



Medicamento	X
Material	

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 170

Solicitante: Juíza Joriza Magalhães Pinheiro da 9^a. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0159314-10.2018.8.06.0001

Data: segunda-feira, 5 de novembro de 2018.

SUMÁRIO

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

NOTA TÉCNICA

1) **Tema:** Uso do Paclitaxel e do Bevacizumabe (**Avastin**[®]) no tratamento de neoplasia maligna metastática de ovário refratário ao uso de platina.

2) Considerações sobre o caso em questão.

A paciente do caso em questão é portadora de neoplasia de maligna de ovário (CID 56.9) metastática e refratária ao tratamento com carboplatina e paclitaxel, tendo manifestado recidiva da doença conforme comprovado por aumento dos níveis de CA-125 e por exames de imagem (recidiva hepática e linfonodal).

O médico assistente indica tratamento para a doença refratária com esquema a base de bevacizumabe + paclitaxel. Segundo a parte autora, este esquema traria benefícios clínicos relevantes, mas não seria fornecido pelo SUS em virtude do seu elevado custo.

Bem, conforme consta no processo, a paciente já teria feito uso do paclitaxel. Assim sendo, esta seria uma medicação fornecida pelo SUS através de APAC. A questão estaria, portanto, restrita ao fornecimento - ou não - do bevacizumabe para este caso específico.

3) Eficácia do medicamento e evidências científicas

O bevacizumabe (**Avastin**[®]) é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe seletivamente a proteína Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF), impedindo que a mesma se ligue ao receptor de VEGF. A função dessa proteína é estimular a angiogênese e regular a permeabilidade vascular, participando, assim, da homeostasia fisiológica. No entanto, em condições patológicas, a permeabilidade endotelial é uma importante etapa para o crescimento, a propagação e a metástase do tumor, pois permite o extravasamento das células plasmáticas para o espaço extracelular, as quais criam um microambiente de fibrina, facilitando a formação de novos vasos.

A eficácia do bevacizumabe é questionável como **tratamento de primeira linha** para a doença em questão.¹ Neste caso específico, entretanto, o bevacizumabe **não está sendo recomendado como terapia de primeira linha**, mas como uma droga a ser adicionada à quimioterapia para um caso específico de câncer de ovário resistente a platina (ou seja, como terapia de segunda linha). Neste contexto, o estudo AURELIA – citado pelo médico assistente da parte – demonstrou que a adição do bevacizumabe à quimioterapia para câncer de ovário resistente à platina melhorou a taxa de resposta (de 12,6% para 30,9%, $p = 0,001$) e o tempo livre de progressão da doença (de 3,4 para 6,7 meses, $p < 0,001$) quando comparado à quimioterapia isoladamente, não aumentando, entretanto, o tempo de sobrevida global (13,3 versus 16,6 meses, $p < 0,174$).^{2,3,4}

No estudo AURELIA, 361 mulheres com câncer resistente à platina foram randomizadas para receber quimioterapia isolada ou com bevacizumabe. Das 182 pacientes randomizadas para quimioterapia isolada, 72 (40%) receberam bevacizumabe somente após progressão da doença e 110 (60%) nunca receberam bevacizumabe.^{2,4}

O uso do bevacizumabe após a progressão da doença pode ter confundido os resultados de sobrevida global do estudo AURELIA, fazendo com que a diferença entre grupos fosse menor e, portanto, não significativa.⁴ Nas análises exploratórias de subgrupos, o uso do bevacizumabe com quimioterapia ou após a progressão em quimioterapia isolada melhorou a sobrevida global em relação àqueles que não receberam o bevacizumabe. A combinação da quimioterapia na primeira ocorrência de resistência à platina ampliou a possibilidade de os pacientes receberem tratamento ativo nos casos de câncer de ovário resistente à platina.³

Em síntese, o emprego do bevacizumabe parece, de fato, trazer algum benefício clínico (talvez até mesmo do aumento do tempo de sobrevida), ainda que modesto, para os pacientes com neoplasia de ovário metastática refratária ao tratamento com platina.

4) Sobre o registro pela ANVISA.

Sim. Este fármaco já foi registrado pela ANVISA para uso no Brasil.

