

NOTA TÉCNICA: 8349**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

CÂMARA/VARA: Vara Empresarial, da Fazenda Pública e Autarquias, de Registros Públicos e de Acidentes do Trabalho

COMARCA: Betim

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

IDADE: 62 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C189

PEDIDO DA AÇÃO: Bevacizumabe

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Neoplasia maligna do cólon

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG: 26134

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

- O tratamento efetivo para o paciente seria o uso do medicamento pleiteado?
- Pelo diagnóstico apresentado, é necessário o uso do medicamento?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

O câncer de cólon e reto abrange os tumores malignos de todos os segmentos do intestino grosso, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde, a neoplasia maligna mais comum do tubo digestivo; homens e mulheres são igualmente afetados. É uma doença tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. O prognóstico está intimamente relacionado com o estadiamento da doença.

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença - classificação TNM, capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas, preferência do doente e protocolos terapêuticos institucionais. As opções terapêuticas são cirurgia, quimioterapia ou

radioterapia, em associação ou não, e tem como finalidade favorecer tanto a sobrevida quanto a qualidade de vida do doente. Quando o câncer de cólon é localizado, o tratamento convencional inclui a ressecção cirúrgica do tumor e dos linfonodos regionais. Para o tumor de cólon avançado, estágio IV ou recidivado, propõe-se: ressecção cirúrgica (lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou hepática ressecável), como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica, radioterapia paliativa, quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.

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

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de primeira linha seja realizada para doentes 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.

A quimioterapia adjuvante está indicada para doentes com câncer colorretal no estágio III e, excepcionalmente, no estágio II, a critério médico. **Paciente/requerente possui estadiamento cT3N1M1 (corresponde estágio IV)**

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).

Quando utilizado em combinação para o tratamento do câncer colorretal metastático, que é o caso do paciente/requerente, o medicamento é administrado em combinação com quimioterapia a base de fluoropirimidina.

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.

O papel da quimioterapia adjuvante contendo bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento do câncer de cólon ainda não está definido, considerando que o medicamento é uma terapia adjuvante, que não exclui as terapias convencionais e que seu efeito pode diferir de acordo com a quimioterapia padrão utilizada.

O benefício de adicionar Bevacizumabe à primeira e segunda linhas de quimioterapia em pacientes com câncer colorretal, tem que ser rigorosamente avaliado, considerando o custo e a toxicidade relacionada com o tratamento.

Há dados na literatura que não sugerem benefício de adicionar bevacizumabe à FOLFOX-4 em terapia de primeira linha.

A agência de atenção à saúde do Reino Unido, o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), avaliou o uso do Bevacizumabe em 2007 e 2010 para primeira de tratamento e em 2012 para segunda linha de tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático (quadro do paciente/requerente), e **não recomendou** o uso do bevacizumabe combinado com FOLFOX (conforme foi prescrito no caso concreto) ou XELOX no tratamento de pacientes com câncer colorretal avançado e também não recomendaram o uso do bevacizumabe no tratamento de pacientes com câncer colorretal que falharam a uma linha de tratamento.

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 medicamentos,

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 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 <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/> na página:

<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>.

REVISÃO DE LITERATURA

Clinical Trial Data Review of the Combination FTD/TPI + Bevacizumab in the Treatment Landscape of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer

Os tratamentos de primeira e segunda linha recomendados para câncer colorretal metastático irresssecável (CCRm) incluem quimioterapia à base de fluorouracila, terapia anti-fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e terapias direcionadas ao receptor do fator de crescimento epidérmico. Na terceira linha, o estudo SUNLIGHT demonstrou que trifluridina/tipiracila + bevacizumabe (FTD/TPI + BEV) proporcionou benefícios significativos de sobrevida e, como tal, é agora um regime de terceira linha recomendado em pacientes com CCRm refratário, independentemente do status mutacional RAS e do tratamento anti-VEGF prévio. Alguns pacientes não são candidatos à quimioterapia combinada intensiva como terapia de primeira linha devido à idade, baixa carga tumoral, status de desempenho e/ou comorbidades. Capecitabina (CAP) + BEV é recomendada nesses pacientes. No estudo SOLSTICE, FTD/TPI + BEV como regime de primeira linha em pacientes não elegíveis para terapia intensiva não foi superior a CAP + BEV em termos de sobrevida livre de progressão (SLP). No entanto, no estudo SOLSTICE, a combinação FTD/TPI + BEV resultou em PFS, sobrevida global e manutenção da qualidade de vida semelhantes às da combinação CAP + BEV, com um perfil de segurança diferente. A combinação FTD/TPI + BEV oferece uma possível alternativa de primeira

linha em pacientes para os quais a combinação CAP + BEV é um tratamento inadequado. Esta revisão narrativa explora e resume os dados de ensaios clínicos sobre FTD/TPI + BEV.

