretal (CCR) é uma doença maligna comumente diagnosticada. O prognóstico de pacientes com câncer colorretal metastático (mCRC) irresssecável é sombrio e o tratamento médico é principalmente de natureza paliativa. Embora a quimioterapia continue a ser a espinha dorsal do tratamento, o cenário está mudando com a compreensão de sua heterogeneidade e biologia molecular. A terapia de primeira linha depende de uma combinação de quimioterapia e terapias direcionadas, de acordo com as características clínicas do paciente e o perfil molecular do tumor. ....Bevacizumabe vs. Anti-EGFRs

Foi demonstrado que a adição de bevacizumabe e agentes anti-EGFR à combinação de TCser prejudicial e não deve ser usado neste cenário .

Dados de três ensaios de primeira linha frente a frente avaliando a atividade de anti-EGFR versusbevacizumabe em combinação com dupletos de TC para pacientes do tipo selvagem RAS

foram relatados . Os resultados foram discordantes e, portanto, não conclusivos. Nenhum deles atingiu o pré-especificado ponto final, e PFS foi equivalente em todos os três. No entanto, aumentou o RR e uma tendência para melhor sobrevivência foi observada com anti-EGFR. A localização do tumor primário pode influenciar a seleção do tratamento. Resultados de uma análise conjunta de ensaios com anticorpos anti-EGFR mais CT mostrou um maior benefício em tumores do lado esquerdo, enquanto maior benefício foi observado para cânceres do lado direito quando a TC foi administrada isoladamente ou combinada com bevacizumabe . Em tumores com mutação RAS, o tratamento de primeira linha deve incluir bevacizumabe mais TC, independentemente de site principal.

Recomendação:

Para tumores de tipo selvagem RAS do lado esquerdo, a combinação de CT mais anti-EGFR pode ser considerada eletiva.

### **Bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of individual patients' data from 3 phase III studies**

Introdução: O real impacto da manutenção com bevacizumabe como agente único no câncer colorretal metastático (mCRC) permanece obscuro. SAKK-41/06 e PRODIGE-9 não conseguiram demonstrar a não inferioridade e superioridade de bevacizumabe versus nenhuma manutenção, respectivamente, enquanto AIO-KRK-0207 mostrou a não inferioridade de bevacizumabe de manutenção versus bevacizumabe e fluoropirimidinas por tempo de falha de estratégia.

Métodos: Bancos de dados eletrônicos bibliográficos (PubMed, MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science e Cochrane Central Register of Controlled Trials) foram pesquisados para ensaios clínicos publicados em inglês que randomizaram prospectivamente pacientes com mCRC para receberem manutenção com bevacizumabe ou não após quimioterapia de primeira linha mais bevacizumab. Dados de pacientes individuais (IPD) foram fornecidos pelos investigadores para todos os estudos incluídos. Os desfechos primários foram a sobrevida livre de progressão (PFS) e a sobrevida global (OS), ambos desde o início da indução e manutenção. Análises univariadas e multivariadas para PFS e OS foram realizadas.

Resultados: Três estudos de fase III - PRODIGE-9, AIO-KRK-0207 e SAKK-41/06 - foram incluídos. Considerando os diferentes tempos de randomização, a DPI dos pacientes que não progrediram durante a indução e o início da fase de manutenção entraram na análise. 909 pacientes foram incluídos, 457 (50%) receberam manutenção com bevacizumabe. A mediana de PFS desde o início da indução foi de 9,6 e 8,9 meses no grupo de bevacizumabe versus grupo sem manutenção, respectivamente (HR 0,78; IC de 95%: 0,68-0,89;  $p < 0,0001$ ). A análise de subgrupos para PFS mostrou uma interação significativa de acordo com o status RAS ( $p = 0,048$ ), com um benefício de manutenção limitado a pacientes do tipo selvagem RAS. Nenhuma diferença em termos de OS foi observada.

Conclusões: Apesar da melhora estatisticamente significativa da PFS para a manutenção com bevacizumabe, o benefício absoluto parece limitado. A análise de subgrupo mostra um efeito dife-

rencial da manutenção com bevacizumabe em favor de pacientes do tipo selvagem RAS. Considerando esses resultados, a terapia de manutenção com fluoropirimidina com ou sem bevacizumabe continua sendo a primeira opção. A manutenção de bevacizumabe como agente único pode ser considerada em casos selecionados, como toxicidade cumulativa ou recusa do paciente, em particular para pacientes do tipo selvagem RAS.

## **SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS**

É importante esclarecer, que a **assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica**, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles **são informados como** procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC.

**Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”)**, assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. **Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital.** Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações

tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, **cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.**

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrados pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por 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). **Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento.** Essa

assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

**O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer,** assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere me-

dicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto na página:<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

**A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído e mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança.** A Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004, da ANVISA, é uma dessas regulamentações. O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois inexiste quimioterapia por tempo indefinido ou indeterminado em oncologia, devido toda quimioterapia, de qualquer finalidade, ter intervalos de tempo e duração previamente planejados, seja pelo estabelecido a partir do comportamento biológico do tumor, seja pelo prognóstico do caso.

Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para Nota Técnica nº 2393 / 2021 NATJUS – TJMG Processo nº:50008213320218130522

acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado, pode ser consultada na página: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/..](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/)

#### **IV – CONCLUSÕES:**

De acordo com a literatura consultada concluímos:

- Considerando os elementos apresentados e a literatura técnico científica, não foram identificados elementos técnicos indicativos de imprescindibilidade de uso do medicamento requerido para o caso concreto, considerando a relação de custo efetividade (custo, benefício esperado, toxicidade).
- 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 seu estabelecimento, **sugere-se 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).

- **É importante informar que cabe aos CACONS/UNACONS a elaboração do** protocolo interno de padronização de medicamentos.
- **A prescrição deverá ser encaminhada ao CACON, a prescrição é prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição.** No caso da instituição não ter adotado a incorporação do medicamento tem autonomia para solicitar.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

- Portal do Ministério da Saúde
- Portal CONITEC
- Aparicio J, Esposito F, Serrano S, Falco E, Escudero P, Ruiz-Casado A, Manzano H, Fernandez-Montes A. Metastatic Colorectal Cancer. First Line Therapy for Unresectable Disease. J Clin Med. 2020 Nov 30;9(12):3889. doi: 10.3390/jcm9123889. PMID: 33265959; PMCID: PMC7761096.
- Salvatore L, Bria E, Sperduti I, Hinke A, Hegewisch-Becker S, Aparicio T, Le Malicot K, Boige V, Koeberle D, Baertschi D, Dietrich D, Tortora G, Arnold D. Bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of individual patients' data from 3 phase III studies. Cancer Treat Rev. 2021 Jun;97:102202. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102202. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33838596.

#### **V – DATA: 12/09/2021**

NATJUS - TJMG