Segundo as recomendações de bula:

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 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.

5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.

Não há protocolo específico para a incorporação deste medicamento pelo SUS para o tratamento de neoplasia maligna metastática de ovário refratário ao uso de platina em análise na CONITEC.

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

Não existe uma diretriz clínica do Ministério da Saúde para o tratamento da neoplasia maligna metastática de ovário refratária ao uso de platina.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

Este fármaco não é disponibilizado pelo SUS, não sendo também contemplado por APAC em decorrência do seu custo elevado. Não há substituto genérico para este fármaco. O SUS disponibiliza, entretanto, outros quimioterápicos convencionais para o tratamento da neoplasia maligna metastática de ovário refratário ao uso de platina.

8) Custo do tratamento

A estimativa de custo da terapia é imprecisa com base nos dados apresentados no processo, visto que não dispomos nem do peso e nem da altura da paciente. As doses prescritas pelo médico assistente são:

- Paclitaxel 80mg/m² por semana (contínuo).
- Bevacizumabe (**Avastin**[®]) n 10 mg/kg a cada 2 semanas (contínuo).

O paclitaxel é fornecido pelo SUS através de APAC, tendo a paciente inclusive já recebido a droga no início da terapia (na fase inicial de quimioterapia neoadjuvante). Este, portanto, não parece ser um problema no caso em questão.

Já o custo do frasco-ampola de 100 mg (4ml) do bevacizumabe está especificado no processo como sendo da ordem de R\$ 1.682,00. Se considerarmos um ser humano de 70kg, o custo da dose seria da ordem de 4 x R\$ 1.682,00 = R\$ 6.728,00 a cada duas semanas.

9) Conclusões

- A paciente do caso em questão possui uma doença avançada e de prognóstico reservado.

- Trata-se de um caso de neoplasia de ovário avançada e resistente à terapia com platina.

- Nesses casos, a adição do bevacizumabe (**Avastin**[®]) à quimioterapia convencional melhorou a taxa de resposta do tratamento (de 12,6% para 30,9%, $p = 0,001$) e o tempo livre de progressão da doença (de 3,4 para 6,7 meses, $p < 0,001$) quando comparado à quimioterapia isoladamente, não aumentando significativamente, entretanto, o tempo de sobrevida global do paciente (13,3 versus 16,6 meses, $p < 0,174$).

- O não aumento do tempo de sobrevida global, entretanto, pode se dever à metodologia empregada no estudo AURELIA, onde o uso do bevacizumabe pós-progressão da doença (que se deu em 40% dos casos) pode ter confundido os resultados de sobrevida global do estudo, fazendo com que a diferença entre grupos fosse menor que a esperada e, portanto, não significativa.

- Ou seja, é incerto, com base nesse estudo e nas evidências atuais, se o uso do bevacizumabe, nesse contexto, aumentaria ou não o tempo de sobrevida global da paciente.

- Em resumo, apesar do benefício potencial da utilização do bevacizumabe (**Avastin**[®]), os ganhos clínicos e de qualidade de vida esperados pelo seu emprego parecem modestos frente ao elevado custo da terapia proposta.

- O SUS disponibiliza outras alternativas à base de tratamento quimioterápico para o caso em questão.

- Quanto ao paclitaxel, este é um fármaco fornecido pelo SUS através de APAC, tendo a paciente inclusive já recebido a droga no início da terapia (na fase inicial de quimioterapia neoadjuvante). Este, portanto, não parece ser um problema no caso em questão.

10) Referências

1 - Nota Técnica número 47/2016 do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde de Minas Gerais.

<https://bd.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/8161/1/NT%2047%20-%202016%20NATS%20HC%20UFMG%20Bevacizumabe%20para%20cancer%20de%20ovário.pdf>

2 - Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. [J Clin Oncol](#). 2014 May 1;32(13):1302-8. doi: 10.1200/JCO.2013.51.4489. Epub 2014 Mar 17.

3 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00976911>.

4 - <https://www.onconews.com.br/site/noticias/noticias/ultimas/2788-aurelia-antiangiogênico-mostra-sobrevida-global-no-câncer-de-ovário.html>