Third-line treatment and beyond in metastatic colorectal cancer: What do we have and what can we expect?

O câncer colorretal continua sendo o terceiro câncer mais comum no mundo e a segunda causa de morte relacionada ao câncer. Os avanços no tratamento e a medicina oncológica de precisão para esses tumores têm sido estagnados em comparação com aqueles para outros tumores comuns, como câncer de pulmão e mama. No entanto, a recente publicação dos resultados do estudo SUNLIGHT com a combinação trifluridina/tipiracil (TAS-102)-bevacizumabe e a irrupção de novos alvos moleculares com tratamentos guiados abriram novas possibilidades no tratamento do câncer colorretal metastático de terceira linha. Reexposição anti-EGFR, terapias direcionadas anti-HER2 ou os resultados promissores da Quimioterapia com Aerosol Intraperitoneal Pressurizado (PIPAC) são algumas das opções disponíveis que podem modificar o que é presumivelmente o tratamento colorretal de terceira linha. Aqui, apresentamos as evidências das diferentes opções de tratamento no câncer colorretal de terceira linha e além, bem como as possibilidades de sequenciá-las.

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ Os estudos disponíveis mostram que o Bevacizumabe (agente antineoplásico - anticorpo monoclonal humanizado recombinante) é uma nova terapia adjuvante que não exclui as terapias convencionais e seu efeito pode diferir de acordo com a quimioterapia padrão utilizada.
- ✓ O ganho absoluto de sobrevida global é pequeno e dependente de vários fatores, tais como: terapia padrão utilizada, idade e capacidade funcional do paciente.

- ✓ Não foram identificados estudos que tenham avaliado a qualidade de vida dos pacientes durante o pequeno período adicional de sobrevida.
- ✓ O papel da quimioterapia adjuvante contendo bevacizumabe no tratamento do câncer de cólon ainda não está definido, sendo imprescindível considerar a relação de custo efetividade, evitando gastos inúteis e a possibilidade de alta toxicidade para os pacientes.
- ✓ No entanto, a recente publicação dos resultados do estudo SUNLIGHT com a combinação trifluridina/tipiracil (TAS-102)-bevacizumabe e novos alvos moleculares com tratamentos guiados abriram novas possibilidades no tratamento do câncer colorretal metastático de terceira linha
- ✓ Os dados ainda não são conclusivos e não existem fortes evidências
- ✓ 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.

V – REFERÊNCIAS:

- 1) Portaria SAS/MS nº 958, de 26 de setembro de 2014, Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto.
- 2) The addition of bevacizumab to chemotherapy of metastatic colorectal cancer prolongs both progression-free survival as well as overall survival in first- and second line therapy.
- 3) Nota Técnica nº 962/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS
- 4) Parecer Técnico nº 02/2017, Bevacizumabe no tratamento do câncer colorretal metastático.
- 5) Resposta Técnica nº 2017.000613, NATJUS – TJMG.
- 6) André T, Van Cutsem E, Taieb J, Fakih M, Prager GW, Ciardiello F, Falcone A, Saunders M, Amellal N, Roby L, Tabernero J, Pfeiffer P. Clinical Trial Data Review of the Combination FTD/TPI+Bevacizumab in the Treatment Landscape of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2024 Oct;25(10):1312-1322. doi: 10.1007/s11864-024-01261-w. Epub 2024 Sep 26. PMID: 39325367; PMCID: PMC11485186.
- 7) Ayala-de Miguel C, Jiménez-Castro J, Sánchez-Vegas A, Díaz-López S, Chaves-Conde M. Third-line treatment and beyond in metastatic colorectal cancer: What do we have and what can we expect? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024 Oct;202:104454. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104454. Epub 2024 Jul 21. PMID: 39043356.

VI – DATA: 25/08/2025

NATJUS – TJMG